

**REDUCCIÓN DE RIESGO DE CONSTIPACIÓN ASOCIADA A OPIOIDES CON
EL USO DE OXICODONA/NALOXONA: METAANÁLISIS.**

CRISTIAN LEONARDO GARZÓN HERNÁNDEZ
FELLOW DOLOR Y CUIDADO PALIATIVO.

CÉSAR AUGUSTO CEBALLOS MAYA.
ASESOR TEMÁTICO.
ESPECIALISTA EN DOLOR Y CUIDADO PALIATIVO.

MARIO MENDOZA.
ASESOR METODOLÓGICO.
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

UNIVERSIDAD DEL BOSQUE
BOGOTÁ
2021

Resumen

Introducción.

El dolor es una patología muy frecuente en diferentes escenarios clínicos. Dentro de las estrategias de manejo, los opioides se configuran como la piedra angular, especialmente en patología dolorosa de intensidad moderada a severa. Se ha documentado una causalidad directa entre el tratamiento con este grupo farmacológico y la presentación de efectos secundarios como constipación. Este último evento se asocia a impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y sobrecostos económicos importantes a los sistemas de salud. Se han planteado varias opciones profilácticas y de tratamiento para la constipación asociada a opioides; dentro de estas, la utilización de la combinación de Oxycodona/Naloxona vía enteral parece reducir la incidencia de este efecto secundario. En la literatura se evidencia limitantes en el soporte bibliográfico para su recomendación en especial en pacientes con dolor secundario a patología dolorosa oncológica y post quirúrgica. Además, algunos estudios plantean la posibilidad que dicha estrategia farmacológica pueda tener un efecto negativo en la calidad analgésica.

Metodología.

Se plantea realizar una revisión sistemática con componente metaanalítico de estudios clínicos tipo experimento clínico controlados aleatorizados, para determinar el impacto del tratamiento Oxycodona/Naloxona en la presentación de constipación asociado a opioides,

adicionalmente se evaluó si esta intervención interfiere sobre la calidad analgésica. Realizando un análisis general y por subgrupos de pacientes con dolor oncológico, no oncológico y post quirúrgico.

Tras establecer los criterios de inclusión y exclusión se realizó la búsqueda bibliográfica en *PubMed*, *Embase*, *Web of Science*, and *The Cochrane Library*, también en literatura gris en *Google Scholar* y *Open Grey*. A los estudios seleccionados se le realizó un análisis de sesgos individual y heterogeneidad de los datos. En el metaanálisis se presentan los resultados evaluando la diferencia de medias entre los resultados de los grupos, con un modelo de efectos aleatorios, con error alfa de 0,05. Para evaluar la heterogeneidad se utilizó la prueba Q de Cochrane y el estadístico I^2 . Los resultados se representan en gráficos de efectos o “Forest Plot”. Se utilizó el software REVMAN versión 5.4.

Resultados y discusión.

Se incluyeron en la revisión sistemática 18 estudios clínicos experimentales, aleatorizados, involucrando una población total de 5934 pacientes. A los estudios del subgrupo de pacientes con dolor post operatorio no se les pudo desarrollar componente meta analítico, debido al mayor compromiso en la evaluación y reporte de desenlaces

El tratamiento con Oxycodona/Naloxona puede mejorar los índices de funcionamiento intestinal comparado con el tratamiento con opioides sin naloxona. Se documentó una reducción en la media de la puntuación del Índice de función intestinal (en inglés: Bowel Function Index (BFI), siendo más evidente en la población con dolor no oncológico en donde

la exposición a la intervención redujo el BFI en -15,84 puntos, IC 95% (-22.11 a -9 ,57), con una heterogeneidad elevada I^2 97%, presentando este resultado una significancia clínica, pero con limitantes estadísticas en su aplicabilidad. En el grupo de pacientes con dolor post quirúrgico se documenta también una reducción media de la puntuación de BFI de -9 puntos IC 95% (-16,8 a -1,2); siendo la magnitud de cambios en el BFI sin relevancia clínica. Y finalmente en el grupo de pacientes con dolor de tipo oncológico no se evidencio reducción en los índices de función intestinal, por el contrario, se reporta un leve aumento de 2,09 puntos IC 95% (-5,99 a 10.17).

El comportamiento documentado en la población oncológica ya había sido documentado en estudios previos. Dentro de las posibles explicaciones se podrían considerar los siguientes argumentos: la población oncológica presenta un elevado riesgo de constipación por factores diferentes o independientes al riesgo generado por el tratamiento analgésico con opioides (51), adicionalmente los pacientes oncológicos se ven expuestos a dosis mas elevadas de opioides como también tiempo mas prolongados de tratamiento. Se podría generar un interrogante objeto de estudios futuros, la disminución de incidencia de constipación asociado al uso de Oxycodona/Naloxona versus otros opioides sin naloxona enteral, podría verse comprometido o disminuido con dosificaciones mayores.

La utilización de esta estrategia terapéutica (Oxycodona/ naloxona) no presenta un impacto deletéreo en la calidad analgésica tanto en la población general, (diferencia de medias de la Escala visual análoga EVA -0,15 IC 95% (-0,69 a -0,34), como en el análisis por subgrupos.

Conclusiones.

El tratamiento analgésico con opioides presenta un riesgo significativo de constipación. La utilización de la combinación de Oxycodona/Naloxona presenta una reducción en la incidencia de esta complicación con relevancia clínica en pacientes con patología dolorosa crónica no oncológica. En los pacientes con patología dolorosa post quirúrgica se documentó una disminución en la puntuación del BFI sin relevancia clínica. En pacientes con patología oncológica no se pudo documentar dicho beneficio en el presente estudio. Por otra parte, la adición de Naloxona a los esquemas de tratamiento analgésico con opioides no presenta un impacto negativo en la calidad de la analgesia en los análisis realizados a la población general y por subgrupos.

Considerando los sesgos documentados y la heterogeneidad evidenciada en los intervalos de tratamiento, dosificación de opioides, esquemas de analgesia, entre otras variables; las conclusiones deben ser interpretadas y aplicadas clínicamente de forma cautelosa. Se considera se requieren nuevos estudios clínicos para la elaboración de recomendaciones con mayor soporte y validez.

Reducción de riesgo de constipación asociada a opioides con el uso de Oxicodona/Naloxona: metaanálisis.

Cristian Leonardo Garzón Hernández
César Augusto Ceballos Maya

Agradecimientos.

Agradezco a mi familia y cuerpo docente, quienes brindaron su apoyo y orientación en el desarrollo de este proceso formativo.

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción	10
2. Marco teórico.....	11
3. Objetivos	16
3.1. Principal	16
3.2. Secundarios.....	16
4. Hipótesis	16
5. Diseño Metodológico	17
5.1. Tipo de estudio.....	17
5.2. Criterios De Elegibilidad.....	17
5.3. Fuentes De Información.....	18
5.4. Estrategia De Búsqueda	18
5.5. Proceso De Selección De Los Estudios.....	20
5.6. Proceso De Extracción De Los Datos.....	20
5.7. Lista De Datos.....	20
5.8. Evaluación De Sesgo De Los Estudios Individuales.....	22
6. Análisis	22
6.1. Medidas del efecto.....	22
6.2. Métodos de síntesis.....	22
6.3. Evaluación del sesgo de publicación.....	23
7. Resultados.....	23
7.1. Selección de los estudios	23
7.2. Características De Los Estudios	25
7.3. Riesgo de sesgo de los estudios	26
7.4. Resultados De Los Estudios Individuales	27
7.5. Resultados De La Síntesis	30
7.6. Sesgos De Publicación	32
8. Discusión	33
9. Conclusiones.....	34
10. Referencias bibliográficas.....	35

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Variables a seleccionar de los estudios.	21
Tabla 2. Resumen de los estudios incluidos	26
Tabla 3. Resultados individuales	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. flujograma de selección de los estudios	24
Figura 2. Evaluación individual.....	28
Figura 3. Resumen general de la evaluación de calidad de los estudios	28
Figura 4. Calidad analgésica (Escala visual análoga)	30
Figura 5. Presencia de constipación (Bowel Function Index (BFI)	31
Figura 6. Sesgo de publicación calidad analgésica	32
Figura 7. Sesgo de publicación constipación	32

1. Introducción

El dolor es una patología muy prevalente, en el caso de dolor crónico no oncológico se reporta una prevalencia entre un 10% a 50 % de la población general(1), los pacientes con patología oncológica cursan con dolor entre un 60 a 80 % en algún momento del curso de su enfermedad (2), adicionalmente el dolor asociado a intervenciones quirúrgicas (tanto agudo y crónico) afecta a un gran porcentaje de la población mundial.

