

# LAS PAMORAS, SUS UTILIDADES Y AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS COLATERALES DE LOS OPIOIDES EN LOS RECEPTORES MU

## THE PAMORAS, THEIR UTILITIES AND ADVANCES IN THE TREATMENT OF SIDE EFFECTS OPIOID ON MU RECEPTORS

*Jorge Daza Barriga<sup>1</sup>, Ornella Ruiz Pérez<sup>2</sup>*

### RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es revisar el estado de conocimientos sobre las utilidades de sustancias antagónicas de receptores mu de acción periférica (pamoras), en el tratamiento de los efectos colaterales de opiáceos relacionados con los receptores mu. Se realizó una búsqueda de literatura entre 2001-2010, a partir de la cual se concluye que las pamoras, particularmente la metilnaltrexona y el alvimopan han mostrado utilidad en el tratamiento de efectos gastrointestinales, hasta el punto que su uso ha sido aprobado por la Food and Drug Administration. Probablemente otros efectos indeseables de los opiáceos tales como: retención urinaria, náuseas y prurito puedan ser tratados con estas sustancias, pero se requiere investigación adicional. Además, en la actualidad se estudian intensamente los efectos de las pamoras sobre otras acciones celulares no deseables de los opiáceos, tales como crecimiento tumoral y aumento de la permeabilidad vascular. Las acciones son mediadas por antagonismo en receptores mu periféricos.

**Palabras clave:** Analgésicos opioides, Trastornos relacionados con opioides, Receptores opioides mu.

### ABSTRACT

The aim of this paper is to review the state of knowledge of the utilities of the Pamoras in treating the collateral effects of opioids with mu receptors. We searched the scientific literature between the years 2001-2010 from which we conclude that Pamoras, particularly methylnaltrexone and alvimopan have proved useful in the treatment of gastrointestinal effects, to the extent that its use has been approved by the Food and Drug Administration. Probably other undesirable effects of opioids such as urinary retention, nausea and itching may also be treated with these substances, but additional research is needed. In addition, intensively studied the effects of actions on other cellular pamoras undesirable opiates, such as tumor growth and increased vascular permeability. The actions are mediated primarily by peripheral mu receptor antagonism.

**Keywords:** Analgesics, Opioid-related disorders, Mu.

**Recibido:** Febrero 3 de 2011

**Aceptado:** Junio 14 de 2011

- 
- 1 Médico Neurólogo, Internista, Docente Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla. jorgedaza@hotmail.com; jdaza@unilibrebaq.edu.co
  - 2 Estudiante Programa de Medicina, Universidad Libre Seccional Barranquilla.

## INTRODUCCIÓN

La metilnaltrexona y el alvimopan fueron recientemente aprobados por la Food and Drug Administration (FDA); son sustancias antagónicas de los receptores opioides mu, de acción periférica y selectiva (pamoras), sin comprometer la analgesia de mediación central (1-3). La metilnaltrexona está indicada para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedad avanzada y cuidados paliativos en quienes los laxantes no son suficientes como medida terapéutica (4, 5). El alvimopan ha sido aprobado para facilitar la recuperación de la función gastrointestinal después de la resección intestinal y anastomosis primaria (6), y se administra por vía oral. La acción de los opioides en los receptores mu periféricos media otros efectos que incluyen el retardo del vaciamiento gástrico, náuseas y vómitos, prurito y retención urinaria (Tabla 1); adicionalmente se afectan procesos celulares fundamentales a través de mecanismos de reciente descubrimiento; entre ellos la penetración del virus de la inmunodeficiencia humana, la angiogénesis tumoral y la permeabilidad vascular (2).

**Tabla 1. Efectos indeseables de los opioides**

Depresión respiratoria	Náuseas y vómitos
Sedación	Prurito
Disforia	Constipación
Hipotensión, bradicardia	Vaciamiento gástrico retardado
Aumento del tono muscular y esquelético	Retención urinaria
Supresión de la tos	Espasmo biliar
Supresión del sistema inmune	Adicción

Fuente: Modificado a partir de Moss J. y Rosow CE (2).

