



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	METILNALTREXONA
Nombre comercial y 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 €
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Fecha de evaluación	Febrero 2009
Fecha de comercialización	Julio 2009
Procedimiento de autorización	Centralizado

INDICACIONES APROBADAS¹

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.

CONTRAINDICACIONES¹

Obstrucción intestinal mecánica o abdomen agudo quirúrgico.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Los opioides disminuyen la motilidad intestinal y aumentan el tiempo de tránsito intestinal. Como amina cuaternaria, la capacidad de la metilnaltrexona para atravesar la barrera hematoencefálica es reducida. Esto permite que la metilnaltrexona actúe como antagonista de los receptores opioides mu-periféricos, en tejidos como el tracto gastrointestinal, sin alterar el efecto analgésico de los opioides en el sistema nervioso central.

FARMACOCINÉTICA¹

Se absorbe rápidamente, observándose su concentración máxima aproximadamente 0,5 horas después de su administración subcutánea. La biodisponibilidad absoluta de una dosis por vía subcutánea es del 82%. Se une mínimamente a las proteínas plasmáticas. La metilnaltrexona se metaboliza de forma moderada y se elimina principalmente de forma inalterada. Aproximadamente el 50% de la dosis se excreta en la orina y algo menos en las heces. La semivida de eliminación es de aproximadamente 8 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Se administra por vía subcutánea añadido al tratamiento laxante habitual.

Las tres zonas del cuerpo recomendadas para administrar la inyección de metilnaltrexona son los muslos, el abdomen y la parte superior de los brazos.

La dosis recomendada es de 8 mg (0,4 ml) para los pacientes que pesen entre 38 y 61 kg ó 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 pueden administrar dos dosis consecutivas, separadas por un intervalo de 24 horas.

Puede inyectarse con independencia de las comidas.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁴

La eficacia de la metilnaltrexona (MNTX) en el tratamiento de estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedad avanzada (en los ensayos se definió como enfermedad avanzada a los pacientes que estaban en fase terminal, un alto porcentaje de ellos con cáncer incurable) y en cuidados paliativos, 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 MNTX y el porcentaje de pacientes con deposición en las siguientes 4 horas tras dos o más de las 4 primeras dosis.

En el primer estudio³ se comparó MNTX 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. MNTX mejoró significativamente el porcentaje de pacientes con deposición a las cuatro horas de la primera dosis comparado frente a placebo (MNTX: 48%, placebo: 15%; NNT: 3). La mitad de los pacientes que respondieron lo hicieron durante los primeros 30 minutos. El porcentaje de pacientes con deposición a las cuatro horas tras la administración de dos o más de las primeras cuatro dosis también fue significativo (MNTX: 52%, placebo: 8%). El estudio se continuó hasta 3 meses con una fase abierta en la que MNTX se utilizó a demanda con un intervalo de dosificación no inferior a 24 horas. En esta fase el 45 al 58% de los pacientes lograron una deposición eficaz.

En el segundo ensayo⁴ se compara una única dosis de MNTX 0,15 mg/kg (n=47) o MNTX 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 MNTX fue mayor que la observada con placebo (MNTX 0,15 mg/kg: 61,7%; MNTX 0,30 mg/kg: 58,2% vs placebo: 13,5%, p<0,0001 en ambos casos). 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 ensayos de evaluación de MNTX han investigado el uso de este fármaco más como medicación de rescate que como tratamiento laxante habitual. Los estudios de MNTX 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 repetido de MNTX continuará siendo eficaz, afectará la analgesia o causará efectos adversos desconocidos.

Resumen: eficaz a corto plazo (NNT=3), desconocido en plazo superior a dos semanas; sólo aplicable a pacientes terminales con estreñimiento por opioides.

SEGURIDAD²

Los datos de seguridad de MNTX 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% vs 9,8% placebo), flatulencia (13,3% vs 5,7%), náuseas (11,5% vs 4,9%), mareos (7,3% vs 2,4%) y diarrea (5,5% vs 2,4%) para MNTX y placebo respectivamente.

La incidencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos de tratamiento activo (MNTX 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. Debido a que la esperanza de vida de los pacientes estaba entre 1-6 meses, el porcentaje de abandonos en los ensayos fue alto, siendo la causa más frecuente la muerte a consecuencia de la progresión de la enfermedad.