Esta entidad nosológica presenta un impacto multidimensional para los pacientes, comprometiendo su esfera física, psicológica, social y sexual. Por otra parte, genera gastos significativos para los sistemas de salud y sistemas económicos al configurándose como una de las primeras entidades relacionadas con ausentismo laboral.

Dentro de las estrategias de manejo, el tratamiento con opioides se configura como una de las herramientas de tratamiento farmacológico más importantes, en especial en escenarios de dolor con intensidad moderada a severa, como lo respalda la Organización mundial de la Salud (OMS). Los opioides presentan una asociación clara con efectos secundarios como náuseas, vomito, prurito, somnolencia, retención urinaria, constipación, entre muchas otras. La constipación es una complicación con un alto impacto en calidad de vida de los pacientes y asociación con sobre costos representativos a los sistemas de salud.

Surge en el 2010 una opción terapéutica basada en la combinación de Oxidodona/Naloxona, con impacto en la disminución del riesgo de constipación asociada a opioides. A la fecha existen limitantes para la recomendación de su uso en algunos escenarios considerando: calidad de la evidencia, falencia de literatura en paciente con dolor oncológico, manejo de pacientes con dolor agudo y riesgo de compromiso de la calidad analgésica, entre otros.

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos, evidenciando ausencia de publicaciones locales (nacionales) respecto al uso de Oxycodona/Naloxona para manejo analgésico y su impacto en la disminución de riesgo de constipación asociada a opioides.

Motivado en la problemática mencionada previamente, planteo la elaboración de una revisión sistemática y metaanálisis del uso de Oxycodona/Naloxona y su impacto en la presentación de constipación asociada a opioides, con análisis secundarios que estimen impacto en la calidad de la analgesia.

2. Marco teórico

El dolor es definido por la Asociación internacional para el estudio del dolor como "Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial " (3). El dolor puede presentar una amplia gama de intensidades, características, duración y etiologías. De acuerdo con el proceso fisiopatológico podría clasificarse como nociceptivo, neuropático o nociplástico.

El dolor crónico es una patología que ha venido presentando un aumento significativo en los últimos años, con reportes de prevalencia en pacientes no oncológicos que rondan entre 10 a 50 % y en pacientes oncológicos entre el 60 A 80% (1) (2) (4) (5) . Considerando su alta prevalencia, su representativo impacto en la calidad de vida y los elevados costos que genera para los sistemas de salud, se configura como un problema de salud pública (6).

Los opioides se configuran como la piedra angular dentro del esquema de analgesia brindada a pacientes con dolor de intensidad moderada a severa; hasta la fecha su potencia analgésica no ha podido ser superada por otros grupos de analgésicos disponibles. A partir de 1986 tras el planteamiento de un algoritmo analgésico establecido por la Organización

Mundial de la Salud (OMS) conocida como la escalera analgésica, hasta las guías de tratamiento analgésico de múltiples sociedades científicas vigentes a la fecha; los opioides se indican en el tratamiento de pacientes con dolor moderado a severo (7). En la práctica clínica, los opioides son utilizados en distintos escenarios como: dolor oncológico, dolor no oncológico, dolor agudo, dolor crónico, entre otros.

Los opioides son un grupo de medicamentos analgésicos, siendo la morfina el medicamento por excelencia prototipo de este grupo farmacológico. Ejercen su efecto sobre receptores ubicados en la membrana citoplasmática acoplados a proteína G, generando una cascada de señales intracelulares que finalmente producen una disminución de liberación de neurotransmisores implicados en la transmisión nociceptiva. Según nomenclatura actual los receptores opioides se clasifican en 5 clases:

- **DOR** (Receptor delta δ , o OP1)
- **KOR** (Receptor kappa, o OP2)
- **MOR** (Receptor Mu, o OP3)
- **NOR** (Receptor nociceptina, o OP4)
- **ZOR** (Receptor Zeta)

Adicionalmente, esta familia de medicamentos se puede clasificar en agonistas puros, agonistas parciales y antagonistas, de acuerdo con su interacción con el receptor.

Los opioides se asocian a un número importante de efectos secundarios como vértigo, náuseas, vómito, somnolencia, prurito, disuria, anorexia, constipación, entre otros. Dichas complicaciones están condicionadas por un gran número de variables como el tipo de medicamento, las dosis, el tiempo de tratamiento u exposición, la presentación farmacológica (por ejemplo, liberación inmediata vs prolongada), vías de administración, sexo, comorbilidades, entre otras (8).

La constipación asociada a opioides es una complicación bastante frecuente, presentándose hasta en un 80 % de los pacientes expuestos a opioides, con un impacto negativo significativo en la calidad de vida de los pacientes, adicionalmente con unos costos significativos para los sistemas de salud (9).

Constipación se define como deposiciones infrecuentes, eliminación incompleta de heces (insatisfacción) y dificultad para defecar (pujo, sensación de obstrucción, necesidad de maniobras manuales). El diagnóstico es clínico y se puede basar en la aplicación de criterios, como los establecidos en el consenso ROMA IV (10) (11). Adicionalmente la utilización de escalas para la caracterización macroscópica de las heces como la escala de Bristol (BSFS Bristol Stool Form Scale) y escalas para la valoración y severidad de los síntomas asociados son muy importantes para la clasificación y seguimiento clínico de los pacientes (12).

El índice de funcional intestinal (en inglés: Bowel Function Index - BFI) es una de las escalas validadas para constipación asociada a opioides de fácil aplicación y amplio uso en la literatura, en la cual se genera una puntuación entre 0 (asintomático) a 100 (peores síntomas), basados en el promedio de la respuesta a tres preguntas realizadas a los pacientes.

Una puntuación del BFI dentro del rango (0 a 28,8) se considera normal o no constipación(13). Adicionalmente se ha establecido en literatura previa como cambios clínicamente significativos en la puntuación de BFI aquellos mayores a 12 puntos. (14)

Los opioides tienen efecto directo sobre el peristaltismo intestinal, al actuar sobre receptores DOR, KOR y MOR localizados a lo largo de los distintos segmentos del aparato digestivo en el plexo nervioso mientérico y submucoso, siendo el efecto sobre la región proximal del colon el principal responsable en la presentación de constipación (15) (16).

La activación de receptores MOR (principalmente), disminuye la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores, lo cual se refleja directamente en el efecto inhibitorio sobre el peristaltismo y la función secretora de la mucosa. En estudios funcionales se ha asociado el uso de opioides con un aumento del tono muscular del intestino en reposo,

disminución de fase propulsiva del peristaltismo, aumento del tono del esfínter anal y disminución global del volumen de secreciones. (17)

El uso crónico de opioides activa una serie de procesos adaptativos y de señalización celular, que se reflejan en fenómenos de tolerancia, comprometiendo la calidad del efecto analgésico; pero dichos procesos no alteran la actividad de los receptores Mor sobre el colon proximal; por lo tanto el uso prolongado de opioides no disminuye el riesgo de constipación (18).

A diferencia de otros efectos secundarios asociados a los opioides como náuseas y vomito en donde a mayor tiempo de exposición menor presentación clínica, la incidencia de constipación es persistente y por el contrario aumenta con el tiempo de exposición (19).

El riesgo de presentación de constipación asociado al tratamiento con opioides presenta una variabilidad entre los distintos opioides disponibles comercialmente. Los opioides hidrofílicos (ejemplo: Morfina, Hidromorfona, Oxycodona) presentan mayor riesgo de constipación respecto a los opioides lipofílicos (ejemplo: Buprenorfina, Metadona y Fentanil) (20) (21). Las vías de administración (enteral, subcutánea, parenteral) presentan menor riesgo respecto a presentaciones farmacológicas enterales, adicionalmente existe un riesgo diferente al evaluar las presentaciones enterales de liberación inmediata versus liberación sostenida.

Se han planteado estrategias de prevención generales, incluyendo medidas no farmacológicas y farmacológicas. Dentro de las estrategias de tratamiento de constipación asociada a opioides, se ha planteado la utilización de laxantes estimulantes, antagonistas periféricos receptores MOR, y estimulantes de secreción de mucosa gastrointestinal (22).

Dentro del arsenal terapéutico disponible, a partir del año 2010 se dispone de la combinación de Oxycodona/Naloxona vía enteral(23). Comercialmente disponible en tabletas de liberación prolongada con una relación fija de dosis de Oxycodona/Naloxona de 2:1 respectivamente. En Colombia el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y

Alimentos (INVIMA) autorizó su comercialización desde el año 2015 (24). Adicionalmente a partir de enero de 2022 dicha combinación farmacológica fue incluida dentro los servicio y tecnologías cubiertas o financiados por el sistema de salud Colombiano (25).