El objetivo del presente trabajo es revisar el estado de conocimientos sobre las utilidades de las pamoras en el tratamiento de los efectos colaterales de opiáceos relacionados con los receptores mu.

## EFFECTOS ADVERSOS DE LOS OPIOIDES

La depresión de la motilidad gastrointestinal por los opioides, depende en gran medida de los receptores de la pared intestinal; la metilnaltrexona y el alvimopan constituyen una nueva clase de agentes terapéuticos, desarrollados específicamente para la prevención y manejo de los efectos periféricos de los opioides, principalmente los que afectan al tracto gastrointestinal (7); estos fármacos son antagonistas de los receptores opioides mu, selectivos a nivel periférico, sin afectar la acción analgésica central; esto se ha demostrado en el estreñimiento inducido por opioides (8) y en la disfunción gastrointestinal postoperatoria después de la resección intestinal y anastomosis primaria (9); probablemente otros efectos indeseables tales como la retención urinaria, las náuseas y el prurito, puedan ser igualmente manejados con estas sustancias. En la tabla 2 se comparan la metilnaltrexona y el alvimopan.

### EFFECTOS GASTROINTESTINALES DE LOS OPIOIDES

El estreñimiento es un problema frecuente en los pacientes que utilizan opioides (10); el estreñimiento inducido por estas sustancias se denomina disfunción intestinal inducida (DAB), que incluye inhibición del vaciamiento gástrico, del peristaltismo y de las secreciones, con aumento del tono esfinteriano intestinal; adicionalmente a la lentitud gastrointestinal se presenta aumento en la absorción de líquidos, la desecación del bolo fecal e inducción al estreñimiento (8). Los pacientes se pueden tornar tolerantes a los opioides pero el compromiso gastrointestinal se intensifica, presentándose en cerca del 60 al 90% de los pacientes que reciben opioides para el manejo de dolores metastásicos, dolor por cáncer u otro dolor crónico (11, 12). El es-

**Tabla 2. Comparación entre metilnaltrexona y alvimopan**

	<b>METILNALTREXONA</b>	<b>ALVIMOPAN</b>
<b>INDICACIONES</b>	Constipación inducida por opioides en pacientes con enfermedades avanzadas, que reciben cuidados paliativos, que no responden adecuadamente a laxantes.	Facilitación de la función intestinal después de la resección intestinal y en anastomosis primaria.
<b>DOSIS</b>	8 mg por día (peso corporal: 38-62 kg). 12 mg/día (peso corporal: 63-114 kg)	12 mg dos veces al día, comenzando perioperatoriamente (límite de 15 dosis en total)
<b>ADMINISTRACIÓN (Vía)</b>	Subcutánea	Oral
<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>	Flatulencia Calambres intestinales Náuseas Vómitos	Anemia Dispepsia Hipocalcemia Dolor lumbar Retención urinaria
<b>CONTRAINDICACIONES</b>	Obstrucción intestinal mecánica	Uso de opioide >1 semana
<b>COSTO DOSIS*</b>	\$38,54	\$6,88

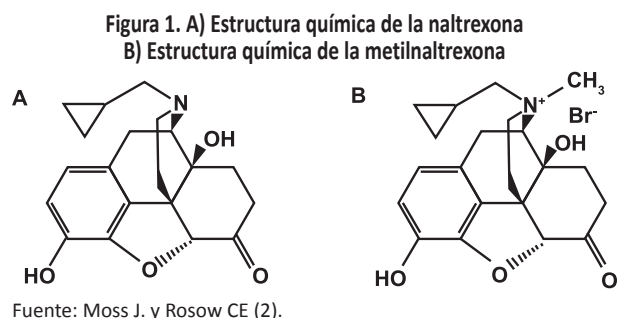
Fuente: Massachusetts General Hospital, Departamento de Farmacia.

treñimiento es a menudo resistente a los ablandadores de las heces y a los laxantes, y puede limitar el control efectivo del dolor (13).