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 a días alternos. Recuérdese que en los ensayos se definió la enfermedad avanzada a los pacientes que estaban en fase terminal.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha concluido que el riesgo asociado al uso de MNTX es moderado. Sin embargo la población en la que se basan los datos de seguridad hasta ahora es muy escasa. Se han identificado riesgos potenciales como: uso fuera de indicación (en tratamiento con opioides para dolores crónicos distintos a dolor terminal), uso junto con sustancias de abuso para evitar efectos adversos de opioides y, por último, el riesgo de una administración errónea del medicamento (utilizar una vía parenteral distinta a la subcutánea).

Alvimopan, otro antagonista oral de receptores mu-opioides, se ha comercializado en EE.UU. para el tratamiento del íleo paralítico tras cirugía intestinal, con ciertas medidas de seguridad (uso hospitalario, uso sólo a corto plazo). Se observaron más casos de IAM en un estudio a 12 meses en pacientes con opioides por dolor crónico, aunque se desconoce si hay relación causal (<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01838.html>).

Resumen: sólo hay datos de seguridad hasta 3 meses. En pacientes con una esperanza de vida de 1 a 6 meses parece seguro. Se desconoce su seguridad con administración más frecuente que cada 48 horas durante dos semanas.

Advertencias y precauciones¹

- En los ensayos clínicos no se ha estudiado el tratamiento con MNTX 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.
- No se ha estudiado su uso en pacientes con colostomía, catéter peritoneal, enfermedad diverticular activa o impactación fecal. Por lo tanto, sólo se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Insuficiencia renal grave** (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min): la dosis debe reducirse. 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 severa** (Clase C de Child-Pugh): no se dispone de datos, por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes.
- **Capacidad de conducir maquinaria:** puede producir mareos, lo que podría afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.
- **Pacientes pediátricos:** no se dispone de experiencia en menores de 18 años, por lo que no se debe utilizar en población pediátrica.
- **Pacientes de edad avanzada:** no se recomienda realizar ajuste de dosis en función de la edad del paciente.

Interacciones¹

Por el momento, no se conocen interacciones significativas de metilnaltrexona.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador:

Laxantes de rescate (inconveniencia, ineficacia en una proporción de pacientes). No hay ensayos comparativos.

Eficacia: respecto a placebo, eficaz a corto plazo (NNT=3), desconocido en plazo superior a dos semanas; sólo aplicable a pacientes terminales con estreñimiento por opioides.

Seguridad: sólo hay datos de seguridad hasta 3 meses. En pacientes con una esperanza de vida de 1 a 6 meses no parece un factor decisivo/limitante. Se desconoce seguridad con administración más frecuente que c/48h.

Pauta/conveniencia: este medicamento ofrece una alternativa a la incomodidad del enema y a la indignidad de la extracción manual.

Coste comparativo

	coste /dosis (€)
Supositorio bisacodilo 10 mg	0,33
Supositorio glicerina	0,47
Microenema	1,03
Enema glicerina	1,67
Enema fosfatos	7,28
Metilnaltrexona s.c. (Relistor)	44,49

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El estreñimiento es el efecto adverso más frecuente producido por los opioides, molesta al paciente y puede ser causa limitante de la dosis de opioides y del control del dolor. Los laxantes convencionales pueden ser eficaces. 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 MNTX 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 MNTX durante más de 3 meses.

CONCLUSIÓN

La metilnaltrexona (MNTX) es un antagonista opioide autorizado para el 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.

Eficacia: en un estudio en el que se administró la MNTX a días alternos durante dos semanas, ésta fue eficaz en las siguientes 4 horas tras su administración en el 48% de los pacientes (15% con placebo). De éstos, aproximadamente la mitad respondió en 30 minutos. El NNT fue igual a 3, por tanto habría que tratar a 3 pacientes para que uno respondiera. En otro estudio no publicado, con dosis única, la MNTX añadida a los laxantes habituales logró deposiciones en las siguientes 4 horas tras su administración en dosis única en aproximadamente el 60% de los pacientes (14% con placebo).

Seguridad: los efectos adversos más frecuentes observados con MNTX son dolor abdominal (29%), flatulencia (13%), náuseas (12%), mareos (7%) y diarrea (6%).

El número de pacientes tratados con MNTX en los estudios es muy limitado y no se ha estudiado su uso durante más de 3 meses. Los pacientes tenían una esperanza de vida entre 1 y 6 meses. Se desconoce si el uso repetido de MNTX continuará siendo eficaz, afectará la analgesia o causará efectos adversos desconocidos.

MNTX es una alternativa a los laxantes de rescate para el estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedad terminal en tratamiento paliativo cuando la respuesta a los laxantes habituales no es suficiente.

