



Antagonistas periféricos de los receptores opioides Mu en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides: revisión

Peripheral acting Mu opioid receptor antagonists in the treatment of the opioid-induced constipation: review

A. Libran Oriol¹, C. Cruz-Sequeiros², A. Luque-Blanco² y J. Porta-Sales³

¹Servicio Cuidados Paliativos. Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona, España. ²Servicio de Soporte y Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia-Girona. España. ³Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia-L'Hospitalet de Llobregat. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). Facultad de Medicina y Ciencia de la Salud. Universitat Internacional de Catalunya. Barcelona, España

ABSTRACT

The opioid induced constipation (OIC) is an emerging clinical problems that worsen the patients' quality of life requiring opioids for their pain relief. Many drugs have been launched as *Peripheral Acting Mu Opioid Receptor Antagonists* o PAMORAs (metylnaltrexone, alvimopam and more recently naloxegol), which antagonize the peripheral effects of opioids without affecting the opioids analgesia. Metylnaltrexone and naloxegol have been licensed for the treatment of OIC, meanwhile alvimopam is approved for the recovery of postoperative ileus after major abdominal surgery. All PAMORAs have shown clinical efficacy but is a matter of debate wich should be their role in the manangement of the OIC. The available information about PAMORAs is reviewed and informed strategy on the use of these drugs is proposed.

Key words: Pain, PAMORA, opioid induced constipation (OIC), metylnaltrexone, alvimopam, naloxegol.

RESUMEN

El estreñimiento inducido por opioides (EIO) constituye un problema clínico emergente que empeora la calidad de vida de los pacientes que requieren el uso de opioides para el manejo del dolor. Diferentes fármacos se han comercializado como antagonistas de los receptores opioides Mu periféricos, conocidos con el nombre de *Peripheral Acting Mu Opioid Receptor Antagonists* o PAMORA (metilnaltrexona, alvimopam y más recientemente naloxegol), que permiten la antagonización de los efectos periféricos de los opioides sin interferir en su efecto analgésico. Tanto metilnaltrexona como naloxegol han sido aprobados para el tratamiento del EIO, mientras que alvimopam está aprobado para la recuperación gastrointestinal después de resección intestinal con anastomosis primaria. Todos ellos han mostrado su eficacia clínica, pero es debatido el papel que han de tener en la estrategia global del manejo del EIO. Se revisa la información disponible sobre los PAMORA y se propone estrategia de uso clínico.

Palabras clave: Dolor, PAMORA, estreñimiento inducido por opioides (EIO), metilnaltrexona, alvimopam, naloxegol.

INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es un síntoma frecuente, descrito en diferentes enfermedades crónicas (ya sea cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal o enfermedades degenerativas neurológicas), estimándose su prevalencia entorno al 50 % [1,2], de los cuales un 20 % de los pacientes presentarán un estreñimiento severo en algún momento de la evolución de la enfermedad [3]. De hecho la descripción de su prevalencia se ve afectada ampliamente por los factores considerados en su evaluación y definición [4]. Aun en la ausencia de una definición de estreñimiento globalmente aceptada, los criterios propuestos por la *Rome Foundation* han ido ganando aceptación; así pues, los criterios ROMA III de estreñimiento combinan criterios objetivos (como la frecuencia de las deposiciones y la consistencia de las heces) junto con criterios subjetivos (como el esfuerzo defecatorio, la percepción de evacuación incompleta y la sensación de obstrucción anorectal) [5].

El estreñimiento es un síntoma multicausal, en que causas farmacológicas, metabólicas o de otra índole contribuyen a su aparición; ello se ha evidenciado en especial en pacientes con cáncer [6]. El papel del tratamiento opioide se ha reconocido como uno de los factores más importantes en la etiología del estreñimiento en pacientes oncológicos, considerándose relacionados en el 84,5 % de los casos y con una intensidad entre moderada-intensa en el 63 % [7]. El reconocimiento de la relevancia del papel de los opioides ha hecho que en los nuevos criterios ROMA IV se reconozca como entidad específica el estreñimiento inducido por opioides (EIO) [8,9], cuyos criterios diagnósticos se muestran en el Tabla I.

El estreñimiento es el síntoma quizás más evidente de todo un conjunto de alteraciones producidas por los opioides sobre el aparato digestivo, conocido como disfunción intestinal por opioides, caracterizada por el enlentecimiento en el tránsito gastrointestinal (GI), disminución en la secreción de líquidos intestinales e

incremento del tono esfinteriano [10-12] (Tabla II). El tratamiento habitual del EIO está basado en el uso de laxantes, siendo habitual y más efectivo la combinación de laxantes, frecuentemente osmóticos y estimulantes [13,14], pero su acción es meramente sintomática y no incide en otros síntomas y problemas resultantes de la acción de los opioides sobre el tracto GI.

Desde hace algunos años se dispone de fármacos denominados antagonistas periféricos de los receptores opioides Mu (*Peripheral Acting Mu Opioid Receptor Antagonists*), o PAMORA, que permiten la antagonización de los efectos periféricos de los opioides sin interferir en su efecto analgésico. El presente trabajo pretende revisar la información disponible sobre el uso de los PAMORA y su papel en el tratamiento del EIO.

ANTAGONISTAS PERIFÉRICOS DE LOS RECEPTORES MU OPIOIDES O PAMORAS

En la actualidad se hallan comercializados tres PAMORA: metilnaltrexona, alvimopan y naloxegol. La combinación comercializada de oxycodona-naloxona basa su mecanismo de acción y eficacia en la baja biodisponibilidad de la naloxona por vía oral [15], lo cual permite una antagonización periférica de los receptores opioides Mu, sin afectar la analgesia central mientras no se superen los 40 mg de naloxona al día. Se ha comunicado la administración de dosis superiores y posible afectación de la analgesia [16]; por tanto, la combinación oxycodona-naloxona no se ha de considerar PAMORA, si no un antagonista de los receptores opioides con absorción sistémica limitada [17].

Respecto a la combinación buprenorfina-naloxona utilizada en el tratamiento de deshabituación de la adicción opioide [18], existen comunicaciones respecto a su beneficio en el alivio del dolor en pacientes con dolor y adicción [19,20], y un potencial beneficio en el EIO [21].

Metilnaltrexona

El bromuro de metilnaltrexona (MTNX) es una amina cuaternaria que se forma de la N-metilación de la naltrexona; la carga positiva del grupo amonio incrementa su polaridad y reduce su liposolubilidad, disminuyendo su paso a través de la barrera hematoencefálica, y actúa como antagonista periférico de los receptores Mu, reduciendo el tiempo de tránsito oral-cecal sin revertir la analgesia [22].

Farmacocinética

La metilnaltrexona por vía subcutánea se absorbe rápidamente, observándose su concentración máxima (C_{máx}) a los 30 minutos, siendo su biodisponibilidad subcutánea del 82 %. Tras la administración tanto a dosis única como repetida de 0,3 mg/kg/i.v., tiene una vida media de eliminación de ≈2,5 horas [23]. Solo un 10 % se metaboliza por glucuronidación en el hígado y no hay interferencia con el sistema del citocromo P450 [24]. El 50 % se elimina inalterada por vía renal y un 40 % por las heces [24]. En pacientes con un

TABLA I
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EIO. ROMA IV (9)

<p>Presencia ≥ 2 criterios</p> <p>a) Esfuerzo defecatorio ≥ 25 % de las deposiciones</p> <p>b) Heces duras o caprinas ≥ 25 % de las deposiciones</p> <p>c) Sensación evacuación incompleta ≥ 25 % de las deposiciones</p> <p>d) Sensación de obstrucción/bloqueo ano rectal ≥ 25 % de las deposiciones</p> <p>e) Maniobras manuales ≥ 25 % de las deposiciones</p> <p>f) < 3 defecaciones por semana</p> <p>Raramente deposiciones blandas/líquidas sin laxantes</p> <p>Inicio, cambio o incremento en el tratamiento opioide</p>
--

TABLA II
SÍNTOMAS Y MECANISMOS SUBYACENTES EN LA DISFUNCIÓN INTESTINAL INDUCIDA POR OPIOIDES (10)

