

# PROTOCOLO ASISTENCIAL SOBRE EL MANEJO DEL ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES

---

TRABAJO FINAL DE GRADO DE MEDICINA  
UNIVERSITAT JAUME I  
DEPARTAMENTO DE SALUD DE CASTELLÓN

**Realizado por:** Marta Ramírez Martí.  
**Tutora:** Mónica Albert Coll.

Fecha de última actualización: 3 de mayo del 2021

**Autora del protocolo asistencial:**

- Marta Ramírez Martí, estudiante de 6º curso del Grado de Medicina en la Universitat Jaume I.

**Directora del protocolo asistencial:**

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



UNIVERSITAT  
JAUME I

## 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 clínico. Manejo del estreñimiento inducido por opioides.

**ALUMNO/A:** Marta Ramírez Martí.

**DNI:** 20883557V

**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 del tratamiento con este tipo de fármacos. Se caracteriza por presentar cualquiera de los síntomas siguientes: frecuencia reducida de las deposiciones espontáneas; esfuerzo o empeoramiento del mismo para conseguir la defecación; sensación de evacuación incompleta o ansiedad relacionada con el hábito defecatorio. El inadecuado manejo del EIO provoca un elevado gasto económico para el sistema sanitario e incluso reduce la calidad de vida de los pacientes, pudiendo afectar a la adherencia del tratamiento opioideo. Dada la relevancia del problema, el objetivo principal de este trabajo es elaborar una propuesta de manejo actualizada para conseguir el control óptimo del EIO. Para desarrollar el protocolo, se ha efectuado una búsqueda bibliográfica sistemática sobre la evidencia científica disponible hasta la actualidad, y en base a ella, se han formulado una serie de recomendaciones que incluyen medidas farmacológicas y no farmacológicas que guiarán la práctica clínica habitual en pacientes del departamento de salud de Castellón.

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

**ABSTRACT**

Opioid-induced constipation (OIC) is the most common side effect of treatment with this type of drug. It is characterized by presenting any of these symptoms: reduced frequency of spontaneous bowel movements; effort or effort worsening to achieve defecation; feeling of incomplete evacuation or anxiety related to defecatory habit. Inadequate handling of the OIC causes high economic expenses for the health care system and even reduces the quality of life of patients, which can affect to the adherence of opioid treatment. Given the relevance of the problem, the main objective of this work is to develop an updated management proposal to achieve the optimal control of the OIC. A systematic literature search on the clinical evidence available to this day has been carried out in order to develop the protocol, and based on it, a number of recommendations have been made including pharmacological measures and non-pharmacological practices that will guide the usual clinical practice in Castellón's health department.

**KEY WORDS:** Opioid-induced constipation, treatment, laxatives, PAMORAs, care protocol.

## **EXTENDED SUMMARY**

Opioids are the most commonly prescribed drugs for patients with mild-severe pain. Nevertheless, constipation is the most frequent, bothersome adverse effect, requiring proper management to improve the quality of life in these patients.

According to the Rome IV criteria, Opioid-Induced Constipation (OIC) is described as an abnormal change from baseline in bowel habits or defecatory patterns after starting opioid treatment. It is characterised by any of the following symptoms: reduced bowel movements frequency (less than 3 bowel movements per week); developing or worsening of straining to pass stool; a sense of incomplete rectal evacuation or distress related to bowel habit.

### **OBJECTIVES:**

This degree final project aims to develop a protocol assistance for the optimal management of patients with OIC. Furthermore, the specific objectives include: improving the quality of life of these patients; reducing the costs arising from their mismanagement; increasing adherence to opioid treatment; reducing the morbidity and comorbidities associated with constipation; and, finally, preventing it in patients who have just started taking such medication.

### **RESEARCH PROCESS:**

This protocol 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 degree final project; Marta Ramírez Martí and María Castelló Soler, 6<sup>th</sup> year students of Medicine at the Universitat Jaume I.

Firstly, we drew up an outline with the different sections that our project would include. Secondly, we established the general and specific objectives to be achieved with the implementation of the protocol. Thirdly, we posed the clinical questions that would then be developed during the research process, based on the available scientific evidence.

In order to achieve the objectives described above, we carried out a bibliographic search between October and December 2020 in different databases such as PubMed, Scopus, Cochrane, Web of Science, Epistemonikos, Trip Database, IBECS and MEDES. The articles selected had to be systematic reviews, clinical practice guidelines and meta-analyses which met the following inclusion criteria: articles published in English or Spanish; articles published between 2015 and 2020; and study population over 18 years

old. It should be noted that, during these 3 months, the university organised several seminars aimed at learning how to carry out a proper bibliographic search and informing about the structure and content of the protocol assistance.

After searching in the bibliographic sources mentioned above and following the aforementioned search strategy, an initial screening of the articles was carried out followed by a critical reading. Finally, 17 articles were selected.

To assess the quality of the selected articles through critical reading, on the one hand, the CASPe programme was used for systematic reviews and meta-analyses. On the other hand, the Agree instrument was used to assess the clinical practice guidelines.

Once the quality of the selected articles had been assessed and after an exhaustive reading, we focused on selecting the key information needed to draw up this protocol.

## **CONCLUSIONS:**

This research has resulted in the development of a protocol assistance for the management of OIC based on a solid, high-quality bibliography. Conclusions drawn are as follows:

- Constipation is the most common, bothersome adverse effect of opioids, with an estimated prevalence of 15-70%. It is a health problem that affects patients' quality of life and mortality. It is also an economic burden on the health care system since it generates several direct and indirect costs.
- All patients taking opioid analgesics should take laxatives, as a prophylactic measure to prevent constipation.
- Osmotic and stimulant laxatives are the first-line pharmacological treatment in OIC:
  - Macrogol and lactulose are the drugs of choice for the treatment of OIC.
  - Magnesium is an effective treatment for OIC although it has not been studied in older patients.
  - Sennosides have been found to be effective in patients with OIC after orthopaedic surgeries. In addition, a review states that their effectiveness is similar to that of lactulose.
  - Sodium picosulphate and bisacodyl are recommended for short term in OIC situations refractory to other treatments.
  - Stimulant and osmotic laxatives can be combined to increase the efficacy in the management of OIC.

- Bulk-forming and lubricant laxatives are not recommended for the treatment of OIC.
- Rectal agents, such as suppositories and enemas, are indicated when the patient presents faecaloma or swallowing difficulties.
- Peripherally Acting  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonists (PAMORAs) and oxycodone/naloxone offer a better response to OIC when laxative therapy has been ineffective:
  - Methylnaltrexone is indicated in oncology and non-oncology adult patients. However, the parenteral route of administration and its high cost limits its use.
  - Naloxegol is indicated in oncology and non-oncology adult patients.
  - Naldemedine is also indicated for OIC in oncology and non-oncology patients. However, although it is approved by the AEMPS (The Spanish Agency for Medicine and Health Products), it is not yet commercialised in Spain.
- Dose adjustment of the opioid drug, change of route of administration and opioid rotation could partially alleviate OIC symptoms, in case of no response to the measures outlined in the previous points.



