

PROTOCOLO ASISTENCIAL MANEJO DEL ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD DE CASTELLÓN



Realizado por: Maria Castelló Soler

Dirigido por: Mónica Albert Coll

Fecha de última actualización: 5 mayo 2021

Autora:

- María Castelló Soler, estudiante de 6º curso del Grado de Medicina en la Universitat Jaume I.

Directora:

- Mónica Albert Coll, médico adjunto de la unidad de hospitalización domiciliaria del Hospital universitario y Politécnico de la Fe.



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

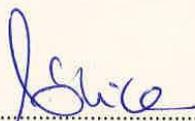
EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: PROTOCOLO ASISTENCIAL. MANEJO DEL ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES.

ALUMNO/A: MARIA CASTELLÓ SOLER

DNI: 20096875G

PROFESOR/A TUTOR/A: MÓNICA ALBERT COLL

Fdo (Tutor/a): 

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

RESUMEN

El estreñimiento inducido por opioides (EIO) es el efecto adverso más frecuente y molesto producido por el tratamiento analgésico con fármacos opioides. Se describe como un cambio en el hábito intestinal basal tras iniciar un tratamiento con opioides, pudiendo presentar frecuencia de las deposiciones espontáneas reducida, aumento del esfuerzo defecatorio o sensación de evacuación incompleta. El EIO mal controlado conlleva una carga económica elevada para el sistema sanitario y, además, afecta a la calidad de vida y la salud de los pacientes. El objetivo principal de este protocolo asistencial es elaborar una propuesta de manejo actualizada para el control óptimo del EIO aplicable a la práctica clínica en pacientes del departamento de salud de Castellón. Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica estructurada de la evidencia científica disponible, de la que se han extraído una serie de recomendaciones y resultados en los cuales se ha basado la redacción del protocolo. En este se aborda todo el arsenal terapéutico del que se dispone para el manejo del EIO, entre los que se incluyen medidas no farmacológicas, laxantes, antagonistas de los receptores periféricos opioides μ (PAMORAs) y otras alternativas como la rotación de opioides, el ajuste de dosis o el cambio de la vía de administración.

PALABRAS CLAVE: estreñimiento inducido por opioides, protocolo asistencial, tratamiento, laxantes, PAMORA.

ABSTRACT

Opioid-induced constipation (OIC) is the most common, bothersome adverse effect caused by opioid analgesic treatment. It is described as a change from baseline in bowel habits after starting opioids treatment, which may include reduced bowel movements frequency, increased straining to pass stool, or a sense of incomplete defecation. Poorly controlled OIC carries a high economic burden on the healthcare system as well as affecting patients' quality of life and health. The main purpose of this protocol assistance is to develop an updated management proposal for the optimal control of OIC applicable to clinical practice in patients of the Castellón health department. Therefore, a structured bibliographic search of the available scientific evidence has been carried out, from which a series of recommendations and results have been drawn and taken as the basis for the protocol. The protocol addresses the entire therapeutic arsenal available for the management of OIC, including non-pharmacological measures, laxatives, Peripheral μ -Opioid Receptor Antagonists (PAMORAs) and other alternatives such as opioid rotation, dose adjustment or change of route of administration.

KEY WORDS: opioid-induced constipation, protocol assistance, treatment, laxatives, PAMORA.

EXTENDED SUMMARY

INTRODUCTION

As opioid drugs have become widely used for pain management in oncological and non-oncological patients in recent years, suffering from their undesirable adverse effects has become increasingly common. Among these, opioid-induced constipation (OIC) is the most frequent and bothersome.

OIC has been defined as a change from baseline bowel habits, when starting, changing, or increasing opioid treatment, characterised by reduced bowel movements frequency, worsening of straining to pass stool, a sense of incomplete rectal evacuation, or patients' sense of discomfort related to bowel habits. Occasionally, patients may also develop faecal impaction with overflow incontinence.

OIC is a health issue, since it can cause a worsened quality of life, serious medical complications, and pain undertreatment, as many patients choose to reduce the dose or to discontinue opioid treatment due to its adverse effects. Consequently, patients with OIC require increased health care, leading to higher health care costs.

OBJECTIVES

This degree final project aims to develop an updated protocol assistance for the optimal management of patients with OIC. In addition, the specific objectives include: enriching the quality of life of patients on opioid treatment who suffer from OIC, to homogenise daily clinical practice in OIC treatment, to reduce OIC underdiagnosis and undertreatment and to improve adherence to opioid treatment and thus improve pain control.

RESEARCH PROCESS

This degree final project has been drawn up by the following team: Mónica Albert Coll, doctor at the Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, and director of this project; and Maria Castelló Soler, 6th year student of Medicine at the Universitat Jaume I. Moreover, the development of the protocol assistance has been carried out along with Marta Ramírez Martí, 6th year student of Medicine at the Universitat Jaume I, with whom we worked as a team throughout the process to reach a common algorithm that included pharmacological and non-pharmacological recommendations for the appropriate treatment of OIC.

Firstly, a reading of general texts on OIC was carried out to contextualise the health issue. As a result of this reading, a series of clinical questions arose, which were the starting point for the research, and were then developed throughout the process of drawing up the assistance protocol.

A bibliographic search was then done in the bibliographic sources PubMed, Scopus, Cochrane, Web of Science, Epistemonikos, Trip Database, IBECs and MEDES. For this search, articles were selected according to the following inclusion criteria: articles published in English or Spanish; articles published between 2015 and 2020; adult patients treated in the selected studies (> 18 years); types of articles included in the research: clinical practice guidelines, systematic reviews, or meta-analyses, which address the research objectives.

Afterwards, the results obtained in the bibliographic searches were screened. For this screening, headings and, if appropriate, abstracts of each study were read to exclude those articles that did not meet the established inclusion criteria. Then, the studies considered relevant in the first screening were assessed by a cursory glance of the full text. Subsequently, a critical reading was carried out with the Agree and CASPe instruments to determine their quality, thus selecting the studies to draw up the protocol.

Finally, based on the scientific evidence published in the selected articles, a series of recommendations were drawn up. These recommendations were classified according to their level of evidence, using the Oxford classification for information obtained from systematic reviews and meta-analyses, and using the GRADE system for information obtained from clinical practice guidelines.

CONCLUSIONS

Conclusions drawn from the development of this protocol assistance on the management of OIC based on a solid, high-quality bibliography are as follows:

- OIC is the most frequent, bothersome adverse effect of opioid treatment, leading to a worsened quality of life and medical complications.
- Non-pharmacological measures are the first line in both treatment and prevention of OIC, including:
 - Increasing mobility or physical activity.
 - A fibre-rich diet and high fluid intake.
 - Toilet hygiene education to facilitate bowel movements.

- When non-pharmacological measures are insufficient, the next line of treatment comprises a series of pharmacological strategies such as the use of osmotic or stimulant laxatives, rectal agents, Peripheral mu-Opioid Receptor Antagonists or opioid rotation, whose therapeutic place is explained in the degree final project that complements this one.