<i>Mecanismos</i>	<i>Síntomas</i>
- Disminución de la producción de saliva	- Xerostomía
- Dismotilidad del esfínter esofágico inferior	- Reflujo gastroesofágico (raramente disfagia)
- Disminución de la secreción gástrica, vaciamiento y motilidad	- Retraso en la absorción de fármacos, malestar epigástrico
- Alteración de la secreción y absorción de líquidos	- Estreñimiento
- Alteración de la motilidad intestinal, aumento del tono intestinal en el intestino delgado y músculos circulares del intestino grueso y disfunción esfinteriana	- Esfuerzo defecatorio, evacuación incompleta, distensión abdominal, estreñimiento
- Aumento de las amplitudes de las contracciones no propulsivas segmentarias del intestino	- Retortijones, estasis del contenido intestinal y heces duras
- Constricción del esfínter de Oddi	- Cólico biliar, malestar epigástrico y dolor
- Aumento del tono del esfínter anal y alteración del reflejo de relajación durante la distensión rectal	- Alteración en la evacuación
- Disminución de las secreciones intestinales, pancreática y biliar	- Heces duras
- Alteración de la motilidad intestinal, aumento de la fermentación y meteorismo, y hiperalgesia inducida por opioides	- Dolor abdominal crónico
- Efectos centrales de los opioides	- Náuseas, vómitos y anorexia

aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m², se recomienda una reducción de la dosis de un 50 %. No se recomienda su uso en insuficiencia renal terminal/diálisis ni en insuficiencia hepática severa. La edad no parece tener un efecto significativo en la farmacocinética de MTNX [25]. Zacny y cols. [26], en un estudio aleatorizado, cruzado doble ciego y placebo controlado en 29 voluntarios sanos, observaron que MTNX a dosis de 0,45 mg/kg (aproximadamente el doble de la dosis terapéutica habitual) administrados por vía subcutánea presentaban miosis, lo que sugiere cierto grado de acción central.

Estudios clínicos

Portenoy y cols. [27], en un estudio fase II en que se compararon dosis de MNTX de 1, 5, 12,5 y 20 mg subcutánea a días alternos, en pacientes con cáncer o SIDA avanzado, se mostró benefició en la laxación para dosis ≥ 5 mg sin que se viese comprometida la analgesia. Así pues, para una población de peso medio de 64 kg, la dosis de MTNX se situaría entre 0,08 y 0,20 mg/kg. Mori y cols. [28], en un estudio fase II de un solo brazo y no controlado, evaluaron 12 pacientes con cáncer y supervivencia esperada > 3 meses; el 83,3 % de los pacientes tuvieron una deposición espontánea dentro de las primeras 48 h tras la administración de MTNX, con mejoría adicional de la consistencia de las heces. En otro estudio fase II, placebo controlado, en pacientes con EIO agudo tras cirugía ortopédica en tratamiento con opioides, se observó que el 38,9 % de los pacientes

en el brazo de MTNX tenían una deposición espontánea dentro de las 4 h tras administración, frente al 6,7 % del grupo placebo ($p = 0,046$) [29].

Thomas y cols. [30] realizaron un estudio fase III multicéntrico, randomizado, doble ciego y placebo controlado. Fueron aleatorizados 133 pacientes: MTNX 0,15 mg/kg a días alternos vs. placebo. Los dos objetivos principales fueron la deposición dentro de las primeras 4 horas tras la primera administración de MTNX y la deposición dentro de las primeras horas tras la segunda o dosis sucesivas de MTNX. Para ambos objetivos el grupo de MTNX se mostró más eficaz que placebo. El 48 vs. 15 % ($p < 0,0001$) de los pacientes presentaron una deposición dentro de las primeras 4 h tras la primera administración de MTNX y placebo, respectivamente. Para las siguientes dosis, en el grupo de MTNX, el 52 % de los pacientes presentaron deposiciones dentro de las primeras 4 h, mientras que con placebo fue el 8 % ($p < 0,0001$). En el grupo de MTNX mejoró también la consistencia de las heces y el esfuerzo defecatorio. Similares resultados se obtuvieron en un estudio fase III [31] aleatorizado, doble ciego y placebo controlado que incluyó 460 pacientes con dolor no oncológico. Los pacientes fueron aleatorizados en tres ramas: placebo, MTNX 12 mg/s.c./24 h y MTNX 12 mg/s.c./48 h; el porcentaje de pacientes con deposiciones dentro de las 4 h posteriores a la primera dosis fueron: 9,9 %, 33,3 % y 35,1 %, ($p < 0,001$), respectivamente. Asimismo, mejoró la consistencia de las heces y el esfuerzo defecatorio en los brazos de MNTX. Otro estudio fase III, placebo controlado [32], evaluó 154 pacientes con enfermedad avanzada, a los que se administró una sola dosis

subcutánea de MTNX (0,15 mg/kg o 0,3 mg/kg) o placebo; el 62 % y el 58 % de los pacientes tuvieron una deposición espontánea dentro de las primeras 4 h respectivamente, mientras que en el grupo placebo fue un 14 % ($p < 0,0001$, para cada dosis vs. placebo). El 50 % de los respondedores a MTNX defecaron en los primeros 30 minutos tras su administración. El uso de MTNX también ha sido evaluado en dos estudios fase III [33] multicéntricos, doble ciego, placebo controlados, que incluyeron 1048 pacientes, en la recuperación del íleo posquirúrgico tras resección intestinal, sin que se pudiese observar diferencias entre el grupo de MTNX y placebo en un acortamiento en el tiempo entre la cirugía y la primera deposición, ni reducción de la estancia hospitalaria. En ninguno de los estudios anteriores se observaron modificaciones en la analgesia y los efectos secundarios fueron leves, siendo los más frecuentes: dolor abdominal, diarrea y náuseas, y vómitos. Un reciente metanálisis [34] que analiza 6 ensayos clínicos aleatorizados MTNX vs. placebo y que incluyen 1239 pacientes, de los cuales el 48,3 % recibieron MTNX, muestra un significativo ($p < 0,0001$) incremento de las deposiciones espontáneas respecto placebo, tanto para dosis de 15 mg/kg como 30 mg/kg por vía subcutánea y a días alternos, así como su seguridad y no afectación de la analgesia. La eficacia y seguridad de MTNX se evaluó en un estudio [35] abierto de 10 semanas en el que se administraron a días alternos 8 o 12 mg de MTNX para un peso de entre 38 y < 62 kg y ≥ 62 kg, respectivamente. Se incluyeron 149 pacientes con una dosis media equivalente de morfina oral de 157 mg/d; el 38,3 % con MTNX 8 mg y el 61,7 % tratados con MTNX 12 mg, observándose un promedio de deposiciones semanales de 2,2 y 3,1, respectivamente. Los principales efectos secundarios observados fueron similares a los observados en otros estudios: dolor abdominal (26,8 %), diarrea (16,1 %) y náuseas (14,1 %).

Alvimopan

Alvimopan (ALVP) (trans-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina) es un antagonista competitivo del receptor opioide μ , sin actividad significativa sobre los receptores opioides delta y kappa, y baja afinidad para receptores no opioides (adenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos y peptidérgicos) disociándose lentamente de la mayoría de los ligandos; adicionalmente su afinidad con los receptores opioides μ es mayor que la MTNX y naloxona [36]. Su paso a través de la barrera hemoencefálica se ve limitado debido a su gran tamaño molecular (peso molecular 424,53 g/mol), forma y elevada polaridad [37]. Actualmente está aprobado en el tratamiento del íleo postoperatorio después de una resección parcial del intestino grueso o del intestino delgado con anastomosis primaria, en aquellos pacientes con analgesia postoperatoria con opioides [38].