## **PRESENTACIÓN OFICIAL DEL PROTOCOLO**

El tratamiento con fármacos opioides tiene como efecto adverso más notorio el estreñimiento inducido por opioides (EIO), constituyendo la reacción adversa más frecuente y molesta manifestada entre los pacientes con consumo regular. Por ello, esta situación puede derivar en el cese del tratamiento, lo cual acarrea graves consecuencias tales como un deterioro en la calidad de vida del paciente y un aumento en la dificultad del manejo del dolor. A todo ello hay que añadirle el aumento de carga económica que esta situación supone para el sistema de salud.

Las variadas opciones terapéuticas, junto con la relevancia de un manejo adecuado del estreñimiento inducido por opioides, suponen las razones principales por las que se ha decidido realizar como Trabajo de Fin de Grado de Medicina un nuevo protocolo terapéutico aplicable en el departamento de salud de Castellón.

El motivo de este trabajo ha sido la actualización de la evidencia científica disponible respecto al manejo del EIO, mediante una búsqueda bibliográfica estructurada, con el fin de realizar una propuesta de tratamiento que facilite su control óptimo en la práctica clínica diaria.

Por lo anteriormente expuesto, se ha considerado oportuno la presentación de este Trabajo de Fin de Grado a la Dirección Médica de Atención Primaria, así como de los hospitales que forman parte del departamento de salud de Castellón, para que se valore su inclusión junto con el resto de protocolos de actuación vigentes.

Marta Ramírez Martí.

## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	11
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	13
	2.1. Objetivos generales	
	2.2. Objetivos específicos	
<b>3.</b>	<b>PROCESO DE ELABORACIÓN</b> .....	14
	3.1. Preguntas clínicas	
	3.2. Búsqueda bibliográfica	
	3.3. Métodos utilizados para formular las recomendaciones	
	3.4. Validación del protocolo	
	3.5. Independencia editorial	
<b>4.</b>	<b>PROTOCOLO ASISTENCIAL</b> .....	19
	4.1. Medidas no farmacológicas	
	4.2. Medidas farmacológicas	
	4.3. Algoritmo terapéutico	
<b>5.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	26
	5.1. Tabla resumen de las revisiones sistemáticas	
	5.2. Instrumento Agree II: evaluación de guías de práctica clínica	
	5.3. Grados de recomendación en función del nivel de evidencia científica según Oxford	
	5.4. Grados de recomendación según el sistema GRADE	
	5.5. Algoritmo terapéutico completo	
	5.6. Proceso de implantación	
	5.7. Proceso de monitorización y evaluación	
	5.8. Proceso de actualización	
<b>6.</b>	<b>DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES</b> .....	41
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	42

## 1. INTRODUCCIÓN

El dolor es uno de los problemas más importantes en los pacientes adultos, afectando aproximadamente al 20% de la población mundial no oncológica y a un 60% de pacientes con cáncer en estadio avanzado<sup>1</sup>. En la actualidad, los fármacos opioides son los medicamentos más comúnmente prescritos para el manejo del dolor moderado-severo<sup>2</sup>.

A pesar de los beneficios que ejercen sobre la analgesia, los fármacos opioides originan una serie de efectos adversos gastrointestinales que se engloban bajo el término de disfunción intestinal inducida por opioides (DIIO)<sup>3</sup>. Tras la administración de este tipo de fármacos, pueden aparecer náuseas, vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroparesia, anorexia, distensión abdominal, espasmos abdominales y estreñimiento<sup>2,4</sup>. La DIIO es una complicación común en pacientes tratados con opioides a largo plazo, afectando a un 40-80% de los mismos. De todos ellos, el estreñimiento supone la manifestación más frecuente y molesta<sup>3</sup>.

Los receptores opioides delta, kappa y mu se localizan a lo largo del tracto gastrointestinal, donde tras ser estimulados, la actividad neuronal del sistema nervioso entérico disminuye, provocando una motilidad intestinal reducida y anárquica. Además, se produce un aumento del tono intestinal y se reducen las secreciones, causando la aparición de estreñimiento<sup>5</sup>. Sin embargo, el verdadero impacto del estreñimiento inducido por opioides (EIO) se encuentra subestimado, debido a su infradiagnóstico e infratratamiento. Aun así, las estimaciones de su prevalencia en los ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha, oscilan entre el 15 y el 70%<sup>6</sup>.

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<sup>7</sup>.

En cuanto al manejo del EIO, existen diferentes fármacos y estrategias entre las cuales encontramos las medidas no farmacológicas, los laxantes, los antagonistas de los receptores periféricos opioides  $\mu$  (PAMORAs) y la naloxona-oxycodona<sup>1,8,9</sup>. Además,

existen otras alternativas que podrían contribuir al control del EIO, como la rotación de opioides o el ajuste de dosis<sup>5</sup>.

El EIO no tratado conlleva una carga económica elevada para el sistema sanitario, debido a que genera una serie de costes directos e indirectos<sup>5</sup>. Por un lado, los costes directos incluyen las visitas médicas, hospitalizaciones, medicamentos e intervenciones. Por otro lado, los costes indirectos engloban la automedicación, la pérdida de ingresos por parte del paciente, la actividad limitada y los costes relacionados con la figura del cuidador. Por este motivo, la prevención e intervención temprana en el manejo del mismo, puede disminuir los costes generados y la angustia de estos pacientes<sup>10</sup>. A pesar de los progresos en el tratamiento de los pacientes con dolor, el estreñimiento inducido por opioides sigue desencadenando múltiples complicaciones a día de hoy. Supone un problema de salud que afecta a la calidad de vida y a la mortalidad de los pacientes, e incluso impide un manejo clínico efectivo del dolor, ya que algunos prefieren abandonar el tratamiento debido a los efectos adversos<sup>5,11</sup>.

Por todo lo expuesto, es fundamental establecer un protocolo de manejo actualizado, basado en la evidencia científica disponible, que nos sirva de guía y nos permita actuar correctamente ante un paciente con estreñimiento inducido por opioides.

**Población diana:** pacientes con dolor moderado-severo oncológico y no oncológico, que inicien medicación opioide o que la lleven pauta y que presenten estreñimiento, pertenecientes al departamento de salud de Castellón.

**Usuarios diana:** profesionales sanitarios del departamento de salud de Castellón.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVOS GENERALES

- Elaborar una propuesta de manejo actualizada para el control óptimo del estreñimiento inducido por opioides.

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Mejorar la calidad de vida en los pacientes que presentan estreñimiento inducido por opioides.
- Disminuir los costes que conlleva el manejo erróneo del EIO.
- Aumentar la adherencia al tratamiento con opioides.
- Reducir la morbilidad y comorbilidades que se relacionan con el EIO.
- Prevenir el estreñimiento en pacientes que inician medicación opiode.

