

Los Expertos opinan

sobre **SAC** (Síndrome Anorexia-Caquexia)
y **AM** (Acetato de Megestrol)

Abordaje del síndrome de anorexia-caquexia (sin incluir acetato de megestrol) y fases

Dra. Cinta Hierro Carbó

Médico Adjunto de Oncología Médica.
Institut Català d'Oncologia (ICO)-Badalona.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
(Badalona)

BOR-2020-0007

MAYO

 **Mylan**
Better Health
for a Better World



borea

Acetato de Megestrol

INDICADO EN ADULTOS PARA:

El tratamiento del síndrome de caquexia-anorexia asociada a neoplasia avanzada¹.

El tratamiento paliativo del cáncer avanzado de mama o endometrio¹.

Borea ha demostrado una ganancia de peso progresiva y a dosis dependiente². El aumento de peso no es atribuible a la retención hídrica³.

POSOLÓGIA:*

Dosis óptima personalizada en función de las condiciones de cada paciente.

1. Ficha Técnica de producto (Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58775/FT_58775.html.pdf; acceso: septiembre 2019); 2. Loprinzi CL, et al. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. J Clin Oncol 1993; 11(4):762-7; 3. Tuca Rodríguez A, Calsina-Berna A, González-Barboteo J, Gómez-Batiste Alentorn X. Cancer cachexia. Med Clin (Barc) 2010;135(12):568-72.

* Para una adecuada prescripción, consulte la Ficha Técnica.



Abordaje del síndrome de anorexia-caquexia (sin incluir acetato de megestrol) y fases

Dra. Cinta Hierro Carbó

Médico Adjunto de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO)-Badalona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)

El reconocimiento de los síntomas y signos que contribuyen a un aporte calórico reducido o a un catabolismo acelerado es crucial para la identificación precoz del SAC

En la última década la adquisición de un mayor conocimiento de los mecanismos subyacentes al síndrome de anorexia-caquexia (SAC) ha permitido establecer un mejor enfoque terapéutico de los pacientes. Identificar de forma precoz a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar SAC resulta crucial para implementar medidas de prevención y de tratamiento eficaces.

Primera fase: identificación y manejo de los síntomas asociados al SAC

Múltiples síntomas pueden contribuir a la pérdida progresiva de peso en pacientes con cáncer. Sin embargo, todos estos síntomas que dan lugar al SAC pueden ser tratados eficazmente con fármacos comúnmente utilizados en nuestra práctica clínica diaria.

Muchos pacientes con cáncer sufrirán depresión tras el diagnóstico y, sobre todo, durante la evolución de la enfermedad, lo que impactará negativamente en el apetito. Además de indicar tratamiento de apoyo psicológico, algunos antidepresivos como la mirtazapina han demostrado su utilidad para el manejo de la depresión y las náuseas asociadas¹. La nueva generación de fármacos antieméticos, como los antagonistas del receptor 3-serotoninérgico (p. ej., ondansetrón), ha mejorado notablemente el control de los vómitos relacionados con la quimioterapia.

El estreñimiento, frecuentemente exacerbado por los opiáceos empleados en el control del dolor oncológico, incrementa la saciedad precoz y el discomfort abdominal, pudiendo ser tratado eficazmente con laxantes. La metoclopramida ha demostrado mejorar la motilidad gastrointestinal, optimizando la progresión del bolo alimenticio a través del tubo digestivo². Sin embargo, en pacientes en los que se prevé que su tratamiento durará más allá de los 3 meses hay que valorar cuidadosamente el riesgo de aparición de discinesia tardía, un efecto secundario poco frecuente pero asociado a la dosis total acumulada de metoclopramida.

Ante un SAC, resulta imprescindible realizar determinaciones analíticas, ya que nos permitirán identificar y tratar causas metabólicas reversibles, como la administración de insulina en el caso de la diabetes que, por su efecto orexígeno y anabólico, es el tratamiento de elección en diabéticos con SAC, o bien el tratamiento indicado en el caso del hipertiroidismo. Asimismo, hay que completar evaluaciones nutricionales dirigidas a estudiar el déficit de nutrientes, para valorar y ajustar los requerimientos dietético-energéticos de cada individuo en los distintos momentos de la enfermedad, así como la necesidad de suplementos vitamínicos en caso de déficits específicos (p. ej., ácido fólico, vitamina B₁₂...). Finalmente, hay que prestar atención a la posibilidad de que el paciente presente una obstrucción intestinal mecánica secundaria a la propia enfermedad neoplásica, en cuyo caso podría ser tributario de maniobras endoscópicas (p. ej., prótesis o dilatación) o quirúrgicas (p. ej., gastro-entero-anastomosis derivativa).