PRESENTACIÓN OFICIAL DEL PROTOCOLO

El estreñimiento inducido por opioides (EIO) es el efecto adverso más frecuente y molesto producido por el tratamiento con fármacos opioides. Puede desencadenar numerosas complicaciones como un difícil manejo del dolor por abandono del tratamiento analgésico, una afectación de la calidad de vida y un aumento de la mortalidad del paciente. Además, conlleva una carga económica elevada para el sistema sanitario.

Dado la importancia de un adecuado manejo mediante las múltiples opciones terapéuticas existentes, se ha decidido elaborar como Trabajo de Fin de Grado (TFG) de Medicina un protocolo asistencial sobre el manejo del EIO para que esté a disposición de los profesionales sanitarios del departamento de salud de Castellón.

El objetivo de este trabajo ha sido elaborar una propuesta de manejo actualizada para el control óptimo del EIO aplicable a la práctica clínica, realizando una búsqueda bibliográfica estructurada y así basarse en la evidencia científica disponible a partir de una bibliografía sólida y de calidad.

Por todo ello, las autoras del presente protocolo han considerado conveniente la presentación de este Trabajo de Fin de Grado a la Dirección Médica de Atención Primaria y de los diferentes hospitales del departamento de salud de Castellón para que valoren su inclusión en su listado de protocolos de actuación vigentes.

Maria Castelló Soler

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. OBJETIVOS
 - 2.1. Objetivos generales
 - 2.2. Objetivos específicos
3. PROCESO DE ELABORACIÓN
 - 3.1. Preguntas clínicas
 - 3.2. Búsqueda bibliográfica
 - 3.3. Métodos utilizados para formular las recomendaciones
 - 3.4. Validación del protocolo Independencia editorial
4. PROTOCOLO ASISTENCIAL
 - 4.1. Medidas no farmacológicas
 - 4.2. Algoritmo terapéutico de las medidas no farmacológicas
5. ANEXOS
 - ANEXO 1: Algoritmo terapéutico
 - ANEXO 2: Proceso de implantación
 - ANEXO 3: Proceso de monitorización y evaluación
 - ANEXO 4: Proceso de actualización
 - ANEXO 5: Tabla resumen de las revisiones sistemáticas
 - ANEXO 6: Instrumento Agree II: evaluación de guías de práctica clínica
 - ANEXO 7: Grados de recomendación según Clasificación Oxford
 - ANEXO 8: Grados de recomendación según el sistema GRADE
6. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES
7. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha generalizado el uso de los fármacos opioides para el manejo del dolor en pacientes oncológicos y no oncológicos, por lo que cada vez es más común el sufrimiento de sus efectos adversos no deseados.

Los efectos secundarios gastrointestinales producidos por los opioides son debidos a su propio mecanismo de acción, puesto que el plexo mioentérico del tracto gastrointestinal también expresa los receptores opioides μ , δ y κ sobre los que actúan los mismos fármacos. La activación de estos receptores provoca una disminución de la motilidad y de la secreción intestinal y un aumento del tono de los esfínteres, dando lugar a síntomas tales como sequedad de boca, reflujo gastroesofágico, náuseas, vómitos, molestias abdominales, hinchazón, dolor abdominal y síntomas de estreñimiento. Esta serie de síntomas es denominada disfunción intestinal inducida por opioides (DIO) (1-4).

En la DIO, el estreñimiento inducido por opioides (EIO) es el síntoma más frecuente y molesto (2,5). Es difícil conocer la verdadera prevalencia del EIO, se reportan prevalencias de entre el 22% y el 81% (1). Esto es debido a su infradiagnóstico y subtratamiento dada la falta de reconocimiento del EIO como efecto adverso del consumo crónico de opiáceos, así como a la variabilidad individual del ritmo intestinal y a la subjetividad del malestar que provoca (1,6).

El EIO ha sido definido por los criterios de Roma IV (7) como:

“Un cambio de los hábitos intestinales y patrones de defecación basales, al iniciar el tratamiento con opiáceos, que se caracteriza por cualquiera de los siguientes aspectos: reducción de la frecuencia de las deposiciones, aumento del esfuerzo defecatorio, sensación de evacuación incompleta, o percepción del paciente de malestar relacionado con los hábitos intestinales. Ocasionalmente, el paciente también puede desarrollar impactación fecal con incontinencia por rebosamiento” (p1405).

Además, se establecen los siguientes criterios diagnósticos:

1. “Síntomas nuevos de estreñimiento o que empeoran al iniciar, cambiar o aumentar el tratamiento con opioides, deben incluir 2 o más de los siguientes:

- a. Aumento del esfuerzo defecatorio en más de un 25% de las defecaciones.
 - b. Heces grumosas o duras en más de un 25% de las defecaciones.
 - c. Sensación de evacuación incompleta en más de un 25% de las defecaciones.
 - d. Sensación de obstrucción/bloqueo anorrectal en más de un 25% de las defecaciones.
 - e. Maniobras manuales para facilitar la defecación en más de un 25% de las defecaciones (por ejemplo, evacuación digital, presión del suelo pélvico).
 - f. Menos de tres evacuaciones espontáneas por semana.
2. Las heces blandas rara vez se presentan sin el uso de laxante” (p1405).

El EIO también puede causar una peor calidad de vida, complicaciones médicas graves y un tratamiento insuficiente del dolor, ya que algunos pacientes optan por reducir la dosis, saltarse alguna dosis o interrumpir el tratamiento con opioides debido al sufrimiento de los efectos adversos (2,3 5,8). Asimismo, el manejo del EIO supone un reto extra ya que es el único síntoma de la DIO ante el que los pacientes no desarrollan tolerancia (9). Consecuentemente, los pacientes con EIO requieren una mayor atención sanitaria conllevando un incremento en los costes directos e indirectos para el sistema sanitario (1, 2).

Es evidente entonces, que el tratamiento del EIO merece un abordaje completo en el que se combinen tanto las medidas higiénico-dietéticas como las medidas farmacológicas disponibles en el momento actual, entre las que se incluyen laxantes, antagonistas de los receptores periféricos opioides μ (PAMORA) o naloxona-oxicodona y alternativas como rotación de opioides, cambio de vía de administración o ajuste de dosis (1,3,10).

Población diana: pacientes del departamento de salud de Castellón.

Usuarios diana: médicos de los hospitales y centros de salud del departamento de Castellón.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GENERALES

- Realizar una propuesta actualizada para el manejo del estreñimiento inducido por opioides.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Enriquecer la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con opioides que sufren EIO.
- Homogeneizar la práctica clínica diaria en el tratamiento del EIO.
- Disminuir el infradiagnóstico y subtratamiento del EIO.
- Mejorar la adherencia al tratamiento con opioides y así mejorar el control del dolor.

3. PROCESO DE ELABORACIÓN

Los pasos que se han llevado a cabo para realizar este protocolo asistencial para el manejo del estreñimiento inducido por opioides han sido los siguientes:

3.1. PREGUNTAS CLÍNICAS

Para el desarrollo del presente protocolo asistencial, el primer paso que se ha llevado a cabo ha sido realizar una lectura de las guías de práctica clínica disponibles u otras publicaciones similares que abordaban el EIO para contextualizarnos, tener una visión global del tema y, así, establecer el punto de partida de nuestro trabajo.