### 3. PROCESO DE ELABORACIÓN

#### 3.1. PREGUNTAS CLÍNICAS

Preguntas clínicas estructuradas que han llevado a la búsqueda de evidencia:

- ¿Existe suficiente evidencia científica disponible hasta el momento actual para resolver este problema de salud en la práctica clínica?
- ¿Cuáles son las medidas farmacológicas disponibles para conseguir un manejo óptimo del estreñimiento inducido por opioides?
- ¿Existen medidas profilácticas para evitar el estreñimiento en un paciente que inicia medicación con fármacos opioides?
- ¿Cuáles son los tipos de laxantes que se recomiendan para el manejo del estreñimiento inducido por opioides?
- ¿Qué papel juegan los antagonistas de los receptores periféricos opioides  $\mu$  y cuáles serían sus indicaciones en el estreñimiento inducido por opioides?
- ¿Podría recurrirse a la rotación de opioides en caso de no obtener una mejoría del estreñimiento?
- ¿Se recomienda cambiar la vía de administración o el ajuste de dosis del fármaco opioide con la finalidad de controlar el estreñimiento?
- ¿Cuál es la utilidad de la oxycodona/naloxona en este problema de salud?

#### 3.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Tras formular las preguntas clínicas que nuestro trabajo pretende responder, se ha establecido una búsqueda bibliográfica comprendida entre el periodo temporal de octubre a diciembre de 2020.

La búsqueda sistemática se ha llevado a cabo en las siguientes **fuentes de bases de datos**: PubMed, Trip Database, MEDES, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, Epistemonikos, e IBECs. Las dos autoras nos hemos repartido las diversas bases de datos intentando ser lo más equitativas posible. Por un lado, María se ha centrado en investigar en las bases de datos de Epistemonikos, PubMed, Scopus, Trip Database e IBECs. Por otro lado, yo he realizado la búsqueda bibliográfica en PubMed, Trip Database, MEDES, Cochrane Library y Web of Science. Por lo tanto, PubMed y Trip

Database han sido fuentes comunes a ambas autoras. De este modo, se ha conseguido el mayor número factible de publicaciones y así, se ha evitado la pérdida de artículos potencialmente relevantes para la elaboración del trabajo.

En relación con los **criterios de inclusión**, éstos han sido comunes a todas las estrategias de búsqueda en las bases de datos que se han expuesto en la parte superior. Se ha tenido en cuenta que todos los artículos obtenidos fueran guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Además, se ha establecido que el idioma principal de las publicaciones fuera el inglés y el español. También, otro requisito que se debía cumplir era la edad de los pacientes, siendo los adultos mayores de 18 años la población sobre la que se pretendía investigar este problema de salud. Finalmente, todos los artículos habían de cumplir con los objetivos previamente establecidos y sus fechas de publicación debían de estar comprendidas entre los años 2015 y 2020.

En lo que respecta a los **criterios de exclusión**, se ha procedido al descarte de aquellos artículos que no cumplen con los criterios de inclusión ya comentados. De esta manera, todos aquellos artículos publicados en un idioma diferente al inglés y español, que han sido publicados con anterioridad al año 2015, cuya población de estudio han sido los pacientes menores de 18 años y que no se ajustan al contenido de nuestras preguntas clínicas, han sido excluidos, no teniéndose en cuenta para la elaboración del protocolo.

Para la obtención los diferentes artículos, se ha probado a introducir términos libres y combinaciones de los mismos utilizando distintos operadores booleanos.

A continuación, se ejemplifica cómo se ha realizado la búsqueda en las diferentes bases de datos:

- **PubMed:** introducimos en el buscador principal como palabras clave “opioid-induced constipation treatment”. Acotamos la búsqueda con el filtro “Age: Adult 19+years”, escogemos los artículos publicados en los últimos 5 años y seleccionamos las guías de práctica clínica, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis. Por último, elegimos el filtro del idioma restringiendo los artículos publicados en inglés y en español.
- **TripDataBase:** introducimos el término “opioid-induced constipation treatment” en el buscador avanzado, acotamos la búsqueda a revisiones sistemáticas y la ordenamos según la fecha de publicación. Así de esta forma, quedan las publicaciones ordenadas, siendo más sencillo encontrar aquellos

artículos publicados a partir del año 2015.

- **MEDES:** se introduce en el buscador avanzado (((("estreñimiento"[título/resumen/palabras\_clave])AND"opioides"[título/resumen/palabras\_clave]) AND "tratamiento"[título/resumen/palabras\_clave]), quedando las palabras unidas por los operadores booleanos. Finalmente, los resultados se ordenan según el año de publicación más reciente.
- **Cochrane Library:** tras seleccionar la búsqueda avanzada, escribimos en el buscador: "constipation in Title Abstract Keyword AND treatment in Title Abstract Keyword AND opioid in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and Nov 2020. En este caso también se utilizan los operadores booleanos AND y se restringe la búsqueda a artículos con fecha de publicación entre enero del año 2015 y noviembre del año 2020.
- **Web of Science:** introducimos en la búsqueda avanzada "opioid-induced constipation AND treatment". A continuación, refinamos la búsqueda por acceso abierto; años de publicación desde 2015 hasta la actualidad; tipología de artículo (en este caso se selecciona únicamente review, dado que el buscador no ofrece la opción de escoger las otras tipologías de artículos que nos interesa obtener) y por el filtro de idioma, eligiendo los artículos publicados en inglés y en español.

En varias bases de datos no se ofrece la opción de restringir automáticamente la búsqueda bibliográfica de acuerdo con algunos de los criterios de inclusión. Por ende, como se explica en el párrafo inferior, al realizar la lectura de los artículos, se ha revisado detalladamente si se cumplen dichos criterios.

Tras realizar la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos por el procedimiento explicado, las dos autoras hemos puesto en común toda la bibliografía obtenida para dividirnos los artículos de una forma equitativa. Inicialmente, tal y como se muestra en el diagrama (Fig 1), se ha procedido al cribado de los registros eliminando los artículos duplicados. Acto seguido, se ha realizado una evaluación inicial tras la lectura de los títulos y los resúmenes descartándose las publicaciones que no cumplían con los criterios de inclusión ni se centraban en los objetivos. Posteriormente, se ha realizado una lectura crítica de los artículos restantes a texto completo para determinar el nivel de calidad de los mismos. Por último, se ha llevado a cabo una segunda lectura



más profunda seleccionando finalmente 17 artículos en base a los que se ha desarrollado el protocolo.

En la bibliografía final se incluyen los 17 artículos anteriores y 2 referencias más. Una de ellas se corresponde con el portal web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ésta nos ha servido como material complementario a la hora de completar información de determinadas dosis de fármacos. La otra referencia pertenece al número de la revista “Gastroenterology”, donde se exponen los criterios originales establecidos en Roma IV que definen el estreñimiento inducido por opioides.