La inhibición de la función intestinal después de cirugía, produce íleo paralítico (14), que genera edema, distensión abdominal, dolor, náuseas e imposibilidad de reanudar la vía oral; en casos severos, la persistencia días después de la cirugía es a menudo la causa del incremento de la estancia hospitalaria de los pacientes (14). La etiología es multifactorial y puede incluir la administración de opiáceos, trauma directo, manipulación de las asas intestinales en la cirugía, los mediadores inflamatorios, los trastornos hidroelectrolíticos y otros efectos metabólicos de la anestesia y la cirugía. Una parte del efecto inhibitor en el íleo paralítico es la participación mediada por los reflejos simpáticos y la liberación de péptidos opioides endógenos del sistema nervioso entérico (15). Es bien sabido que los opioides endógenos del tracto gastrointestinal actúan en receptores opioides mu para modular la motilidad intestinal; por lo menos tres líneas de

evidencias apoyan un papel directo de los opioides endógenos y exógenos en la etiología del íleo paralítico postoperatorio (13, 16); en primer lugar, los péptidos opioides endógenos han sido implicados en los mecanismos fisiopatológicos de un síndrome de los animales, el cólico equino, que es la segunda causa de mortalidad en los caballos; sus síntomas son similares al íleo paralítico postoperatorio y se presentan concentraciones elevadas de endorfinas en el suero de caballos que lo padecen (15); en la segunda línea de evidencia, el papel de los opiáceos exógenos se ha demostrado mediante la comparación de diferentes regímenes analgésicos combinados con anestesia epidural torácica (terapia multimodal) (17); estos estudios han mostrado que las combinaciones de analgésicos que omiten opioides disminuyen el íleo paralítico; la tercera línea implica la prevención del íleo paralítico con alvimopan (16).

Los primeros intentos para contrarrestar los efectos adversos de los opioides se iniciaron con el uso de la naloxona por vía oral, pero se requerían grandes



dosis para alcanzar sus efectos, debido al primer paso de la medicación a nivel hepático, lo cual conducía a que solo se alcanzara el 2% de biodisponibilidad y a los efectos universales de la medicación, logrando en ocasiones revertir la analgesia y precipitar un síndrome de supresión opioide, por la acción central de la naloxona (1, 18).

### METILNALTREXONA

La metilnaltrexona (MNTX) es una amina cuaternaria derivada de la naltrexona (ver figura 1) un antagonista opiáceo (1), que fue sintetizada por el farmacólogo Goldberg León, para tratar a pacientes con estreñimiento inducido por opioides (19). Se presenta en polvo liofilizado para reconstituirse en agua y aplicarse inyectada de manera subcutánea. Es un antagonista relativamente selectivo de los receptores  $\mu$  (19); su potencia para revertir el efecto intestinal de la morfina equivale a un tercio de la naloxona, y cuando se administra directamente en el intestino puede revertir hasta el 97% de la acción de la morfina en ese órgano (5). Curiosamente, su administración en el músculo liso solo alcanza el 30%, lo cual sugiere que hay una inversión de la actividad de los opioides endógenos; la MNTX no invierte la analgesia cuando se administra por vía subcutánea (19).

El pico máximo alcanzable se logra a los 30 minutos después de aplicar la dosis por vía subcutánea o

intravenosa; cuando se utiliza por vía oral, las concentraciones son extremadamente bajas y cuando se administra con tabletas recubiertas, son aún menores, lo cual sugiere que una pequeña proporción de la medicación puede ser absorbida en el tracto gastrointestinal superior (19). No existe correlación entre los efectos de las dosis de la medicación y las concentraciones plasmáticas a dosis entre 3,2 mg/kg y 6,4 mg/kg con cubierta entérica (19); el volumen de distribución es de 1,1 Lt/kg, y su vida media y de eliminación final es de 8 horas. Cuando se administra a dosis de 0,3 mg/kg cada 6 horas, para un total de 12 dosis, no produce acumulación ni toxicidad en humanos sanos voluntarios (19). Aproximadamente el 85% de la dosis se elimina en la orina como fármaco inalterado; los seres humanos no desmetilan a la MNTX, y por ello no se puede utilizar como una medicación para contrarrestar efectos centrales de los opioides, tal como la depresión respiratoria.

