
Preguntes i respostes del CIM virtual del CedimCat



Precaucions, restriccions d'ús i actualització de les indicacions de la metoclopramida. Quines alternatives hi ha disponibles?

4 de novembre de 2013

Què és la metoclopramida?

La metoclopramida és una benzamida que pertany al grup dels neurolèptics i per les seves propietats antiemètiques i procinètiques està indicada en el tractament simptomàtic de les nàusees i els vòmits, en els trastorns funcionals de la motilitat digestiva, en la prevenció i el tractament de les nàusees i els vòmits provocats per la radioteràpia, cobaltoteràpia i quimioteràpia anticancerosa i també en la preparació d'exploracions radiològiques del tub digestiu¹.

La seva activitat antiemètica resulta de l'acció :

- antagonista dels receptors dopaminèrgics D2 d'estimulació químicoreceptora i en el centre emètic de la medul·la implicada en l'apomorfina – vòmit induït,
- antagonista dels receptors serotoninèrgics 5-HT3 i agonista dels receptors 5-HT4 implicats en el vòmit provocat per quimioteràpia; i l'activitat procinètica per l'antagonisme dels receptors D2 a nivell perifèric i l'acció anticolinèrgica indirecta que facilita l'alliberament de l'acetilcolina.

A Espanya, la metoclopramida es comercialitza com a monofàrmac i en associació amb altres principis actius²:

- Metoclopramida com a monofàrmac: Primperan[®], Metoclopramida Kern Pharma[®], Metoclopramida Pensa[®].
- Metoclopramida en associació: Aeroflat[®], Antianorex triple[®], Suxidina[®].

Quines conclusions s'extreuen de la revisió de la seguretat de la metoclopramida?

El Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea de Medicaments (EMA) ha revisat el balanç benefici-risc de la metoclopramida en les seves indicacions autoritzades tant per a adults com per a pediatria³.

El motiu d'aquesta revisió ha estat avaluar els riscos associats a la metoclopramida, en particular els efectes neurològics (p. ex. alteracions extrapiramidals i discinèsia tardana) i cardiovasculars, i les dades d'eficàcia en diferents indicacions, ja que aquestes no són uniformes en els diferents

Trobareu aquesta i altres consultes del CIM virtual del CedimCat al Canal Medicaments (medicaments.gencat.cat/) 2

països de la Unió Europea. Prèviament s'havia revisat la seguretat de la metoclopramida en la població pediàtrica⁴.

Aquesta revisió confirma **el risc ja conegut de reaccions extrapiramidals a curt termini i de discinèsia tardana**. Aquest risc de reaccions adverses neurològiques agudes és més elevat en els nens, amb dosis altes i en els tractaments a llarg termini, i és més probable que ocorrin després d'administrar-ne diverses dosis. Els pacients d'edat avançada van mostrar un risc més elevat de discinèsia tardana irreversible després de tractaments prolongats³.

També s'han notificat alguns casos de **reaccions adverses cardiovasculars greus (incloent-hi la hipotensió, xoc, síncope, bradicàrdia, bloqueig auriculoventricular i aturada cardíaca)**, fonamentalment després d'administrar per via intravenosa la metoclopramida en pacients que presentaven factors de risc per a patologies cardíques³.

Quines són les noves recomanacions d'ús de la metoclopramida?

Finalitzada la revisió del balanç benefici-risc, l'AEMPS ha emès les modificacions següents en les condicions d'ús de la metoclopramida³:

- **No s'ha de prolongar el tractament amb metoclopramida durant més de 5 dies.**

- **Restricció d'indicacions:**

- **Adults:** cal restringir-ne l'ús en pacients adults per a la prevenció i el tractament de les **nàusees i els vòmits induïts per la quimioteràpia (retardats), radioteràpia, cirurgia i migranya**. No s'ha d'utilitzar en tractaments d'alteracions clíniques (p. ex. gastroparèsia, dispèpsia, reflux gastroesofàgic) ni com a complement en els procediments quirúrgics o radiològics.
- **Pediatria:** no s'ha d'utilitzar la metoclopramida en els nens de menys d'1 any i se n'ha de restringir l'ús en els nens i adolescents d'1 a 18 anys com a segona línia de tractament en la prevenció de les nàusees i els vòmits retardats en la quimioteràpia i en el tractament de les nàusees i vòmits postoperatoris.