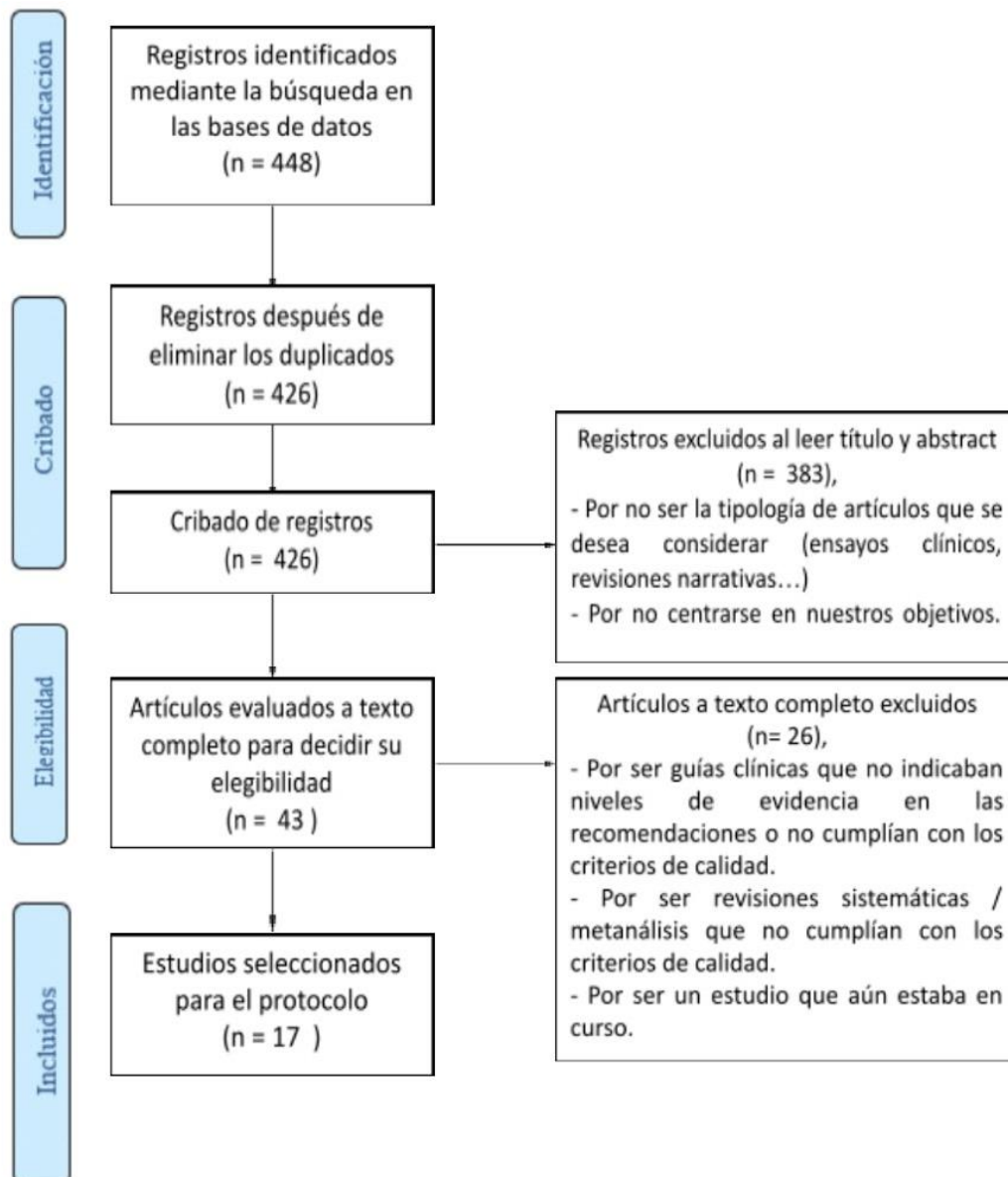


Figura 1. Diagrama PRISMA: búsqueda bibliográfica y selección de estudios.

### 3.3. MÉTODOS UTILIZADOS PARA FORMULAR LAS RECOMENDACIONES

La calidad de los artículos seleccionados para la elaboración del protocolo se ha evaluado a través de una lectura crítica y exhaustiva de los mismos. Por un lado, se ha empleado la herramienta CASPe para las revisiones sistemáticas y los metaanálisis (ver apartado 5.1 de anexos) y, por otro lado, se ha utilizado el instrumento Agree II para las guías de práctica clínica (ver apartado 5.2 de anexos). De este modo, las autoras nos aseguramos de que las publicaciones seleccionadas poseían una calidad elevada.

Para establecer los grados de recomendación según el nivel de evidencia científica, se ha seguido el modelo de clasificación de Oxford para la información obtenida de las revisiones sistemáticas (ver apartado 5.3 de anexos). En lo que respecta a la información extraída de las guías de práctica clínica, se ha respetado el grado de recomendación original establecido por las mismas según el sistema GRADE (ver apartado 5.4 de anexos).

Finalmente, destacar que las recomendaciones formuladas en este protocolo son de carácter general. Por lo tanto, pueden estar sujetas a variaciones según el juicio clínico del profesional que las emplee, en función de la situación y de las necesidades de cada paciente, siempre adaptándose a los recursos disponibles del sistema sanitario.

### 3.4. VALIDACIÓN DEL PROTOCOLO

Actualmente, el presente protocolo asistencial se encuentra a la espera de ser presentado y aprobado en los servicios hospitalarios o en los centros de salud en los que se vaya a implantar. Asimismo, deberá ser valorado por la Comisión de Calidad Asistencial y Seguridad del Paciente y, en el caso de que se considere oportuno, se pueden llevar a cabo las modificaciones pertinentes.

### 3.5. INDEPENDENCIA EDITORIAL

El presente protocolo es editorialmente independiente. Las autoras del trabajo declaran no haber recibido financiación externa ni tener conflictos de intereses en la formulación de las recomendaciones y acciones.

## 4. PROTOCOLO ASISTENCIAL

La elaboración del presente trabajo ha sido fruto de la cooperación y el trabajo en equipo entre las dos autoras. Ambas nos hemos encargado de revisar la evidencia científica disponible, extraer la información relevante y establecer las recomendaciones del protocolo clínico en su conjunto. No obstante, debido a la necesidad de entregar dos trabajos diferenciados, María Castelló se ha centrado en la presentación de las medidas no farmacológicas, y yo me he encargado de las medidas farmacológicas. De esta manera, se ha intentado conseguir entre las dos autoras un abordaje óptimo del manejo del estreñimiento inducido por opioides (ver apartado 5.5 de anexos).

### 4.1. MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Las medidas no farmacológicas que se emplean en el abordaje del estreñimiento inducido por opioides se encuentran desarrolladas en el Trabajo Fin de Grado de la autora María Castelló.

### 4.2. MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Los laxantes osmóticos y estimulantes suponen la primera línea de tratamiento farmacológico en EIO (*grado de recomendación alto - moderado según GRADE*)<sup>1,5,9,10</sup>. Todos los pacientes que tomen analgésicos opioides deberían tomar laxantes, como medida profiláctica o de tratamiento (*grado de recomendación alto - moderado según GRADE*)<sup>1,5,10</sup>.

Hay una evidencia directa limitada sobre la eficacia de los laxantes osmóticos y estimulantes en el manejo del EIO en pacientes con cáncer<sup>4,12</sup>. Sin embargo, la evidencia indirecta (respuesta en el estreñimiento crónico idiopático) y el uso de laxantes (bisacodilo y enemas) como rescate en ensayos clínicos del EIO en los cuales los pacientes dejaban de responder a la medicación, han ayudado a aumentar la certeza sobre su efectividad en pacientes con dolor no oncológico<sup>4</sup>.