La administración subcutánea de MNTX a dosis de 0,1 mg/kg ó 0,3 mg/kg puede invertir por completo el retraso en el tránsito intestinal ocasionado por la morfina (0,05 mg/kg). Una dosis de solo 3,2 mg/kg, puede ser efectiva (19); cuando los receptores opioides se exponen a los antagonistas, se pueden convertir en hipersensibles, alcanzando con ello cierta normalización del tránsito orocecal. Su administración subcutánea ha demostrado ser eficaz en la reversión de los cambios inducidos por la morfina con un pico de concentración plasmática en solo 15 minutos, por ello el efecto laxante se produce generalmente en 1 minuto, y la dosis requerida fue de solo 0,1 mg/kg, aproximadamente un quinto de la necesaria para revertir los efectos por opioides (19). En conjunto, estos estudios demuestran que la vía de administración de un antagonista puede afectar significativamente la velocidad de inicio (5).

### Disfunción opioide intestinal en enfermedad avanzada

Los pacientes de edad avanzada presentan usualmente comorbilidad médica y las dosis de opioides pueden ser altas; en ellos las inyecciones de MNTX produjeron efectos laxantes generalmente a la hora después de ser administradas; más del 70% responde de manera favorable (5). El primer estudio de fase III, fue multicéntrico y evaluó únicamente la dosis subcutánea de MNTX de 0,15 mg/kg ó 3,0 mgs/kg en 154 pacientes; la mayoría presentaba cáncer avanzado, otros tenían EPOC, esclerosis lateral amiotrófica o Sida, el 62% de los pacientes laxaron a las 4 horas y solo lo hizo el 13% del grupo tratado con placebo (5). La mayoría respondió a la hora de tratamiento, lo que permitió cierto grado de previsibilidad; ambas dosis fueron eficaces, pero la incidencia de flatulencia y dolor abdominal se presentó en el grupo de dosis altas. Otro seguimiento de fase III examinó la dosis menor de 0,15 mg/kg administrada cada dos días durante una semana, con la opción de duplicación por necesidad, durante una semana. El 49% de los pacientes laxó a las 4 horas de la dosis inicial, en comparación con el 16% del placebo; en total, más del 46% respondió favorablemente a la dosis inicial inyectada por vía subcutánea, y más del 75% lo hizo a la hora después de las primeras tres dosis. El tiempo medio de respuesta fue de 30 minutos (19); aparte de los cólicos abdominales y la flatulencia, se observaron pocos efectos adversos; ninguno de los pacientes en estos ensayos de fase III experimentó síndrome de supresión de opioides (15). Las tasas de abandono fueron similares entre los pacientes en tratamiento y los controles.

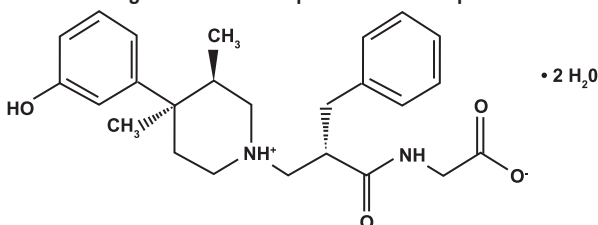
En cuanto al íleo postoperatorio, los tres ensayos realizados hasta la fecha (5), han reportado resultados contradictorios. El primero fue un estudio fase II de MNTX por vía intravenosa en 65 pacientes que habían sido colectomizados (14); los pacientes tra-

tados mejoraban a las 20 horas mientras que los del grupo placebo lo hacían en 33 horas. Dos estudios ulteriores de MNTX intravenosa no mostraron significancia estadística en sus puntos finales primarios (14).

### ALVIMOPAN

El alvimopan es un zwitterión (moléculas con cargas positivas y negativas), con un gran peso molecular (Figura 2) como molécula polar no atraviesa la barrera hematoencefálica y a nivel periférico genera un fuerte antagonismo; sin afectar la analgesia que producen los opioides, por fuerte unión a los receptores mu, tienen una duración prolongada (7). Cuando se administra por vía oral tiene mala absorción con una biodisponibilidad del 0,03%. Los hallazgos farmacocinéticos se derivan de su aplicación por vía endovenosa a perros y conejos; los datos indican una vida media de 10 minutos para el alvimopan (9).