Farmacocinética

ALVP tiene una biodisponibilidad del ~6 % [38]; en pacientes no quirúrgicos el alimento disminuye un

54 % la biodisponibilidad, mientras que en pacientes quirúrgicos esta se reduce un 80 % [39]. Alcanza su concentración máxima ($C_{máx}$) tras 2 horas de la administración de una dosis vía oral. Con su administración 2 veces al día durante 5 días se alcanza una media de $C_{máx}$ de 10,98 ng/ml. Su unión a proteínas (70-80 %) plasmáticas es independiente de su concentración [38]. ALVP es metabolizado por la flora intestinal y su metabolito activo (ADL 08-0011) se absorbe sistémicamente sin que se haya podido demostrar relevancia clínica respecto a la acción de ALVP y sin aporte clínicamente significativo al efecto del fármaco [38]. La eliminación de ALVP es principalmente por la vía biliar (~65 %) y secundariamente tiene un 35 % de excreción renal. La vida media de eliminación de ALVP es de 10 a 17 horas, mientras que la del metabolito intestinal es de 10 a 18 horas. La farmacocinética de ALVP no varía con el peso, el género, índice de masa corporal, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, función renal, antibioterapia, antiácidos o inhibidores de la P-Glicoproteína (amiodarona, diltiazem, ciclosporina, itraconazol, quinina, quinidina, espironolactona o verapamilo) [39]; por otra parte, la farmacocinética de su metabolito ADL 08-0011 sí se ve afectada por el uso de antibióticos orales, raza, enfermedad intestinal inflamatoria, antiácidos, aunque con escasa relevancia clínica [39].

Estudios clínicos

En un estudio fase II aleatorizado, doble ciego, cruzado y placebo controlado en 14 voluntarios sanos en que se administró morfina (0,05 mg/kg/EV), ALVP (4 mg) y placebo; el tránsito GI se prolongó por la morfina de 69 a 103 minutos, lo cual fue prevenido por ALVP ($p = 0,005$) [37]. En el mismo estudio [37], pero con diseño paralelo, se evaluó el efecto de ALVP sobre la analgesia (morfina 0,15 mg/kg/i.v.) en 45 pacientes sometidos a exodoncia del tercer molar, observándose que la analgesia y la contracción pupilar no se afectaban con ALVP ($p < 0,002$). En otro estudio fase II con 79 pacientes sometidos a colectomía parcial, histerectomía o resección intestinal, se valoró la eficacia de ALVP en acelerar la recuperación GI; se objetivó en el brazo de ALVP una reducción del tiempo para la primera flatulencia 70 vs. 49 h ($p = 0,01$) y primera deposición 91 vs. 68 h ($p = 0,03$). Asimismo, se redujo el tiempo medio para el alta de 91 h a 68 h ($p = 0,03$) [40].

Íleo post-operatorio

Wolf y cols. [41] en un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y placebo controlado, analizó por intención de tratar (ITT) 469 pacientes sometidos a resección intestinal o histerectomía total que se aleatorizaron para ALVP 6 mg, 12 mg o placebo administrados hasta dos horas antes de la cirugía y postintervención cada 12 h hasta el alta, y como máximo 7 días. El tiempo medio de recuperación GI se aceleró 15 h para ALVP 6 mg ($p < 0,05$) y 22 h para ALVP 12 mg ($p < 0,001$) respecto a placebo, y se redujo el tiempo medio de alta hospitalaria frente placebo (146

h) para la dosis de ALVP 6 mg (133 h) y 12 mg (126 h) ($p = 0,003$). Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas (54,5 %), vómitos (19,9 %) e hipotensión (13,6 %). Similares resultados se obtuvieron en un estudio fase III, que evaluó 451 pacientes, con la excepción que la recuperación de la función GI no fue significativa para ALVP 12 mg ($p = 0,059$) [42], mientras que otro estudio de igual diseño que enroló 615 pacientes mostró eficacia para ALVP 12 mg, pero no para ALVP 6 mg [43] y el estudio de Büchler y cols. [44] (911 pacientes) no mostró eficacia para ninguna de ambas dosis. En un análisis de tres estudios fase III [41-43] mostró una reducción de complicaciones relacionadas con el íleo postoperatorio (uso de SNG, fugas de la anastomosis, náuseas y vómitos, y distensión abdominal) en el brazo de ALVP 12 mg respecto a placebo [45]. Herzog y cols. [46], en un estudio fase III, de igual diseño que los anteriores, en 519 pacientes en que se practicó histerectomía total mostraron beneficio de ALVP 12 mg frente placebo en la recuperación GI.

Estreñimiento inducido por opioides

Webster y cols. [47] investigaron la eficacia y seguridad de ALVP en 522 pacientes con dolor no oncológico y EIO en un estudio fase IIb doble ciego de 6 semanas de duración postaleatorización en cuatro ramas ALVP 0,5 mg/12 h, 1 mg/24 h, 1 mg/12 h y placebo. Los criterios de inclusión fueron: < 3 deposiciones espontáneas semanales y al menos uno de los siguientes síntomas en ≥ 25 % de las deposiciones: sensación de evacuación incompleta, esfuerzo defecatorio o heces duras o caprinas. El objetivo primario fue el cambio en el número de deposiciones espontáneas semanales durante las tres primeras semanas de las seis. Las tres dosificaciones de ALVP incrementaron de forma significativa la media de deposiciones espontáneas respecto a placebo ($p \leq 0,01$). La media de pacientes con ≥ 3 deposiciones espontáneas semanales para las 6 semanas de seguimiento fueron para placebo (14 %), 0,5 mg/12 h (38,8 %), 1 mg/24 h (39,5 %), 1 mg/12 h (42,1 %). Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron dolor abdominal (17-28 %), diarrea (7-14 %) y náuseas (7-10 %). Tres pacientes presentaron problemas cardíacos en el brazo ALVP 1 mg/24 h, que aunque no se relacionaron con ALVP, condujo a la FDA a limitar ALVP a uso hospitalario y para periodos cortos (15 dosis) y se contraindica en pacientes con más de una semana de tratamiento opioide [48]. Similares resultados de eficacia se obtuvieron en otro estudio fase III que evaluó la respuesta en 518 pacientes aleatorizados en tres brazos: ALVP 0,5 mg/24 h, ALVP 0,5 mg/12 h o placebo durante 12 semanas, aunque el programa de desarrollo de ALVP para EIO ya había sido suspendido. Irving y cols. [49] en un estudio fase III placebo controlado en 485 pacientes con dolor no oncológico e EIO se aleatorizaron a recibir ALVP 0,5 mg/24 h, 0,5 mg/12 h o placebo durante 12 semanas. El objetivo principal era la proporción de pacientes respondedores (≥ 3 deposiciones semanales espontáneas y un incremento promedio ≥ 1 de deposiciones semanales espontáneas respecto al inicio del estudio). La proporción de pacientes respondedores no fue significativa respecto placebo

para ninguna de las dosis ensayadas (ALVP 0,5 mg/24 h; $p = 0,259$ y ALVP 0,5 mg/12 h; $p = 0,214$). Los efectos adversos más frecuentes fueron los observados en estudios previos.

Naloxegol

Naloxegol (NLXG) es un conjugado polienglicol (PEGilado) del naloxol, el cual es, asimismo, un derivado de la naloxona. NLXG posee una estructura basada en un anillo morfinano, que comparte con la metilnaltrexona, pero diferente del alvimopan [38], con un peso molecular de 637,7 g/mol. La PEGilación disminuye el primer paso hepático de NLXG y limita la penetración en el sistema nervioso central mediante la reducción de la permeabilidad pasiva de la barrera hematoencefálica. Actualmente está aprobado por la European Medicines Agency (EMA) y la US Food and Drug Administration (FDA) en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides [11].

Farmacodinámica

NLXG es un antagonista neutro de los receptores opioides, es decir, carece de actividad intrínseca y, por lo tanto, no da ninguna respuesta en ausencia del agonista, en este caso un opioide. Respecto a naloxona se ha mostrado 33 veces menos potente en la antagonización de la morfina en el tracto GI y es 49 veces menos potente en antagonizar la analgesia producida por la morfina [11]. Asimismo, NLXG ha mostrado una recaptación cerebral 15 veces inferior que naloxona [11]. Respecto a metilnaltrexona, como antagonista opioide ha mostrado 3 veces mayor afinidad por los receptores opioides Mu humanos y 9,4 veces en los receptores opioides Delta humanos; para los receptores Kappa murinos no se hallaron diferencias significativas [11].