La naloxona administrada vía oral, presenta un efecto antagonista local sobre los receptores opioides MOR gastrointestinales, con una afinidad sobre dichos receptores superior a la presentada por la Oxycodona, logrando de forma competitiva evitar el efecto agonista de Oxycodona e nivel intestinal y por lo tanto impide la serie de eventos fisiopatológicos implicados en la constipación asociada a opioides (26). La Naloxona presenta un muy alto metabolismo hepático de primer paso (mayor al 97%), por lo que su biodisponibilidad oral es muy baja, lo que se refleja en concentraciones séricas mínimas, con incapacidad de generar un efecto antagonista central que pudiera generar un impacto negativo en la calidad de la analgesia sistémica generada por la Oxycodona (27).

Existe un meta-análisis con recopilación de bibliografía hasta el 2016 en donde se valora el impacto de esta combinación de Oxycodona/Naloxona en la presentación de constipación, evidenciando una disminución del riesgo en población no oncológica (28). En dicho estudio no se evalúa su efecto en población oncológica, ni en escenario post quirúrgico.

Adicionalmente, existe literatura que plantea la posibilidad de comprometer la calidad de la analgesia con el uso de esta combinación analgésica, lo que podría limitar su uso (29).

Finalmente, se evidencia limitantes en el soporte bibliográfico y nivel de evidencia para poder establecer recomendaciones contundentes respecto a su uso en pacientes oncológicos y escenario post quirúrgico.

3. Objetivos

3.1. Principal

- Determinar la disminución del riesgo de constipación asociada a opioides con el uso de Oxycodona/Naloxona versus el uso de un opioide sin asociación con Naloxona en el tratamiento de pacientes con síndromes dolorosos.

3.2. Secundarios

- Determinar si el uso de la combinación de Oxycodona/naloxona versus el uso de un opioide sin asociación con Naloxona, repercute sobre la calidad analgésica.
- Determinar si el uso de la combinación de Oxycodona/naloxona versus el uso de un opioide sin asociación con Naloxona disminuye el riesgo de constipación asociada a opioides en población con dolor crónico no oncológico.
- Determinar si el uso de la combinación de Oxycodona/naloxona versus el uso de un opioide sin asociación con Naloxona, disminuye el riesgo de constipación asociada a opioides en población con dolor crónico oncológico.
- Determinar si el uso de la combinación de Oxycodona/naloxona versus el uso de un opioide sin asociación con Naloxona, disminuye el riesgo de constipación asociada a opioides en población con dolor post operatorio.

4. Hipótesis

En los pacientes que requieren tratamiento con opioides para patologías médicas dolorosas de distintas etiologías, la utilización de la combinación de Oxycodona/Naloxona tiene un impacto positivo relevante en la reducción de incidencia de constipación; sin afectar la calidad de la analgesia.

5. Diseño Metodológico

5.1. Tipo de estudio

Este es un estudio integrativo, tipo revisión sistemática con componente metaanalítico. La elaboración del presente estudio se llevó a cabo siguiendo pautas metodológicas de *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (30) y la guía técnica: PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) (31).

5.2. Criterios De Elegibilidad

Se incluyeron estudios clínicos tipo experimento clínico controlados aleatorizados, que evaluaron la combinación de Oxicodona/Naloxona versus la utilización de opioides sin naloxona en el manejo analgésico y su impacto en la presentación de constipación.

- Población: Paciente mayores de 18 años, que fueron tratados u Oxicodona/Naloxona u opioides sin asociación con Naloxona para dolor oncológico, no oncológico o post quirúrgico.
- Región de estudio: no hubo limite de país para la selección de los estudios
- Periodo de estudio: Todos los estudios publicados entre enero de 2009 y 30 de diciembre de 2021
- Idioma: Se limitó la selección a los estudios que no pudieran ser traducidos a inglés o español.
- Tipo de estudios: textos completos de estudios, se excluyeron resúmenes o comunicaciones que no permitirán la extracción de datos suficientes para el análisis.

5.3. Fuentes De Información

Se realizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos *PubMed*, *Embase*, *Web of Science*, and *The Cochrane Library*. También se revisó la literatura gris en *Google Scholar* y *Open Grey*. (<http://www.opengrey.eu> y <http://www.greynet.org/opengreyrepository.html>.)

5.4. Estrategia De Búsqueda

Para *Medline* se utilizaron los siguientes motores de búsqueda:

- exp Chronic Pain
- exp Chronic Disease/ and exp Pain
- Pain, Intractable/
- Cancer Pain/
- exp Neoplasms/ and exp Pain/ and surgical pain
- ((chronic or persisting or persistent or recurrent or recurring or prolonged or long-standing or longstanding or long-term or longterm or intractable) adj5 pain\$).ti,ab,kf.
- ((cancer\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or neoplasm\$ or malignan\$ or sarcoma\$ or oncology or oncological or tumor\$ or tumour\$) adj3 pain\$).ti,ab,kf.
- or/1-7 (136474)
- (World Health Organization adj3 (pain ladder or analgesic ladder or analgaesic ladder or pain relief ladder)).ti,ab,kf.
- (WHO pain ladder or WHO analgesic ladder or WHO analgaesic ladder or WHO pain relief ladder).ti,ab,kf.
- ("World Health Organization 3" or "World Health Organization III" or "World Health Organization three").ti,ab,kf.
- ("WHO III" or "WHO 3" or "WHO three").ti,ab,kf.
- Morphine/
- (morphine\$ or Duramorph\$2 or Morphia\$2 or Oramorph\$2 or SDZ 202-250 or SDZ202-250 or 57-27-2 or 76I7G6D29C).ti,ab,kf,nm,rn.
- Hydromorphone/

- \$N Limited right-hand truncation - restricts the number of characters following the word to N
- ti,ab,kf,nm,rn Searches are restricted to the Title, Abstract, Keyword Heading Word, Name of Substance Word, CAS Registry/EC Number/Name of Substance (RN) fields
- adjN Retrieves records that contain terms (in any order) within a specified number (N) of words of each other
- / Searches are restricted to the Subject Heading field
- exp The subject heading is exploded
- pt. Search is restricted to the publication type field
- or/1-7 Combines sets 1 to 7 using OR
- .fs. Term is searched as a floating subheading

5.5. Proceso De Selección De Los Estudios

Una vez encontrados los resultados de la búsqueda se realizó el proceso de identificación, dos investigadores (CGarzon y CCeballos) de forma independiente revisaron la presencia de duplicados, pasando a la etapa de screening donde realizaron de forma individual y por duplicado la exclusión de artículos por población no relevante, duplicados, desenlaces no pertinentes, diseño no apropiado, resúmenes incompletos.

5.6. Proceso De Extracción De Los Datos

Dos evaluadores de forma independiente realizaron la extracción de los datos de los estudios que pasaron de la etapa de screening a la de elegibilidad, los datos extraídos fueron incluidos en una tabla de Excel para la evaluación de calidad y la extracción de datos.

5.7. Lista De Datos

Los desenlaces evaluados en los estudios fueron:

- Intensidad del dolor o calidad de la analgesia: mediante el puntaje de la escala visual análoga (EVA) obtenido en la evaluación del estudio.
- Puntaje de la escala Bowel Function Index (BFI): que es la escala validada y sugerida por las agremiaciones médicas a nivel mundial para la evaluación de la constipación de adultos.
- En la tabla 1, se observan los datos a extraer de los estudios

Tabla 1. Variables a seleccionar de los estudios.

Variable	Definición operativa	Operatividad	Tipo de variable
País	País de realización del estudio	Nombre del país	Cualitativa nominal
Edad	Edad en años cumplidos al momento del procedimiento registrado en la historia clínica.	Edad en años	Cuantitativa Discreta de razón
Sexo	Genero definido como la caracterización fisiológica y anatómica de una persona, registrado en la historia clínica.	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal
Clasificación etiológica del dolor.	Se clasificará la etiología de la patología dolorosa si corresponde a una entidad quirúrgica o medica.	No oncológica Oncológica Post Quirúrgica.	Cualitativa Nominal
Función intestinal	Se aplicará la escala: Bowel Function Index (BFI). la cual presenta una puntuación de 0 a 100.	Puntuación posible entre 0 a 100.	Cuantitativa discreta a intervalo
Severidad del dolor.	Se definirá según la Escala Visual análoga (EVA) con una puntuación de 0 a 10. Siendo 0 ausencia de dolor y 10 el dolor más severo. Extrapolable a otras escalas de severidad del dolor, como la escala de calificación numérica, la escala de calificación verbal, entre otras.	Puntuación posible entre 0 a 10	Cuantitativa discreta a intervalo

5.8. Evaluación De Sesgo De Los Estudios Individuales

La evaluación de los sesgos de los estudios incluidos se realizó con la herramienta de Cochrane (32), la cual evalúa 6 dominios: generación de secuencia de aleatorización, cegamiento en la asignación de grupos, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de resultado, datos de resultados incompletos, informe selectivo y otros sesgos; a partir de lo cual se clasificó el riesgo de sesgos en alto riesgo, riesgo incierto y bajo riesgo.

