

Rev Soc Esp Dolor
2012; 19(1): 11-17

Existe correlación entre la dosis de opioide y el tiempo de respuesta a metilnaltrexona

D. Chumpitaz-Corredor¹ y A. Lara-Solares²

¹Algología. Departamento Medicina del Dolor y Paliativa. ²Departamento Medicina del Dolor y Paliativa. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México

Chumpitaz-Corredor D, Lara-Solares A. Existe correlación entre la dosis de opioide y el tiempo de respuesta a metilnaltrexona. Rev Soc Esp Dolor 2012; 19(1): 11-17.

ABSTRACT

Introduction: the opioid bowel dysfunction (OBD) has a prevalence among 20 and 80%, There for the use of prophylactic laxatives is an important resource. Approximately 80% of cancer patients will require laxatives. Opioids act on neuron's receptor in the enteric system, which leads to constipation by decreased peristalsis and secretions. Methylnaltrexone (MTNX) antagonized this effect.

Objective: report the effect of MTNX administration (12 mg) subcutaneous via (SC) to reduce opioid-induced constipation.

Material and methods: a retrospective, observational study during June 2009 - April 2010. Upon approval by the ethics committee of the institution included patients with OIC and received MTNX (12 mg SC) in one or more doses.

We analyzed the following variables: age, diagnosis, opioid received (dose equivalent to PO mg of morphine for 24 hours), frequency of constipation, laxatives, additional doses of MTNX and adverse effects. The correlation of continuous variables was performed with the Spearman's non-parametric correlation coefficient.

Results: 100% (14 patients) of the sample evacuated after MTNX with an average of 9 h 25 min. In terms of diagnosis 78.5% had neoplastic disease. At the time of application of MTNX, the patients PO morphine dose in 24 hours ranged from 15 mg to 250 mg with a mean of 71.4 mg. We found significant positive correlation between morphine dose and the time after MTNX subcutaneous administration and the first void ($r = 1.000$, $p = 0.001$) There was no correlation between the dose of morphine administered orally 24 hours and days constipation ($r = -0.195$, $P = 0.504$) and between days of constipation and the time between MTNX subcutaneous administration and the first evacuation ($r = -0.029$, $P = 0.923$). 85.7% responded with a dose of MTNX, only 2 required a second dose.

No adverse effects were reported in this study.

Conclusions: these research showed us that all patients had a bowel movement after the application of MTNX. There is a correlation between opioid dose and response's time to MTNX. Neither opioid dose and constipation's days, or between day and response to MTNX. The results are preliminary since the size of the sample. Prospective studies are needed to verify efficacy and safety in the Mexican population.

© 2012 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

Key words: Opioid bowel dysfunction. Methylnaltrexone.

RESUMEN

Introducción: el estreñimiento inducido por opioides tiene una prevalencia entre 20 y 80%, por lo que muchas veces se recurre al uso de laxantes profilácticos. Aproximadamente 80% de los pacientes con cáncer requerirá laxantes. Los opioides actúan sobre receptores localizados en las neuronas del sistema entérico, lo que conduce a estreñimiento mediante disminución de la peristalsis y las secreciones; metilnaltrexona (MTNX) revierte este efecto.

Financiación: Ninguna
Conflicto de intereses: No declarados

Recibido: 01-03-11
Aceptado: 28-05-11

Objetivo: reportar el efecto de la administración de MTNX (12 mg) vía subcutánea (SC) para aliviar el estreñimiento inducido por opioides.

Material y métodos: estudio retrospectivo, descriptivo, observacional realizado durante junio 2009 - abril 2010. Previa aprobación por el comité de ética de la institución se incluyeron 14 pacientes con estreñimiento inducido por opioides y que recibieron MTNX (12 mg SC) en una o más dosis.

Se analizaron las siguientes variables: edad, diagnóstico, opioide recibido (dosis equivalente a mg de morfina VO para 24 horas), número de días con estreñimiento, uso de laxantes, dosis adicionales de MTNX y efectos adversos. La correlación de las variables continuas se realizó con el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman.