Farmacocinética

En voluntarios sanos NLXG 25 mg [50] se absorbe rápidamente por vía oral ($\sim 15'$) alcanzando una $C_{máx}$ plasmática de 51 ng/ml en una mediana de tiempo de 1,74 horas (rango 0,25-3,02), con un segundo pico ~ 4 horas, atribuible a recirculación enterohepática. Su biodisponibilidad es ~ 62 %, incrementándose cerca de un 45 % cuando se administra junto a alimentos, lo cual hace recomendable su administración en ayunas [51]. Por otra parte, cuando los comprimidos son triturados y disueltos para su administración por vía oral o por SNG, la biodisponibilidad de NLXG no se ve afectada [52]. Su unión a proteínas plasmáticas es de un 4,2 %. La vida media de eliminación es de 7,88 horas. Se metaboliza rápidamente a través del citocromo P450 (CYP3A4/5) vía demetilación, oxidación, deaquilación y acortamiento de la cadena de polietilenglicol; ello se ha mostrado relevante, ya que fármacos que inhiben el CYP3A4/5 incrementan sustancialmente los niveles plasmáticos de NLXG [53], y aquellos que inducen la acción enzimática, como la rifampicina, los disminuyen marcadamente [53]. La administración concomitante

de un inhibidor débil CYP3A4 y potente de la P-glicoproteína, como la quinidina, no ha mostrado un incremento significativo en atravesar la barrera hematoencefálica por parte de NLXG [54-55]. La administración de morfina y NLXG conjuntamente no alteraron las propiedades farmacocinéticas de ambos fármacos [54-55]. Se han determinado seis metabolitos siendo el carboxi-metil-PEG4-Naloxol el más abundante (9,5 %). La eliminación es esencialmente fecal, eliminándose inalterado un 16 % en heces y un 5,9 % por orina [50].

La administración de NLXG 25 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²) y severa (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) tiene un escaso impacto en la farmacocinética del fármaco, pero a tenor de que la insuficiencia renal puede conllevar una disminución del metabolismo hepático e intestinal y un incremento de la excreción biliar con incremento de la biodisponibilidad de NLXG, se recomienda reducir su dosis un 50 % [56]. Respecto a los pacientes con afectación hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B), la farmacocinética de NLXG no se afecta significativamente, por lo que no se requiere ajuste de la dosis [57].

Respecto a la edad, aunque no parece tener un efecto significativo en la farmacocinética de NLXG, se dispone de información de que en pacientes ancianos (edad mediana 72 años) la exposición a NLXG en fase de equilibrio se incrementó un 54 %, por lo es recomendable precaución en la administración repetida [58]. La farmacocinética de NLXG no se ve afectada por el sexo, la raza, el peso corporal o el índice de masa corporal [58].

Estudios clínicos

En un estudio fase IIb [59] multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado y de escalada de dosis (NLXG 5 mg, 25 mg y 50 mg), incluyó 207 pacientes adultos tratados con opioide, tanto para dolor oncológico como no oncológico, y con una dosis estable de equivalente de morfina oral diaria entre 30 a 1000 mg en las dos semanas previas al screening, que presentasen síntomas de estreñimiento inducido por opioides (< 3 deposiciones espontáneas semanales y al menos uno de los siguientes síntomas: heces duras, esfuerzo defecatorio, sensación de evacuación incompleta, sensación de obstrucción anorectal) y que aceptasen abandonar el tratamiento laxante durante el ensayo. Los pacientes fueron estratificados respecto a la dosis equivalente de morfina oral diaria: baja (30-100 mg) y alta (> 100-1000 mg). El objetivo principal de eficacia fue la media en el cambio de deposiciones espontáneas semanales entre la basal (antes de la inclusión) y las dos semanas de tratamiento. Los pacientes permanecieron en la fase de aleatorización 4 semanas. En el caso de que no hubiese deposiciones en 72 h, se permitía usar bisacodilo de rescate. Tanto los pacientes con dosis de 25 mg ($p = 0,002$) y 50 mg ($p = 0,0001$) obtuvieron un cambio significativo en el objetivo principal, comparados con placebo. Asimismo, durante las 4 semanas de aleatorización, la mediana de cambio respecto al basal se mantuvo significativa para 25 y 50 mg, $p = 0,0022$ y $p < 0,0001$, respectivamente. Los resultados fueron igual de consistentes

para ambos estratos de dosis de opioide. La mediana de tiempo para la primera deposición espontánea fue de 6,6 h para 25 mg y 2,9 h para 50 mg. En cuanto a la seguridad, hay que destacar que la incidencia de efectos adversos en los pacientes con NLXG 50 mg fue superior que placebo, mientras que en el grupo de 25 mg la incidencia de efectos adversos fue similar a placebo. Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor abdominal, diarrea y náuseas. Durante el estudio no se observaron variaciones significativas respecto a los requerimientos analgésicos, tampoco se observaron síntomas de privación de opioide. Para la dosis de NLXG de 5 mg no se observó beneficio ni efectos adversos diferentes a placebo. En definitiva, teniendo en cuenta la eficacia y seguridad la administración de NLXG 25 mg una vez al día se consideró la dosificación y posología adecuada para futuros estudios fase III.

Chey y cols. [60] publicaron dos estudios fase III paralelos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlado por placebo para establecer la eficacia y seguridad de NLXG. Se incluyeron 1352 pacientes adultos ambulatorios (18 a 84 años) en tratamiento con opioides por dolor no oncológico con una dosis estable de equivalente de morfina oral diaria entre 30 a 1000 mg y que presentaran síntomas de estreñimiento inducido por opioides (< 3 deposiciones espontáneas semanales o al menos uno de los siguientes síntomas en el 25 % de las deposiciones en las 4 semanas previas al screening: heces duras, esfuerzo defecatorio, sensación de evacuación incompleta, sensación de obstrucción anorectal). Los pacientes se aleatorizaron 1:1:1 en tres brazos: NLXG 12,5 mg/d, 25 mg/d, y placebo, 1 dosis diaria durante 12 semanas por ITT. Durante el estudio no se permitió el uso de laxantes, permitiéndose bisacodilo 10-15 mg y, si fuese preciso, un enema cuando no hubo deposiciones ≥ 72 h. El objetivo principal fue la tasa de respuesta durante las 12 semanas de tratamiento; entendiendo como respuesta la existencia de ≥ 3 deposiciones espontáneas a la semana y un incremento ≥ 1 deposición respecto a las deposiciones en el momento de la inclusión, en ≥ 9 de las semanas de las 12 del estudio y ≥ 3 semanas de las últimas 4 semanas del periodo de tratamiento.

Respecto a los pacientes, más del 50 % estaban en tratamiento con opioides por dolor lumbar, con una media de tratamiento superior a 3 años. El 71 % de los pacientes tomaban laxantes en las 2 semanas previas a su inclusión; alrededor de un 67 % utilizaba un tipo de laxante, y sobre un 30 % dos tipos de laxantes, habitualmente ablandadores y estimulantes.

Respecto placebo, en uno de los estudios el objetivo se alcanzó tanto para las dosis de naloxegol 12,5 mg ($p = 0,02$) y 25 mg ($p = 0,001$), con tasas de respuestas estadísticamente significativas del 11,5 % y 15 %, respectivamente; mientras que en el otro estudio el objetivo solo se alcanzó con la dosis de 25 mg ($p = 0,02$) con una tasa de respuesta del 10,3 % [95 % CI: 1,7 a 18,9]. Adicionalmente, se observó una mejoría considerable en el esfuerzo defecatorio, consistencia de las heces y la frecuencia de las deposiciones, especialmente con NLXG 25 mg respecto placebo. Asimismo, la proporción de pacientes que requirieron durante el estudio laxantes de rescate fue 72 %, 63,4 % y 54,7 % para placebo, NLXG 12,5 mg y 25 mg, respectivamente. La mediana de tiempo en aparecer la primera deposición

espontánea fue de 5,9 h y 12 h en los grupos de 25 mg. En cuanto a la seguridad, los pacientes estuvieron tomando NLXG ~ 90 % de los días de estudio. Los efectos secundarios fueron leves y ocurrieron con mayor frecuencia en los grupos de 25 mg; especialmente dolor abdominal (12,6-19 %), diarrea (9,1-9,3 %), náuseas (7,5-8,6 %), flatulencia (5,6-6 %) y vómitos (2,8-6 %). En ambos estudios, el 10,3 % presentaron efectos adversos que condujeron a la discontinuación del fármaco. La dosis media de opioide se mantuvo estable a lo largo del periodo de estudio solo 5 pacientes presentaron algún síntoma de privación opioide.