A raíz de esta lectura, se plantearon las siguientes preguntas:

- ¿Cuáles son las recomendaciones para conseguir un manejo óptimo del estreñimiento inducido por opioides?

- ¿Qué papel juegan las medidas no farmacológicas en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides?
- ¿Qué laxantes se recomiendan para el manejo del estreñimiento inducido por opioides?
- ¿Qué utilidad tienen los antagonistas de los receptores periféricos opioides μ en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides?
- ¿Existe evidencia sobre la rotación de opioides para el control del estreñimiento inducido por opioides?

3.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la elaboración de este protocolo, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica entre octubre 2020 y diciembre de 2020. Esta búsqueda ha sido llevada a cabo en equipo con mi compañera Marta Ramírez Martí con la que comparto tema de TFG.

Las **fuentes bibliográficas** con las que se ha trabajado han sido PubMed, Scopus, Cochrane, Web of Science, Epistemonikos, Trip Database, IBECS y MEDES. Estas bases de datos se nos han distribuido para que cada una realice sus búsquedas por separado, de manera que mi compañera trabajó con Cochrane, PubMed, Trip Database, Web of Science y MEDES, y yo con PubMed y Trip Database también y, además, con Scopus, Epistemonikos e IBECS.

Para realizar las búsquedas en cada fuente bibliográfica se han utilizado los siguientes **términos**: “opioid-induced constipation”, “opioids”, “treatment”, “laxatives”. Con tal de restringir la búsqueda y obtener unos resultados lo más óptimos posible estos términos se han combinado con operadores booleanos de la siguiente manera en los buscadores: “opioid-induced constipation” AND “treatment”, “opioid-induced constipation” AND “laxatives”, “opioids” AND “laxatives”.

Los **criterios de inclusión** que se han tenido en cuenta para realizar la búsqueda bibliográfica han sido comunes en todas las búsquedas realizadas en las diferentes fuentes bibliográficas. En primer lugar, que el idioma de publicación del artículo sea inglés o español. En segundo lugar, la fecha de publicación debe estar comprendida

entre 2015 y 2020. En tercer lugar, que los pacientes tratados en los estudios seleccionados sean adultos (> 18 años). En cuarto lugar, los artículos incluidos en el trabajo han de ser del tipo guía de práctica clínica, revisión sistemática o metaanálisis. Por último, estos artículos tienen que abordar los objetivos de trabajo.

En lo que se refiere a **criterios de exclusión**, se han descartado todos aquellos artículos que no cumplen con los criterios de inclusión ya comentados.

Tal y como está representado en el diagrama (Fig 1), se han obtenido en total 448 resultados con las diferentes búsquedas en las fuentes bibliográficas indicadas y siguiendo la estrategia de búsqueda explicada. Seguidamente, se han excluido los registros duplicados, un total de 22, y cada una por su cuenta ha procedido a cribar los resultados que ha obtenido en sus búsquedas. Para este cribado, se han leído los títulos y, si se consideraba oportuno, los resúmenes de cada estudio con lo que se han excluido 383 artículos que no seguían los criterios de inclusión establecidos.

A continuación, se han puesto en común los 43 artículos que tanto mi compañera como yo habíamos considerado de interés en el primer cribado para repartirlos y proceder a evaluarlos mediante una lectura superficial del texto completo.

Posteriormente, cada una ha realizado una lectura crítica de unos artículos con los instrumentos CASPe o Agree, dependiendo de si eran revisiones sistemáticas y metaanálisis o guías de práctica clínica respectivamente, para determinar su calidad. Así, se han seleccionado 17 estudios con los que se elaborará finalmente el protocolo.

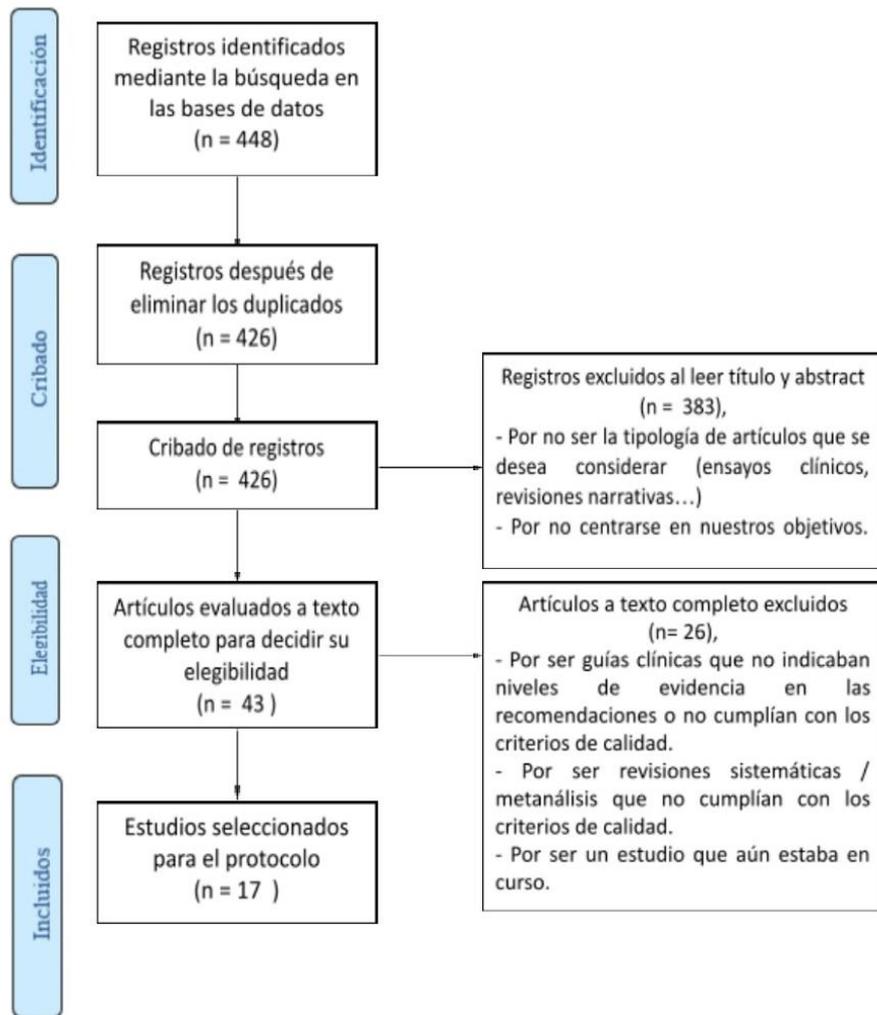


Figura 1. Diagrama PRISMA: búsqueda bibliográfica y selección de artículos.

3.3. MÉTODOS UTILIZADOS PARA FORMULAR LAS RECOMENDACIONES

Con el fin de evaluar la calidad de los artículos considerados para elaborar este protocolo se ha realizado una lectura crítica de los estudios empleando el programa CASPe, en el caso de las revisiones sistemáticas y metaanálisis (Anexo 5), y el instrumento Agree, en el caso de las guías de práctica clínica (Anexo 6). De esta forma, nos aseguramos de que las publicaciones que se consideraban eran de alta calidad.