CALIFICACIÓN: APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amara. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de RELISTOR® laboratorio Wyeth Europa Ltd
2. The European Medicines Agency. Assessment report for Relistor® Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/relistor/H-870-en6.pdf> (Accedido el 20/11/2008).
3. Thomas J, Karver S, Cooney GL, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. N Engl J Med. 2008;358:2332-43.
4. 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.
5. Guía de cuidados paliativos SECPAL 2008. Disponible en: <http://www.secpal.com/guiacp/>. (Accedido el 20/11/2008).

Otras lecturas de interés

- Regional Drug and Therapeutics Centre. New drug evaluation. Methylnaltrexone n°93. October 2008. Disponible en: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_93_methylnaltrexone.pdf. (Accedido 20/11/2008).
- London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document. Methylnaltrexone (Relistor®). Disponible en: www.nelm.nhs.uk/en/. (Accedido el 20/11/2008).
- Methylnaltrexone (Relistor) for Opioid Induced Constipation. The Medical Letter. 2008;50(1292):634.
- Foss J. How safe and effective is methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in advanced illness?. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2009;6(1):12-3"

Anexo 1. Tabla de Síntesis de la evidencia

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>Thomas J, et al. N Engl J Med. 2008;358(22):2332-2343. (Ref 3)</p> <p>Financiado por Progenics y Wyeth</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Duración: <u>2 semanas</u></p> <p>Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad de metilnaltrexona (MNTX) subcutánea en el alivio del estreñimiento producido por opioides en pacientes con enfermedad avanzada</p>	<p>N= 133 pacientes.</p> <p>Criterios inclusión: mayores de 18 años con enfermedad terminal (cáncer incurable o estadio final de otra enfermedad), en cuidados paliativos con una esperanza de vida ≥ 1 mes. Con dosis estable de opioides y laxantes en al menos 3 días y con estreñimiento por opioides con menos de 3 deposiciones en la última semana y sin deposiciones en las últimas 24h.</p> <p>Criterios exclusión: Estreñimiento no causado por opioides, obstrucción mecánica sonda peritoneal permanente, enfermedad diverticular activa, impactación fecal, cirugía aguda abdominal, ostomía fecal</p> <p>Características población: Edad (mediana):70-72, cáncer 58-59%, nº de laxantes: 2-3 y dosis de opiáceo al día: 100 mg de equivalente a morfina oral en el grupo placebo y 150 mg en grupo MNTX</p>	<p>Fase ciega Además de los laxantes habituales a demanda (salvo 4h antes o después de la medicación de estudio) se añade:</p> <ul style="list-style-type: none"> o MNTX 0,15mg/kg c/48h vía s.c.(n=62) o Placebo vía s.c (n=71) <p>Si hay menos de 3 deposiciones, al octavo día se puede duplicar la dosis</p>	<p>Eficacia</p> <p>Variables principales:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. % de pacientes con deposición en las siguientes 4 horas tras la primera dosis 2. % de pacientes con deposición en las siguientes 4 horas tras dos o más de las primeras 4 dosis <p>Variables secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Tiempo hasta deposición, escala de dolor y síndrome de abstinencia de opioides... <p>Seguridad</p>	<p>Análisis por intención de tratar modificado (aleatorizados que reciben al menos una dosis) y LOCF (<i>last observation carried forward</i>).</p> <p>Variable principal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. (diferencias significativas) <ul style="list-style-type: none"> o MNTX: 48%; IC 95% (36; 61) o Placebo:15%; IC 95% (7; 24). NNT = 3; IC 95% (3; 6) 2. (diferencias significativas) <ul style="list-style-type: none"> o MNTX: 52%; IC 95% (39; 64) o Placebo:8%; IC 95% (2; 15) NNT = 3; IC 95% (2; 4) <p>Variable secundaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Mediana tiempo deposición: 6,3h (MNTX) y más de 48h con placebo. La mitad de los respondedores lo hacen dentro de los primeros 30 min. No se observan diferencias en la escala de dolor (habitual o peor dolor) entre grupos, ni en síndrome de retirada a opioides. <p>Pérdidas: 16% MNTX, 24% placebo</p> <p>Seguridad: Eventos adversos con frecuencia >5%, que ocurrieron mas con MNTX: dolor abdominal (17%), flatulencia (13%), náusea (11%), aumento temperatura corporal (8%), mareos (8%) y diarrea (6%). Eventos adversos graves: 8% MNTX, 13% placebo. Efectos adversos potencialmente mortales: 17% MNTX, 28% placebo. Abandonos por efectos adversos: 6% MNTX, 7% placebo.</p>	<p>Estudio de corta duración (sólo 2 semanas de tratamiento): se desconoce seguridad a largo plazo.</p> <p>Los pacientes del grupo MNTX reciben una dosis mayor (150 mg) de opioides que los del grupo placebo (100 mg).</p> <p>Escaso número de pacientes: no se pueden detectar efectos adversos poco frecuentes.</p> <p>Alto porcentaje de pacientes que no completan el estudio: puede afectar conclusiones</p> <p>No se sabe por qué no es eficaz en la mitad de los pacientes. No parecen afectar la motilidad intestinal, edad, estado funcional, cáncer o no.</p> <p>A efectos de extrapolación: la población de estudio puede haber tenido respuesta a laxantes de base, no es población sin respuesta a dosis óptimas de laxante.</p> <p>Los IC95% no aparecen en el artículo publicado. Se han obtenido de la EMEA.</p>	<p>Total: 5 puntos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aleatorizado:1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas:1 -Aleat. apropiada:1 -Enmasc:1