Todavía no existe un consenso general sobre el tratamiento óptimo del SAC, aunque existe un fármaco aprobado, acetato de megestrol, y ciertos fármacos prometedores

El tratamiento multimodal con medidas farmacológicas y no farmacológicas ha demostrado un impacto positivo en pacientes con SAC

Segunda fase: intervenciones farmacológicas en el SAC

Dos ensayos aleatorizados han demostrado la eficacia de los corticoides en el SAC. La administración de dexametasona (4 mg/12 h durante 14 días) mejoró significativamente la fatiga ($p=0,008$) y la anorexia ($p=0,013$) en pacientes con tumores gastrointestinales, con un perfil de toxicidad similar al placebo, lo que tuvo un gran impacto en su calidad de vida³. Un segundo estudio que comparaba metilprednisolona (16 mg/12 h durante 7 días) con placebo también demostró beneficio en el control de la fatiga y la anorexia⁴. Sin embargo, aunque la dexametasona presenta un menor efecto mineralocorticoide, **no son infrecuentes los efectos adversos asociados a su uso a largo plazo**: resistencia a la insulina, insomnio, facies cushingoide, fragilidad cutánea y vascular, miopatía proximal, edemas maleolares o infecciones oportunistas⁵. A partir de la evidencia disponible, y teniendo en cuenta la inmediatez de su efecto y su corta duración (menor a 4 semanas), las pautas cortas de dexametasona parecen apropiadas para el control de síntomas a corto plazo o en pacientes en situación terminal.

Algunos cannabinoides están aprobados para el tratamiento de las náuseas secundarias a quimioterápicos refractarias a tratamientos convencionales, como es el caso de la nabilona (1 mg/12-24 h)⁶. En un ensayo clínico aleatorizado con placebo, el dronabinol también demostró mejorar la disgeusia en pacientes con cáncer avanzado⁷. En otro ensayo aleatorizado que comparó dronabinol con acetato de megestrol, este último mostró mayor recuperación del apetito y aumento de peso⁸.

La ingesta de ácidos grasos omega-3 durante 8 semanas en pacientes con cáncer avanzado mejoró la calidad de vida y redujo en un 92% la pérdida de peso respecto al inicio del ensayo⁹. Además, la administración concomitante de ácidos omega-3 al iniciar la primera línea de quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña ha demostrado mantener la masa muscular de estos pacientes durante el curso del tratamiento¹⁰.

Algunos de los recientes enfoques más prometedores que existen para el tratamiento del SAC incluyen los fármacos beta-bloqueantes, los agonistas betaadrenérgicos, los agonistas de los receptores de andrógenos, los péptidos antimiotatina y los agonistas del receptor de la grelina¹¹. En una revisión sistemática, la anamorelina en dosis de 50 o 100 mg/día administrada durante 12 semanas demostró beneficio en pacientes con cáncer tratados entre 2004 y 2018, aunque el mantenimiento del peso no se tradujo en una mejoría funcional de los pacientes¹².

Conclusiones

Dado que las causas del SAC son multifactoriales, **resulta imprescindible realizar una valoración multidimensional individualizada para identificar aquellas intervenciones terapéuticas que pueden ser eficaces en cada paciente**¹³. La combinación de soporte nutricional, un adecuado programa de ejercicio físico y el tratamiento farmacológico, tanto para mejorar los síntomas derivados de la neoplasia como para revertir o estabilizar los cambios metabólicos asociados a la pérdida de masa muscular, parecen esenciales. Iniciar este planteamiento multimodal lo antes posible, incluso antes de que se detecte la pérdida de peso, en fase de precaquexia, parece la mejor estrategia para hacer frente al SAC. Cuando la caquexia ya ha evolucionado y el cáncer está en progresión, su abordaje se complica, ya que aparece la refractariedad a los tratamientos.