NLXG se intentó estudiar en pacientes oncológicos [61] con EIO pero el reclutamiento tras 10 meses fue del 4 % de la población planificada (14 de 336). Los investigadores adujeron diferentes causas para el bajo reclutamiento como la priorización de otras investigaciones y que el protocolo era demasiado restrictivo o inconsistente con el manejo habitual de los pacientes con cáncer, como la estabilidad de la dosis de opioides durante 4 semanas.

La seguridad y tolerancia de NLXG a largo plazo se estudió en un estudio fase III paralelo, multicéntrico, abierto, aleatorizado de 52 semanas de duración [62]. Se aleatorizaron un total de 844 pacientes, 84 de los anteriores estudios fase III, y 760 como nuevos pacientes. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que los descritos previamente para los estudios fase III. Los pacientes se aleatorizaron 2:1 (NLXG 25 mg/día: tratamiento habitual con laxantes). Las características demográficas de ambos grupos fueron similares, así como las causas de dolor, siendo el 87,4 % de origen musculoesquelético, especialmente el dolor de espalda (52,9 %). Respecto al tipo de opioide y proporción de pacientes que los utilizaban en ambos grupos tampoco había diferencias sustanciales, siendo los analgésicos más usados: hidrocodona + paracetamol (32,3 %), morfina (27,9 %), oxycodona (25 %), oxycodona + paracetamol (18,9 %) y tramadol (13,6 %). Las dosis medias de morfina oral equivalente diaria fueron de 151,5 mg y 136,7 mg, para los grupos de NLXG y laxantes, respectivamente. El tiempo previo de tratamiento medio con opioides fue ~ 4 años en ambos grupos. Adicionalmente, el 98,3 % tomaban otros medicamentos: benzodiacepinas (41,4 %), antidepresivos (31,1 %) y estatinas (30,5 %), entre los más frecuentes. Los pacientes estuvieron tomando NLXG el 73,6 % de los días de estudio y el tratamiento con laxantes el 81,3 %. El 73 % de los pacientes con laxantes no los modificaron durante el estudio. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados, aunque más frecuentes en el grupo de NLXG frente al grupo de laxantes: dolor abdominal (17,8 % vs. 3,3 %), diarrea (12,9 % vs. 5,9%) y náuseas (9,4 % vs. 4,1 %), lo cual se interpretó como esperable a tenor del mecanismo de acción de NLXG. Respecto a otros efectos adversos de especial interés como accidentales cardiovasculares (2 pacientes), hipotensión (10), hipertensión (33), Gles (6), perforación intestinal (0), privación opioide (3), todos repartidos de forma similar en ambos brazos del estudio y ninguno atribuible a los fármacos utilizados. Tanto las puntuaciones para el dolor como las dosis de opioides se mantuvieron estables a lo largo del estudio. Finalmente, completaron el estudio en el brazo de NLXG 327 pacientes y 189 en el de tratamiento con laxan-

tes; descontinuo el tratamiento 207 (36,7 %) y 81 (28,8 %), respectivamente. Los resultados muestran que NLXG a 25 mg/día es seguro y bien tolerado sin interferir la analgesia por opioides.

DISCUSIÓN

Los PAMORA anteriormente descritos han mostrado eficacia en el tratamiento del EIO frente placebo y en distintas poblaciones de pacientes, y en el caso de NLXG frente a laxantes [62]. MTNX se estudió y aprobó para pacientes con dolor oncológico u otras enfermedades en fases avanzadas [30-34], mientras que ALVP [41-46] y NLXG [60,62] lo han sido para pacientes no oncológicos, aunque en la ficha técnica de NLXG es aceptado su uso en pacientes oncológicos. Recientemente ha sido aprobado por la AEMPS la naldemedina como nuevo y prometedor PAMORA en la indicación de EIO [63], aunque no se haya comercializado todavía en España. Con relación a la eficacia de los distintos PAMORA, cada uno ha mostrado ser significativamente más efectivo frente placebo, pero no se disponen de estudios que los comparen entre sí. Una comparación indirecta tampoco es posible, ya que los parámetros de respuesta para los tres fármacos son diferentes: para MTNX la deposición espontánea está dentro de las primeras 4 h tras administración, mientras que para NLXG es la existencia de ≥ 3 deposiciones espontáneas a la semana, lo cual se adapta más a los criterios de EIO de ROMA IV [9,64]. En el caso de ALVP el objetivo primario es la recuperación de la función GI tras cirugía, y los estudios para su desarrollo como tratamiento de EIO por vía oral, con iguales criterios de respuesta a los de los estudios de NLXG, fueron suspendidos por el riesgo cardiaco [48]. En cuanto a los efectos secundarios, el perfil de seguridad es similar para los síntomas más prevalentes: dolor abdominal, diarreas, náuseas/vómitos, no tanto para el riesgo cardiaco con ALVP, ya comentado. Adicionalmente, deben tenerse en cuenta las potenciales interacciones de NLXG con los fármacos que comparten la vía del CP450 [53], así como el uso de NLXG [56] y MTNX [24,25] en la insuficiencia renal (Tabla III).

Solo una proporción de pacientes con EIO no respondieron a la administración de PAMORA en los diferentes estudios y precisaron laxantes de rescate; lo anterior sugiere que los mecanismos fisiopatológicos del estreñimiento, aun en presencia de opioides, son más complejos y que otras causas (como los fármacos con acción anticolinérgica [13] o disfunción intestinal relacionada con el uso de quimioterápicos [65]) deben ser tenidas en cuenta. Por lo tanto, aunque los PAMORA constituyen un abordaje etiopatogénico del EIO, ello no obvia el uso de laxantes y pone en cuestión si laxantes y PAMORA deben usarse de forma concomitante, o si bien los PAMORA se deben usar como rescate en pacientes que no responden a los laxantes [66]. El uso de laxantes se ha propuesto como primera línea en el estreñimiento en pacientes con enfermedades avanzadas [6], limitando el uso de PAMORA en los casos refractarios; por otra parte se ha recomendado el uso de PAMORA en aquellos pacientes con un Bowel Functional Index (BFI) ≥ 30 [67]. El BFI ha sido validado para el diagnóstico del EIO [68,69] (Tabla IV).

TABLA III
ASPECTOS RELACIONADOS CON EL USO DE METILNALTREXONA, ALVIMOPAN Y NALOXEGOL

	<i>Metilnaltrexona</i>	<i>Alvimopan</i>	<i>Naloxegol</i>
Indicación	EIO enfermedades avanzadas (cáncer)	Acelerar tránsito GI Post-resección intestinal con anastomosis primaria	EIO en pacientes no oncológicos y oncológicos
Posología	38-62 kg 8 mg 62-114 kg 12 mg	12 mg 30' antes de la cirugía + 12 mg/12 h durante < 7 días Uso hospitalario	12,5 mg o 25 mg Una vez al día y en ayunas
Administración	s.c., cada 48 h o cuando se precise	v.o.	v.o.
Precauciones	FG < 30 ml/min: 0,075 mg/kg No precisa ajuste en insuficiencia hepática ni en ancianos	No ajuste de dosis en insuficiencia renal leve	FG < 60 ml/min: reducir dosis un 50 % No precisa ajuste en inf. hepática Ajustar en pacientes ancianos
Contraindicaciones	Obstrucción GI Perforación y lesiones en tracto GI	Inf. renal o hepática severa Opioides > 7 días previos a su administración > 3 dosis opioides en los 7 días previos a su administración Cirugía por oclusión intestinal	Riesgo elevado o oclusión intestinal Inhibidores potentes de la CYP3A4
Efectos adversos	Dolor abdominal Flatulencia Náuseas Diarrea Mareo	Anemia Dispepsia Hipocaliemia Dolor lumbar Retención orina Estreñimiento Flatulencia	Dolor abdominal Diarrea Náuseas Flatulencia Vómitos Cefalea
Interacciones	No clínicamente relevantes	No clínicamente relevantes	Inhibidores potentes de la CYP3A4

EIO: estreñimiento inducido por opioides. FG: filtrado glomerular.

A parte del EIO, se ha hipotetizado sobre el uso de PAMORA en el prurito secundario al uso de opioides [70], o en el caso de colestasis [71]; en este sentido se ha comunicado alivio del prurito en colestasis en pacientes con cáncer avanzado con MTNX [72], pero no en el prurito asociado a la administración de opioides espinales [73,74]. Este puede parecer un aspecto marginal por su frecuencia, pero merece ser estudiado, especialmente el prurito asociado a colestasis en pacientes con cáncer avanzado.