Además, para establecer los grados de recomendación según el nivel de evidencia científica se ha seguido la clasificación de Oxford para la información extraída de las revisiones sistemáticas (Anexo 7) y se ha respetado el grado de recomendación original

de la información obtenida de las guías de práctica clínica, según el sistema GRADE (Anexo 8).

Asimismo, cabe concretar que estas recomendaciones son de carácter general. Por ello, al ser aplicadas a la práctica clínica diaria podrán tener variaciones según el juicio clínico del profesional que las emplee, según las necesidades y preferencias de cada paciente y según los recursos disponibles.

3.4. VALIDACIÓN DEL PROTOCOLO

Este protocolo asistencial será presentado a la Gerencia del Departamento de Salud de Castellón para su aprobación e implementación en los servicios hospitalarios o centros de salud en los que se vaya a implantar, después de ser evaluado por el comité de calidad correspondiente. En tal caso, los profesionales sanitarios en calidad de usuarios del protocolo harían las pertinentes modificaciones para su puesta en marcha en la práctica clínica diaria.

3.5. INDEPENDENCIA EDITORIAL

La realización de este protocolo asistencial es editorialmente independiente. No se ha recibido financiación externa y las autoras declaran no tener conflictos de intereses en la formulación de las recomendaciones.

4. PROTOCOLO ASISTENCIAL

El presente protocolo asistencial ha sido elaborado en equipo junto con mi compañera Marta Ramírez Martí, de manera que, ambas hemos revisado toda la evidencia científica disponible tanto sobre las medidas no farmacológicas como sobre las medidas farmacológicas procedente de los artículos extraídos de la búsqueda bibliográfica y seleccionados por sus características comprendidas entre nuestros criterios de inclusión. A partir de esta evidencia científica hemos ido redactando entre las dos en consenso todas las recomendaciones para la elaboración del protocolo asistencial para el manejo del EIO.

Por lo tanto, dicho protocolo asistencial está compuesto por las siguientes medidas:

- Medidas no farmacológicas, entre las que se incluyen:
 - Ejercicio físico
 - Dieta
 - Medidas higiénicas
- Medidas farmacológicas, entre las que se incluyen:
 - Laxantes:
 - Laxantes osmóticos
 - Laxantes estimulantes del peristaltismo
 - Laxantes formadores de bolo
 - Agentes lubricantes
 - Agentes rectales
 - PAMORA
 - Metilnaltrexona
 - Naloxegol
 - Naldemedina
 - Oxycodona/Naloxona
 - Otras alternativas:
 - Rotación de opioides
 - Ajustar la dosis del fármaco opioide
 - Cambiar vía de administración del fármaco opioide

Sin embargo, por necesidades académicas se han repartido las medidas no farmacológicas en un TFG y las medidas farmacológicas en otro TFG distinto. Así, los dos TFG se complementan y se deben considerar de forma global como un único protocolo asistencial cuyo algoritmo terapéutico completo se incluye en el Anexo 1.

A continuación, se desarrollan las indicaciones de las medidas no farmacológicas, que se completan con las medidas farmacológicas explicadas en el TFG de mi compañera.

4.1. MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Las medidas no farmacológicas suponen el primer escalón tanto para la prevención como para el manejo del paciente con EIO, por ello deberían implementarse en todo paciente que reciba tratamiento con fármaco opioide. Entre estas medidas se incluye:

EJERCICIO FÍSICO

- Se recomienda fomentar la actividad física (*grado de recomendación bajo según GRADE*) (11).
- Se recomienda aumentar la movilidad dentro de los límites de cada paciente, incluso de la cama a la silla, ya que puede resultar beneficioso para el estreñimiento inducido por opioides (*grado de recomendación alto-moderado según GRADE*) (12).

DIETA

- Se debe procurar que los pacientes cumplan la ingesta diaria estándar de líquidos (2-2,5 litros/día), aunque no existe evidencia científica de mejoría del estreñimiento inducido por opioides si no hay deshidratación coexistente (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A según Oxford*) (13).
- Se recomienda consumir una dieta rica en fibra, aunque la evidencia científica es limitada (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A según Oxford*) (2,13).
- Los remedios caseros, productos de venta libre o productos obtenidos a través de internet no se aconsejan, ya que pueden afectar al resto de tratamientos (12).

