



NALOXEGOL PARA EL ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES*

María Luisa Martínez García
Directora del CIM del COF Álava

El abordaje del dolor se realiza con diferentes analgésicos, en función de su severidad, siguiendo la llamada escalera de la OMS. Cuando el dolor es intenso y no se consigue aliviar con los analgésicos del primer escalón (AINE, paracetamol), se requiere el empleo de analgésicos opioides débiles (codeína, dihidrocodeína, tramadol), y si no es suficiente, se recurre a los potentes del tercer escalón (fentanilo, morfina, oxicodona, metadona)¹.

La acción de estos fármacos va ligada a la estimulación de diferentes receptores opioides. Los más conocidos se denominan μ (mu), κ (Kappa) y δ (delta), y están distribuidos en el sistema nervioso central, periférico y entérico. Todos ellos son mediadores de la analgesia; sin embargo, la activación de los receptores μ produce diversos efectos adversos típicos: náuseas, vómitos, retención urinaria, estreñimiento y depresión respiratoria, principalmente².

El estreñimiento se debe a la estimulación de los receptores μ presentes en el intestino. Se manifiesta como una frecuencia baja de defecaciones espontáneas (inferior a 3 por semana), la emisión difícil y con esfuerzo de heces duras y/o la sensación de evacua-

ción incompleta^{3,4}. Constituye el efecto adverso más común y afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes tratados con opioides. Por ello, además de adoptar medidas dietéticas (aporte de fibra e hidratación suficiente), las guías de práctica clínica recomiendan pautar laxantes a la vez que se inicia el tratamiento^{1,5}.

Habitualmente se suelen emplear laxantes osmóticos por vía oral, como lactulosa o macrogol, ajustando la dosis para intentar conseguir una deposición diaria. Se pueden añadir emolientes como el aceite mineral, cuyo efecto lubricante facilita la emisión fecal. De ser necesario, se emplean laxantes estimulantes de rescate (sen, bisacodilo), preparados por vía rectal (supositorios, enemas) y en algunos casos se debe recurrir incluso a la extracción manual^{1,6}.

Los pacientes afectados por el estreñimiento inducido por opioides no siempre responden bien a los laxantes tradicionales. Por ello en los últimos años ha surgido el interés por nuevas opciones terapéuticas, como el empleo de fármacos para antagonizar exclusivamente los receptores μ intestinales, responsables de este efecto adverso⁵.

En esta línea, se han comercializado hasta ahora dos fármacos: metilnaltrexona (Relistor®), de administración subcutánea, que apareció en 2011 y naloxegol (Moventig®), por vía oral, que ha salido al mercado en enero de 2017.

NALOXEGOL⁵⁻⁷

Naloxegol es un derivado PEGilado del antagonista opioide naloxona. La PEGilación reduce su permeabilidad a través de la barrera hematocefálica, por lo que su penetración en el SNC es mínima. Por este motivo, su acción antagonista se ejerce a nivel periférico, particularmente sobre los receptores mu presentes en el intestino, lo que permite revertir el estreñimiento causado por los opioides, sin afectar a su acción analgésica.

PARA QUIÉN ES EL MEDICAMENTO⁷

Naloxegol está indicado para tratar el estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a los laxantes.

EFICACIA^{6,7}

Se han llevado a cabo dos ensayos de asignación aleatoria y a doble ciego con dosis de 12,5 y 25 mg de naloxegol frente a placebo, que incluyeron 1325 sujetos con estreñimiento inducido por analgésicos opioides, para el tratamiento de dolor no oncológico. En estos estudios se ha constatado mayor eficacia para la dosis de 25 mg, considerando el incremento de al menos 1 deposición más por semana, respecto a la situación anterior.

Más de la mitad de los sujetos participantes (720) presentaban previamente una respuesta inadecuada a los laxantes. En este subgrupo se observó que la tasa de respondedores al tratamiento con naloxegol era significativamente mayor con la dosis de 25 mg.

El tiempo transcurrido entre el inicio de la terapia y la primera defecación espontánea fue más corto en los grupos de tratamiento (\approx 6-12 h) que en el de placebo (\approx 36 h).

CÓMO SE DEBE ADMINISTRAR⁷

La dosis recomendada es de 25 mg, administrada por vía oral, una vez al día, preferentemente por la mañana para evitar posibles deposiciones nocturnas. En

pacientes con insuficiencia renal se debe comenzar con 12,5 mg/día, que pueden aumentarse posteriormente hasta los 25 mg, si se tolera bien el tratamiento. No se requieren ajustes de dosis en ancianos, ni en presencia de insuficiencia hepática moderada. Si esta es grave, no se recomienda el empleo de naloxegol.

Se debe tomar con el estómago vacío, 30 minutos antes o 2 horas después del desayuno. Si el paciente presenta dificultades para la deglución, el comprimido se puede machacar y mezclar con medio vaso de agua, o administrar por sonda nasogástrica.