- **Posologia:** en els adults, la dosi recomanada (per a totes les vies d'administració) és de 10 mg fins a tres vegades al dia, i en els nens és de 0,1 a 0,15 mg per kg de pes corporal fins a tres

Trobareu aquesta i altres consultes del CIM virtual del CedimCat al Canal Medicaments (medicaments.gencat.cat/) 3

vegades al dia. La dosi màxima en els adults i nens a cap de 24 hores ha de ser de 0,5 mg/kg de pes corporal.

- Precaucions i prevenció de reaccions adverses:

- Les dosis intravenoses han de ser administrades lentament, durant almenys tres minuts.
- L'administració intravenosa als pacients que tinguin més risc de patir reaccions cardiovasculars s'ha de fer amb especial precaució (p. ex. pacients d'edat avançada, amb alteracions en la conducció cardíaca, desequilibri electrolític no corregit, bradicàrdia o aquells que estan en tractament amb medicaments que puguin prolongar l'interval QT).

- Suspensió de formulacions: s'han de suspendre les formes orals líquides amb concentració superior a 1 mg/ml i les parenterals (intravenoses) amb més de 5 mg/ml.

Així mateix, es recomana revisar el tractament dels pacients que utilitzen metoclopràmida de forma habitual.

De quines alternatives es disposa actualment en el nostre entorn?

La utilització d'antiemètics és una pràctica àmpliament estesa en el tractament de diverses afeccions clíniques i també es fan servir com a adjuvants en tractaments farmacològics o quirúrgics associats a l'aparició de nàusees i vòmits. Però, cal tenir en compte que l'ús d'aquests medicaments no està exempt de riscos. Per aquest motiu, és important dur-ne a terme una adequada selecció d'acord amb l'etiologia dels vòmits, les indicacions aprovades i el perfil d'efectes adversos dels medicaments disponibles, els mecanismes fisiopatològics subjacents, les característiques del quadre clínic i l'edat del pacient⁵⁻⁸.

Els fàrmacs disponibles per al tractament de les nàusees i els vòmits es poden classificar d'acord amb el mecanisme d'acció en: antihistamínics, antagonistes de la dopamina, antagonistes de la serotonina i antagonistes del receptor de la neuroquinina⁵. En la **taula** annexa es pot consultar una relació d'aquests fàrmacs i els seus usos habituals.

Dins l'arsenal terapèutic del nostre entorn es disposa d'altres ortopramides o principis actius similars classificats en el mateix grup terapèutic que la metoclopràmida, com ara la cleboprida, la cinitaprida o la domperidona. La primera, la cleboprida, és un fàrmac amb acció procinètica i

Trobareu aquesta i altres consultes del CIM virtual del CedimCat al Canal Medicaments (medicaments.gencat.cat/) 4

antiemètica caracteritzada pel seu elevat perfil d'efectes extrapiramidals sobretot en nens i ancians^{9,10} i el seu ús

de forma crònica també es pot associar a símptomes parkinsonians i discinèsia tardana. Aquest medicament no està autoritzat per la FDA i a Europa només està disponible a l'Estat espanyol, Itàlia i Portugal¹¹. La cinitaprida és un procinètic sense activitat antidopaminèrgica i per tant sense acció antiemètica i, tenint en compte el seu mecanisme d'acció, d'entre les ortopramides disponibles seria la menys similar a la metoclopramida⁹. D'altra banda, la **domperidona** és un derivat benzoimidazòlic similar a les ortopramides que està indicat en adults per alleugerir les nàusees i els vòmits, la sensació de plenitud epigàstrica, el malestar abdominal alt i la regurgitació del contingut gàstric, i en nens per alleugerir les nàusees i els vòmits. Aquest fàrmac presenta una baixa penetració al sistema nerviós central i, per tant, la incidència d'efectes extrapiramidals en aquest cas seria menor en comparació amb les altres ortopramides¹¹. Segons alguns dels els programes d'intercanvi terapèutic de referència al nostre entorn, s'indica el canvi següent^{12,13}:

- Domperidona 10mg/8h: substituir per metoclopramida 10 mg/8h. *“La Domperidona és similar en eficàcia a la metoclopramida, però no travesa la Barrera Hematoencefàlica i presenta menys efectes extrapiramidals. En els pacients pediàtrics i en el Servei de Neurologia es recomana seguir amb el mateix tractament.”*

Així doncs, tenint en compte tota aquesta informació, davant les restriccions d'ús de la metoclopramida sembla que en general l'alternativa més apropiada seria la **domperidona**. Aquest fàrmac **té un mecanisme d'acció similar, una baixa penetració al sistema nerviós central i, per tant, menys efectes adversos extrapiramidals, i és el seleccionat en les guies d'intercanvi terapèutic a les àrees de pediatria i neurologia. Tot i això, aquests medicament no està exempt de riscos i s'ha associat a efectes d'allargament de l'interval QT i d'arítmies ventriculars**. Davant la seva prescripció cal seguir les recomanacions de l'AEMPS recollides en la seva fitxa tècnica.⁽¹⁴⁾ En qualsevol cas, la selecció d'una o altre alternativa s'hauria de fer sempre tenint en compte les característiques individuals del pacient i l'etiologia de vòmit.

Conclusions

- El 30 de juliol de 2013, l'AEMPS, un cop finalitzada la revisió del balanç benefici-risc de la metoclopramida, va emetre una *Nota informativa* per restringir-ne l'ús i actualitzar-ne les indicacions i la posologia tal com es mostra a continuació:
 - Es recomana no utilitzar-la en nens de menys d'1 any i restringir-ne l'ús en nens i adolescents d'1 a 18 anys i en adults.
 - Cal limitar-ne la durada de tractament a un màxim de 5 dies i a una dosi màxima de 0,5 mg/kg de pes en 24 hores.
- Davant la **selecció d'un fàrmac** per al tractament de les nàusees i els vòmits és important fer la tria en funció de **l'etiologia dels vòmits, les indicacions aprovades i el perfil d'efectes adversos dels medicaments disponibles, els mecanismes fisiopatològics subjacents, les característiques del quadre clínic i l'edat del pacient**^{5,6,8}.
- Davant les restriccions d'ús de la metoclopramida sembla que en general l'alternativa més apropiada seria la **domperidona** per tractar les nàusees i els vòmits en els adults i nens en el cas que tinguin una etiologia no relacionada amb la quimioteràpia i els postoperatoris. Aquest fàrmac presenta un mecanisme d'acció similar, una baixa penetració al sistema nerviós central i, per tant, menys efectes adversos extrapiramidals.