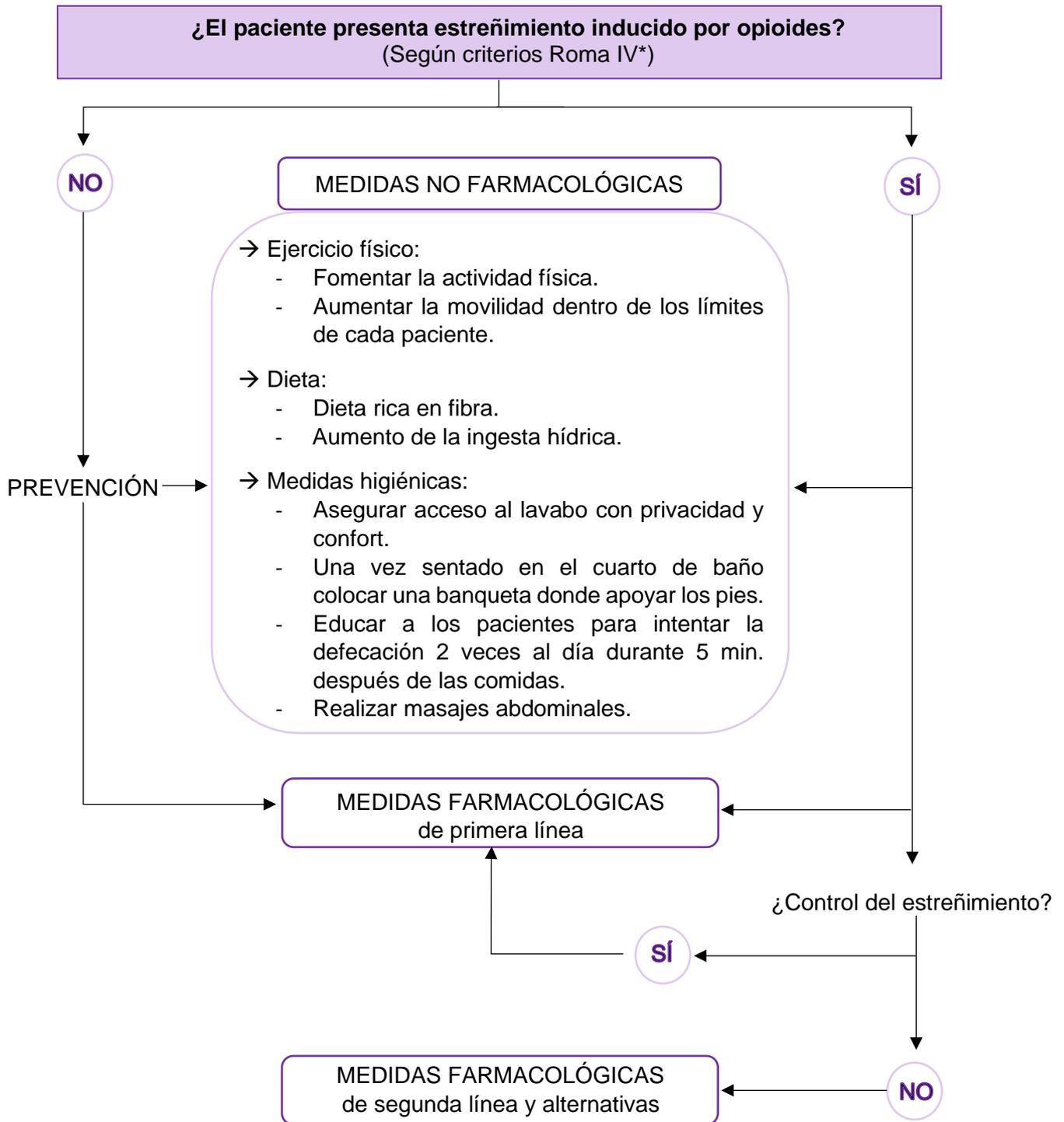
MEDIDAS HIGIÉNICAS

- Asegurar acceso a los lavabos (especialmente en personas con movilidad reducida), privacidad y confort para que el paciente defeca con normalidad (*grado de recomendación alto-moderado según GRADE*) (12).
- Una vez sentado en el váter colocar una pequeña banqueta donde apoyar los pies ayuda al paciente a ejercer presión y defecar más fácilmente (*grado de recomendación alto-moderado según GRADE*) (12).
- Educar a los pacientes para intentar conseguir la defecación al menos dos veces al día, después de las comidas y durante no más de 5 minutos (*grado de recomendación alto-moderado según GRADE*) (12).
- Realizar masajes abdominales puede ser efectivo reduciendo síntomas gastrointestinales y mejorando la eficiencia intestinal, particularmente en los pacientes con problemas neurogénicos concomitantes, pero no en la población oncológica (*grado de recomendación alto-moderado según GRADE*) (12).

No obstante, estas medidas higiénico-dietéticas tienen una positiva pero limitada influencia en el estreñimiento inducido por opioides. Por ello, no deberían ser el único

foco considerado en su manejo y habitualmente tendrán que complementarse con otras medidas de tipo farmacológico.

4.2. ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LAS MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

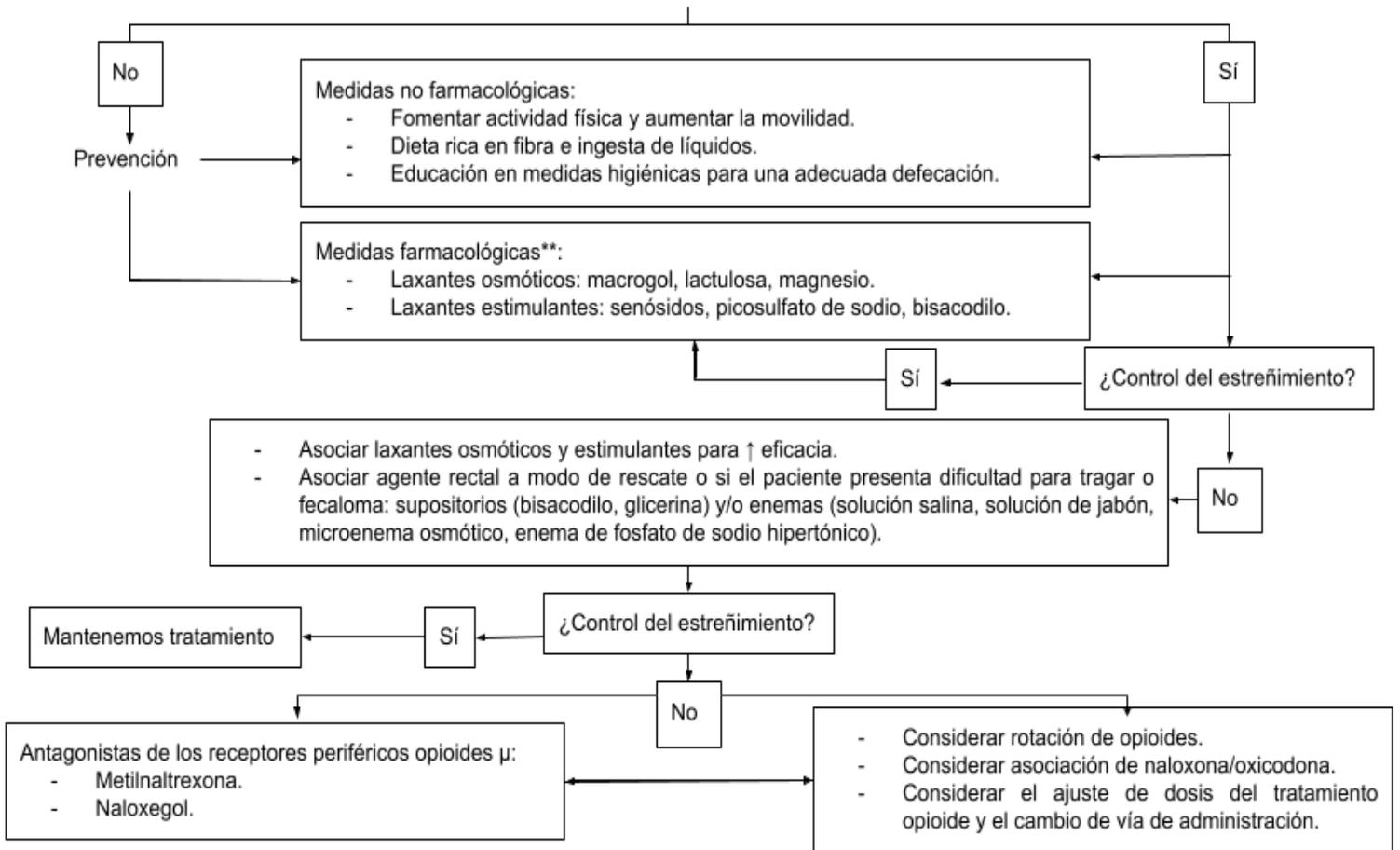


*Según criterios de Roma IV definido como síntomas nuevos o que empeoran al iniciar, cambiar o aumentar la terapia con opioides, que deben incluir 2 o más de los siguientes en más del 25% de las defecaciones, o si raramente se defeca sin usar laxantes: esfuerzo defecatorio, deposiciones duras o grumosas, sensación evacuación incompleta, obstrucción defecatoria, maniobras manuales para defecación o deposiciones espontáneas / completas < 3 semana.

5. ANEXOS

ANEXO 1: ALGORITMO TERAPÉUTICO

¿El paciente presenta estreñimiento inducido por opioides?
(Según criterios de Roma IV*)



*El EIO se describe como un cambio anómalo con respecto al hábito intestinal basal o los patrones defecatorios después de iniciar tratamiento con opioides, según los criterios de Roma IV. Se caracteriza por presentar cualquiera de los síntomas siguientes: frecuencia reducida de las deposiciones espontáneas (menos de 3 deposiciones por semana); esfuerzo o empeoramiento del mismo para conseguir la defecación; sensación de evacuación incompleta o angustia relacionada con el hábito intestinal.