Figura 2. Estructura química del alvimopan



Fuente: Moss J. y Rosow CE (2).

### Farmacocinética

El alvimopan solo está disponible en una preparación oral, y su concentración en los seres humanos es de aproximadamente 6%; la absorción es mayor con el ayuno, después de cirugía, y en los pacientes más jóvenes (7). Es biotransformado a un metabolito designado como ADL-08-0011, que funciona como un antagonista de los opiáceos, y sus niveles se reducen ostensiblemente cuando se administran antibióticos, lo cual afecta la biotransformación (7). Cuando se administra loperamida, morfina o codeína

na, y se suministra alvimopan por vía oral, se revierten los efectos sobre la motilidad gastrointestinal, sin que se presenten modificaciones en las acciones centrales; no hay comprensión sobre el efecto gástrico del alvimopan (9).

En el manejo del íleo paralítico el alvimopan de 1 a 6 mgs produce mejoría sustancial en cuanto a la presentación de gases y flatos al momento de la primera evacuación intestinal, y en el tiempo para ser dado de alta (9); las dosis superiores no fueron más eficaces (6). La administración de esta medicación también reduce de manera significativa las náuseas postoperatorias, los vómitos y la incidencia global de efectos adversos gastrointestinales (6).

El alvimopan tiene efectos colaterales sobre el sistema cardiovascular; un estudio mostró que 7 de 538 pacientes que lo recibieron, presentaron infarto del miocardio mientras que en los 267 del grupo placebo no hubo ningún caso; sin embargo, no existen evidencias suficientes para que estos efectos adversos sean atribuidos a los medicamentos del grupo pavoras (9). El alvimopan ha sido aprobado por la FDA (3, 4) de manera muy restringida para un grupo especial de pacientes hospitalizados sometidos a cirugías de resección intestinal mayor, a una dosis total de 15, y no se debe administrar a pacientes que han recibido opiáceos en más de una semana previa, porque el alvimopan puede provocar reaparición del dolor (7).

### **EFFECTOS DE LAS PAMORAS EN EL VACIAMIENTO GÁSTRICO**

Los opiáceos disminuyen el tono del músculo liso gástrico y lo aumentan en los esfínteres, retardando el vaciado gástrico, lo cual es resultado de ambos efectos (2). El alvimopan no tiene ningún efec-

to en el vaciado gástrico (9); en cambio la MNTX atenúa levemente el retraso gástrico inducido por la morfina, lo cual sugiere que los opiáceos pueden jugar un papel en el vaciamiento gástrico (5). Por ello, se sustenta que los opiáceos actúan como aquí se ha descrito (1).

La MNTX puede ser útil en ciertas poblaciones de pacientes que reciben opiáceos: disminuye la regurgitación y broncoaspiración pulmonar, efecto que puede ser de vital importancia en pacientes sometidos a anestesia general, debido a que en estos casos el esfínter esofágico se relaja y los reflejos de protección de las vías respiratorias están ausentes (5, 19); en segundo lugar, al aumentar la tasa a la cual otro fármaco administrado por vía oral (acetaminofén), pasa al intestino delgado proximal, la MNTX aumenta la absorción de la medicación y su concentración máxima (19). Al disminuir los residuos gástricos, la MNTX podría incrementar la velocidad a la cual la nutrición enteral se administra en pacientes que estén tomando grandes dosis de opiáceos, un efecto de gran importancia para los pacientes en unidades de cuidados intensivos; no obstante, no existen estudios controlados sobre los efectos de la MNTX en la nutrición enteral. Se han descrito casos en los cuales la MNTX puede incrementar el vaciamiento gástrico en condiciones especiales (19).

