



## ORIGINAL

# Reducción del riesgo de constipación asociada a opioides con el uso de oxicodona/naloxona: metanálisis

Cristian Garzón-Hernández<sup>1</sup>, Angélica Fernández-Infante<sup>\*2</sup> y Pablo Andrés Lara-Portacio<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad del Bosque. Bogotá, DC, Colombia. <sup>2</sup>Universidad de La Sabana. Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos - Instituto Nacional de Cancerología - ESE. Bogotá, DC, Colombia. <sup>3</sup>Universidad de la Sabana. Chía, Colombia.

Recibido el 13 de agosto de 2022  
Aceptado el 28 de marzo de 2023

### PALABRAS CLAVE

Dolor postoperatorio, dolor no oncológico, dolor oncológico, opioide, constipación.

### Resumen

**Introducción:** Existe una relación directa entre el uso de opioides y la constipación, que afecta la calidad de vida de los pacientes y genera sobrecostos económicos al sistema de salud, pero opciones como la oxicodona/naloxona parecen reducir la incidencia de este efecto adverso.

**Métodos:** Revisión sistemática y metanálisis en el escenario no oncológico, oncológico y postquirúrgico. A partir de una búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, Google Scholar y Open Grey, se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados con o sin comparador en población mayor de 18 años, sin límite en el tiempo de búsqueda en manuscritos con idioma en español o inglés. La evaluación de los sesgos de los estudios incluidos se realizó con la herramienta de Cochrane y para la evaluación de los efectos de las intervenciones se seleccionaron las diferencias de medias, con un modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad se realizó a partir del modelo de DerSimonian y Laird. Análisis de heterogeneidad y homogeneidad con la prueba Q de Cochrane que se suplementa con el estadístico I<sup>2</sup>.

**Resultados:** Se incluyeron 18 ensayos clínicos (5934 pacientes). En la población con dolor no oncológico hubo una reducción del Bowel Function Index (BFI) en 15,84 puntos (IC 95 % -22,11 a -9,57), así como en los pacientes con dolor posquirúrgico, con reducción media de la puntuación de BFI de 9 puntos IC 95 % (-16,8 a -1,2); en el grupo de pacientes con dolor oncológico no se evidenció reducción en BFI, sino un leve aumento de 2,09 puntos (IC 95 % -5,99 a 10,17).

**Discusión:** Se evidencian limitaciones en el soporte bibliográfico y nivel de evidencia para poder establecer recomendaciones respecto a su uso.

**Conclusión:** La combinación oxicodona/naloxona presenta una reducción en la incidencia de constipación sin generar un impacto negativo en la calidad analgésica.

\*Autor para correspondencia:

Angélica Fernández-Infante

Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología - ESE, Cl. 1 #9-85, Bogotá, Colombia

Correo electrónico: [afernandezinfante@gmail.com](mailto:afernandezinfante@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.20986/medpal.2023.1369/2022>

## Use of oxycodone/naloxone for reducing opioid-induced constipation risk: a meta-analysis

### KEYWORDS

Postoperative pain, oncologic pain, non-oncologic pain, opioid, constipation.

### Abstract

**Background:** There is a direct relationship between use of opioids and constipation, which affects the quality of life of patients and generates additional economic costs for the health system; but options such as oxycodone/naloxone appear to reduce the incidence of this adverse effect.

**Methods:** On this basis, a meta-analysis was conducted in non-oncologic, oncologic, and post-surgical pain populations. It was based on a search in the following databases: PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, Google Scholar and Open Grey, which included randomized controlled clinical trials with or without a control group, in a population older than 18 years, without any specific time frame in publication date; publications in Spanish or English were included. A bias risk assessment of the included studies was performed with the Cochrane tool; for evaluation of the effect of the intervention across different studies, mean differences were selected, with a random effects model. Heterogeneity variance was estimated with the DerSimonian and Laird method. Heterogeneity and homogeneity were measured with Cochran-Q complemented with I<sup>2</sup> statistics.

**Results:** Eighteen randomized clinical trials (5,934 patients) were included. In the population with non-oncologic pain, there was a reduction of the Bowel Function Index (BFI) by 15.84 points, 95 % CI (-22.11 to -9.57), as well as in the patients with post-surgical pain, with a mean reduction of the BFI score of 9 points, 95 % CI (-16.8 to -1.2); in the group of patients with oncologic pain no reduction in BFI was evidenced; instead there was a slight increase of 2.09 points, 95 % CI (-5.99 to 10.17).