6. Análisis

Este tipo de estudios cuenta con un componente cualitativo que incluyó la apreciación general de los estudios, a continuación, se describe el componente metaanalítico realizado.

6.1. Medidas del efecto

Teniendo en cuenta que los desenlaces a evaluar en los estudios corresponden a variables cuantitativas se considera la presentación de los resultados evaluando la diferencia de medias entre los resultados de los grupos.

6.2. Métodos de síntesis

Medidas y combinación: para determinar los efectos de la intervención se seleccionaron las diferencias de medias, con un modelo de efectos aleatorios, con error alfa de 0,05.

Modelos estadísticos: Se analizó la heterogeneidad en las variables de resultado mediante el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird).

Representación gráfica: Se utilizó el gráfico de efectos o “Forest Plot”, en el eje de abscisas se representa la medida de efecto y en el eje de ordenadas los diferentes estudios analizados, para indicar el valor medio de cada estudio y una línea horizontal que delimita el intervalo

de confianza para ese resultado. En la parte inferior del gráfico se ubicó el resultado combinado o global del metaanálisis, también con su intervalo de confianza.

Análisis de heterogeneidad: se utilizó la prueba Q de Cochran que verificó hasta qué punto los resultados que provienen de diferentes estudios pueden ser resumidos en una sola medida, dependiendo de los valores de los estudios el índice de heterogeneidad se consideró como bajo si fue menor del 30%. Se realizó la prueba estadística Q de homogeneidad y se suplementó con el estadístico I^2 , según estos resultados se evaluó la posibilidad de meta-analizar la información y calcular la medida combinada del efecto.

Para el Metaanálisis se incluyeron los resultados de las variables desenlace en el software REVMAN versión 5.4.

6.3. Evaluación del sesgo de publicación

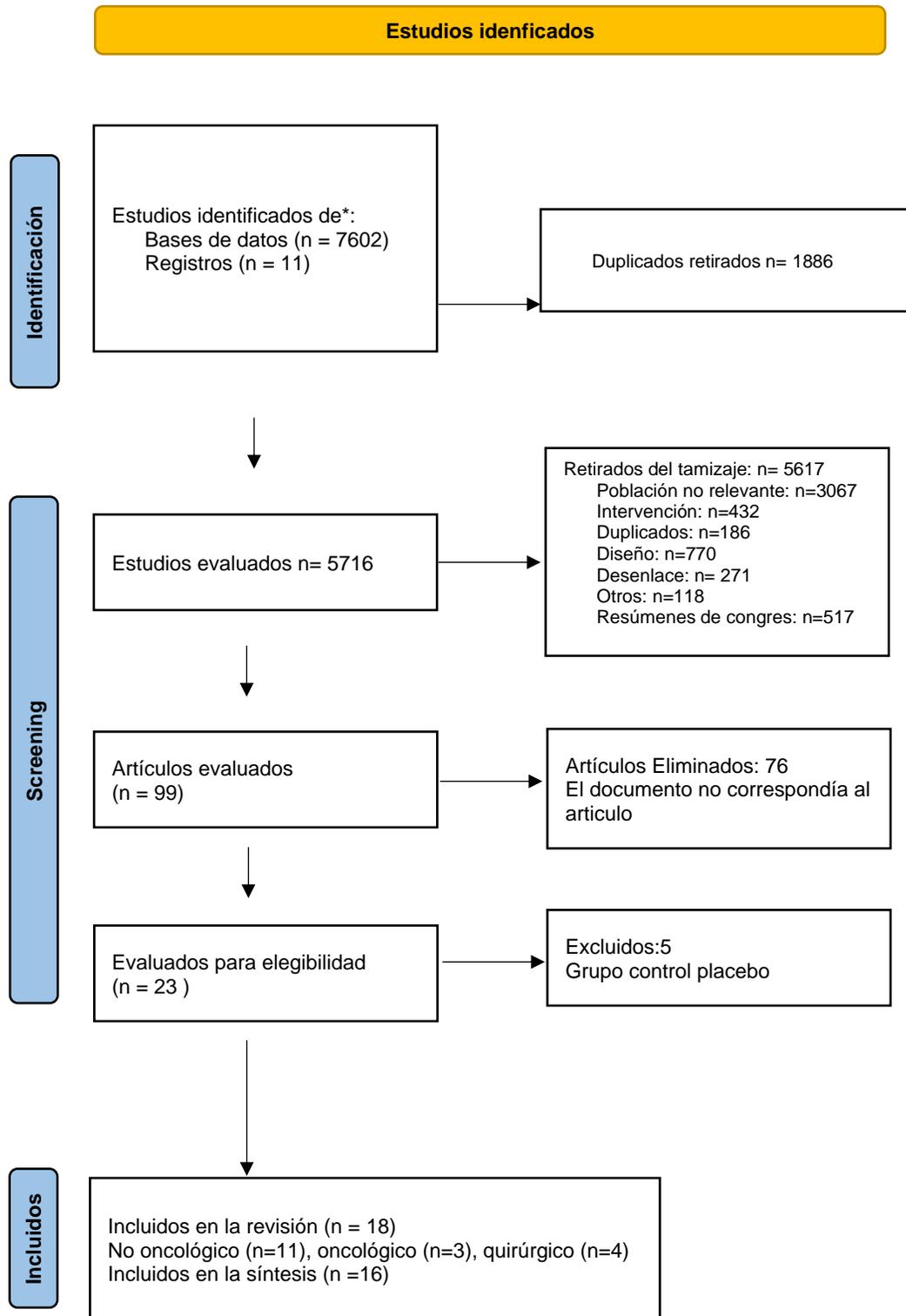
El sesgo de publicación fue evaluado mediante la prueba de *Egger* y representado con la figura de *Funnel* o embudo. Para el tratamiento de los datos faltantes se realizó contacto con el autor de correspondencia de la publicación. No se realizó imputación de datos a los datos faltantes ya que se consideró que se podrían introducir sesgos graves en el análisis de los datos.

7. Resultados

A continuación, se presenta los resultados de la evaluación de los estudios y del proceso de selección, en la figura 1, se observa el flujograma de selección.

7.1. Selección de los estudios

Figura 1. flujograma de selección de los estudios



7.2. Características De Los Estudios

El rango de fecha de publicación de los estudios fue entre el 2011 y el 2018, más del 70% de los estudios fueron europeos, el 61% de los estudios fueron realizados en Alemania, el 22% de los estudios no fueron doble ciego, el 66% de los estudios fue en escenario médico, de patologías musculo esqueléticas; se incluyeron 4 estudios en el escenario quirúrgico, 3 de los cuales fueron cirugías ortopédicas y se incluyeron 3 estudios oncológicos, en la tabla 2, se observa el resumen de los estudios.

La mayoría de los estudios fueron realizados bajo la premisa de no inferioridad entre las intervenciones, los estudios utilizaron la escala *Bowel Function Index (BFI)* para la evaluación del desenlace relacionado con constipación, excepto en los estudios quirúrgicos donde hubo gran heterogeneidad en la medición del desenlace, utilizando la escala estratificada u otras escalas para la evaluación de constipación; para el estudio se dejó el resultado de la escala en formato de variable continua de 0 a 100.

La evaluación del dolor se realizó en la mayor proporción de los datos con escala visual análoga o su equivalente en otras escalas, usando una graduación de 0 a 10 o 0 a 100, por lo que para el estudio se dejaron los resultados en formato 0 a 10.

Los estudios quirúrgicos fueron los de menor tiempo de seguimiento, para los demás estudios el seguimiento en general estuvo entre 4 y 12 semanas para la evaluación de desenlaces, solo en dos estudios el comparador fue otros opioides en diferentes presentaciones.