Las náuseas y los vómitos son eventos adversos bien conocidos de los opiáceos, por los componentes tanto periféricos como centrales (2). Las bajas dosis de opiáceos pueden estimular el vómito mediante la unión a la zona quimiorreceptora disparadora (CTZ), y las dosis más altas de opiáceos pueden suprimir el vómito cuando actúan en los receptores más profundos de la médula espinal. Con el alvimopan se observaron efectos de reducción

significativa de las náuseas y de los vómitos postoperatorios (9). La MNTX atenúa las náuseas y los síntomas urinarios asociados con la administración central de morfina (5). La acción para prevenir las náuseas y los vómitos se basa en el antagonismo de los receptores mu a nivel del área CTZ o en la modulación de impulsos aferentes desde el sistema nervioso entérico al cerebro (19).

### RETENCIÓN URINARIA

Los opioides originan retención urinaria por la inhibición del músculo detrusor (músculo liso), por la supresión del reflejo miccional, y por la disminución de la conciencia de distensión vesical. El problema clínico de la retención urinaria no se ha estudiado muy bien, pero algunos informes indican una alta incidencia de retención urinaria durante el periodo postoperatorio (19). Se presenta en cerca del 18% de casos que utilizan analgesia con morfina controlada por el paciente después de amputación de extremidades inferiores. Las acciones de los opiáceos a nivel encefálico y médula espinal afectan a la vejiga, pero solo hasta hace poco se ha demostrado el compromiso periférico a través de un estudio con placebo, naloxona y MNTX (5), cuando se compararon sus efectos sobre la reversión de la disfunción inducida por remifentanil; este último produjo disminución de la presión del músculo detrusor en 21 de 25 sesiones y retención urinaria en 18 de 25. La MNTX debe ser evaluada como un tratamiento potencial en la retención urinaria inducida por opioides (19).

### EL REFLEJO DE LA TOS

Los opioides frecuentemente se utilizan como supresores de la tos, pero esta supresión puede no ser deseable en algunas circunstancias clínicas

como durante el periodo postoperatorio (2). Los mecanismos de los receptores de los opiáceos en el reflejo de la tos son diferentes de los mediadores de analgesia y depresión respiratoria, ya que los opioides mu débiles, como la codeína y los analgésicos estereoisómeros, por ejemplo, el dextrometorfano pueden tener gran actividad como antitusivos. El control del reflejo de la tos, por mucho tiempo se pensó como un efecto puramente central, con participación de un centro de la tos, supuestamente en la médula; no existen datos de que las pamoras, puedan prevenir el efecto antitusivo de los opiáceos en los seres humanos (2). Con la MNTX, (2mg/kg) se puede bloquear el efecto de la supresión de la tos inducida por la morfina (5). Los opiáceos se administran a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con el fin de atenuar la sensación de disnea. Esto es probablemente un efecto opioide central, y algunos informes anecdóticos sugieren que no son bloqueados por la MNTX (19).

### PRURITO

Los opioides suelen originar prurito, especialmente alrededor de la cara. La evidencia sugiere que este es una disestesia mediada por receptores opioides en el SNC (2). Es causado por ciertos opioides, en particular la morfina y puede estar relacionado con la liberación de histamina desde los mastocitos en los tejidos periféricos; sin embargo, la mayoría de los pruritos no implican necesariamente la liberación de histamina. Por lo general, la sensación pruriginosa puede ser revertida con naloxona causada por los opiáceos y no por la liberación de histamina, como en el caso del fentanilo. En casos anecdóticos el MNTX oral disminuyó el efecto pruriginoso de la morfina administrada intravenosamente, planteando este fenómeno un probable efecto periférico del prurito (5, 19).

## EFFECTOS CELULARES

Las pamonas están siendo investigadas de manera exhaustiva en sus aplicaciones diferentes a las del estreñimiento, náuseas, vómitos, íleo paralítico y prurito (2).

Existen evidencias experimentales de que los opiáceos pueden producir efectos no deseados en el crecimiento tumoral y en la propagación de infecciones por bacterias y virus, incluyendo el de la inmunodeficiencia humana, en los cuales muy probablemente participan los receptores periféricos opioides (2). La MNTX modula los efectos de los opioides en el sistema inmunológico, en la angiogénesis y en la producción de factores de letalidad por bacterias. Estos efectos inesperados pudieran tener relevancia para los pacientes en periodo perioperatorio, con cáncer (11, 20, 21, 22).