#### **LAXANTES OSMÓTICOS:**

- **Macrogol (polietilenglicol):** la dosis recomendada es de 13,125 - 39,375 g/día de macrogol<sup>13</sup>. En algunos estudios el macrogol ha demostrado ser mejor que la

lactulosa en el tratamiento del EIO (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A según Oxford*)<sup>2</sup>. Sin embargo, se observó que el polietilenglicol provocó más acontecimientos adversos, en particular diarrea<sup>4,12</sup>.

- **Lactulosa:** la dosis inicial recomendada es de 10 - 30 g/día de lactulosa, y la dosis de mantenimiento es de 10 - 20 g/día de lactulosa<sup>13</sup>. Existen controversias respecto a la preferencia de su administración. En una revisión se expone que su efectividad es igual a la de los senósidos pero menor que la del macrogol. Además, se indica que no debería ser utilizada como primera opción para tratar o prevenir el EIO, ya que produce distensión abdominal (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A según Oxford*)<sup>2</sup>. En cambio, en otra guía se incluye entre los tratamientos indicados como primera opción (*grado de recomendación bajo según GRADE*)<sup>10</sup>.
- **Magnesio:** la dosis recomendada como laxante para adultos es desde 1 - 2 g hasta 5 g al día, en una única toma o dividido en 2 tomas según necesidad<sup>13</sup>. Cabe destacar sobre este fármaco que no ha sido estudiado en pacientes mayores (*grado de recomendación bajo - muy bajo según GRADE*)<sup>10</sup>.

#### **LAXANTES ESTIMULANTES DEL PERISTALTISMO COLÓNICO:**

- **Senósidos:** la dosis recomendada es de 7,5-22,5 mg al día tomados por la noche con suficiente cantidad de líquido, sin masticar durante no más de 6 días<sup>13</sup>. Han resultado ser efectivos en pacientes tratados con opioides tras cirugías ortopédicas (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A según Oxford*)<sup>2</sup>.
- **Picosulfato de sodio:** se recomienda la siguiente dosificación para adultos: 4-6 mg por día en una sola toma<sup>13</sup>. Se recomienda su uso a corto plazo en situaciones de estreñimiento refractario a otros tratamientos (*grado de recomendación moderado según GRADE*)<sup>10</sup>. Además, se ha visto en algunos estudios una respuesta satisfactoria de este fármaco para el tratamiento del EIO en pacientes con dolor oncológico<sup>4</sup>.
- **Bisacodilo:** la dosis indicada es de 5-10 mg/día vía oral antes de acostarse<sup>13</sup>. Se recomienda, junto al picosulfato de sodio, su uso a corto plazo en situaciones de estreñimiento refractario a otros tratamientos (*grado de recomendación moderado según GRADE*)<sup>10</sup>. Se utiliza como rescate en la mayoría de ensayos clínicos sobre el EIO (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A según*

Oxford)<sup>2,4</sup>. Asimismo, en estudios sobre el estreñimiento crónico idiopático se ha visto buena respuesta, por lo que se prevé que en pacientes con EIO sea también efectivo<sup>4</sup>.

### **LAXANTES FORMADORES DE BOLO (Isphagula y Metilcelulosa):**

No suelen ser adecuados para la enfermedad avanzada, por ello no son recomendables para el EIO (*grado de recomendación bajo - muy bajo según GRADE*)<sup>10</sup>.

### **AGENTES LUBRICANTES (Parafina líquida):**

Como en el caso anterior, no suelen ser adecuados para la enfermedad avanzada, por ello no son recomendables para el EIO (*grado de recomendación bajo - muy bajo según GRADE*)<sup>10</sup>.

### **AGENTES RECTALES:**

Son considerados la primera línea de tratamiento a modo de rescate, si el paciente presenta un fecaloma o cuando tiene dificultades para tragar (*grado de recomendación alto - moderado según GRADE*)<sup>10</sup>.

- **Supositorios:** no existe evidencia en pacientes con cáncer<sup>10</sup>.
  - **Bisacodilo:** la dosis recomendada en adultos es de 1 supositorio (10 mg de bisacodilo) al día<sup>13</sup>.
  - **Glicerina:** la dosis indicada es de 1 supositorio al día (3,360 g) en adultos<sup>13</sup>.
- **Enemas:** indicados si falla el tratamiento vía oral y para prevenir los fecalomas (*grado de recomendación alto - moderado según GRADE*)<sup>10</sup>. Los enemas están contraindicados en pacientes con neutropenia, trombocitopenia, íleo paralítico, obstrucción intestinal, cirugía colorrectal o ginecológica reciente, traumatismo anal o rectal reciente, colitis grave, inflamación o infección del abdomen, megacolon tóxico, dolor abdominal no diagnosticado o radioterapia reciente en la zona pélvica (*grado de recomendación bajo - muy bajo según GRADE*)<sup>10</sup>.
  - **Solución salina.**

- **Enema de solución de jabón:** 1 ml de jabón líquido templado por cada 200 ml de solución (1:200 ratio). Volumen total de 1000 ml<sup>10</sup>.
- **Micro-enema osmótico:** la dosis recomendada es 450 mg de citrato de sodio / 45 mg de Lauril Sulfoacetato de sodio al día vía rectal en adultos, no debiéndose utilizar este medicamento más de 6 días seguidos<sup>13</sup>.
- **Enema de fosfato de sodio hipertónico:** la dosis recomendada es de 140ml o 250 ml (conteniendo cada mililitro 139 mg de dihidrogenofosfato de sodio anhidro y 32 mg de hidrogenofosfato de disodio anhidro) al día vía rectal en adultos. Se podrá administrar una vez al día, durante un máximo de 6 días consecutivos<sup>13</sup>.

### **ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MU OPIOIDES DE ACCIÓN PERIFÉRICA (PAMORAs):**

Con los PAMORAs (metilnaltrexona, naloxegol y naldemedina) y oxycodona/naloxona se consigue la mejor respuesta frente al estreñimiento inducido por opioides. Además, son los mejor tolerados en cuanto a efectos adversos, mejorando la calidad de vida de los pacientes (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A según Oxford*)<sup>14,15</sup>.

- **Metilnaltrexona:** el uso de metilnaltrexona ha resultado efectivo cuando la respuesta a la terapia laxante no ha resultado suficiente en pacientes adultos oncológicos y no oncológicos con EIO (*grado de recomendación bajo según GRADE*) e incluso en algunas revisiones lo proponen como primera opción de tratamiento entre los diferentes PAMORA (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A según Oxford*)<sup>2,4,5,6,9,12,16,17,18</sup>, aunque su precio elevado y la vía administración parenteral limiten su utilización. En cuanto a la posología, se recomiendan dosis de 0.15mg/kg, 0,30 mg/kg o 12 mg diarios o cada dos días por vía subcutánea<sup>2,5,10</sup>. Al iniciar el tratamiento con metilnaltrexona se recomienda que se interrumpan los laxantes habituales y se vuelvan a administrar si hay una respuesta subóptima a la metilnaltrexona (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A según Oxford*)<sup>18</sup>. Se ha asociado con un aumento de efectos adversos como dolor abdominal, flatulencias y náuseas<sup>16,18</sup>. Aunque en una de las revisiones se expone que no hay evidencia de que aumente el riesgo de efectos secundarios graves<sup>16</sup>, en otras se han reportado casos de perforación intestinal<sup>2</sup>. De esta forma, la obstrucción intestinal y la enfermedad abdominal aguda son contraindicaciones<sup>18</sup>.