A tenor de la información disponible, parece adecuado considerar que una aproximación al paciente en tratamiento opioide (Figura 1) deba continuar considerándose el tratamiento laxante como primera opción, teniendo en cuenta que la combinación de laxantes osmóticos y estimulantes suele ser más efectiva que el laxante único [75]. Si a pesar del tratamiento laxante el paciente cumple los criterios de EIO ROMA IV y el BMI es > 30, el uso de PAMORA debería ser el siguiente paso lógico. En cualquier caso, la comprobación de un limitado efecto de los laxantes no debería demorar la indicación de una PAMORA, aunque posiblemente sea más realista y acorde con la clínica iniciar PAMO-

RA y laxantes de forma concomitante reduciendo las dosis de estos últimos y ajustando las dosis de laxantes según la respuesta del paciente. Todo ello siempre debería sustentarse en una adecuada información de unas expectativas realistas, tanto al propio paciente como a la familia.

Todos los PAMORA descritos anteriormente han sido aprobados por la European Medicines Agency (EMA) y la US Food and Drug Administration (FDA) en el tratamiento del EIO; en el caso particular de ALVP solo para acelerar el tiempo de recuperación GI después de resección intestinal con anastomosis primaria. En España la MTNX se comercializó desde julio 2009 a septiembre 2012, y ALVP no se haya disponible. En la actualidad en España solo se halla disponible NLXG en comprimidos de 12,5 y 25 mg.

CONCLUSIONES

Parece perentorio un mejor diagnóstico del EIO en el contexto clínico, en que sin duda el uso de instrumentos validados como el BFI y criterios como ROMA IV pueden

TABLA IV
BOWEL FUNCTION INDEX (67)

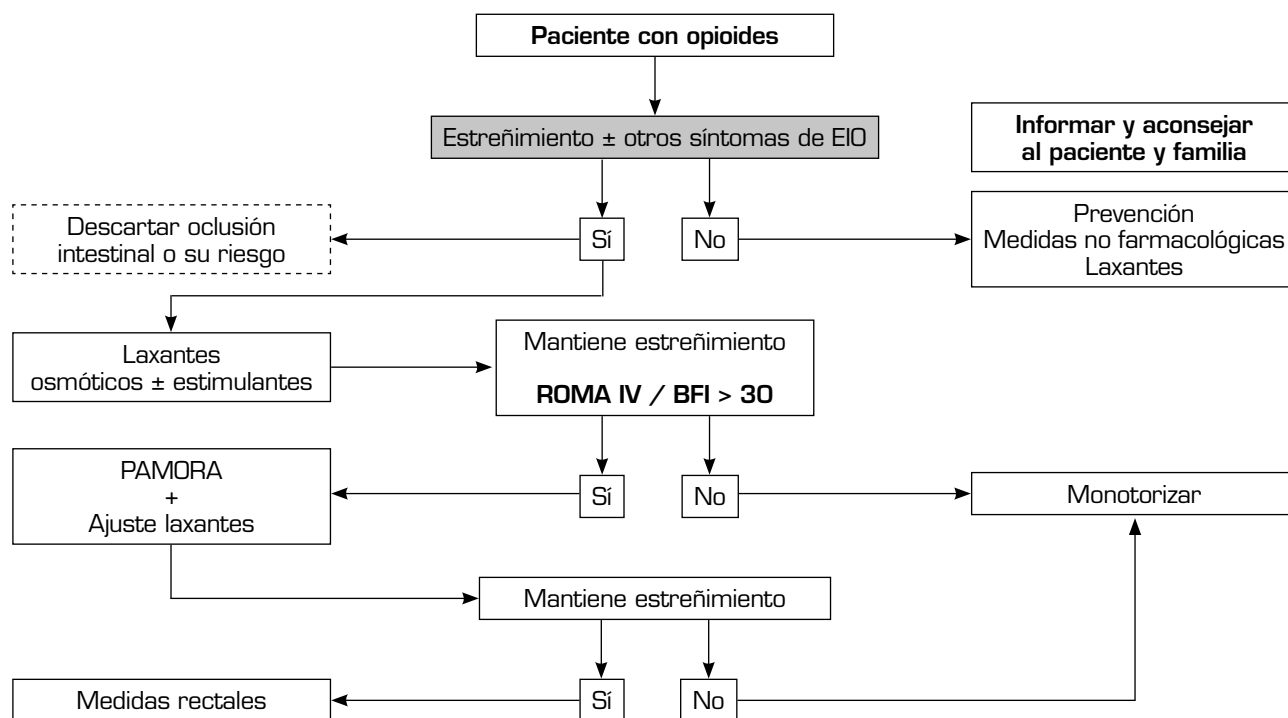
<p>Bowel Function Index (BFI): instrucciones para su uso</p> <p>El Bowel Function Index (BFI) es un cuestionario de 3 preguntas que evalúa el estreñimiento desde la perspectiva de los pacientes. El personal del estudio debe preguntar a los sujetos las preguntas del BFI. No se pretende que el BFI sea autoadministrado por el paciente, ni aun cuando el personal del estudio explique cómo debe ser completado.</p> <p>Las instrucciones para la administración para cada pregunta del BFI están en gris debajo de cada pregunta. Preguntar a los sujetos cada pregunta. Si los sujetos no entienden las preguntas el personal del estudio puede ofrecer su clarificación tal como se muestra en las secciones en gris que hay bajo cada pregunta. Para evitar cualquier sesgo el personal no debe guiar las respuestas (por ejemplo, no proporcionar ejemplos de las respuestas).</p>
<i>Bowel Function Index (BFI)</i>
Por favor, rellene todas las preguntas de esta evaluación.
<p>1. Facilidad en la defecación durante los 7 días previos de acuerdo con la evaluación del paciente.</p> <p>0 = fácil / no dificultosa 100 = extremadamente dificultosa</p> <p>Preguntar: <i>“Durante los últimos 7 días, ¿cómo puntuaría su facilidad de defecar en una escala de 0 a 100, donde 0 = fácil o no dificultosa y 100 = extremadamente dificultosa?”.</i></p> <p>Si el sujeto requiere clarificación, pregunte: <i>“Durante los últimos 7 días, ¿cuán fácil o dificultosa fue ir de vientre en una escala de 0 a 100, donde 0 = fácil o no dificultosa y 100 = extremadamente dificultosa?”.</i></p>
<p>2. Percepción de evacuación incompleta durante los 7 días previos de acuerdo con la evaluación del paciente.</p> <p>0 = en absoluto 100 = muy grande</p> <p>Preguntar: <i>“Durante los últimos 7 días, ¿cómo puntuaría su percepción de evacuación intestinal incompleta en una escala de 0 a 100, donde 0 = ninguna percepción de evacuación incompleta y 100 = una muy gran percepción de evacuación incompleta?”.</i></p> <p>Si el sujeto requiere clarificación, pregunte: <i>“Durante los últimos 7 días, ¿cuán grande es su percepción de que usted no ha vaciado completamente sus intestinos? Por favor, indique en una escala de 0 a 100, donde 0 = ninguna percepción de evacuación incompleta y 100 = una muy gran percepción de evacuación incompleta”.</i></p>
<p>3. Juicio personal del paciente respecto al estreñimiento durante los últimos 7 días.</p> <p>0 = ninguno 100 = muy grande</p> <p>Preguntar: <i>“Durante los últimos 7 días, ¿cómo puntuaría su estreñimiento en una escala de 0 a 100, donde 0 = ninguno y 100 = muy grande?”.</i></p> <p>Si el sujeto requiere clarificación, pregunte: <i>“Durante los últimos 7 días, ¿cómo puntuaría su percepción de ir estreñido en una escala de 0 a 100, donde 0 = ninguna y 100 = muy grande?”.</i></p>

(Traducido y adaptado del inglés)

ser de gran ayuda. Todos los PAMORA disponibles han mostrado eficacia en el EIO, pero queda abierto cuál ha de ser su lugar en el esquema terapéutico del tratamiento del EIO, su uso ante EIO refractario a laxantes o su uso concomitante. Adicionalmente, el potencial beneficio de los PAMORA en el prurito refractario por colestasis merita ser evaluado. Todo ello son aspectos claves a abordar en futuros estudios.