CON QUÉ MEDICAMENTOS PUEDE INTERACCIONAR⁷

Naloxegol se metaboliza a través del citocromo CYP3A4; los inhibidores potentes de este citocromo interfieren con el metabolismo del fármaco, lo que puede dar lugar a un aumento de sus niveles plasmáticos. Por ello, debe evitarse la administración conjunta de naloxegol con **ketoconazol, itraconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir, saquinavir, indinavir**, así como con **zum de pomelo** ingerido en grandes cantidades.

Su asociación con inhibidores moderados del CYP3A4, como **diltiazem o verapamilo** puede requerir una reducción en la dosis de este opioide.

Los inductores potentes de CYP3A4 como **rifampicina, Hierba de San Juan o carbamazepina** aumentan la metabolización de naloxegol, por lo que se debe evitar su uso concomitante.

Al iniciar el tratamiento se recomienda suspender la administración de otros laxantes, hasta determinar la respuesta al tratamiento.

QUÉ EFECTOS ADVERSOS PUEDEN PRESENTARSE^{6,7}

Los más frecuentes se deben a la propia acción farmacológica y consisten en diarrea y dolor abdominal, que afectan a más del 10% de los pacientes.

También se presentan frecuentemente (1% - 10%) otras molestias gastrointestinales: meteorismo, náuseas y vómitos, así como cefaleas, nasofaringitis e hiperhidrosis.

Con menor frecuencia (0,1% - 1%) se han observado al inicio del tratamiento síntomas similares al síndrome de abstinencia a opioides, de intensidad leve o moderada.

Asimismo, en los ensayos clínicos se ha comunicado neumonía con una incidencia inferior al 1%.

QUÉ PRECAUCIONES DEBEN ADOPTARSE⁷

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal, por lo que no se recomienda su empleo en pacientes afectados por enfermedad de Crohn, diverticulitis, úlcera péptica, neoplasias o metástasis que puedan infiltrar el tubo digestivo o el peritoneo, como el cáncer de ovario.

Aunque en condiciones normales naloxegol prácticamente no penetra la barrera hematocefálica, algunas patologías producen alteraciones en la misma, lo que podría conllevar la entrada del fármaco en el SNC, comprometiendo la eficacia analgésica del tratamiento opioide. Por ello se recomienda precaución en afecciones como neoplasias o metástasis cerebrales, enfermedad de Alzheimer avanzada, etc.

Se ha observado que los pacientes tratados con metadona para el dolor son más susceptibles a la aparición de efectos adversos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal). Asimismo, en algunos casos se han presentado síntomas sugestivos de abstinencia a opioides. Por ello se recomienda especial precaución al asociar estos medicamentos.

EN QUÉ CASOS ESTÁ CONTRAINDICADO⁷

- Alergia a los excipientes, al principio activo o a otros antagonistas opioides.
- La presencia de tumores en el aparato digestivo o peritoneo, o que puedan infiltrar a este nivel, como

el cáncer de ovario avanzado.

- Obstrucción intestinal.
- Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4.

PRESENTACIONES Y CONDICIONES DE FINANCIACIÓN

Nombre comercial y presentaciones:

Moventig® 12,5 mg 30 comprimidos, CN: 705258

Moventig® 25 mg 30 comprimidos, CN: 705260

Sujeto a prescripción médica.

Financiable con visado de inspección.

CONCLUSIONES

- El estreñimiento es el efecto adverso más común asociado al tratamiento con analgésicos opioides y afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes.
- Con frecuencia este problema es refractario al uso de laxantes tradicionales.
- Naloxegol puede constituir una alternativa para tratar el estreñimiento inducido por opioides, en pacientes no respondedores a otros laxantes.
- Serían necesarios más estudios, fundamentalmente en pacientes oncológicos, que permitan establecer su lugar en la terapéutica.

* Publicado en Sendagaiak 2017; 30 (1); 1-3. Se reproduce con permiso del editor.

Bibliografía

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08. Accesible en URL: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_428_Paliativos_Osteba_compl.pdf
2. Fármacos opioides. En: Florez J. Fármacos y Dolor. Madrid: Fundación Instituto Ursa del Dolor; 2004. p. 3-8. Accesible en URL: <http://clinicalevidence.pbworks.com/f/Farmacosydolor.pdf>
3. Moventig® Prospecto.
4. Estreñimiento, PAM, 2013; 37(368): 1086-99.
5. Estreñimiento y laxantes. Actualización. Infac, 2015; 23(10): 67-73.
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de naloxegol (Moventig®). Publicación: 27 de octubre de 2016. Disponible en : <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-naloxegol-Moventig-estreñimiento.pdf>
7. Moventig® Ficha técnica.