- **Naloxegol:** indicado para el tratamiento del EIO en pacientes adultos oncológicos y no oncológicos con una respuesta inadecuada a los laxantes (*grado de recomendación alto-moderado según GRADE*)<sup>4,5,9,10</sup>. La dosis recomendada es de 25 mg/día<sup>2,5,10,14,17</sup>. En relación a los efectos adversos, ha sido asociada con una incidencia significativa de náuseas y vómitos<sup>15</sup>. Se recomienda que el paciente suspenda todos los tratamientos laxantes de mantenimiento que esté utilizando en ese momento hasta que se determine el efecto clínico de naloxegol<sup>13</sup>.
- **Naldemedina:** está aprobada por la AEMPS pero no ha sido comercializada todavía en España. Existe evidencia sobre su eficacia para el tratamiento del EIO en pacientes adultos oncológicos y no oncológicos que han recibido previamente tratamiento con un laxante (*grado de recomendación alto según GRADE*)<sup>4,8,9,10,12,16,19</sup>. La dosis recomendada de naldemedina es de 0.2mg/día por vía oral y su efecto secundario más frecuente es la diarrea<sup>8,16</sup>. Además, se ha visto una incidencia significativa de efectos secundarios graves en pacientes con cáncer<sup>19</sup>.
- **Oxicodona/Naloxona:** la combinación de la oxicodona, como opioide, y el antagonista naloxona resulta eficaz según varias revisiones para el tratamiento del EIO en pacientes oncológicos y no oncológicos con dolor moderado - severo crónico que no responde a laxantes (*grado de recomendación alto - moderado según GRADE*)<sup>2,5,10,14,16</sup>. Sin embargo, en otra revisión se concluye que no hay evidencia del uso de la oxicodona/naloxona como tratamiento del EIO a largo plazo, ni en pacientes con dolor oncológico<sup>1</sup>. Se han estudiado varias dosis del fármaco, siendo la dosis recomendada entre 40-120 mg de oxicodona y 10-60 mg de naloxona, con una proporción de 2:1 respectivamente<sup>5,10</sup>. Como dosis máxima diaria de oxicodona/naloxona se establecen 160/80 mg, respectivamente<sup>16</sup>. En cuanto a efectos adversos, además de los habituales de los opioides, se observó hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia<sup>16</sup> y algunos acontecimientos graves como neumonía, obstrucción de la vía biliar, colecistitis o convulsiones<sup>14</sup>.

Como alternativa, en caso de no obtener mejoría con las medidas expuestas, **ajustar la dosis del opioide** y/o **cambiar la vía de administración** de oral a parenteral o subcutánea, podría aliviar parcialmente los síntomas de EIO<sup>5</sup>. Además, se ha demostrado que realizar una **rotación de opioides**, como al **tapentadol**, se asocia con

una menor incidencia de EIO en comparación con otros opioides, al ser un agonista débil del receptor opioide mu (*grado de recomendación alto según GRADE*)<sup>5,9,14</sup>. El fentanilo transdérmico también se asocia a menor incidencia de estreñimiento que la morfina por vía oral (*grado de recomendación bajo - muy bajo según GRADE*)<sup>5</sup>. Por último, se ha observado que la metadona produce menos estreñimiento, por lo tanto, conlleva a utilizar una menor dosis del tratamiento con laxantes (*grado de recomendación bajo - muy bajo según GRADE*)<sup>5</sup>.

### **SECRETORES:**

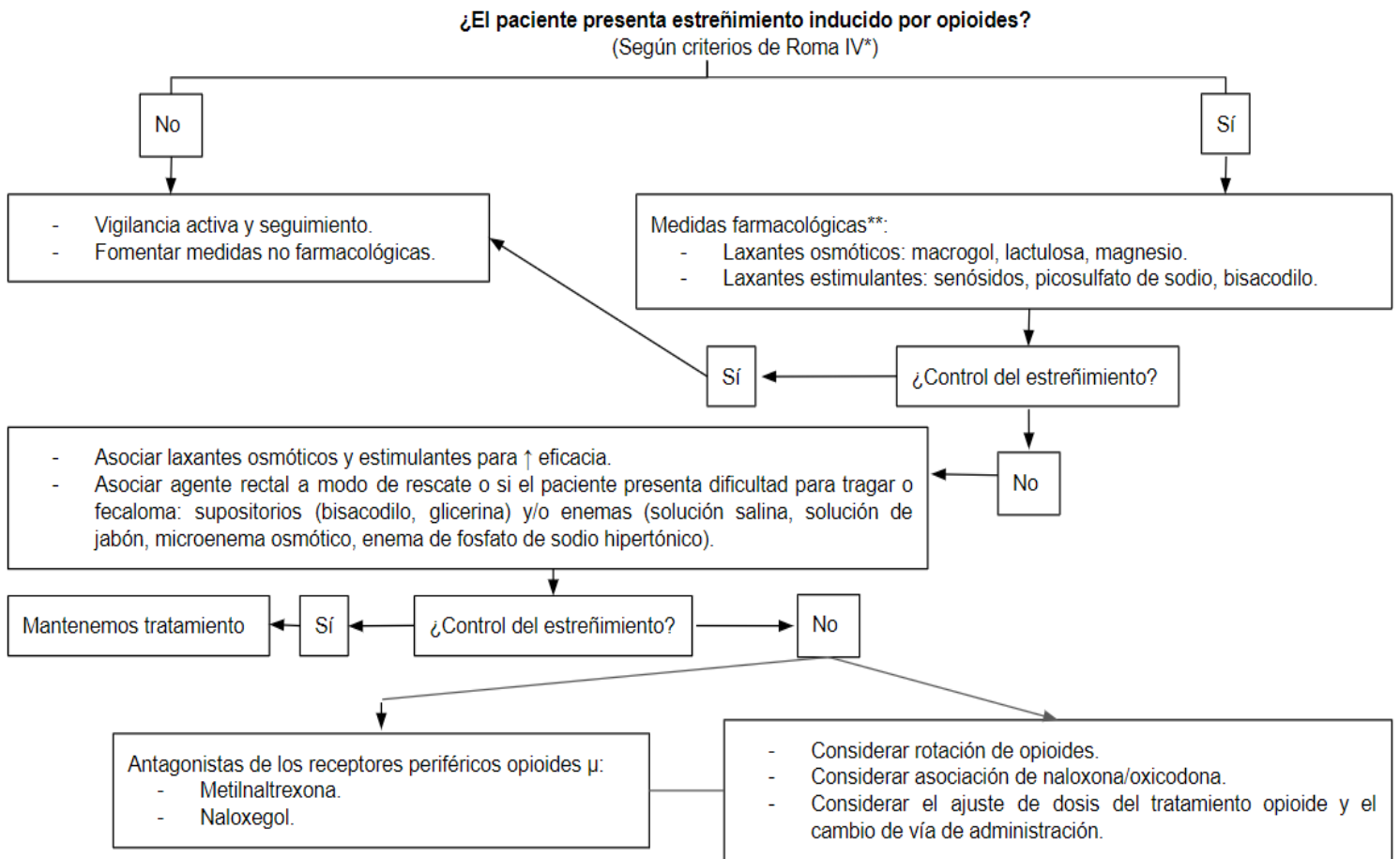
- **Linaclotida:** indicado únicamente para el tratamiento sintomático del estreñimiento en el síndrome del intestino irritable. Además, su uso en el EIO no ha producido mejoría significativa (*grado de recomendación muy bajo según GRADE*)<sup>2,5,6</sup>. Por ello, no es recomendable como tratamiento del EIO.
- **Lubiprostona:** actualmente se encuentra revocada por la AEMPS, por lo que no la consideramos como tratamiento del EIO<sup>13</sup>.