CONFLICTO DE INTERESES

CCS, ALB y JPS han participado en actividades divulgativas promocionadas por Kiowa Kirin Farmacéutica España.



Modificado de cita bibliográfica 6.

Fig. 1. Aproximación al tratamiento del EIO.

BIBLIOGRAFÍA

- Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31(1):58-69. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.06.007.
- Moens K, Higginson IJ, Harding R; EURO IMPACT. Are There Differences in the Prevalence of Palliative Care-Related Problems in People Living With Advanced Cancer and Eight Non-Cancer Conditions? A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(4):660-77. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.11.009.
- Clark K, Lam LT, Talley NJ, Philips JL, Currow DC. Identifying Factors That Predict Worse Constipation Symptoms in Palliative Care Patients: A Secondary Analysis. *J Palliat Med.* 2017;20(5):528-32. DOI: 10.1089/jpm.2016.0331.
- Erichsén E, Milberg A, Jaarsma T, Friedrichsen MJ. Constipation in Specialized Palliative Care: Prevalence, Definition, and Patient-Perceived Symptom Distress. *J Palliat Med.* 2015;18(7):585-92. DOI: 10.1089/jpm.2014.0414.
- Shih DQ, Kwan LY. All Roads Lead to Rome: Update on Rome III Criteria and New Treatment Options. *Gastroenterol Rep.* 2007;1(2):56-65.
- Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL, et al. Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(5):761-73. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.03.026.
- Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain.* 2001;93(3):247-57. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00324-4.
- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151-63. DOI: 10.5056/jnm16214.
- Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(4):15. DOI: 10.1007/s11894-017-0554-0.
- Brock C, Olesen SS, Olesen AE, Frøkjaer JB, Andresen T, Drewes AM. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. *Drugs.* 2012;72(14):1847-65. DOI: 10.2165/11634970-000000000-00000.
- Floettmann E, Bui K, Sostek M, Payza K, Eldon M. Pharmacologic Profile of Naloxegol, a Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonist, for the Treatment of Opioid-Induced Constipation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;361(2):280-91. DOI: 10.1124/jpet.116.239061.
- Oosten AW, Oldenmenger WH, Mathijssen RHJ, Rijt CCD Van Der. A Systematic Review of Prospective Studies Reporting Adverse Events of Commonly Used Opioids for Cancer-Related Pain: A Call for the Use of Standardized Outcome Measures. *J Pain.* 2015;16(10):935-46. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.05.006.
- Clark K, Lam LT, Agar M, Chye R, Currow DC. The impact of opioids, anticholinergic medications and disease progression on the prescription of laxatives in hospitalized palliative care patients: a retrospective analysis. *Palliat Med.* 2010;24(4):410-8. DOI: 10.1177/0269216310363649.
- Miles C, Fellowes D, MI G, Ssm W, Miles C, Fellowes D, et al. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct

- 18;(4):C0003448. DOI: 10.1002/14651858.C0003448.pub2.
15. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(12):3503-12. DOI: 10.1185/03007990802584454.
 16. Mercadante S, Ferrera P AC. High doses of oxycodone-naloxone combination may provide poor analgesia. *Support Care Cancer.* 2011;19(9):1471-2. DOI: 10.1007/s00520-011-1205-x.
 17. Diego L, Atayee R, Helmons P, Hsiao G von GC. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011;20(8):1047-56. DOI: 10.1517/13543784.2011.592830.
 18. Kunøe N, Opheim A, Solli KK, Gaulen Z, Sharma-Haase K, Latif Z-E-H, et al. Design of a randomized controlled trial of extended-release naltrexone versus daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence in Norway (NTX-SBX). *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17(1):18. DOI: 10.1186/s40360-016-0061-1.
 19. Chen KY, Chen L, Mao J. Buprenorphine-naloxone therapy in pain management. *Anesthesiology.* 2014;120(5):1262-74. DOI: 10.1097/ALN.000000000000170.
 20. Weinrib AZ, Burns LC, Mu A, Azam MA, Ladak SSJ, McRae K, et al. A case report on the treatment of complex chronic pain and opioid dependence by a multidisciplinary transitional pain service using the ACT matrix and buprenorphine/naloxone. *J Pain Res.* 2017;10:747-55. DOI: 10.2147/JPR.S124566.
 21. Webster LR, Camilleri M, Finn A. Opioid-induced constipation : rationale for the role of norbuprenorphine in buprenorphine-treated individuals. *Subst Abuse Rehabil.* 2016;7:81-6. DOI: 10.2147/SAR.S100998.
 22. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Toledano A, Roizen MF MJ. Methyl naltrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;59(4):467-75. DOI: 10.1016/S0009-9236(96)90117-4.
 23. Yuan CS, Doshan H, Charney MR, O'connor M, Karrison T, Maleckar SA, et al. Tolerability, gut effects, and pharmacokinetics of methyl naltrexone following repeated intravenous administration in humans. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(5):538-46. DOI: 10.1177/0091270004273491.
 24. Chandrasekaran A, Tong Z, Li H, Erve JCL, DeMaio W, Goljer I, et al. Metabolism of intravenous methyl naltrexone in mice, rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(4):606-16. DOI: 10.1124/dmd.109.031179.
 25. Rotshteyn Y, Boyd TA, Yuan CS. Methyl naltrexone bromide: research update of pharmacokinetics following parenteral administration. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(2):227-35. DOI: 10.1517/17425255.2011.549824.
 26. Zaczyna JP, Wroblewski K, Coalson DW. Methyl naltrexone: Its Pharmacological Effects Alone and Effects on Morphine in Healthy Volunteers. *Psychopharmacol (Berl).* 2015;232(1):63-73. DOI: 10.1007/s00213-014-3637-8.
 27. Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, Tran D, Galasso FL, Stambler N, et al. Subcutaneous Methyl naltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Advanced Illness: A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Dose-Ranging Study. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(5):458-68. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.12.005.
 28. Mori M, Ji Y, Kumar S, Ashikaga T, Ades S. Phase II trial of subcutaneous methyl naltrexone in the treatment of severe opioid-induced constipation (OIC) in cancer patients: an exploratory study. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(2):397-404. DOI: 10.1007/s10147-016-1041-6.
 29. Anissian L, Schwartz HW, Vincent K, Vincent HK, Carpenito J, Stambler N, et al. Subcutaneous methyl naltrexone for treatment of acute opioid-induced constipation: Phase 2 study in rehabilitation after orthopedic surgery. *J Hosp Med.* 2012;7(2):67-72. DOI: 10.1002/jhm.943.
 30. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, et al. Methyl naltrexone for Opioid-Induced Constipation in Advanced Illness. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2332-43. DOI: 10.1056/NEJMoa0707377.
 31. Michna E, Blonsky ER, Schulman S, Tzanis E, Manley A, Zhang H, et al. Subcutaneous methyl naltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, non-malignant pain: A randomized controlled study. *J Pain.* 2011;12(5):554-62. DOI: 10.1016/j.jpain.2010.11.008.
 32. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, et al. Methyl naltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol.* 2009;7(1):39-46.
 33. Yu CS, Chun HK, Stambler N, Carpenito J, Schulman S, Tzanis E, et al. Safety and efficacy of methyl naltrexone in shortening the duration of postoperative ileus following segmental colectomy: Results of two randomized, placebo-controlled phase 3 trials. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(4):570-8. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182092bde.
 34. Mehta N, O'Connell K, Giambone GP, Baqai A, Diwan S. Efficacy of methyl naltrexone for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis and systematic review. *Postgrad Med.* 2016;128(3):282-9. DOI: 10.1080/00325481.2016.1149017.
 35. Bull J, Wellman CV, Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WR. Fixed-Dose Subcutaneous Methyl naltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Palliat Med.* 2015;18(7):593-600. DOI: 10.1089/jpm.2014.0362.
 36. Greenwood-Van Meerveld B, Gardner CJ, Little PJ, Hicks GA, Dehaven-Hudkins DL. Preclinical studies of opioids and opioid antagonists on gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(Suppl. 2):46-53. DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00555.x
 37. Liu SS, Hodgson PS, Carpenter R, Fricke JR Jr. ADL 8-2698, a trans-3,4-dimethyl-4-[3-hydroxyphenyl] piperidine, prevents gastrointestinal effects of intravenous morphine without affecting analgesia. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(1):66-71. DOI: 10.1067/mcp.2001.112680.
 38. Kraft M, Maclaren R, Du W, Owens G. Alvimopan (entereg) for the management of postoperative ileus in patients undergoing bowel resection. *P T.* 2010;35(1):44-9.
 39. JF Foss, DM Fisher VS, Schmith VD. Pharmacokinetics of Alvimopan and Its Metabolite in Healthy Volunteers and Patients in Postoperative Ileus Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(5):770-6. DOI: 10.1038/sj.cpt.6100292.
 40. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM, Sessler DI, Carpenter RL, Seyedsadr M, et al. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med.* 2001;345(13):935-40. DOI: 10.1056/NEJMoa010564.
 41. Wolff BG, Michelassi F, Gerkin TM, Techner L, Gabriel K, Du W, et al. Alvimopan, a Novel, Peripherally Acting _ Opioid Antagonist: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Major Abdominal Sur-