**Manejo de los laxantes: - Elegiremos el laxante según las características / preferencias del paciente. - Se aumentará la dosis de manera gradual, hasta conseguir respuesta.

ANEXO 2: PROCESO DE IMPLANTACIÓN

Este protocolo asistencial está pendiente de ser aprobado en el servicio hospitalario o centro de salud en el que se vaya a implantar. Una vez aprobado, se pondrá a disposición del personal sanitario para su posterior consulta en la actividad asistencial diaria.

ANEXO 3: PROCESO DE MONITORIZACIÓN Y EVALUACIÓN

Tras su implantación, se revisará la adherencia y eficacia del mismo mediante encuestas a los pacientes por parte de los profesionales implicados. Además, se debe realizar una revisión aleatoria de historias clínicas de pacientes diagnosticados de EIO con el objetivo de asegurar el funcionamiento y éxito del mismo. Con ello, se evaluará si la implementación del protocolo resulta eficaz.

ANEXO 4: PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

Con el fin de mantener actualizado el presente protocolo se realizará una revisión de la nueva literatura publicada cada 5 años.

ANEXO 5: TABLA RESUMEN DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

Tras el primer cribado de los resultados de la búsqueda bibliográfica, se seleccionaron un total de 43 artículos para su evaluación a texto completo con tal de decidir su elegibilidad. De ellos, 17 revisiones sistemáticas han sido escogidas para aplicar el instrumento CASPe, con la finalidad de evaluar la calidad de las mismas. Finalmente, se descartaron 3 revisiones por no cumplir con los criterios de calidad.

REVISIONES SISTEMÁTICAS / METANÁLISIS (Autores)	Año de publicación	Tipos de artículos incluidos	Conclusiones	Lectura crítica de la evidencia clínica - Herramienta CASPe
Schwenk ES, Grant AE, Torjman MC, McNulty SE, Baratta JL, Viscusi ER	2017	Ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo	Los antagonistas de los receptores opioides mu de acción periférica pueden ser útiles para el estreñimiento inducido por opioides, pero la falta de estudios comparativos, el diseño del estudio y los resultados de los estudios limitan la fuerza de las recomendaciones de la revisión.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad
Song X, Wang D, Qu X, Dong N, Teng S.	2019	Ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo	El efecto general de la naldemedina en el estreñimiento inducido por opioides es notable ya que podría mejorar los movimientos intestinales espontáneos.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad
Vijayvargiya P, Camilleri M, Vijayvargiya P, Erwin P, Murad MH	2020	Ensayos clínicos aleatorizados comparados con placebo	Se consigue una mejor respuesta terapéutica en el estreñimiento inducido por opioides con los antagonistas de los receptores opioides mu de acción periférica, metilnaltrexona, naloxegol y naldemedina; los cuales además se asocian a un bajo riesgo de efectos adversos graves.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad
Nishie K, Yamamoto S, Yamaga T, Horigome N, Hanaoka M.	2019	Ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo	Los antagonistas de los receptores opioides mu de acción periférica son eficaces en aumentar el movimiento intestinal espontáneo, calidad de vida y la tasa de respuesta.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad

<p>Ginex PK, Hanson BJ, LeFebvre KB, Lin Y, Moriarty KA, Maloney C, Vrabel M, Morgan RL.</p>	<p>2020</p>	<p>Ensayos aleatorizados controlados por placebo o estudios no aleatorizados con un grupo de comparación centrados en el manejo o tratamiento del estreñimiento en la población adulta.</p>	<p>Proporciona enfoques de estilo de vida, farmacológicos y de medicina complementaria de evidencia baja-moderada para la prevención y el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides y no inducido por opioides en pacientes con cáncer.</p>	<p>Aceptada por cumplir con los criterios de calidad</p>
<p>Mehta N, O'Connell K, Giambone GP, Baqai A, Diwan S.</p>	<p>2016</p>	<p>Ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo</p>	<p>La metilnaltrexona es un tratamiento eficaz para el estreñimiento inducido por opioides en enfermedades avanzadas y no avanzadas.</p>	<p>Aceptada por cumplir con los criterios de calidad</p>
<p>Ouyang R, Li Z, Huang S, Liu J, Huang J.</p>	<p>2020</p>	<p>Ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo</p>	<p>La naldemedina ocupa el primer lugar en términos de eficacia, según los criterios de respuesta que se han utilizado. El siguiente más eficaz es la naloxona, que pudo lograr una media de tres o más movimientos intestinales espontáneos por semana, también demostró ser la que menos probabilidades tiene de provocar efectos adversos y se considera un fármaco rentable según los estudios farmacoeconómicos.</p>	<p>Aceptada por cumplir con los criterios de calidad</p>
<p>Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P.</p>	<p>2018</p>	<p>Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Naldemedina oral: mejora la función intestinal en 2 semanas. - Naloxona: hay evidencia (baja calidad) de que no tiene impacto sobre la analgesia en personas con cáncer. -Naloxona-oxicodona: hay evidencia (moderada-baja calidad) de que no tiene impacto sobre la analgesia ni riesgo de eventos adversos. - Metilnaltrexona sc.: puede hacer efecto en 24h y tarda alrededor de 2 semanas en mejorar la función intestinal. 	<p>Aceptada por cumplir con los criterios de calidad</p>

Esmadi M, Ahmad D, Hewlett A.	2019	Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo	La naldemedina 0.2 mg diaria mejora significativamente los síntomas en pacientes con estreñimiento inducido por opioides.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad
Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, Emmanuel A, Laroche F, Meissner W, Morlion B.	2017	Ensayos clínicos aleatorizados controlados que comparan tratamientos farmacológicos y no farmacológicos con un control	Los laxantes convencionales (bisacodilo, picosulfato sódico, macrogol y sena) parecen ser la primera opción para tratar EIO. Además los nuevos laxantes (linaclotida, lubiprostona y prucaloprida) podrían ser efectivos en pacientes seleccionados pero no superiores a PAMORA's.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad
Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC	2018	Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo o con otro fármaco	Naloxona y naldemedina parecen ser los tratamientos más eficaces para el EIO. Y de ellos, naloxona es el más seguro.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad
Nee J, Zakari M, Sugarman MA, Whelan J, Hirsch W, Sultan S, et al.	2018	Ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo	Los antagonistas del receptor opioideo mu (metilnaltrexona, naloxona, naloxegol, alvimopan, axelopran y nademedina) son seguros y efectivos. Asimismo, demuestra que los laxantes fuertes (prucaloprida y lubiprostona) son ligeramente mejores que el placebo para reducir el estreñimiento inducido por opioides.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad
Huang L, Zhou JG, Zhang Y, Wang F, Wang Y, Liu DH, Li XJ, Lv SP, Jin SH, Bai YJ, Ma H.	2017	Ensayos clínicos aleatorizados controlados que comparan oxicodona-naloxona con otros opioides (oxicodona de liberación prolongada o morfina de liberación prolongada)	El tratamiento con oxicodona-naloxona de liberación prolongada disminuye el estreñimiento inducido por opioides, mejora el índice de función intestinal, y tiene menos efectos secundarios, en comparación con la oxicodona y la morfina, ambas de liberación prolongada.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad

Sridharan K, Sivaramakrishnan G.	2017	Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo o con otra intervención activa	Metilnaltrexona subcutánea es mejor que otras intervenciones para el manejo del estreñimiento inducido por opioides.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad
-------------------------------------	------	---	--	---

ANEXO 6: INSTRUMENTO AGREE II: EVALUACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Se seleccionaron un total de 43 artículos para su evaluación a texto completo con tal de decidir su elegibilidad. De ellos, 3 guías de práctica clínica han sido escogidas para aplicar el instrumento Agree II, con la finalidad de evaluar la calidad de las mismas.