### **PROCINÉTICOS:**

- **Prucaloprida:** está indicado únicamente para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en adultos en los cuales los laxantes no proporcionan un alivio adecuado<sup>5</sup>. Además, su uso en pacientes oncológicos y no oncológicos con EIO no ha reportado una mejoría significativa (*grado de recomendación bajo - muy bajo según GRADE*)<sup>2,4,5,6,12</sup>, de modo que no la consideramos para su tratamiento.



### 4.3. ALGORITMO TERAPÉUTICO



**Figura 2.** Algoritmo terapéutico del abordaje farmacológico del EIO.

\*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.

## 5. ANEXOS

### 5.1. TABLA RESUMEN 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 científica - Herramienta CASPe
Schwenk ES, Grant AE, Torjman MC, McNulty SE, Baratta JL, Viscusi ER	2017	Ensayos clínicos aleatorizados controlados con 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 con 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 con 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

Ginex PK, Hanson BJ, LeFebvre KB, Lin Y, Moriarty KA, Maloney C, Vrabel M, Morgan RL.	2020	Ensayos aleatorizados controlados con placebo o estudios no aleatorizados con un grupo de comparación centrados en el manejo o tratamiento del estreñimiento en la población adulta.	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.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad
Mehta N, O'Connell K, Giambone GP, Baqai A, Diwan S.	2016	Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo	La metilnaltrexona es un tratamiento eficaz para el estreñimiento inducido por opioides en enfermedades avanzadas y no avanzadas.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad
Ouyang R, Li Z, Huang S, Liu J, Huang J.	2020	Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo	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.	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad
Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P.	2018	Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Naldemedina oral: mejora la función intestinal dentro de las dos semanas de empezar a tomarla.</li> <li>- Naloxona: hay evidencia de calidad baja en que no tiene impacto sobre la analgesia en personas con cáncer.</li> <li>-Naloxona-oxicodona: hay evidencia de calidad moderada en que no tiene impacto sobre la analgesia. Además, hay evidencia de calidad baja en que no hay riesgo de eventos adversos.</li> <li>- Metilnaltrexona subcutánea: puede hacer efecto en 24 horas y tarda alrededor de dos semanas en mejorar la función intestinal.</li> </ul>	Aceptada por cumplir con los criterios de calidad
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

<p>Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, Emmanuel A, Laroche F, Meissner W, Morlion B.</p>	<p>2017</p>	<p>Ensayos clínicos aleatorizados controlados que comparan tratamientos farmacológicos y no farmacológicos con un control</p>	<p>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.</p>	<p>Aceptada por cumplir con los criterios de calidad</p>
<p>Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC</p>	<p>2018</p>	<p>Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo o con otro fármaco</p>	<p>Naloxona y naldemedina parecen ser los tratamientos más eficaces para el EIO. Y de ellos, naloxona es el más seguro.</p>	<p>Aceptada por cumplir con los criterios de calidad</p>
<p>Nee J, Zakari M, Sugarman MA, Whelan J, Hirsch W, Sultan S, et al.</p>	<p>2018</p>	<p>Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo</p>	<p>Los antagonistas del receptor opioide mu (metilnaltrexona, naloxona, naloxegol, alvimopan, axelopran y naldemedina) 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.</p>	<p>Aceptada por cumplir con los criterios de calidad</p>
<p>Huang L, Zhou JG, Zhang Y, Wang F, Wang Y, Liu DH, Li XJ, Lv SP, Jin SH, Bai YJ, Ma H.</p>	<p>2017</p>	<p>Ensayos clínicos aleatorizados controlados que comparan oxicodona-naloxona de liberación prolongada con otros opioides (oxicodona de liberación prolongada o morfina de liberación prolongada)</p>	<p>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.</p>	<p>Aceptada por cumplir con los criterios de calidad</p>
<p>Sridharan K, Sivaramakrishnan G.</p>	<p>2017</p>	<p>Ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo o con otra intervención activa</p>	<p>Metilnaltrexona subcutánea es mejor que otras intervenciones para el manejo del estreñimiento inducido por opioides.</p>	<p>Aceptada por cumplir con los criterios de calidad</p>

5.2. 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>	
1. 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.
2. 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.
3. 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>	
4. 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.
5. 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.

<p>6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.</p>	<p>7, está claramente escrito que está dirigida a gastroenterólogos para el manejo del estreñimiento inducido por opioides.</p>
<p>21 puntos → 100%</p>	
<p><u>DOMINIO 3: Rigor en la elaboración</u></p>	
<p>7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.</p>	<p>7, puesto que se explica qué bases de datos han utilizado, en qué periodos, los términos utilizados.</p>
<p>8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.</p>	<p>7, se describen detalladamente los criterios de inclusión y exclusión que se han seguido.</p>
<p>9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.</p>	<p>7, se describe cómo se ha estudiado la certeza y las limitaciones de la evidencia.</p>
<p>10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.</p>	<p>1, faltan datos.</p>
<p>11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.</p>	<p>7, en las recomendaciones se tienen en cuenta estos aspectos.</p>
<p>12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.</p>	<p>7, las recomendaciones están enlazadas junto a su evidencia y existe una relación entre las recomendaciones.</p>
<p>13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.</p>	<p>1, faltan datos.</p>
<p>14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.</p>	<p>1, no encontrado.</p>
<p>38 puntos → 62'5%</p>	
<p><u>DOMINIO 4: Claridad de presentación</u></p>	
<p>15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.</p>	<p>7, las recomendaciones ofrecen una información completa.</p>
<p>16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.</p>	<p>1, no encontrado.</p>

17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7, muy de acuerdo.
15 puntos → 66'67%	
<u>DOMINIO 5: Aplicabilidad</u>	
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	1, faltan datos, sólo el apartado <i>Evidence gaps</i> .
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	1, no encontrado.
20. 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.
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	1, faltan datos.
5 puntos → 4'16%	
<u>DOMINIO 6: Independencia editorial</u>	
22. 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.
23. 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%	
<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 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>	
1. 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.
2. 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.
3. 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>	
4. 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.
5. 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.
6. 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>	
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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").
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	1, no se incluye.
40 puntos → 71,42%	
<u>DOMINIO 4: Claridad de presentación</u>	
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	7, las recomendaciones ofrecen una información completa.
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	7, muy de acuerdo.