Resultados: el 100% (14 pacientes) de la muestra evacuó posterior a la aplicación de MTNX en un promedio de 9 h 25 min. En cuanto a diagnóstico 78,5% tenían enfermedades oncológicas. La dosis de morfina VO en 24 horas, recibida por los pacientes al momento de la aplicación del medicamento en estudio, estuvo en un rango de 15 mg a 250 mg con promedio de 71,4 mg. Se encontró correlación positiva y significativa entre la dosis administrada de morfina y el tiempo entre administración subcutánea de MTNX y la primera evacuación ($r = 1,000$; $p = 0,001$). No hubo correlación entre la dosis administrada de morfina en 24 horas vía oral y los días de estreñimiento ($r = -0,195$; $p = 0,504$); ni entre los días de estreñimiento y el tiempo entre administración subcutánea de MTNX y la primera evacuación ($r = -0,029$; $p = 0,923$). El 85,7% respondió con una dosis de MTNX, solo 2 requirieron una segunda dosis. No se reportaron efectos adversos.

Conclusiones: todos los pacientes presentaron evacuación después de la aplicación de MTNX. Se observó que hay correlación entre la dosis de opioide y el tiempo de respuesta a MTNX. No se demostró correlación entre la dosis de opioide y los días de estreñimiento, ni entre días de estreñimiento y la respuesta a MTNX. Dado que la muestra es pequeña, los resultados son preliminares. Hacen falta estudios prospectivos para comprobar eficacia y seguridad en la población mexicana.

© 2012 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Palabras clave: Constipación inducida por opioides. Metilnaltrexona.

INTRODUCCIÓN

La constipación está entre los efectos secundarios más frecuentes y persistentes de los opioides. Dependiendo de la población estudiada las tasas de prevalencia varían entre 20 y 80% (1). La constipación induci-

da por opioides tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes terminales. La necesidad de mejorar los cuidados paliativos ha convertido este problema en prioridad, ya que ha recibido poca atención (2).

Las terapias existentes pueden comprometer la calidad de vida, con sobrecarga de medicamentos o lo impredecible del tiempo en el que se produce la evacuación. Naloxona fue uno de los primeros antagonistas opioides utilizados para la constipación refractaria inducida por este grupo de medicamentos y tiene una baja biodisponibilidad vía oral. Se requieren dosis relativamente altas y hay variaciones de sensibilidad a la droga que pueden resultar en absorción sistémica suficiente para revertir analgesia o inducir abstinencia. Para evitar estos efectos en el Sistema Nervioso Central (SNC), se necesitan nuevos compuestos que no puedan atravesar la barrera hematoencefálica (3).

Naltrexona, como cualquier otro antagonista del receptor opioide, tales como naloxona y nalmefene; es relativamente liposoluble y puede cruzar por tanto la barrera hematoencefálica. Bloquea tanto los efectos beneficiosos como los adversos (5).

Bromuro N-metilnaltrexona, o metilnaltrexona, es un derivado cuaternario de la naltrexona, antagonista puro de los opioides, con peso molecular 436,3 g/mol. La adición del grupo metil en el anillo de nitrógeno forma un compuesto cargado con alta polaridad y menos liposolubilidad que la naltrexona lo que disminuye la posibilidad de cruzar la barrera hematoencefálica. Aunque metilnaltrexona revierte efectivamente la acción de los agonistas al receptor μ , se requiere una concentración 19 veces mayor para lograr el mismo efecto con los agonistas del receptor κ ; y en los rangos de dosis utilizados hasta ahora no antagoniza la actividad de los agonistas del receptor delta. Gracias a estas características tiene el potencial de bloquear la acción de los opioides mediadas por los receptores periféricos. Metilnaltrexona antagoniza la inhibición de la contracción de la musculatura lisa intestinal (5), contrario a loperamida, que como un agonista μ periférico induce constipación en humanos (3). Aunque la constipación puede estar mediada también por mecanismos centrales, estudios recientes confirman que el antagonismo de metilnaltrexona en los receptores periféricos puede inducir la motilidad suficiente para tener un beneficio terapéutico, sin afectar la calidad de la analgesia. El uso de MTNX con laxantes se ha encontrado más favorable que el uso de MTNX solo (3).

En estudios previos no se han observado efectos adversos graves o signos de abstinencia. Es además bien tolerado vía subcutánea (4).