- gery and Postoperative Ileus. *Ann Surg.* 2004;240(4):728-35. DOI: 10.1097/01.sla.0000141158.27977.66.
42. Delaney CP, Weese JL, Hyman NH, Bauer J, Techner L, Gabriel K, et al. Phase III trial of alvimopan, a novel, peripherally acting, mu opioid antagonist, for postoperative ileus after major abdominal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(6):1114-25. DOI: 10.1007/s10350-005-0035-7.
 43. Viscusi ER, Goldstein S, Witkowski T, Andonakakis a, Jan R, Gabriel K, et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor antagonist, compared with placebo in postoperative ileus after major abdominal surgery: results of a randomized, double-blind, controlled study. *Surg Endosc.* 2006;20(3):64-70. DOI: 10.1007/s00464-005-0104-y.
 44. Büchler MW, Seiler CM, Monson JR, Flamant Y, Thompson-Fawcett MW, Byrne MM, et al. Clinical trial: alvimopan for the management of post-operative ileus after abdominal surgery: results of an international randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(3):312-25. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03696.x.
 45. Wolff BG, Weese JL, Ludwig KA, Delaney CP, Stamos MJ, Michelassi F, et al. Postoperative Ileus-Related Morbidity Profile in Patients Treated with Alvimopan after Bowel Resection. *J Am Coll Surg.* 2007;204(4):609-16. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.041.
 46. Herzog TJ, Coleman RL, Guerrieri JP, Gabriel K, Du W, Techner L, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study of the safety of alvimopan in patients who undergo simple total abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(2):445-53. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.01.039.
 47. Webster L, Jansen JP, Peppin J, Lasko B, Irving G, Morlion B, et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain.* 2008;137(2):428-40. DOI: 10.1016/j.pain.2007.11.008.
 48. Siemens W, Gaertner J, Becker G. Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation - a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(4):515-32. DOI: 10.1517/14656566.2015.995625.
 49. Irving G, Péntzes J, Ramjattan B, Cousins M, Rauck R, Spierings EL, et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial (Study SB-767905/O13) of alvimopan for opioid-induced bowel dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Pain.* 2011;12(2):175-84. DOI: 10.1016/j.jpain.2010.06.013.
 50. Bui K, She F, Hutchison M, Brunnström Å, Sostek M. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of [¹⁴C]-labeled naloxegol in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(10):838-46. DOI: 10.5414/CP202276.
 51. Floettmann E, Bui K, Sostek M, Payza K, Eldon M. Pharmacologic Profile of Naloxegol, a Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonist, for the Treatment of Opioid-Induced Constipation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;361(2):280-91. DOI: 10.1124/jpet.116.239061.
 52. Bui K, Birmingham B, Diva U, Berger B. An Open-Label, Randomized Bioavailability Study of Alternative Methods of Oral Administration of Naloxegol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(4):420-27. DOI: 10.1002/cpdd.335.
 53. Bui K, Zhou D, Sostek M, She F, Al-Huniti N. Effects of CYP3A Modulators on the Pharmacokinetics of Naloxegol. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(8):1019-27. DOI: 10.1002/jcph.693.
 54. Bui K, She F, Zhou D, Butler K, Al-Huniti N, Sostek M. The effect of quinidine, a strong P-glycoprotein inhibitor, on the pharmacokinetics and central nervous system distribution of naloxegol. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(4):497-505. DOI: 10.1002/jcph.613.
 55. Eldon MA, Kugler AR, Medve RA, Bui K, Butler K, Sostek M. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of naloxegol at peripheral and central nervous system receptors in healthy male subjects: A single ascending-dose study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2015;4(6):434-41. DOI: 10.1002/cpdd.206.
 56. Bui K, She F, Sostek M. The effects of renal impairment on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of naloxegol. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(12):1375-82. DOI: 10.1002/jcph.349.
 57. Bui K, She F, Sostek M. The effects of mild or moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of naloxegol. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(12):1368-74. DOI: 10.1002/jcph.348.
 58. Bui K, Zhou D, Xu H, Floettmann E, Al-Huniti N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Naloxegol, a Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonist. *Clin Pharmacokinet.* 2016;56(6):573-82. DOI: 10.1007/s40262-016-0479-z.
 59. Webster LR, Yamada T, Ferreira JCA. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Chronic Non-Cancer Pain. *Pain Med.* 2017;18(12):2350-60. DOI: 10.1093/pm/pnw325.
 60. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2387-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1310246.
 61. Von Roenn JH, Tack J, Barker PN et al. Challenges in patient recruitment during KODIAC-06, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial of naloxegol in patients with neoplasia and opioid-induced constipation (OIC). Poster session presented at: MASCC/ISOO International Symposium on Supportive Care in Cancer Jun 27-29, 2013; Berlin, Germany. 2013. p. Poster no. 67568.
 62. Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, Diva U, Sostek M. Randomised clinical trial: The long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(7):771-9. DOI: 10.1111/apt.12899.
 63. Esmadi M, Ahmad D, Hewlett A. Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: A meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2019;28(1):41-6. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.281.any.
 64. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151-63. DOI: 10.5056/jnm16214.
 65. Mcquade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. *Front Pharmacol.* 2016;7:414. DOI: 10.3389/fphar.2016.00414.
 66. Holder RM, Rhee D. Novel Oral Therapies for Opioid-Induced Bowel Dysfunction in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pharmacotherapy.* 2016;36(3):287-99. DOI: 10.1002/phar.1711.
 67. Argoff CE, Brennan MJ, Camilleri M, Davies A, Fudin J, Galluzzi KE, et al. Consensus Recommendations on Initiating Prescription Therapies for Opioid-Induced Constipation. *Pain Med.* 2015;16(12):2324-37. DOI: 10.1111/pme.12937.

68. Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ.* 2009;12(4):371-83. DOI: 10.3111/13696990903430481.
69. Ducrotté P, Caussé C. The Bowel Function Index: a new validated scale for assessing opioid-induced constipation. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(3):457-66. DOI: 10.1185/03007995.2012.657301.
70. Friedman JD, Dello Buono F. Opioid antagonists in the treatment of opioid-induced constipation and pruritus. *Ann Pharmacother.* 2001;35(1):85-91. DOI: 10.1345/aph.10121.
71. Kumar N, Garg N, Bailey A. Opiate receptor antagonists for treatment of severe pruritus associated with advanced cholestatic liver disease. *J Palliat Med.* 2013;16(2):122-3. DOI: 10.1089/jpm.2012.0452.
72. Hohl CM, Wong JK, Harlos MS. Methylnaltrexone to palliate pruritus in terminal hepatic disease. *J Palliat Care.* 2015;31(2):124-6. DOI: 10.1177/082585971503100209.
73. Zand F, Amini A, Asadi S, Farbood A. The effect of methylnaltrexone on the side effects of intrathecal morphine after orthopedic surgery under spinal anesthesia. *Pain Pract.* 2015;15(4):348-54. DOI: 10.1111/papr.12185.
74. Paech M, Sng B, Ng L, Nathan E, Sia A, Carvalho B. Methylnaltrexone to prevent intrathecal morphine-induced pruritus after Caesarean delivery: A multicentre, randomized clinical trial. *Br J Anaesth.* 2015;114(3):469-76. DOI: 10.1093/bja/aeu410.
75. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015;(5):CD003448. DOI: 10.1002/14651858.CD003448.pub4.