Tabla 2. Resumen de los estudios incluidos

AUTOR	País	Seguimiento	Escenario	Patología	Diseño	Evaluación constipación	Evaluación calidad analgésica
Ahmedazi 2012 (33)	Alemania	4 semanas	Oncológico	Cáncer	no inferioridad	BFI	PAC-SYM
Blagden 2014 (34)	Alemania	12 semanas	No oncológico	Musculo esquelético	no inferioridad	BFI	VAS
Comelon 2013 (35)	Noruega	3 días	Quirúrgico	Histerectomía laparoscópica	no inferioridad	BRISTOL STOOL SCALE	VAS
Dupoiron 2017 (36)	Alemania	5 semanas	Oncológico	Cáncer	no inferioridad	BFI	VAS
Kokki 2017 (37)	Finlandia	7 días	Quirúrgico	Cirugía espinal	no inferioridad	BFI ESTRATIFICADA	VAS
kuusniemi 2012 (38)	Finlandia	24 horas	Quirúrgico	Ortopédica	no inferioridad	BFI	BRIEF PAIN INVENTORY-SHORT
Lee 2017 (39)	Korea	4 semanas	Oncológico	Cáncer	no inferioridad	BFI	VAS
Leng 2019 (40)	China	4 semanas	No oncológico	Musculo esquelético	no inferioridad	BFI	MODIFIED BRIEF PAIN INVENTORY-SHORT
Lowenstein a 2009 (41)	Alemania	12 semanas	No oncológico	Dolor de espalda crónico 61%, osteoartritis 29%, osteoporosis 10%	no inferioridad	BFI	VAS
Lowenstein b 2010 (42)	Alemania	12 semanas	No oncológico	Musculo esquelético	no inferioridad	BFI	PAIN INTENSITY SCORE
Manassero 2018 (43)	Italia	48 horas	Quirúrgico	rodilla			VAS
Meissner 2009 (44)	Alemania	2 semanas	No oncológico	Dolor crónico somático	no inferioridad	BFI	VAS
Rosa 2013 (45)	Italia	4 semanas	No oncológico	Osteoarticular		BFI	
Simpson 2008 (46)	Alemania	12 semanas	No oncológico	Dolor somático, osteoartritis		BFI	VAS
Ueberall a 2016 (47)	Alemania	12 semanas	No oncológico	Musculo esquelético	no inferioridad	BFI	
Ueberall b 2015 (48)	Alemania	12 semanas	No oncológico	Musculo esquelético	no inferioridad	BFI	
Ueberall c 2015 (49)	Alemania	12 semanas	No oncológico	Musculo esquelético	no inferioridad	BFI	
Vondrackova 2008 (50)	Alemania	12 semanas	No oncológico	Dolor de espalda crónico	no inferioridad	BFI	

BFI: bowel function index, VAS: visual analogue scale, PAC-Sym: Patient assessment of constipation symptoms

7.3. Riesgo de sesgo de los estudios

Se realizó la evaluación de calidad de los estudios, en la figura 2 se observa la evaluación individual de los estudios y en la figura 3 se observa el resumen general, el dominio con las mayores debilidades fue el dominio del reporte del resultado, algunos de estos estudios, por

el momento de publicación, no seguían el formato de reporte de experimentos clínicos lo que hizo menos uniforme el resultado.

Los estudios quirúrgicos (37) (38) (43) fueron los de mayor compromiso en la evaluación y reporte de desenlaces, de ahí que se consideró que no se podría realizar el componente metaanalítico en este subgrupo de estudios.

En general, la probabilidad de sesgos se consideró en más del 75% de los estudios con “algunas preocupaciones” por lo que para la generación del estimador puntual se seleccionó la estrategia de efectos aleatorios.

7.4. Resultados De Los Estudios Individuales

En la tabla 3, se describen los resultados individuales de los estudios, el total de pacientes incluidos en la revisión fue de 5934 pacientes en los 18 estudios seleccionados, la edad de los pacientes estuvo en promedio de 45 y 60 años, hasta un 60% de los pacientes incluidos en los estudios fueron mujeres.

Por efectos de la aleatorización la mayoría de los estudios reportaron no encontrar diferencias significativas entre las características clínicas de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio.

Figura 2. Evaluación individual

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Ahmedzazi 2012	+	+	+	+	-	+
Blagden 2014	-	-	+	+	X	-
Comelon 2013	+	+	+	-	+	+
Dupoiron 2017	-	+	+	+	-	-
Kokki 2017	X	-	X	X	X	-
kuusniemi 2012	-	-	X	X	X	-
Lee 2017	-	-	X	+	X	-
Leng 2019	X	+	+	-	-	-
Lowenstein a 2009	-	-	+	+	+	-
Lowenstein b 2010	-	X	+	+	+	-
Manassero 2018	-	-	X	X	X	-
Meissner 2009	-	+	+	+	X	-
Rosa 2013	-	-	+	+	X	-
Simpson 2008	-	-	-	+	+	-
Ueberall a 2016	-	-	+	+	X	-
Ueberall b 2015	+	+	-	X	+	-
Ueberall c 2015	+	+	-	+	+	+
Vondrackova 2008	-	-	-	+	+	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Figura 3. Resumen general de la evaluación de calidad de los estudios

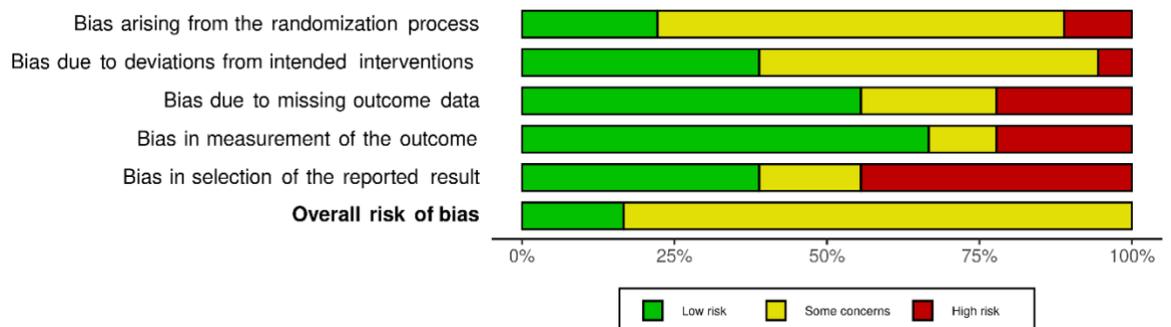


Tabla 3. Resultados individuales

Autor	Total pacientes	edad	Mujeres	Intervención	Control	Ptes intervención	Ptes control	Bfi intervención	Bfi control	Dolor intervención	Dolor control
Ahmedazi 2012	185	64 años	50%	Oxy- N	Oxy	66	67	3,5 (1,88)	3,52 (1,8)	1,4 (1,07)	2,0 (1,29)
Blagden 2014	474	57 años	63%	Oxy- N	Oxy	239	235	20,2 (22,8)	23,5 (24,8)	3,6 (1,86)	3,6 (1,66)
Comelon 2013	85	45 años		Oxy- N	Oxy	40	45	1,2 (1,1)	2,1 (2,4)	1,9 (0,5)	(0,7)
Dupoiron 2017	243	57 años	59%	Oxy- N	Oxy	100	94	37,5 (24,9)	26,7 (21,4)	3,8	4
Kokki 2017	180	51 años	50%	Oxy- N	Oxy	89	91			2	3
kuusniemi 2012	137	64 años	63%	Oxy- N	Oxy	70	67			3,7 (2,0)	3,1 (1,9)
Lee 2017	128		29%	Oxy- N	Oxy	58	59	19,4 (0,83)	22,6 (10)	2,44 (0,7)	2,65 (0,9)
Leng 2019	234	61 años	41%	Oxy- N	Oxy	115	113	23,4 (21,6)	34,8 (26,7)		
Lowenstein a 2009	278	56 años	63%	Oxy- N	Oxy	130	135	34,0 (29,31)	48,6 (28,8)	4,13 (1,64)	3,94 (1,48)
Lowenstein b 2010	587	57 años	63%	Oxy- N	Oxy	292	295	37 (0,8)	50 (0,9)	1,03 (1,7)	1,6 (2,0)
Manasse 2018	102	70 años	60%	Oxy- N	IVPCA	57	55			0,57 (1,0)	1,2 (1,74)
Meissner 2009	202	57 años	62%	Oxy- N	Oxy	51	50	31,3 (25,8)	32,2 (30)	31,3 (25,8)	34,2 (30)
Rosa 2013	60			Oxy- N	Oxy, transdermico, fentanyl, hydromorfona	31	29	46,4 (5,4)	79,59 (5,09)		
Simpson 2008	322			Oxy- N	Oxy	162	160	42,6 (27,5)	52,6 (25,2)	4,0 (0,7)	3,9 (0,4)
Ueberalla 2016	901	46 años	55%	Oxy- N	Oxy	301	300	20 (26,2)	48,2 (32,3)		
Ueberall b 2015	453			Oxy- N	Oxy	151	300	30 (26,2)	53,6 (33,1)		
Ueberall c 2015	901			Oxy- N	Oxy	144	151	30 (27)	48,6 (31,6)		
Vondrackova 2008	462			Oxy- N	Oxy	29	30	33,1 (26,7)	45,7 (29,8)		