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS OPIOIDES

La línea de tratamiento para la constipación inducida por opioides (CIO) obliga a pasar por ablandadores de heces, estimulantes de la motilidad habiendo descartado por supuesto obstrucción intestinal, ya que varios factores pueden actuar simultáneamente como: dieta y falta de movilización. Metilnaltrexona debe indicarse solo en cuidados paliativos a pacientes con régimen de opioides y constipación que no ha respondido a medidas convencionales como combinación de laxantes y dicho régimen no debe discontinuarse al incluir metilnaltrexona (4).

A menudo se justifica la utilización de opioides para tratamiento del dolor grave.

Su mecanismo de acción en los receptores mu así como produce analgesia, puede también a nivel de los receptores intestinales periféricos producir estreñimiento en muchos de estos pacientes, sobre todo con el uso prolongado de los mismos. La terapia con laxantes puede llegar a ser ineficaz, así como molesta. Esto lleva en ocasiones como última opción a recurrir a antagonistas opioides que si bien alivian este efecto secundario tan incómodo, tiene el elevado precio de comprometer la calidad analgésica obtenida a través de este grupo de medicamentos. Se puede decir que metilnaltrexona es eficaz cuando se observan evacuaciones antes de las 4 horas de su administración sin el uso de laxantes de rescate, ni utilizar dosis adicionales.

En México no hay datos de la aplicación de MTNX en población nacional, por lo que este reporte de casos proporciona un primer acercamiento a esta nueva alternativa terapéutica, en un colectivo de enfermos con necesidad de terapia opioide y constipación refractaria.

La propuesta de esta investigación es reportar los efectos observados con el uso de MTNX en la población mexicana, dada su comprobada eficacia y seguridad en otros países. Por lo que se utilizó por vía subcutánea en una proporción de pacientes con requerimiento de opioides y constipación inducida por los mismos para observar el tiempo de respuesta a una dosis de 12 mg vía SC.

Establecer si existe relación entre dosis de opioide (morfina VO en 24 horas) y días de estreñimiento; entre dosis de opioide (morfina VO en 24 horas) y tiempo transcurrido hasta la primera evacuación luego de la aplicación del medicamento. Además describir la relación entre días de estreñimiento y tiempo transcurrido hasta la primera evacuación luego de la aplicación de la droga en estudio. También identificar que tipos de laxantes se utilizaron previo al uso de metilnaltrexona, reportar efectos adversos y registrar uso de dosis adicionales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Previa aprobación por el comité de ética de la institución, se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional que incluyó a todos los pacientes terminales del INCMNSZ (durante junio 2009 - abril 2010), que habían sido evaluados durante su ingreso por el equipo médico de la Clínica de Dolor y Cuidados Paliativos, ya que presentaron estreñimiento secundario al tratamiento con opioides; los cuales recibieron metilnaltrexona (12 mg SC) en una o más dosis. Obteniéndose los datos de los expedientes, se analizaron las siguientes variables de cada uno de los sujetos incluidos: edad, sexo, diagnóstico (oncológico o no), opioide recibido (se expresó como un cálculo la dosis equivalente a mg de morfina VO en 24 horas), número de días con estreñimiento, tipo de laxante utilizado (si era 1 o más), tiempo transcurrido desde la aplicación del medicamento (metilnaltrexona) y la primera evacuación, dosis adicionales del mismo y si refirieron efectos secundarios o no posterior a la administración de la droga en estudio. Se excluyeron a todos aquellos que tuvieran información incompleta.

Los datos fueron analizados con SPSS 18. Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes.

Las correlaciones de las variables continuas se basaron en el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman. Se consideró un valor significativo de contraste si $p < 0,05$.

RESULTADOS

Demográficamente la muestra estuvo constituida por 14 pacientes, 10 del sexo femenino (71,4%) con promedio de edad de 74,8 años y 4 (28,6%) del sexo masculino con 62,0 años de edad en promedio (Tabla I).

En cuanto a diagnóstico 11 sujetos (78,5%) tenían patologías oncológicas, 37,5% con cáncer gástrico, seguido de 28,6% con cáncer de páncreas, cáncer apendicular y

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Sexo	n	Edad mínima (años)	Edad máxima (años)	Edad media (años)	Desviación estándar (años)
Femenino	10	51	90	74,8	13,9
Masculino	4	48	83	62,0	15,0
Total	14	48	83	71,1	14,9

sarcoma de psoas con 7,1% cada uno. El resto de los pacientes presentaban patologías no oncológicas (ICC, IRC, insuficiencia arterial y canal lumbar estrecho) (Tabla II).