### Estudios en la inmunodeficiencia humana

Uno de los hechos más relevantes es el de la acción de los opioides en los receptores de quimoquinas 5 (CCR5), que es la principal vía por la cual entra el virus del VIH a las células (23). Aproximadamente el 90% del VIH se transmite a través de los CCR5, y varias terapias nuevas se basan en la capacidad de bloquear este receptor; el abuso de opioides es un factor de riesgo de exposición al virus de VIH. Se sugiere que los opioides pueden facilitar la infección de los macrófagos humanos por el VIH mediante la modulación de las citoquinas B y CCR5 (22). La metadona aumenta la replicación del sitio de fijación en CCR5 en macrófagos derivados de monocitos y células gliales. Se ha observado cómo la morfina aumenta la migración celular, mientras que la MNTX por bloqueo dependiente del efecto morfina, en experimentos *in vitro*, puede a través de este mecanismo, reducir la infectividad del VIH (22) en pacientes que consumen grandes dosis de

opiáceos para controlar la adicción o el dolor (21). Otras infecciones virales se modifican por los opioides, como el caso de la replicación del virus de la hepatitis C, en el cual se demostró una supresión viral mayor y sostenida cuando se implantó naloxona.

### Angiogénesis

La angiogénesis es uno de los factores interesantes en el tratamiento tumoral; se ha demostrado que las pacientes operadas de CA de mama, tienen tasas de recurrencia entre dos a cuatro veces cuando se practica anestesia general o regional para la cirugía del CA mama primario (12, 20). En los pacientes sometidos a prostatectomía (11) la recurrencia del tumor fue 61% mayor en los que recibieron anestesia general con opioides en comparación con aquellos con anestesia epidural. Se están realizando estudios de seguimiento para determinar si estas diferencias en la tasa de recurrencia son causadas por los efectos primarios o secundarios de anestesia regional o por el uso de los opioides (1). Una de las razones para postular un efecto de los opiáceos sobre el crecimiento del tumor es la capacidad de estos fármacos para promover la angiogénesis tumoral en modelos celulares. En estudios anecdóticos se ha demostrado que la angiogénesis se disminuyó en aquellos pacientes que presentaban cáncer y se les administró MNTX, en ellos la enfermedad progresó lentamente: la acción de los opioides en los receptores mu, a nivel de la migración y proliferación celular endotelial de los vasos dérmicos y pulmonares en los seres humanos está mediada por la acción directa de los opioides y por señalización directa angiogénica para el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF); este factor VEGF es bloqueado por la naloxona y la MNTX (5), lo que impide la angiogénesis. Sorprendentemente los estudios celulares de la MNTX se observaron en ausencia de opioides que potenciaron los efectos



de dos agentes de quimioterapia-5-fluoracilo y bevacizumab sobre la migración de células endoteliales y de su proliferación.

### La permeabilidad vascular

La barrera endotelial vascular se encuentra disminuida en la angiogénesis tumoral y en los estados inflamatorios como la sepsis y diversos tipos de lesión pulmonar. Se ha estudiado a nivel experimental cómo la MNTX bloquea las alteraciones de la función de esta barrera por sustancias como la morfina, la trombina y el lipopolisacárido. Si esto se confirma clínicamente, la MNTX podría ofrecer efectos protectores (5) para los pacientes con una variedad de síndromes en los que se aumenta la permeabilidad vascular.

### CONCLUSIÓN

El advenimiento de medicamentos antagonistas opioides mu de acción periférica, aprobados recientemente por la FDA, como la metilnaltrexona y el alvimopan, han favorecido el tratamiento de patologías inducidas por opioides en pacientes con enfermedades crónicas que reciben dicha medicación, tales como el estreñimiento, y la pérdida de la función gastrointestinal, sin comprometer la analgesia de mediación central. Además, intervienen en otros efectos producidos por agonistas opioides, como el prurito, la retención urinaria y el reflejo tusígeno. Actualmente, se estudian las implicaciones de las pamonas en el campo de la angiogénesis tumoral, la permeabilidad vascular y la penetración del virus de la inmunodeficiencia humana, con resultados prometedores.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz AJ, Moss J, Foss J. Pain relief without side effects: peripheral opiate antagonists.