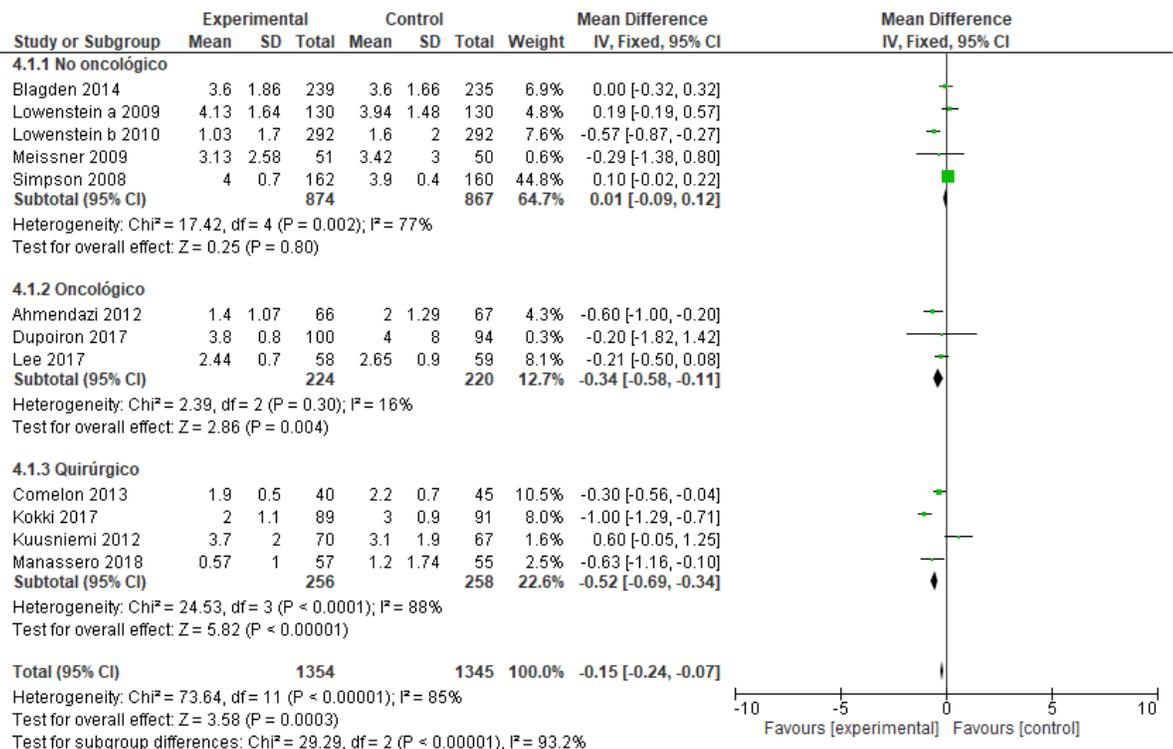
Oxy: oxicodona -naloxona, OXY: oxicodona, IVPCA; intravenous morphine patient-controlled analgesia

7.5. Resultados De La Síntesis

Para evaluar la calidad analgésica se incluyeron 13 estudios, en la figura 4, se observa el resultado en el diagrama de bosque, bajo el análisis de efectos aleatorios.

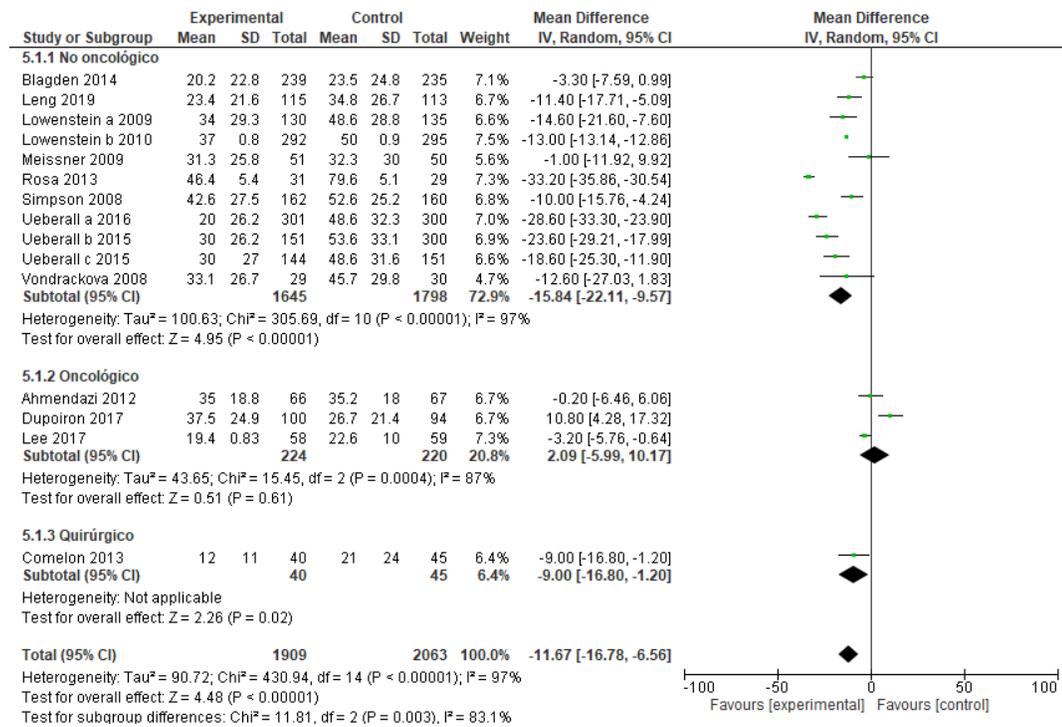
Parece haber un mejor efecto analgésico en el grupo experimental o de Oxidodona/Naloxona, al evidenciar una reducción media de la puntuación de la severidad del dolor en la escala visual análoga EVA, de -0,15 IC 95% (-0,02. -0,27), sin embargo, estos resultados presentan gran heterogeneidad. Al revisar el resultado por los subgrupos se observa que en el grupo oncológico y quirúrgico fue donde se observó mayor reducción del dolor al momento de la evaluación final.

Figura 4. Calidad analgésica (Escala visual análoga)



Con respecto a la reducción de constipación, *figura 5*, se observa una mediana menor de índice de constipación en los pacientes tratados con Oxidodona/Naloxona, con importante heterogeneidad de los resultados; en el grupo oncológico y quirúrgico fue menos evidente el efecto de la naloxona asociada al opioide en la evaluación del índice de constipación, los resultados son principalmente a expensas de los pacientes del grupo no oncológico.

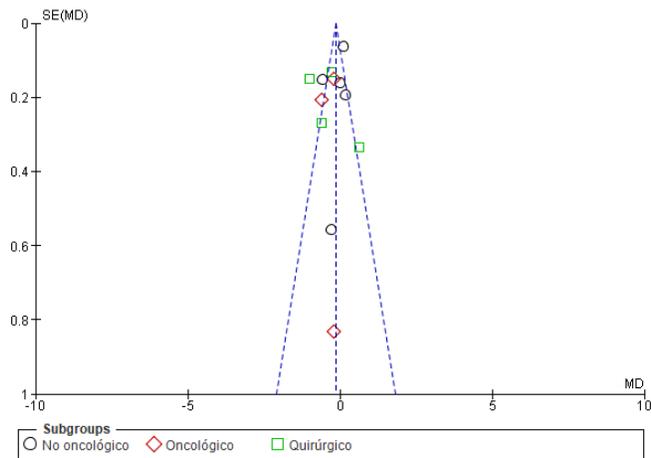
Figura 5. Presencia de constipación (*Bowel Function Index (BFI)*)



7.6. Sesgos De Publicación

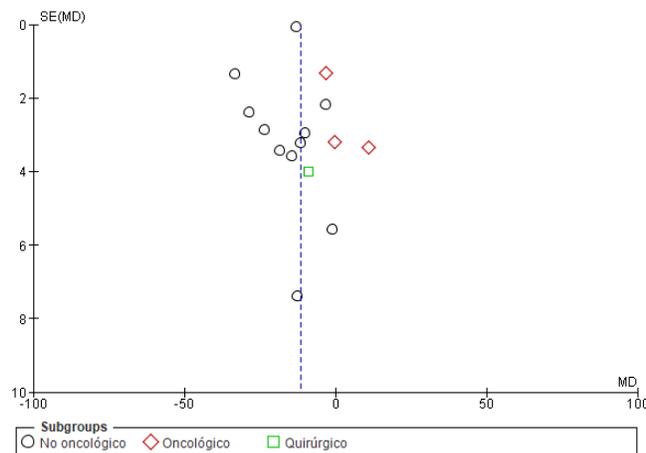
En la figura 6 y 7 se observan los sesgos de publicación de los estudios incluidos, para la calidad analgésica se observa menor sesgo de publicación, sin embargo, en los estudios quirúrgicos hubo mayor discrepancia en el efecto del resultado.