Guía de práctica clínica 1 (autores): Hanson B, Siddique SM, Scarlett Y, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation.

INSTRUMENTO AGREE II	GUÍAS PRÁCTICA CLÍNICA (puntuación y comentarios)
<u>DOMINIO 1: Alcance y objetivo</u>	
El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7, Se incluye el objetivo de salud, la población diana, está bien escrito y es fácil de encontrar.
El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7, Explica detalladamente los aspectos (ciertas estrategias por el ámbito al que va dirigido) que no se abordan.
La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	7, puesto que indica que se incluirá estudios de pacientes con estreñimiento inducido por opioides con o sin cáncer y se excluyen pacientes con estreñimiento orgánico o estreñimiento crónico idiopático.
21 puntos → 100%	

<u>DOMINIO 2: Participación de los implicados</u>	
El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	7, se describe toda la información (nombre, disciplina, institución, etc.) de cada elaborador de la guía y se incluyen gastroenterólogos y expertos en metodología.
Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	7, se han tenido en cuenta los puntos de vista de los pacientes y explican cómo se ha recopilado y utilizado esta información en la medida de lo posible.
Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	7, está claramente escrito que está dirigida a gastroenterólogos para el manejo del estreñimiento inducido por opioides.
21 puntos → 100%	
<u>DOMINIO 3: Rigor en la elaboración</u>	
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	7, puesto que se explica qué bases de datos han utilizado, en qué periodos, los términos utilizados.
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	7, se describen detalladamente los criterios de inclusión y exclusión que se han seguido.
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	7, se describe cómo se ha estudiado la certeza y las limitaciones de la evidencia.
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	1, faltan datos.
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	7, en las recomendaciones se tienen en cuenta estos aspectos.
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	7, las recomendaciones están enlazadas junto a su evidencia y existe una relación entre las recomendaciones.
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	1, faltan datos.
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	1, no encontrado.
38 puntos → 62'5%	

<u>DOMINIO 4: Claridad de presentación</u>	
Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	7, las recomendaciones ofrecen una información completa.
Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	1, no encontrado.
Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7, muy de acuerdo.
15 puntos → 66'67%	
<u>DOMINIO 5: Aplicabilidad</u>	
La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	1, faltan datos, sólo el apartado <i>Evidence gaps</i> .
La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	1, no encontrado.
Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	2, sólo se comenta el impacto económico que tiene la enfermedad.
La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	1, faltan datos.
5 puntos → 4'16%	
<u>DOMINIO 6: Independencia editorial</u>	
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	7, explica la fuente de financiación y que no influye en la elaboración de la guía.
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	2, sólo se menciona que ninguno de los participantes en la guía tenía conflictos de intereses y que esto se manejó según la política de la Asociación Americana de Gastroenterología.
9 puntos → 58'33%	

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA	
Puntúe la calidad global de la guía.	5 puntos
¿Recomendaría esta guía para su uso?	Sí, con modificaciones

Guía de práctica clínica 2 (autores): Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol.

INSTRUMENTO AGREE II	GUÍAS PRÁCTICA CLÍNICA (puntuación y comentarios)
<u>DOMINIO 1: Alcance y objetivo</u>	
El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7, Ofrece estrategias para el manejo farmacológico y no farmacológico del estreñimiento inducido por opioides, así como también el manejo de pacientes mayores con cáncer que tienen mayor riesgo de estreñimiento.
El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7, El aspecto de salud que la guía cubre es el estreñimiento en pacientes con cáncer avanzado. Incluyendo además el estreñimiento inducido por opioides.
La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	7, Pacientes adultos con cáncer que padecen estreñimiento como consecuencia de su diagnóstico o tratamiento del mismo.
21 puntos → 100%	
<u>DOMINIO 2: Participación de los implicados</u>	
El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	7, se describe toda la información (nombre, disciplina, institución, etc.) de cada elaborador de la guía.
Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	7, defienden que el estreñimiento en pacientes con cáncer es un problema común, una fuente importante de morbilidad y angustia importante, que a menudo se subestima.

Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	7, está claramente escrito que está dirigida a oncólogos para el manejo del estreñimiento inducido por opioides.
21 puntos → 100%	
<u>DOMINIO 3: Rigor en la elaboración</u>	
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	7, explica qué bases de datos han utilizado y los términos que se han buscado, empleando operadores booleanos.
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	3, no se describen detalladamente los criterios de inclusión y exclusión que se han seguido. Sin embargo, sí que expone que no se aplicaron restricciones de fechas en la búsqueda bibliográfica y que priorizaron las revisiones sistemáticas y los meta-análisis en la población con cáncer.
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	7, se describe que existe una evidencia limitada en esta área y que por ello, consideran evidencia derivada de otros diseños de estudio y de estudios que consideran otras poblaciones.
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	7, se incluye una tabla que expone los diferentes niveles de evidencia y grados de recomendación (adaptada de "Infectious Diseases society of American-United States Public Health Service Grading System").
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	7, en las recomendaciones se tienen en cuenta estos aspectos.
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	7, cada una de las recomendaciones están relacionadas con su nivel de evidencia.
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	1, la guía ha sido revisada por uno de los autores y posteriormente revisada por todo el equipo de autores.
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	1, no se incluye.
40 puntos → 71,42%	
<u>DOMINIO 4: Claridad de presentación</u>	
Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	7, las recomendaciones ofrecen una información completa.

Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	7, muy de acuerdo.
Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7, muy de acuerdo.
21 puntos → 100%	
<u>DOMINIO 5: Aplicabilidad</u>	
La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	7, la guía ofrece escalas para identificar y evaluar a los pacientes con estreñimiento.
La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	7, muy de acuerdo.
Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	1, no encontrado.
La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	1, faltan datos.
16 puntos → 57,14%	
<u>DOMINIO 6: Independencia editorial</u>	
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	7, los autores declaran que no existen conflictos de intereses.
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	7, no se han registrado los conflictos de intereses puesto que no existen.
14 puntos → 100%	
<u>EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA</u>	
Puntúe la calidad global de la guía.	5 puntos
¿Recomendaría esta guía para su uso?	Sí, con modificaciones

Guía de práctica clínica 3 (autores): Drewes AM, Munkholm P, Simrén M, Breivik H, Kongsgaard UE, Hatlebakk JG, et al. Definition, diagnosis and treatment strategies for opioid-induced bowel dysfunction Recommendations of the Nordic Working Group [Internet]. Vol. 11, Scandinavian Journal of Pain. Elsevier B.V.; 2016.