In: Schwartz AJ, ed. ASA Refresher Courses in Anesthesiology. Vol Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2005:175-86.

2. Moss J, Rosow CE. Development of peripheral opioid antagonists: New Insights Into Opioid Effects. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(10):1116-30.
3. US Food and Drug Administration. FDA approves Relistor for opioid-induced constipation. [homepage on the Internet]. Maryland; [updated 2008 April 24; cited 2008 Aug 29]. Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01826.html>
4. US Food and Drug Administration. FDA approves Entereg to help restore bowel function following surgery. [homepage on the Internet]. Maryland; [updated 2008 May 20; cited 2008 Aug 27]. Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01838.html>
5. Yuan CS. Methylnaltrexone mechanisms of action and effects on opioid bowel dysfunction and other opioid adverse effects. *Ann Pharmacother.* 2007; 41(6):984-93.
6. 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: 312-25.
7. Cassel JA, Daubert JD, DeHaven RN. [(3)H]Alvimopan binding to the micro opioid receptor: comparative binding kinetics of opioid antagonists. *Eur J Pharmacol.* 2005; 520(1-3):29-36.
8. Doyle D, Hanks G, Cherry N, Calman K, Sykes N. Constipation and diarrhoea. In: Doyle D, Hanks G, Cherry N, Calman K, eds.

- Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004:483-96.
9. Delaney CP, Weese JL, Hyman NH, Bauer J, Techner L, Gabriel K, et al. Alvimopan Postoperative Ileus Study Group. Phase III trial of alvimopan, a novel, peripherally acting, mu opioide antagonist, for postoperative ileus after major abdominal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48(6):1114-25.
  10. Leslie J, Bell T, Annunziata K, Freedman D. Opioid-induced constipation compromises pain management and impacts patient quality of life. *Anesthesiology*. 2006; 105: A1490.
  11. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospectivwe analysis. *Anesthesiology*. 2008; 109(2):180-87.
  12. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis?. *Anesthesiology*. 2006;105 (4):660-64.
  13. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg*. 2001;182(5A suppl):11S-18S.
  14. Kehlet H, Holte K. Review of postoperative ileus. *Am J Surg*. 2001; 182(5A)(suppl):3S-10S.
  15. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs*. 2003; 63(7):649-71.
  16. Maron DJ, Fry RD. New therapies in the treatment of postoperative ileus after gastrointestinal surgery. *Am J Ther*. 2008; 15(1):59-65.
  17. Shook JE, Pelton JT, Hruby FJ, Burks TF. Peptide opioid antagonist separates peripheral and central opioid antitransit effects. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987; 243(2):492-500.
  18. Zimmerman DM, Gidda JS, Cantrell BE, Schoepp DD, Johnson BG, Leander JD. Discovery of a potent, peripherally selective trans-3,4-dimethyl-4-(3- hydroxyphenyl) piperidine opioid antagonist for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *J Med Chem*. 1994; 37(15):2262-65.
  19. Yuan CS, Doshan H, Charney MR, 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(5):538-46.
  20. Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ, Parat MO, Buggy DJ. Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? methodology of a multicenter randomized trial. *Contemp Clin Trials*. 2008; 29(4):517-26.
  21. Ho WZ, Guo CJ, Yuan CS, Douglas SD, Moss J. Methylnaltrexone antagonizes opioid-mediated enhancement of HIV infection of human blood mononuclear phagocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 307(3):1158-62.
  22. Gottlieb GS, Heath L, Nickle DC, Wong KG, Leach SE, Jacobs B, et al. HIV-1 variation before seroconversion in men who have sex with men: analysis of acute/early HIV infection in the multicenter AIDS cohort study. *J Infect Dis*. 2008; 197(7):1011-15.
  23. Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF, Decker J, Pham K, Salazar M, et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (21):7552-57.