

Los Expertos opinan

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

Tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia con acetato de megestrol

Dr. Ramón de las Peñas Bataller

Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica.
Consortio Hospital Provincial de Castellón.
Coordinador de la Sección de Cuidados Continuos.
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

BOR-2020-0008

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.



Tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia con acetato de megestrol

Dr. Ramón de las Peñas Bataller

Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital Provincial de Castellón. Coordinador de la Sección de Cuidados Continuos. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Es prioritario establecer un diagnóstico y tratamiento precoz de la desnutrición con los agentes estimuladores del apetito, u orexígenos, como base del tratamiento farmacológico del SAC del paciente con cáncer

Según las recomendaciones de los cuidados continuos, precoces y transversales en el paciente con cáncer, en la fase de precaquexia es esencial la precocidad en la detección de los factores de riesgo y determinantes de desnutrición, con la intervención nutricional como pilar del manejo integral del soporte. Por su parte, en la fase de caquexia –esto es, con la anorexia como síntoma fundamental y determinado grado de desnutrición que compromete tanto el control tumoral como la supervivencia– es prioritario establecer un diagnóstico y tratamiento precoz de la desnutrición. En esta fase los agentes estimuladores del apetito, u orexígenos, son la base del tratamiento farmacológico del síndrome de anorexia-caquexia (SAC) del paciente con cáncer avanzado.

El fármaco orexígeno ideal debería incrementar el apetito y el peso, a expensas de la masa muscular y sin retención hídrica, mejorar la calidad de vida, no interferir en el tratamiento anti-tumoral y mostrar un perfil de tolerancia adecuado.

El AM es un agente progestágeno sintético activo por vía oral derivado de la progesterona –como la medroxiprogesterona, que también se ha utilizado en este ámbito–, siendo el **único que tiene indicación aprobada** por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento paliativo del cáncer avanzado de mama o endometrio y el tratamiento del SAC asociado a neoplasia avanzada (FT-58775, julio 1991). Su aprobación en el tratamiento del SAC asociado al cáncer viene avalada por su eficacia en la mejoría de la anorexia, la ingesta calórica y el estado nutricional de los pacientes, logrando un aumento de peso no atribuible a la retención hídrica (aumento de masa grasa y muscular) con nivel de evidencia IA¹.

Mecanismo de acción del AM

El mecanismo de acción del AM es doble: 1) inhibición de citocinas inflamatorias (mecanismo principal), y 2) acción progestagénica. Su efecto orexígeno parece estar relacionado

con la estimulación del neuropéptido Y en el hipotálamo y la modulación de los canales del calcio en el hipotálamo ventromedial –también conocido como centro de la saciedad–. Los efectos sobre la ganancia de peso parecen estar más relacionados con su efecto dual sobre los receptores de glucocorticoide y de progesterona. Sobre el receptor de glucocorticoide tiene un efecto antagonista y agonista débil que explica tanto la inhibición de citocinas proinflamatorias como la ganancia ponderal, la retención de líquidos y la hiperglucemia. Sobre el receptor de progesterona tiene un efecto inhibitorio de citocinas proinflamatorias –como la interleucina 1, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral– y una estimulación de la secreción de hormonas hipofisarias, que podrían explicar los efectos positivos sobre el bienestar y el anabolismo, así como la ganancia de apetito y peso, junto con otros efectos, como la retención de líquidos, el sangrado vaginal y el riesgo trombótico, que son infrecuentes².

Entre 1990 y 1994 se publicaron varios estudios aleatorizados de AM frente a placebo que mostraron su eficacia en la ganancia de peso y apetito, tanto en pacientes con cáncer avanzado como en pacientes con sida³⁻⁷. Estos ensayos también demostraron que el **efecto del tratamiento ocurre en unos pocos días** y que se acompaña de un beneficioso efecto antiemético. Dado que las dosis utilizadas en esos estudios fueron variadas, se publicó un ensayo de dosis-respuesta que demostró una relación positiva entre la estimulación de apetito y la escalada de dosis de AM de 160 a 800 mg/día; mientras que en dosis superiores no era más efectivo⁸.

Cabe destacar la publicación de tres meta-análisis sobre la eficacia del AM en el SAC que incluyeron más de 25 ensayos clínicos controlados y más de 3.500 enfermos⁹⁻¹¹. El grupo de control en los diferentes ensayos fue placebo u otros fármacos potencialmente activos en el SAC (cisaprida, dronabinol, ácido eicosapentaenoico, corticosteroides, nandrolona). La dosis media de AM utilizada fue 480 mg/día (3 comprimidos/sobres de 160 mg/día) durante una mediana de 12 semanas de tratamiento.