TABLA II. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN DIAGNÓSTICOS

Diagnósticos	n	%
Cáncer gástrico	5	35,7
Cáncer de páncreas	4	28,6
Cáncer apendicular	1	7,1
ICC e IR	1	7,1
Tórax inestable	1	7,1
Insuficiencia arterial y canal lumbar estrecho	1	7,1
Sarcoma de psoas	1	7,1
<i>Total</i>	<i>14</i>	<i>100</i>

La dosis de morfina VO en 24 horas, recibida por los pacientes al momento de la aplicación del medicamento en estudio estuvo en un rango de 15 mg a 250 mg con promedio de 71,4 mg (Tabla III). El opioide que más frecuentemente recibían los sujetos de la muestra al momento de incluirse era morfina (57,3%), seguido por tramadol (21,4%), metadona (14,2%) e hidromorfona (7,1%) (Tabla IV). Todos los pacientes se encontraban recibiendo algún laxante al momento de la aplicación de metilnaltrexona: 64,3% (9) una combinación de laxantes con diferentes mecanismos de acción (inductores de la motilidad intestinal y osmóticos); 21,4% (3) y 14,3% (2) laxantes osmóticos únicamente o inductores de la motilidad intestinal respectivamente (Tabla V).

TABLA III. TIEMPO ENTRE ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE METILNALTREXONA Y PRIMERA EVACUACIÓN

n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
14	15 min	96 h	9 h 25 min	25 h 42 min

TABLA IV. OPIOIDES UTILIZADOS

Opioide	n	Vía de administración	%
Morfina	8	Vía oral e intravenoso	57,3
Tramadol	3	Intravenoso	21,4
Metadona	2	Vía oral	14,2
Hidromorfona	1	Vía oral	7,1
<i>Total</i>	<i>14</i>		<i>100</i>

TABLA V. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN TIPO DE LAXANTE

Tipos de laxantes	n	%
Osmótico	3	21,4
Inductor de la motilidad intestinal	2	14,3
Osmótico e inductor de la motilidad intestinal	9	64,3
<i>Total</i>	<i>14</i>	<i>100</i>

Los pacientes presentaron estreñimiento durante mínimo 3 días y máximo 15 días (promedio 6,5 días). El tiempo transcurrido entre la administración SC de metilnaltrexona y la evacuación se produjo en promedio en 9 horas y 25 min con un mínimo de 15 minutos y máximo de 96 horas. La mayoría de los pacientes (85,7%) respondió con una dosis de metilnaltrexona, solo 2 (14,3%) requirieron una segunda dosis a las 24 horas para obtener la evacuación. Uno de esos pacientes fue el que evacuó 96 horas después de la primera dosis de MTNX (Tabla VI).

TABLA VI. DOSIS DE MORFINA, DÍAS DE ESTREÑIMIENTO Y ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE METILNALTREXONA Y PRIMERA EVACUACIÓN

Variables	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Dosis de morfina en 24 h	14	15 mg	250 mg	71,4 mg	65,1 mg
Días de estreñimiento	14	3 d	15 d	6,5 d	2,8 d
Administración subcutánea de MTNX y primera evacuación	14	15 min	96 h	9 h 25 min	25 h 42 min

Hay correlación lineal y significativa entre el aumento de la dosis administrada de morfina y el tiempo entre administración subcutánea de metilnaltrexona y primera evacuación ($r = 1,000$; $p = 0,001$) (Fig. 1).

Hay correlación inversa no significativa entre el día de estreñimiento y el tiempo entre administración subcutánea de metilnaltrexona y evacuación ($r = -0,029$; $p = 0,923$) (Fig. 2).

No hubo correlación entre la dosis administrada de morfina en 24 horas VO y los días de estreñimiento ($r = -0,195$; $p = 0,504$) (Fig. 3).