**Discussion:** There are limitations with the currently available literature and level of evidence to establish firm recommendations regarding their use.

**Conclusion:** The oxycodone/naloxone combination presents a reduction in the incidence of constipation without generating a negative impact on analgesic quality.

Garzón-Hernández C, Fernández-Infante A, Lara-Portacio PA. Reducción del riesgo de constipación asociada a opioides con el uso de oxycodona/naloxona: metanálisis. *Med Paliat.* 2023;30:58-71.

## INTRODUCCIÓN

El dolor es una patología prevalente a nivel mundial<sup>1</sup>, presente en diferentes escenarios como en patologías oncológicas, musculoesqueléticas, otras no oncológicas o posteriores a procedimientos quirúrgicos<sup>2</sup>. En el caso de dolor crónico no oncológico, se reporta una prevalencia entre un 10 y un 50 % de la población general<sup>3</sup>. Un 60-80 % de los pacientes con patología oncológica cursan con dolor en algún momento del curso de su enfermedad<sup>4</sup>. Para el caso de los sujetos con dolor asociado a intervenciones quirúrgicas (tanto en estadio agudo como crónico), afecta a un gran porcentaje de la población mundial el cual puede variar en la literatura<sup>5</sup>.

Para el tratamiento del dolor asociado a estas condiciones, se utilizan terapias farmacológicas principalmente basadas en opioides, que pueden generar efectos secundarios en el tracto gastrointestinal como la constipación<sup>6</sup>. Se ha documentado que, de los pacientes cuyo tratamiento incluye

opioides, aproximadamente el 40 % desarrolla constipación, lo cual puede limitar la dosificación adecuada de opioides para aliviar el dolor, y reducir la calidad de vida<sup>6</sup>. Además, esta complicación está asociada con sobrecostos representativos para los sistemas de salud: los costes de los pacientes con estreñimiento aumentan debido a que requieren múltiples ajustes de la terapia<sup>7</sup>. Los pacientes sin estreñimiento presentan costes más bajos por paciente y año (US\$5160), en comparación con los pacientes que sufren estreñimiento (US\$6461)<sup>7</sup>, y se destaca igualmente que los costes de los pacientes hospitalizados son mayores en comparación con los pacientes con atención ambulatoria<sup>7</sup>. Para la identificación de esta complicación, una de las herramientas más utilizadas es la escala Bowel Function Index (BFI, por sus siglas en inglés). Esta escala evalúa 3 dominios que resumen de manera objetiva la percepción de constipación en los 7 días anteriores a la evaluación, de forma tal que permiten identificar la constipación en la población con constipación inducida por opioides<sup>8</sup>. Además de esta escala, existen

algunas otras que evalúan aspectos diferentes pero que son utilizadas en el contexto clínico, como los criterios de ROMA IV y la escala de Bristol<sup>9</sup>.

Por lo anterior, para el contexto colombiano, a partir del año 2015 en Colombia se dispone de la combinación de oxycodona/naloxona vía enteral, mediante la resolución n.º 2015035861 del 10 de septiembre de 2015, formulada por el Ministerio de Salud y Protección Social<sup>10</sup>. Se trata de una alternativa que disminuye la incidencia de constipación y que proporciona una mejora de la función intestinal a medio plazo sin tener que recurrir a frecuentes ajustes en la terapia o disminución del efecto de acción<sup>11</sup>. Esta opción terapéutica se encuentra disponible comercialmente en tabletas de liberación prolongada con una relación fija de dosis de oxycodona/naloxona de 2:1 respectivamente<sup>12</sup>. Pese a ser eficaz, actualmente existen vacíos o falencias en la evidencia disponible, como ausencia de evidencia en paciente con dolor oncológico, reporte para el abordaje terapéutico de pacientes con dolor agudo y riesgo de compromiso de la calidad analgésica, entre otros.