Bibliografía

1. Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, Rodin G, Zimmermann C. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010; 27: 106-110.
2. Shivshanker K, Bennett RW Jr, Haynie TP. Tumor-associated gastroparesis: correction with metoclopramide. *Am J Surg*. 1983; 145: 221-225.
3. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J, Phan AT, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3.076-3.082.
4. Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, Aass N, Albert E, Fayers P, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 3.221-3.228.
5. Sturdza A, Millar BA, Bana N, Laperriere N, Pond G, Wong RK, et al. The use and toxicity of steroids in the management of patients with brain metastases. *Support Care Cancer*. 2008; 16: 1.041-1.048.
6. Wang J, Wang Y, Tong M, Pan H, Li D. New Prospect for Cancer Cachexia: Medical Cannabinoid. *J Cancer*. 2019; 10: 716-720.
7. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011; 22: 2.086-2.093.
8. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 567-573.
9. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomized double blind trial. *Gut*. 2003; 52: 1.479-1.486.
10. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer*. 2011; 117: 1.775-1.782.
11. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Stemmler B, Busquets S. Therapeutic strategies against cancer cachexia. *Eur J Transl Myol*. 2019; 29: 7.960.
12. Advani SM, Advani PG, VonVille HM, Jafri SH. Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: a systematic review of clinical trials. *BMC Cancer*. 2018; 18: 1.174.
13. Del Fabbro E. Current and future care of patients with the cancer anorexia-cachexia syndrome. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015: e229-e237.

1. Nombre del medicamento. BOREA 160 mg granulado para suspensión oral en sobres BOREA 160 mg comprimidos **2. Composición cualitativa y cuantitativa.** Cada comprimido contiene: 160 mg de acetato de megestrol. Excipiente: lactosa 73 mg por comprimido. Cada sobre contiene: 160 mg de acetato de megestrol Excipiente: sorbitol 2.310 mg por sobre. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. Forma farmacéutica.** BOREA 160 mg granulado para suspensión oral en sobres: granulado blanco, homogéneo. BOREA 160 mg comprimidos: comprimido redondo de color casi blanco.

4. Datos clínicos. 4.1 Indicaciones terapéuticas. Borea está indicado en adultos para: - el tratamiento del síndrome de caquexia-anorexia asociada a neoplasia avanzada. - el tratamiento paliativo del cáncer avanzado de mama o endometrio. **4.2 Posología y forma de administración. Adultos.** Cáncer de mama: 1 sobre ó 1 comprimido (160 mg de acetato de megestrol) al día. Cáncer de endometrio: 1-2 sobres ó 1-2 comprimidos (160-320 mg de acetato de megestrol) al día. Caquexia-anorexia asociada a neoplasia avanzada: Se recomienda iniciar el tratamiento con 1 comprimido ó 1 sobre de 160 mg al día y aumentar la dosis, según la respuesta clínica del paciente, hasta una dosis máxima de 800 mg al día (5 comprimidos o sobres). La dosis habitual suele estar entre 320-800 mg al día. La duración máxima de los estudios clínicos realizados con acetato de megestrol en el síndrome de caquexia-anorexia paraneoplásica fue de tres meses. Para evaluar la eficacia del fármaco, por regla general se considera oportuno administrar acetato de megestrol durante por lo menos dos meses de terapia ininterrumpida. **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia del acetato de megestrol en niños. **Forma de administración** Vía oral Comprimidos: Los comprimidos deben ser ingeridos enteros, sin masticar ni triturar, con ayuda de un líquido. Sobres: Dispersar el contenido de cada sobre en medio vaso de agua y mezclar hasta la completa disolución del fármaco para su ingestión por vía oral. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al acetato de megestrol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** El tratamiento de la caquexia-anorexia asociada a neoplasia sólo debe iniciarse cuando se tenga la seguridad de que estos pacientes están en condiciones para masticar y/o deglutir. Se recomienda utilizar el producto con cautela en pacientes con un historial de tromboembolismo. El tratamiento debe suspenderse en caso de algún episodio de tromboembolismo. El producto puede modificar los resultados del test diagnóstico de embarazo. Se han descrito casos de diabetes de inicio, exacerbaciones de diabetes persistente y síndrome de Cushing con el uso de acetato de megestrol. En los casos de exacerbaciones de diabetes los requerimientos de insulina pueden incrementarse. Advertencias sobre excipientes: Borea 160 mg comprimidos: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Borea 160 mg granulado: Este medicamento contiene sorbitol (E-420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Al igual que todos los derivados de progestágenos, el acetato de megestrol interfiere en las hormonas circulantes, bloqueando tanto la producción como su efecto metabólico. Aminoglutetimida: en algún estudio se ha registrado disminuciones de los niveles plasmáticos del progestágeno, con posible pérdida de su actividad terapéutica, por inducción de su metabolismo. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** La utilización de los progestágenos puede afectar al desarrollo del feto especialmente si se administra durante los primeros 4 meses de embarazo. No utilizar acetato de megestrol durante ese período de embarazo y se desaconseja también su uso durante el período de lactancia. Estudios en ratas han registrado casos de feminización de fetos masculinos. No hay datos suficientes para cuantificar el riesgo de los fetos femeninos expuestos pero, a causa de que algunos de estos fármacos inducen virilización moderada de los genitales externos en los fetos femeninos, y a causa de un aumento del riesgo de hipospadias en los fetos masculinos, se debe evitar el uso de estos fármacos durante el primer trimestre del embarazo. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de BOREA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