DISCUSIÓN

La disfunción intestinal inducida por opioides es una complicación frecuente en el tratamiento de dolor

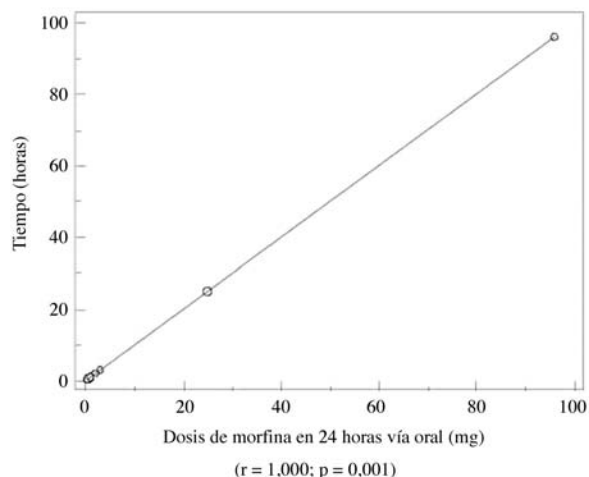


Fig. 1. Relación entre tiempo de administración subcutánea de metilnaltrexona y primera evacuación y dosis de morfina en 24 horas vía oral.

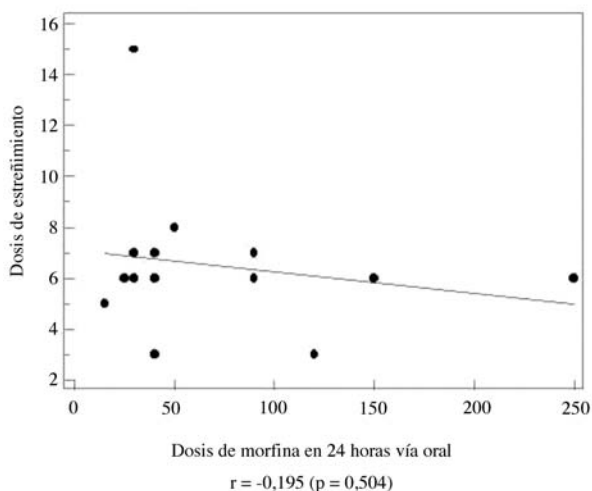


Fig. 3. Relación de la dosis de morfina en 24 horas vía oral y días de estreñimiento.

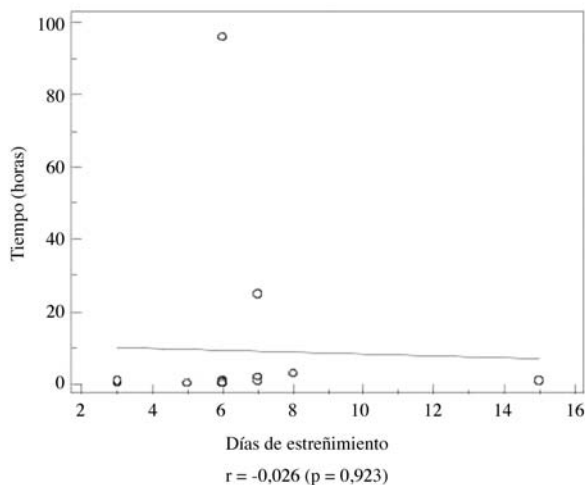


Fig. 2. Relación entre tiempo de administración subcutánea de metilnaltrexona y días de estreñimiento.

crónico, que pocas veces recibe la atención que merece. El estado funcional de los pacientes con cáncer se deteriora, cuando el estreñimiento se establece (10). En caso de que la terapia no sea adecuada, o el problema se hace refractario a todas las medidas convencionales, es necesario pensar en una opción como metilnaltrexona, que en la población de pacientes con enfermedades terminales ha demostrado ser eficaz y seguro (1). El tratamiento inadecuado puede favorecer la presencia de conductas negativas por parte del en-

fermo, como suspender o disminuir el consumo de analgésicos opioides con la finalidad de disminuir el estreñimiento, o por el contrario el dolor generado por la incomodidad de la ausencia de evacuaciones y distensión abdominal aumenta el consumo de los mismos, llevando a un círculo vicioso de exacerbación de dolor y estreñimiento, que podría culminar incluso en el establecimiento de un estado confusional agudo. En contraste a otros efectos secundarios de los opioides como náusea y vómito, que generan tolerancia, rara vez esto ocurre con el estreñimiento (11). Aunque los opioides administrados directamente a nivel del SNC, influyen en la peristalsis, la administración directa a nivel intestinal produce disminución de la motilidad, por lo que se cree que ejercen este efecto en el sistema nervioso entérico (12). El sitio de acción de los opioides que produce constipación en humanos sigue siendo motivo de investigación (7).