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
			Continúa con una fase de extensión no ciega de 3 meses con MNTX a demanda hasta un máx. de c/24h. (n=82, con MNTX en fase anterior n=42). La dosis de inicio es 0,15mg/kg y se incrementa a 0,30mg, si no hay evacuación en 4h, o se reduce a 0,075mg/kg si hay efectos adversos.	No hay definidos objetivos o variables principales de eficacia. El objetivo es evaluar seguridad	Fase de extensión no ciega 45% a 58% de los pacientes logran una deposición eficaz con MNTX. Eventos adversos: dolor abdominal (30%), progresión de neoplasia maligna (24%), náusea (21%), vómito (20%). Eventos adversos graves: 44% (muchos de ellos consistentes con enfermedad de base). Relacionados con MNTX: espasmos musculares, dolor abdominal, exacerbación del dolor (todos n=1)	A pesar del tratamiento, en el informe de la EMEA se señala que el 31,7% de los pacientes necesitan enemas.	
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
Slatkin N, J Support Oncol. 2009;7:39-49 Financiado por Progenics/Wyeth	EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo <u>Objetivo:</u> Evaluar eficacia y seguridad de metilnaltrexona (MNTX) subcutánea en el alivio del estreñimiento producido por opioides en pacientes con enfermedad avanzada	Pacientes en cuidados paliativos con estreñimiento inducido por opioides. n=154 Criterios de inclusión: enfermedad terminal con esperanza de vida de 1-6 meses. No deposición en 48 horas previas. En tratamiento estable con opioides durante más de 3 días. En tratamiento con laxantes antes de 3 días del comienzo del ECA. Criterios de exclusión: obstrucción intestinal u otra posible causa de disfunción intestinal.	1 día doble ciego (n=154): Placebo (n=52) MNTX 0,15mg/kg (n=47) MNTX 0,30mg/kg (n=55) 4 semanas abierto (n=136), 1ª dosis 0,15 mg/kg y ajuste de dosis según eficacia: 0,075 - 0,15 - 0,30 mg/kg 3 meses abierto según dosis anteriores y ajuste (n=21) Duración: 1 día a doble ciego y 4 semanas abierto. Extensión del estudio: 3 meses abierto	Análisis por ITT modificado (aleatorizados que reciben la dosis única) Eficacia: - Variable principal: Proporción de pacientes con deposición dentro de las 4 horas tras la administración <u>Variables secundarias:</u> Malestar, dolor, síntomas de abstinencia de opioides, movimientos intestinales, deposición dentro de las 24 horas. Seguridad:	- Variable principal: Placebo = 13,5% (IC 95%:4,2%-22,7%)* MNTX 0,15 = 61,7% (IC95%: 47,8%-75,6%) MNTX 0,30 = 58,2% (IC 95%:45,1%-71,2%)* <u>Variables secundarias:</u> deposición en las 24 horas: Placebo = 26,9%(IC 95%:14,9%-39,0%)* MNTX 0,15 = 68,1% (IC 95%:54,8%-81,4%)* MNTX 0,30 = 63,6%(IC 95%:50,9%-76,3%)* MNTX no tuvo efecto en analgesia. Malestar: mejora en 63-64% de los pacientes vs 34% con placebo En la fase abierta del estudio, los resultados son similares a los de la fase inicial. En el informe, los datos de seguridad se acumulan a los de otros estudios.		Total: 5 puntos -Aleatorizado:1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas:1 -Aleat. apropiada:1 -Enmasc:1

ABREVIATURAS:

EC: ensayo clínico.

ITT: intención de tratar.

LOCF: última observación llevada a cabo (de *last observation carried out*).

MNTX: metilnaltrexona.

s.c.: subcutánea