INSTRUMENTO AGREE II	GUÍAS PRÁCTICA CLÍNICA (puntuación y comentarios)
<u>DOMINIO 1: Alcance y objetivo</u>	
El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7, evaluar la literatura disponible acerca de la definición, diagnóstico y tratamiento de la disfunción intestinal inducida por opioides y del estreñimiento inducido por opioides.
El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7, el aspecto de salud que la guía cubre es la disfunción intestinal inducida por opioides y el estreñimiento inducido por opioides.
La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	5, se pretende aplicar sobre pacientes que toman opioides. Sin embargo, no especifica rango de edad, ni enfermedades o situaciones clínicas que conllevan a dicha toma de opioides...
19 puntos → 90,47%	
<u>DOMINIO 2: Participación de los implicados</u>	
El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	7, incluye especialistas escandinavos en áreas de la salud diferentes.
Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	1, muy en desacuerdo.
Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	7, está claramente escrito que está dirigida a personal sanitario nórdico.
15 puntos → 71,42%	

<u>DOMINIO 3: Rigor en la elaboración</u>	
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	1, no aporta detalles de la estrategia de búsqueda utilizada para obtener la evidencia. Solamente indica que se ha realizado la búsqueda de la evidencia en diversas revisiones sistemáticas.
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	4, añade que el plan de trabajo incluía instrucciones sobre cómo evaluar el nivel de evidencia y las implicaciones clínicas acorde con el método GRADE. Sin embargo no se detallan cuáles son dichas instrucciones.
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	5, se especifican las fortalezas de la evidencia en cada párrafo de acuerdo con el sistema GRADE. Pero no las limitaciones.
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	7, muy de acuerdo. Se explica el método utilizado para formular las recomendaciones. Consiste en discutir y votar entre los autores cada una de ellas. Las recomendaciones pueden ser débiles, fuertes y no aplicables.
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	1, muy en desacuerdo. No se especifica.
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	7, cada una de las recomendaciones están relacionadas con su nivel de evidencia.
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	7, la guía fue revisada críticamente y comentada por especialistas en farmacología, enfermería y en práctica médica general.
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	1, no se incluye.
33 puntos → 58,92%	
<u>DOMINIO 4: Claridad de presentación</u>	
Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	4, algunas de las recomendaciones son ambiguas. En cambio, otras son específicas.
Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	7, muy de acuerdo. Incluye varios tratamientos para el estreñimiento inducido por opioides.

Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7, muy de acuerdo. Incluye recomendaciones clave debajo de cada párrafo.
18 puntos → 85,71%	
<u>DOMINIO 5: Aplicabilidad</u>	
La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	1, no encontrado.
La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	6, proporciona un algoritmo de manejo para el tratamiento de la disfunción intestinal inducida por opioides, especialmente el estreñimiento.
Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	7, la terapia optimizada mejorará la calidad de vida, reducirá los costes asociados a la hospitalización, las bajas por enfermedad y la jubilación anticipada en estos pacientes.
La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	1, no encontrado.
15 puntos → 53,57%	
<u>DOMINIO 6: Independencia editorial</u>	
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	3, existen autores que declaran no tener conflictos de intereses. Sin embargo, muchos otros han obtenido financiación de varias empresas farmacéuticas.
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	1, muy en desacuerdo.
4 puntos → 28,57%	
<u>EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA</u>	
Puntúe la calidad global de la guía.	4 puntos
¿Recomendaría esta guía para su uso?	Sí, con modificaciones

ANEXO 7: GRADOS DE RECOMENDACIÓN EN FUNCIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA SEGÚN OXFORD

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tipo de estudio
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
A	1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
A	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados.
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohorte con homogeneidad.
B	2b	Estudio de cohortes individual o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%).
B	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud.
B	3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad.
B	3b	Estudio de casos y controles.
C	4	Serie de casos o estudios de cohortes y de cohortes y de casos y controles de baja calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita o basados en la fisiología, investigación comparativa o "primeros principios".

ANEXO 8: GRADOS DE RECOMENDACIÓN SEGÚN EL SISTEMA GRADE

Nivel de evidencia GRADE	Significado
Alta	Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano del efecto real.
Moderada	Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.
Baja	El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
Muy baja	Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

6. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES

Las autoras del presente protocolo asistencial declaran no tener conflicto de intereses en su elaboración.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hanson B, Siddique SM, Scarlett Y, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(1):229-253.e5. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.018>.
2. Ginex PK, Hanson BJ, LeFebvre KB, Lin Y, Moriarty KA, Maloney C, et al. Management of opioid-induced and non-opioid-related constipation in patients with cancer: Systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2020;47(6):E211–24.
3. Vijayvargiya P, Camilleri M, Vijayvargiya P, Erwin P, Murad MH. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of treatments for opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(1):37–53.
4. Ouyang R, Li Z, Huang S, Liu J, Huang J. Efficacy and Safety of Peripherally Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: A Bayesian Network Meta-analysis. *Pain Med* [Internet]. 2020 Nov 1;21(11):3224–32. Available from: <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa152>.
5. Mesía R, Virizuela Echaburu JA, Gómez J, Sauri T, Serrano G, Pujol E. Opioid-Induced Constipation in Oncological Patients: New Strategies of Management. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(12).
6. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, Whelan J, Hirsch W, Sultan S, et al. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;16(10):1569-1584.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.021>.
7. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(6):1393-1407.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
8. Nishie K, Yamamoto S, Yamaga T, Horigome N, Hanaoka M. Peripherally acting μ -opioid antagonist for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(5):818–29.
9. Song X, Wang D, Qu X, Dong N, Teng S. A meta-analysis of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2019;12(2):121–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1570845>.
10. Mehta N, O'Connell K, Giambone GP, Baqai A, Diwan S. Efficacy of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation: A meta-analysis and systematic review. *Postgrad Med* [Internet]. 2016;128(3):282–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2016.1149017>.

11. Drewes AM, Munkholm P, Simrén M, Breivik H, Kongsgaard UE, Hatlebakk JG, et al. Definition, diagnosis and treatment strategies for opioid-induced bowel dysfunction-Recommendations of the Nordic Working Group. *Scand J Pain*. 2016;11(April):111–22.
12. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(July):iv111–25.
13. Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, et al. Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: A clinical guideline. Vol. 18, *Pain Medicine (United States)*. Oxford University Press; 2017. p. 1837–63.
14. Schwenk ES, Grant AE, Torjman MC, McNulty SE, Baratta JL, Viscusi ER. The Efficacy of Peripheral Opioid Antagonists in Opioid-Induced Constipation and Postoperative Ileus: A Systematic Review of the Literature. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(6):767–77.
15. Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(6).
16. CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
17. Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2019 Mar 1;68(3):434–44.
18. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Drugs for Treating Opioid-Induced Constipation: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2018;55(2):468-479.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.08.022>.
19. Ahmad D, Esmadi M, Hewlett A. Efficacy of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: A Meta-Analysis. *J Gastrointest Liver Dis* [Internet]. 2019;28:41–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.281.any>.
20. Huang L, Zhou JG, Zhang Y, Wang F, Wang Y, Liu DH, et al. Opioid-Induced Constipation Relief From Fixed-Ratio Combination Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone Compared With Oxycodone and Morphine for Chronic Nonmalignant Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2017;54(5):737-748.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.07.025>