En un grupo de sujetos dependientes crónicos de metadona, se observó un retardo significativo en el tiempo de tránsito intestinal lo que sugiere que el uso crónico opioides no induce tolerancia en el intestino (5). Se comprobó que estos pacientes eran más sensibles a MTNX por vía IV cuando se comparan los resultados con sujetos vírgenes a opioides que necesitaron dosis más altas para lograr el efecto deseado (7). Tampoco se han encontrado signos de abstinencia aún a las dosis más altas de este antagonista para revertir estreñimiento (7).

Contrario a lo mencionado anteriormente, observamos que hay relación entre dosis más altas de morfina

VO para 24 horas y el tiempo de respuesta a la dosis de MTNX (evacuación), de manera que los pacientes que recibían dosis más altas de opioides tenían una respuesta más lenta a la aplicación del tratamiento estudiado, hecho que se puede explicar por la influencia de múltiples factores en este tipo de pacientes: la condición de enfermedad avanzada oncológica, inmovilidad, edad del paciente, disminución de la ingesta oral, dieta baja en fibra, trastornos neurológicos, o ajustes de la dosis por peso. Yuan publicó que el consumo prolongado de opioides independientemente de la dosis puede hacer a los pacientes más sensibles a la terapia con este antagonista opioide (9).

Es necesario que se tome en cuenta que al tratarse de pacientes con enfermedad terminal (oncológica o no), existen otros factores que pueden influir en el tiempo de esta respuesta como inmovilidad, edad, enfermedad oncológica abdominal, dieta, hidratación, polifarmacia.

Al igual que en los ensayos de Thomas y Portenoy que investigaron la eficacia y seguridad de MTNX en pacientes con enfermedad avanzada, demostraron que el 100% (14) de los pacientes evacuó después de su administración, el tiempo de respuesta si se mostró variable, aunque fue corto en la mayoría de los casos como en casi todos los ensayos publicados.

Se comprobó a través de nuestro estudio retrospectivo que no hay relación entre la dosis de morfina VO para 24 horas y los días de estreñimiento, dejando claro que su aparición y duración son independientes a la dosis de morfina y que inclusive a dosis bajas (15 mg) y/o únicas se puede presentar. Igualmente que la presencia de este efecto secundario no induce tolerancia.

Tampoco se encontró relación entre los días de estreñimiento y el tiempo de respuesta a MTNX, por lo que su acción es independiente a los días de ausencia de evacuaciones ya que resulta igualmente efectivo a los 3 días de notar dicha ausencia como a los 15 días.

Este estudio reveló que los laxantes son utilizados solos y mayormente en combinación como primera línea de tratamiento para el estreñimiento inducido por opioides. Slatkin y cols. publicaron que la mayoría de los pacientes recibían tratamiento con al menos 2 laxantes al momento de incluirse en su estudio (3), coincidiendo con estos hallazgos los laxantes más utilizados en nuestra investigación fueron inductores de la motilidad intestinal y osmóticos.

A los pacientes se les pudo haber ajustado los laxantes que estaban recibiendo basalmente y esperar respuesta; por lo tanto es válido pensar que tal vez es difícil establecer que en nuestro caso el tratamiento convencional falló, si no se pudo comprobar. Thomas y

cols. consideraron que la población de pacientes terminales representa un grupo clínicamente relevante de pacientes que no tiene respuesta a un régimen razonable de laxantes y pueden continuar con estreñimiento mientras se ajustan los medicamentos o pueden ser sometidos a medidas rectales invasivas (9). No se ha establecido aún, de una forma definida, cuando se puede considerar que un paciente tiene estreñimiento inducido por opioides refractario a tratamiento, por lo que la decisión depende de la evaluación clínica y el estado del paciente. Al ser un estudio retrospectivo no se puede establecer el criterio en el cual se basó el diagnóstico de refractariedad.

MTNX aporta un beneficio sobre la terapia conservadora, ya que la respuesta observada en la mayoría es rápida, a diferencia de los laxantes u otras medidas menos predecibles. Se ha demostrado durante y después de recibir la droga de estudio que los pacientes refieren dolor abdominal, parecido al que aparece antes de la defecación y sin incomodidad (en ningún caso el dolor abdominal permaneció después de la evacuación), otros efectos menos frecuentes son mareos (que resolvieron espontáneamente), diarrea e hipertermia (7).