Figura 6. Sesgo de publicación calidad analgésica



Para la evaluación de los resultados sobre el efecto del tratamiento en la constipación se observa un mayor sesgo de publicación, asociado a la calidad de los estudios, lo que explica la heterogeneidad evidenciada en los resultados.

Figura 7. Sesgo de publicación constipación



8. Discusión

Los opioides son ampliamente utilizados como estrategia analgésica en un distinto tipo de escenarios, como dolor agudo, crónico, post quirúrgico, oncológico, no oncológico entre otras. Con efectos secundarios como la constipación, con una muy clara relación de causalidad.

Para la presente revisión sistemática y metaanálisis se incluyeron 18 estudios clínicos experimentales, aleatorizados, involucrando una población total de 5934 pacientes.

Se evidencio que el tratamiento con Oxycodona/Naloxona puede mejorar los índices de funcionamiento intestinal comparado con el tratamiento con opioides sin naloxona. Se documento una reducción en la media de la puntuación del Índice de función intestinal (en ingles: *Bowel Function Index (BFI)*), siendo mas evidente en la población con dolor no oncológico en donde la exposición a la intervención redujo el BFI en 15,84 puntos, IC 95% (-22.11 a -9 ,57), con una heterogeneidad elevada I^2 97%, presentando este resultado una significancia clínica, pero limitantes en su aplicabilidad. En el grupo de pacientes con dolor post quirúrgico se documenta también una reducción media de la puntuación de BFI de 9 puntos IC 95% (-16,8 a -1,2); siendo la magnitud de cambios en el BFI sin relevancia clínica. Y finalmente en el grupo de pacientes con dolor de tipo oncológico no se evidencio reducción en los índices de función intestinal, por el contrario, se reporta un leve aumento de 2,09 puntos IC 95% (-5,99 a 10.17).

El comportamiento documentado en la población oncológica ya había sido documentado en estudios previos. Dentro de las posibles explicaciones se podrían considerar los siguientes argumentos: la población oncológica presenta un elevado riesgo de constipación por factores diferentes o independientes al riesgo generado por el tratamiento analgésico con opioides (51), adicionalmente los pacientes oncológicos se ven expuestos a dosis mas elevadas de opioides como también tiempo mas prolongados de tratamiento. Se podría generar un interrogante objeto de estudios futuros, la disminución de incidencia de constipación

asociado al uso de Oxycodona/Naloxona versus otros opioides sin naloxona enteral, podría verse comprometido o disminuido con dosificaciones mayores.

Se evaluó también si la exposición a Oxycodona/Naloxona podría tener un impacto desfavorable en la calidad analgésica de los pacientes respecto a los grupos control. Si bien se documentó un leve descenso en la severidad del dolor cuantificado en la *Escala Visual Análoga EVA* (Puntuación de 0-10) dicho descenso no presenta una relevancia clínica. Lo importante es que la utilización de esta estrategia terapéutica (Oxycodona/Naloxona) no presenta un impacto deletéreo en la calidad analgésica tanto en la población general, (diferencia de medias de la Escala visual análoga EVA -0,15 IC 95% (-0,69 a -0,34), como en el análisis por subgrupos.

Este estudio cuenta con múltiples limitaciones, el efecto del tiempo en los estudios disminuyó la calidad del reporte y presentación de los resultados, las mediciones fueron en general realizadas entre las 4 y las 12 semanas, sin embargo, la diferencia en tiempo entre las mediciones puede aumentar la posibilidad de constipación en los pacientes con mayor exposición al evento.

Las exposiciones si bien fueron similares para los estudios, la titulación de las dosis que fue diferente en todos los protocolos pudo generar la heterogeneidad de los resultados, así como la respuesta a los desenlaces; en este estudio no se incluyeron subanálisis dosis respuesta dado que no se contó con esa información para los estudios.

9. Conclusiones

El tratamiento analgésico con opioides presenta un riesgo significativo de constipación. La utilización de la combinación de Oxycodona/Naloxona presenta una reducción en la incidencia de esta complicación con relevancia clínica en pacientes con patología dolorosa crónica no oncológica. En los pacientes con patología dolorosa post quirúrgica se documentó

una disminución en la puntuación del BFI sin relevancia clínica. En pacientes con patología oncológica no se pudo documentar dicho beneficio en el presente estudio. En estos pacientes se reporta en la literatura tasas de incidencia de constipación que oscilan entre el 50 al 95%, sin ser la exposición a opioides la única etiología de constipación en este grupo poblacional (51).

Por otra parte, la adición de Naloxona a los esquemas de tratamiento analgésico con opioides no presenta un impacto negativo en la calidad de la analgesia en los análisis realizados a la población general y por subgrupos.

Considerando los sesgos documentados y la heterogeneidad evidenciada en los intervalos de tratamiento, dosificación de opioides, esquemas de analgesia, entre otras variables; las conclusiones deben ser interpretadas y aplicadas clínicamente de forma cautelosa. Se considera se requieren nuevos estudios clínicos para la elaboración de recomendaciones con mayor soporte y validez.

10. Referencias bibliográficas.

1. *Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. BMJ Open [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Dec 2];6(6):e010364. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/6/e010364>*
2. *Jost L, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2010 May [cited 2022 Jan 13];21 Suppl 5(SUPPL. 5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20555093/>*
3. *Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Sep 12];161(9):1976–82. Available from:*

https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2020/09000/The_revised_International_Association_for_the.6.aspx

4. Dureja GP, Jain PN, Shetty N, Mandal SP, Prabhoo R, Joshi M, et al. Prevalence of chronic pain, impact on daily life, and treatment practices in India. *Pain Pract*. 2014;14(2).
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain [Internet]*. 2006 [cited 2021 Sep 9];10(4):287. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16095934/>
6. Lohman D, Schleifer R, Amon JJ. Access to pain treatment as a human right. *BMC Med [Internet]*. 2010 Jan 20 [cited 2021 Sep 13];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089155/>
7. Organization WH. Cancer pain relief [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; 1986. 74 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944>
8. Coluzzi F, Taylor R, Pergolizzi J V., Mattia C, Raffa RB. Good clinical practice guide for opioids in pain management: the three Ts – titration (trial), tweaking (tailoring), transition (tapering). *Brazilian J Anesthesiol (English Ed [Internet]*. 2016 May [cited 2021 Sep 13];66(3):310–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108830/>
9. Hjalte F, Berggren AC, Bergendahl H, Hjortsberg C. The direct and indirect costs of opioid-induced constipation. *J Pain Symptom Manage [Internet]*. 2010 Nov [cited 2021 Sep 12];40(5):696–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727708/>
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*. 2018 Oct 1;29:iv111–25.
11. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology [Internet]*. 2016 May 1 [cited 2021 Sep 12];150(6):1262-1279.e2. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144617/>
12. *Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FEM, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: A prospective study. Gut [Internet]. 1992 Jun 1 [cited 2021 Sep 12];33(6):818–24. Available from: <https://gut.bmj.com/content/33/6/818>*
 13. *Ueberall MA, Müller-Lissner S, Buschmann-Kramm C, Bosse B. The bowel function index for evaluating constipation in pain patients: Definition of a reference range for a non-constipated population of pain patients. J Int Med Res [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2022 Jan 13];39(1):41–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21672306/>*
 14. *Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. J Med Econ [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Jan 13];12(4):371–83. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3111/13696990903430481>*
 15. *Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, De Giorgio R, O'Brien T, Morlion B, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement [Internet]. Vol. 7, United European Gastroenterology Journal. United European Gastroenterol J; 2019 [cited 2021 Sep 9]. p. 7–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788113/>*
 16. *Sternini C, Patierno S, Selmer IS, Kirchgessner A. The opioid system in the gastrointestinal tract [Internet]. Vol. 16, Neurogastroenterology and Motility. Neurogastroenterol Motil; 2004 [cited 2021 Sep 9]. p. 3–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15357847/>*
 17. *Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract [Internet]. Vol. 155, Regulatory Peptides. Regul Pept; 2009 [cited 2022 Jan 12]. p. 11–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19345246/>*
 18. *Akbarali HI, Inkisar A, Dewey WL. Site and mechanism of morphine tolerance in the gastrointestinal tract. Neurogastroenterol Motil. 2014 Oct 1;26(10):1361–7.*
 19. *Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. Am J Surg [Internet]. 2001 [cited 2022 Jan 13];182(5 SUPPL.):S11–8. Available*