Referències bibliogràfiques

1. Fitxa tècnica del Primperan®. [Internet]. [Consulta l'11 d'octubre de 2013]. Disponible a:
2. Base de Datos del Conocimiento Sanitario, BOT Plus 2.0.
3. Nota informativa 30 de juliol de 2013 AEMPS. Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS. [Internet]. [Consulta l'11 d'octubre de 2013]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_22-2013-metoclopramida.htm
4. Nota informativa 27 d'octubre de 2011 AEMPS. Metoclopramida: restricciones de uso en niños y adolescentes. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. [Internet]. [Consulta l'11 d'octubre de 2013]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_20-2011.htm
5. Flake ZA, Scalley RD, Bailey AG. Practical selection of antiemetics. Am Fam Physician. 2004 Mar 1;69(5):1169-74.
6. Kaiser R. Antiemetic guidelines: are they being used? Lancet Oncol. 2005 Aug;6(8):622-5.
7. Cameron D, Gan TJ. Management of postoperative nausea and vomiting in ambulatory surgery. Anesthesiol Clin North America. 2003 Jun;21(2):347-65.
8. Longstreth, GF. Approach to the adult with nausea and vomiting. [Internet]. [Consulta l'11 d'octubre de 2013]. Disponible a: http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-nausea-and-vomiting?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=approach+to+the+adult+with+nausea+and+vomiting&search=Approach+to+the+adult+with+nausea+and+vomiting&selectedTitle=1~150&pr
9. Villa, LF. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 16a edició. Adis; 2011.
10. Clebopride. Micromedex® 2.0 [Internet]. [Consulta l'11 d'octubre de 2013]. Disponible a: <http://www.micromedexsolutions.com>
11. Clebopride: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [Consulta l'11 d'octubre de 2013]. Disponible a: <http://www.medicinescomplete.com>
12. Programa de equivalentes terapéuticos. Hospital Mateu Orfila. 2008 [Internet]. [Consulta l'11 d'octubre de 2013]. Disponible a: http://www.elcomprimido.com/PDF/PIT_MateuOrfila200805.pdf
13. Programa de equivalentes terapéuticos del Hospital Universitario Son Dureta. [Internet]. [Consulta l'11 d'octubre de 2013]. Disponible a: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALPETWEB.htm>
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2011 - Domperidona y riesgo cardiaco [Internet]. Accés: 11 d'octubre de 2013. disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_24-2011.htm

Taula de medicaments per a les nàusees i els vòmits

Medicaments		Usos
<i>Antihistamínic</i>		
	Dimenhidrinat	Cinetosi, alteracions laberíntiques, vertigen de Ménière.
	Meclozina	
	Cinnarizina	Trastorns vestibulars com ara vertigen, tinnitus, nàusees i vòmits en el vertigen de Ménière, cinetosi.
	Prometazina	Nàusees, vòmits, vertigen, trastorns del laberint, cinetosi
<i>Antagonistes dopaminèrgics</i>		
Fenotiazides i relacionats	Clorpromazina	Profilaxi i tractament de les nàusees i els vòmits en la teràpia oncològica, i en els causats per opioïdes, citotòxics i analgèsics.
	Perfenazina	
	Procloperazina	
	Trifluoroperazina	
Ortopramides i similars	Cleboprida ^a	Nàusees i vòmits (associats a urèmia, neoplàsia, radiació, postoperatoris, opioïdes, citostàtics), gastroparèsi, reflux gastroesofàgic. Profilaxi de les nàusees i vòmits en la teràpia antineoplàsica, coadjuvants en radiologia digestiva i intubació.
	Domperidona ^a	
	Metoclopramida ^a	
<i>Antagonistes serotoninèrgics</i>		
	Granisetró	Profilaxi i tractament de les nàusees i els vòmits en quimioteràpia i radioteràpia, i en el postoperatori.
	Ondansetró	
	Palonosetró	
	Tropisetró	
<i>Antagonistes dels receptors de neuroquinina</i>		
	Aprepitant	Profilaxi de les nàusees i els vòmits aguts i diferits associats a la quimioteràpia altament emètica, associada al cisplatí.
	Fosaprepitant	
<i>Cannabinoides</i>		
	Nabilona	Nàusees i vòmits associats a la quimioteràpia que no respon als antiemètics habituals.
<i>Altres</i>		
	Betahistina, cinitaprida ^b , hioscina, dexametasona, metilprednisolona, levosulpirida	

a: Procinètic i antiemètic. *b*: Ortopramida. Procinètic sense acció antidopaminèrgica. NO antiemètic.

Referències bibliogràfiques:

* Flake ZA, Scalley RD, Bailey AG. Practical selection of antiemetics. Am Fam Physician. 2004 Mar 1;69(5):1169-74.

* The British National Formulary. BNF. BMJ and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2013.

* Villa, LF. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 16a edició. Adis; 2011.

NOTA: no es tracta d'una taula exhaustiva si no d'un recull dels fàrmacs més habituals emprats en el maneig de les nàusees i els vòmits i els usos terapèutics d'aquests fàrmacs. Cal tenir en compte que en els usos hi poden haver indicacions no aprovades. (Consulteu-ne la fitxa tècnica).