El dolor abdominal se ha asociado al proceso de inducción de las evacuaciones más que al medicamento. Pueden corresponder también a cambios típicos después de activarse la peristalsis (3).

Tampoco se ha encontrado afectación después de los puntajes basales de dolor, ni se han demostrado signos de abstinencia (escala de Himmelsbach) (3).

Portenoy y cols. observaron una tendencia a usar menos laxantes en los individuos que recibieron dosis más altas de metilnaltrexona, observando evacuación inclusive después de una sola dosis y/o dosis bajas (1).

Nuestro estudio solo incluye 2 pacientes de la muestra que requirieron una dosis adicional de metilnaltrexona a las 24 horas, después de la cual se observó evacuación.

El estudio tiene varias limitaciones: después de la aplicación de MTNX (vía SC), ningún paciente presentó efectos secundarios, ya que el tiempo de observación fue variable posterior a la aplicación de la droga, es posible también que si alguno tuvo dolor abdominal de corta duración lo asociara más bien a la estimulación de la motilidad intestinal previo a la defecación que a MTNX, debido a esto puede haber subregistro de efectos secundarios.

Escapa de los objetivos de este estudio establecer la relación entre el tipo de opioide utilizado y presencia de estreñimiento, la dosis a la cual se produjo tampoco sería relevante en una muestra pequeña, por lo que se prefirió siguiendo la línea de otros investigadores expresarlo en morfina VO en 24 horas (1).

Es necesario que se realicen estudios prospectivos que evalúen eficacia y seguridad de MTNX en la población mexicana, donde se analice la posible relación entre respuesta laxante y edad, estado funcional, enfermedad oncológica o no, duración de la terapia opioide, etc. Es imperativo también que se establezcan parámetros para establecer la presencia o ausencia de efectos adversos (ya se mencionaron los más frecuentes), signos de abstinencia y/o compromiso de la analgesia después del uso de este antagonista opioide.

Metilnaltrexona a dosis de 12 mg vía SC, alivió el estreñimiento inducido por opioides induciendo la evacuación en el 100% de los pacientes que ingresaron al INCMNSZ (Clínica de Dolor y Cuidados Paliativos) y que desarrollaron esta complicación en el periodo comprendido entre junio 2009-agosto 2010.

CORRESPONDENCIA:

Diana Chumpitaz-Corredor
Residente Algología
Departamento Medicina del Dolor y Paliativa
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
e-mail: dianachumpitaz@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Portenoy RK, Thomas J, Moehl B ML, Tran D, Galasso FL, Stambler N, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Sym Man* 2008;35(5):458-68.
2. Yuan CS, Foss JS, O'Connor M, Osinski J, Roizen MF, Moss J. Effects of intravenous methylnaltrexone on opioid-induced gut motility and transit time changes in subjects receiving chronic methadone therapy: a pilot study. *Pain* 1999;83:631-5.
3. 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 Supportive Oncol* 2009;7:39-46.
4. Regional drug and therapeutics centre. www.nyrdtc.nhs.uk Methylnaltrexone. 2008;93.
5. Yuan CS. Clinical status of methylnaltrexone, a new agent to prevent and manage opioid-induced side effects. *J Support Oncol* 2004;2:111-22.
6. Yuan CS, Wei G, Foss JF, O'Connor M, Karrison T, Osinski J. Effects of subcutaneous methylnaltrexone on morphine-induced peripherally mediated side effects: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *JPET* 2002;300:118-23.
7. Wen-Zhe Ho, Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:367-72.
8. Chang-Jiang Guo, Chun-Su Yuan, Steven D. Douglas, Moss J. Methylnaltrexone antagonizes opioid-mediated enhancement of HIV infection of human blood mononuclear phagocytes. *JPET* 2003;307:1158-62.
9. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain B, Watt CK, Slatkin N, et al. Methylnaltrexone for opioid induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-43.
10. Tamayo A, Diaz P. Management of opioid induced bowel dysfunction in cancer patients. *Support Care Center* 2004;12:613-8.
11. Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JJ. Opioid induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007;61:1181-7.
12. Yuan CS, Doshan H, Charney M, O'Connor M, Karrison T, Maleckar SA, et al. Tolerability, gut effects, and pharmacokinetics of methylnaltrexone following repeated intravenous administration in humans. *J Clin Pharmacol* 2005;45:538-46.