- from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11755892/>
20. *Neue studie zeigt doppelten nutzen der fixkombination oxycodon/naloxon [Internet]. Vol. 149, MMW-Fortschritte der Medizin. MMW Fortschr Med; 2007 [cited 2021 Apr 12]. p. 50–1. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/18161439/>*
 21. *Lang-Illievich K, Bornemann-Cimenti H. Opioid-induced constipation: a narrative review of therapeutic options in clinical management. Korean J Pain [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 9];32(2):69. Available from: </pmc/articles/PMC6549585/>*
 22. *De Giorgio R, Zucco FM, Chiarioni G, Mercadante S, Corazziari ES, Caraceni A, et al. Management of Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: Expert Opinion of an Italian Multidisciplinary Panel [Internet]. Vol. 38, Advances in Therapy. Adv Ther; 2021 [cited 2021 Sep 9]. p. 3589–621. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/34086265/>*
 23. *Schutter U, Grunert S, Meyer C, Schmidt T, Nolte T. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: A large observational study under conditions of daily practice. Curr Med Res Opin [Internet]. 2010 Jun [cited 2021 Apr 12];26(6):1377–87. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/20380506/>*
 24. *INVIMA IN de V de M y alimentos. RESOLUCIÓN No. 2015035861 DE 10 de Septiembre de 2015 [Internet]. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015 p. 4. Available from: http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/1347344_2015035861.pdf*
 25. *Colombia M de salud y protección S de. Resolución numero 2292 de 23 de diciembre de 2021 [Internet]. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2021 p. 139. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 2292 de 2021.pdf*
 26. *Leppert W. Oxycodone/Naloxone in the Management of Patients with Pain and Opioid-Induced Bowel Dysfunction. Curr Drug Targets [Internet]. 2013 Sep 18 [cited 2021 Apr 12];15(1):124–35. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/24020972/>*

27. *K S, M H, G M, S B, P B, J W, et al. Low absolute bioavailability of oral naloxone in healthy subjects. Int J Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2012 May [cited 2021 Sep 12];50(5):360–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22541841/>*
28. *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. Vol. 54, Journal of Pain and Symptom Management. Elsevier Inc.; 2017. p. 737-748.e3.*
29. *S M, P F, C A. High doses of oxycodone-naloxone combination may provide poor analgesia. Support Care Cancer [Internet]. 2011 Sep [cited 2021 Sep 12];19(9):1471–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21656338/>*
30. *Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021) [Internet]. Cochrane, 2021. 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.*
31. *Swartz MK. The PRISMA statement: A guideline for systematic reviews and meta-analyses [Internet]. Vol. 25, Journal of Pediatric Health Care. Elsevier; 2011 [cited 2021 Dec 2]. p. 1–2. Available from: <http://www.jpmedhc.org/article/S0891524510002968/fulltext>*
32. *Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 2011 Oct 18 [cited 2021 Dec 2];343(7829). Available from: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>*
33. *Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. Palliat Med. 2012 Jan;26(1):50–60.*
34. *Blagden M, Hafer J, Duerr H, Hopp M, Bosse B. Long-term evaluation of combined*

- prolonged-release oxycodone and naloxone in patients with moderate-to-severe chronic pain: Pooled analysis of extension phases of two Phase III trials. Neurogastroenterol Motil [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Jan 13];26(12):1792–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25346155/>*
35. *Comelon M, Wisloeff-Aase K, Raeder J, Draegni T, Undersrud H, Qvigstad E, et al. A comparison of oxycodone prolonged-release vs. oxycodone + naloxone prolonged-release after laparoscopic hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Apr 12];57(4):509–17. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/23301686/>*
36. *Dupoiron D, Stachowiak A, Loewenstein O, Ellery A, Kremers W, Bosse B, et al. Long-term efficacy and safety of oxycodone-naloxone prolonged-release formulation (up to 180/90 mg daily) – results of the open-label extension phase of a phase III multicenter, multiple-dose, randomized, controlled study. Eur J Pain (United Kingdom). 2017 Oct 1;21(9):1485–94.*
37. *Kokki M, Kuronen M, Naaranlahti T, Nyysönen T, Pikkarainen I, Savolainen S, et al. Opioid-Induced Bowel Dysfunction in Patients Undergoing Spine Surgery: Comparison of Oxycodone and Oxycodone-Naloxone Treatment. Adv Ther [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Apr 12];34(1):236–51. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/27921252/>*
38. *Kuusniemi K, Zöllner J, Sjövall S, Huhtala J, Karjalainen P, Kokki M, et al. Prolonged-release oxycodone/naloxone in postoperative pain management: From a randomized clinical trial to usual clinical practice. J Int Med Res [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2022 Jan 13];40(5):1775–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206459/>*
39. *Lee K-H, Kim TW, Kang J-H, Kim J-S, Ahn J-S, Kim S-Y, et al. Efficacy and safety of controlled-release oxycodone/naloxone versus controlled-release oxycodone in Korean patients with cancer-related pain: a randomized controlled trial. Chin J Cancer [Internet]. 2017 Dec [cited 2021 Apr 12];36(1). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/28893309/>*
40. *Leng X, Zhang F, Yao S, Weng X, Lu K, Chen G, et al. Prolonged-Release (PR)*

- Oxycodone/Naloxone Improves Bowel Function Compared with Oxycodone PR and Provides Effective Analgesia in Chinese Patients with Non-malignant Pain: A Randomized, Double-Blind Trial. Adv Ther. 2020 Mar 1;37(3):1188–202.*
41. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, et al. *Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: A randomised controlled trial. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 Apr 12];10(4):531–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ez.urosario.edu.co/19243306/>*
42. Löwenstein O, Leyendecker P, Lux EA, Blagden M, Simpson KH, Hopp M, et al. *Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: Results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials. BMC Clin Pharmacol [Internet]. 2010 Sep 29 [cited 2022 Jan 13];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20920236/>*
43. Manassero A, Fanelli A, Ugues S, Bailo C, Dalmaso S. *Oral prolonged-release oxycodone/naloxone offers equivalent analgesia to intravenous morphine patient-controlled analgesia after total knee replacement. A randomized controlled trial. Minerva Anestesiol [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Jan 13];84(9):1016–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338151/>*
44. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, et al. *A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. Eur J Pain [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Jan 13];13(1):56–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18762438/>*
45. Rosa P, Federica M, Annamaria V, Fabiana S, Anna V. *Combined administration of oxycodone/naloxone in chronic osteo-articular diseases pain therapy. Transl Med @ UniSa [Internet]. 2014 Apr [cited 2021 Apr 12];9:38–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24809034>*
46. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J,

- et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. Curr Med Res Opin [Internet]. 2008 [cited 2021 Apr 12];24(12):3503–12. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/19032132/>*
47. Ueberall MA, Eberhardt A, Mueller-Schwefe GHH. Quality of life under oxycodone/naloxone, oxycodone, or morphine treatment for chronic low back pain in routine clinical practice. *Int J Gen Med [Internet]. 2016 Feb 24 [cited 2022 Jan 13];9:39–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966387/>*
48. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GHH. Development of opioid-induced constipation: Post hoc analysis of data from a 12-week prospective, open-label, blinded-endpoint streamlined study in low-back pain patients treated with prolonged-release WHO step III opioids. *J Pain Res [Internet]. 2015 Aug 10 [cited 2022 Jan 13];8:459–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26300655/>*
49. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GHH. Safety and efficacy of oxycodone/naloxone vs. oxycodone vs. morphine for the treatment of chronic low back pain: Results of a 12 week prospective, randomized, open-label blinded endpoint streamlined study with prolonged-release preparations. *Curr Med Res Opin [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Jan 13];31(7):1413–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25942606/>*
50. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, et al. Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain. *J Pain [Internet]. 2008 Dec [cited 2021 Apr 12];9(12):1144–54. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/18708300/>*
51. Woolery M, Bisanz A, Lyons HF, Gaido L, Yenulevich M, Fulton S, et al. Putting Evidence Into Practice®: Evidence-Based Interventions for the Prevention and Management of Constipation in Patients With Cancer. *Clin J Oncol Nurs [Internet]. 2008 Apr 4 [cited 2022 Jan 12];12(2):317–37. Available from: <https://cjon.ons.org/cjon/12/2/putting-evidence-practice®-evidence-based-interventions-prevention-and-management>*

Reducción de riesgo de constipación asociada a opioides con el uso de Oxicodona/Naloxona: metaanálisis.

Cristian Leonardo Garzón Hernández
César Augusto Ceballos Maya