17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7, muy de acuerdo.
21 puntos → 100%	
<u>DOMINIO 5: Aplicabilidad</u>	
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	7, la guía ofrece escalas para identificar y evaluar a los pacientes con estreñimiento.
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	7, muy de acuerdo.
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	1, no encontrado.
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	1, faltan datos.
16 puntos → 57,14%	
<u>DOMINIO 6: Independencia editorial</u>	
22. 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.
23. 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>	
1. 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.
2. 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.
3. 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>	
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	7, incluye especialistas escandinavos en áreas de la salud diferentes.
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	1, muy en desacuerdo.
6. 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>	
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	1, muy en desacuerdo. No se especifica.
12. 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.
13. 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.
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	1, no se incluye.
33 puntos → 58,92%	
<u>DOMINIO 4: Claridad de presentación</u>	
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	4, algunas de las recomendaciones son ambiguas. En cambio otras son específicas.
16. 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.

17. 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>	
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	1, no encontrado.
19. 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.
20. 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.
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria.	1, no encontrado.
15 puntos → 53,57%	
<u>DOMINIO 6: Independencia editorial</u>	
22. 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.
23. 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

### 5.3. 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".

#### 5.4. 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.

### 5.5. ALGORITMO TERAPÉUTICO COMPLETO

El siguiente algoritmo terapéutico muestra las diferentes perspectivas farmacológicas y no farmacológicas que las autoras han elaborado en su conjunto desde el trabajo en equipo para el manejo del estreñimiento inducido por opioides.

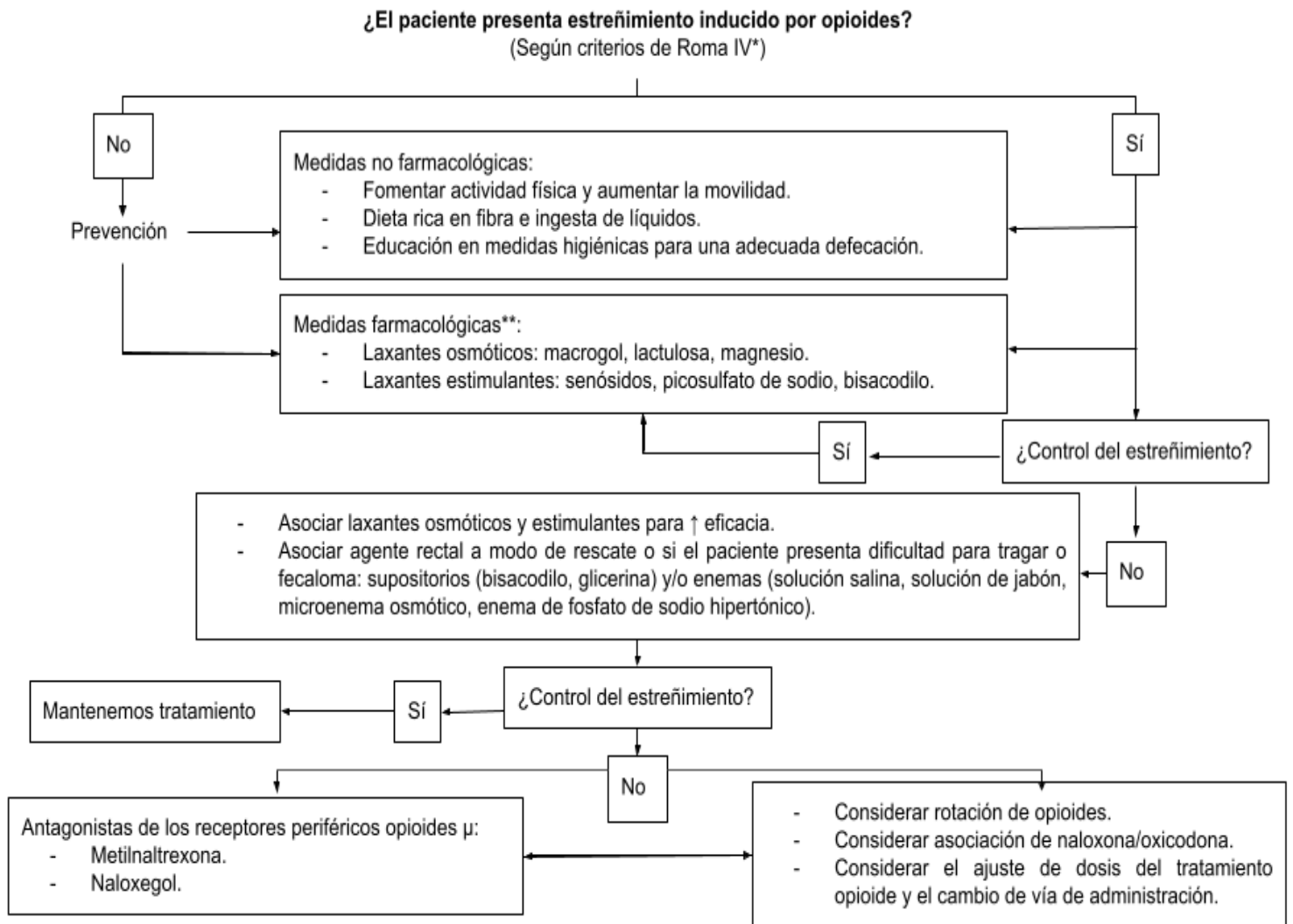


Figura 3. Algoritmo terapéutico global del estreñimiento inducido por opioides.

\*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.



#### 5.6. 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.

#### 5.7. PROCESO DE MONITORIZACIÓN Y EVALUACIÓN

Una vez implantado el protocolo, se revisará la adherencia al 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.

#### 5.8. PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

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

### **6. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES**

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

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. 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 [Internet]. Vol. 54, Journal of Pain and Symptom Management. Elsevier Inc.; 2017. p. 737-748.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736104/>.
2. Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, et al. GENERAL SECTION Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. Pain Med [Internet]. 2017;18:1837–63. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/18/10/1837/2649200>.
3. Mesía R, Antonio Virizuela Echaburu J, Gómez J, Sauri T, Serrano G, Pujol E. Opioid-Induced Constipation in Oncological Patients: New Strategies of Management Opinion statement. Options in Oncol. 2019;20:91.
4. 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 Jan 1;156(1):229-253.e5. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.018>.
5. 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. p. 111–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sipain.2015.12.007>.
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. Vol. 16, Clinical Gastroenterology and Hepatology. W.B. Saunders; 2018. p. 1569-1584.e2.
7. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology [Internet]. 2016; 150:1393-1407.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.03>.
8. 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>.

9. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Drugs for Treating Opioid-Induced Constipation: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. Vol. 55, *Journal of Pain and Symptom Management*. Elsevier Inc.; 2018. p. 468-479.e1.
10. 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* [Internet]. 2018 Oct 1;29:iv111–25. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419316977/fulltext>.
11. 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.
12. 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.
13. CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
14. 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.
15. Nishie K, Yamamoto S, Yamaga T, Horigome N, Hanaoka M. Peripherally acting  $\mu$ -opioid antagonist for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(5):818–29.
16. 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 of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.:CD006332. DOI: 10.1002/14651858.CD006332.pub3.
17. 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.
18. 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>.

19. 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/10.1080/17512433.2019.157084>.