Los meta-análisis confirmaron que el AM aumenta el apetito (riesgo relativo [RR]=2,33, IC95%:1,52-3,59), el peso (RR=2,16, IC95%:1,45-3,21) y la calidad de vida (RR=1,81, IC95%:1,13-2,89). No se observaron diferencias significativas en los efectos secundarios en relación a placebo u otros fármacos, excepto en la aparición de edemas (RR=1,67-1,74). Se confirmó que la eficacia del AM es dosis dependiente en el rango entre 160 y 480 mg/día, dosis superiores no demostraron mejoría en los resultados. Globalmente el AM mejoró el apetito en más del 30% de los enfermos y favoreció una ganancia ponderal en el 35%.

Por tanto, la dosis recomendada de inicio es de 160 mg/día, que debe escalarse de forma individualizada en función de la respuesta y la tolerancia. Actualmente hay una tendencia entre los oncólogos a utilizar la formulación en solución, dado que se ha observado un mejor cumplimiento del tratamiento.

Hasta la actualidad, ningún fármaco ha demostrado superioridad frente al AM en eficacia y tolerabilidad (corticosteroides, dronabinol, procinéticos, ácidos ω -3, etc). Además, el AM es bien tolerado, con una baja incidencia de efectos adversos (edemas periféricos, ocasionalmente erupción cutánea, prurito, impotencia, raramente alteraciones menstruales, diarrea, intolerancia gástrica, cefalea, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia y trombosis).

Perfil de tolerancia del AM

El perfil de tolerancia ha sido ya bien definido: a pesar del efecto supresor adrenal por su moderada actividad corticoidea, **no produce efectos secundarios clásicos asociados a la toma de esteroides** (enfermedad péptica ulcerosa, miopatía, infecciones oportunistas por inmunosupresión celular); incluso pueden ser necesarias dosis de esteroides en pacientes con estrés traumático o infecciones, o en pacientes quirúrgicos que están en tratamiento con AM.

En general, el AM es un fármaco bien tolerado, con una baja incidencia de efectos adversos (edemas periféricos, ocasionalmente erupción cutánea, prurito, impotencia, raramente alteraciones menstruales, diarrea, intolerancia gástrica, cefalea, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia y trombosis).

Los fenómenos tromboembólicos tienen una incidencia inferior al 1%. Siempre teniendo en cuenta que no se ha registrado ningún caso en los ensayos clínicos en pacientes con EPOC y, sobre todo, que **no habrá problema en utilizar AM si el paciente está anticoagulado.** De hecho, en la ficha técnica de AM no aparece que la historia previa de enfermedad tromboembólica sea una contraindicación, sino una precaución.

Bibliografía

1. Berenstein G, Ortiz Z. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD004310 [DOI: 10.1002/14651858.CD004310.pub2].
2. Yeh S, Schuster MW. Megestrol acetate in cachexia and anorexia. Int J Nanomedicine. 2006; 1(4): 411-416.
3. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, Krook JE, Athmann LM, Dose AM, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. J Natl Cancer Inst. 1990; 82(13): 1.127-1.132.
4. Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, Hanson J, MacDonald RN. A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer. Cancer. 1990; 66: 1.279-1.282.
5. Feliu J, González Barón M, Berrocal A, Artal A, Ordóñez A, Garrido P, et al. Usefulness of megestrol acetate in cancer cachexia and anorexia: a placebo-controlled study. Am J Clin Oncol. 1992; 15: 436-440.
6. Tchekmedyan NS, Hickman M, Siau J, Greco FA, Keller J, Browder H, et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. Cancer. 1992; 69(5): 1.268-1.274.
7. Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, Cohn DL, Klimas NG, Tchekmedyan NS, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. Ann Intern Med. 1994; 121(6): 393-399.
8. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, Mailliard JA, Athmann LM, Goldberg RM, 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): 762-767.
9. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. Crit Rev Oncol Hematol 2013;88(3):625-36.
10. Ruiz-García V, López-Briz E, Carbonell-Sanchis R, Bort-Martí S, González-Perales JL. Megestrol acetate for cachexia/anorexia syndrome. A systematic review. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018; 9(3): 444-52.
11. Ruiz García V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Martí S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;(3):CD004310.

El uso de acetato de megestrol en el tratamiento del SAC asociado al cáncer viene avalado por su eficacia en la mejoría de la anorexia, la ingesta calórica y el estado nutricional de los pacientes, logrando un aumento de peso no atribuible a la retención hídrica (nivel de evidencia IA)¹

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.