CLASIFICACIÓN POR ÓRGANOS Y SISTEMAS	MUY FRECUENTES (≥1/10)	POCO FRECUENTES (≥1/1.000 <1/100)	RARAS (≥1/10.000 <1/1.000)	FRECUENCIA NO CONOCIDA (NO PUEDE ESTIMARSE A PARTIR DE LOS DATOS DISPONIBLES)
Trastornos del sistema inmunológico			Rash, prurito	
Trastornos endocrinos		Rebote tumoral con o sin hipercalcemia, facies cushingoide		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hiperglucemia (*)
Trastornos cardíacos		Disnea, insuficiencia cardíaca		
Trastornos vasculares		Sofocaciones, hipertensión arterial		Eventos tromboembólicos (tromboflebitis, embolismo pulmonar) (*)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, pirosis			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Alopecia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragia vaginal (spotting)	

4.8 Reacciones adversas. (*) Reacciones adversas comunicadas en los informes de postcomercialización.

En pacientes en tratamiento con acetato de megestrol se han observado parámetros de laboratorio anormales que evidenciaron alteraciones del eje hipofiso-adrenal. Aunque no ha sido completamente establecida la significación de estos hallazgos de laboratorio, en raras ocasiones se ha comunicado insuficiencia adrenal clínicamente significativa en los que se había interrumpido recientemente el tratamiento con acetato de megestrol. Cuando se retira abruptamente, los pacientes deben observarse para detectar posibles evidencias clínicas de insuficiencia corticoadrenal. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** La administración de dosis superiores a 800 mg/día, no ha conllevado graves efectos secundarios. No obstante, en caso de ingesta accidental masiva, se procederá a lavado gástrico y medicación sintomática. **5. Propiedades farmacológicas** Consultar ficha técnica completa en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA, a través del siguiente link <https://www.aemps.gob.es/>. **6. Datos farmacéuticos. 6.1 Lista de excipientes.** BOREA 160 mg granulado para suspensión oral en sobres: polioxietileno cetiléter, sorbitol, aroma de limón. BOREA 160 mg comprimidos: lactosa, celulosa microcristalina, glicerol polietilenglicol oxistearato, croscarmelosa de sodio, estearato magnésico, metilhidroxipropilcelulosa. **6.2 Incompatibilidades.** Ninguna. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere precauciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** BOREA 160 mg granulado para suspensión oral en sobres se presenta en sobres de triple capa compuesta de polieteno/aluminio/papel. BOREA 160 mg comprimidos se presenta en blísters de aluminio PVC/PVDC. Los sobres y los blísters conteniendo comprimidos, junto con el prospecto, se hallan en estuches de cartón litografiado. Cada envase contiene 30 sobres ó 30 comprimidos. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. Titular de la autorización de comercialización Meda Pharma SL.** C/General Aranzaz, 86. 28027 Madrid. España. **8. Número(s) de autorización de comercialización.** BOREA 160 mg granulado para suspensión oral en sobres: N° de Registro 62.011. BOREA 160 mg comprimidos: N° de Registro 58.775. **9. Fecha de la primera autorización/ renovación de la autorización.** BOREA 160 mg granulado para suspensión oral en sobres: 2 de julio de 1998/ Enero 2008. BOREA 160 mg comprimidos: 31 de julio de 1991/ Enero 2011. **10. Fecha de la revisión del texto.** Octubre 2016. **11. CONDICIONES DE DISPENSACION Y PRESCRIPCIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica Financiable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación Reducida. **12. PRESENTACIONES Y PVP/IVA:** Borea 160 mg, 30 comprimidos – CN 659698 – PVP/IVA 35,92€. Borea 160 mg, 500 comprimidos – CN 645317 – PVP/IVA 798,65. Borea 160 mg, 30 sobres – CN 661496 – PVP/IVA 35,92€. Borea 160 mg, 500 sobres – CN 612820 – PVP/IVA 798,61. Consulte la ficha técnica completa del producto antes de prescribir. BOREA00.