Considerando estas falencias, la colaboración Cochrane desarrolló una revisión sistemática y metanálisis para evaluar la efectividad y seguridad de los antagonistas de opioides en pacientes con cáncer y en pacientes que reciben cuidados paliativos, comparándolas con alternativas farmacológicas, no farmacológicas, placebo o ningún tratamiento; sin embargo, esta publicación no considera a la población que presenta dolor asociado a procedimientos quirúrgicos o a la población con dolor no oncológico<sup>13</sup>. Por esto, el objetivo principal de esta investigación fue evaluar la disminución del riesgo de constipación asociada a opioides con el uso de oxycodona/naloxona comparándolo con el uso de un opioide sin asociación con naloxona en el tratamiento de pacientes con síndromes dolorosos. Como objetivo secundario, se evaluó el desenlace de calidad analgésica entre los 2 medicamentos mencionados en la misma población.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión sistemática y metanálisis de la literatura se llevó a cabo siguiendo pautas metodológicas de Cochrane para revisiones sistemáticas y la guía técnica PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)<sup>14</sup>. Como criterios de inclusión se definieron los que cumplieran con la estructura PICO: Participantes (estudios de pacientes mayores de 18 años que presentaran dolor ya sea oncológico, no oncológico o postoperatorio); Intervenciones (uso de oxycodona/naloxona), Comparaciones (utilización de opioides sin naloxona), Resultados (presencia de constipación y calidad analgésica). Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados de cualquier país, publicados entre enero de 2009 y diciembre de 2021, disponibles en idioma inglés o español.

Se excluyeron los estudios clínicos de pacientes que combinaran la oxycodona/naloxona con otros medicamentos, los documentos que no reportaran la dosis del medicamento, aquellos que no permitieran acceso al texto completo, resúmenes, comunicaciones o ensayos no publicados, o aquellos que no permitirán la extracción de datos suficientes para el análisis.

## Fuentes de información

Se realizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, Google Scholar y Open Grey.

La estrategia de búsqueda para Embase-Ovid se llevó a cabo bajo los siguientes motores de búsqueda:

Para Medline se utilizaron las siguientes estrategias de búsqueda:

- Chronic Pain, Chronic Disease / and exp Pain, Pain, Intractable/Cancer Pain/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 long term 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).
- Oxycodone / Naloxone.

## Extracción de la información

Dos autores, de forma independiente, realizaron la extracción de los datos de los estudios seleccionados; en caso de discrepancias en el proceso, un tercer autor (experto en el tema), se encargó de resolverlas. Se extrajo información relacionada con el título, autores, fecha de publicación, diseño del estudio, país, características demográficas de los participantes, clasificación etiológica del dolor, función intestinal y severidad del dolor (Tabla I). Los datos fueron incluidos para la evaluación de calidad.

## Definición de los desenlaces

Los desenlaces evaluados en los estudios fueron intensidad del dolor o calidad de la analgesia, y riesgo de constipación. El primero fue evaluado mediante el puntaje de la escala visual analógica (EVA), obtenido en la evaluación de los participantes de cada estudio. El segundo, mediante el puntaje de la escala BFI, que es la escala validada y sugerida por las agremiaciones médicas a nivel mundial para la evaluación de la constipación en adultos.

## Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación de los sesgos de los estudios incluidos se realizó con la herramienta de Cochrane<sup>15</sup>, la cual evalúa los siguientes dominios: i) generación de secuencia aleatoria [*Random sequence generation*]: evaluamos el método utilizado para generar la secuencia de asignación; ii) ocultamiento de la asignación [*Allocation Concealment*]: el método utilizado para ocultar la asignación a las intervenciones antes de la misma determinó si la asignación de intervención podría haberse previsto antes o durante el reclutamiento, o cambiado después de la asignación; iii) cegamiento de participantes y personal [*Blinding of participants and personnel*], verificando un posible sesgo de desempeño; iv) cegamiento

Tabla I. 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	Género 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 médica	No oncológica Oncológica Postquirúrgica	Cualitativa nominal
Función intestinal	Se aplicará la escala Bowel Function Index, la cual presenta una puntuación de 0 a 100	Puntuación posible entre 0 y 100	Cuantitativa discreta a intervalo
Severidad del dolor	Se definirá según la escala visual analógica 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 y 10	Cuantitativa discreta a intervalo
Dosis media del opioide	Se define como la cantidad de medicamento administrado tanto para el grupo intervención como para el grupo control	Dosis administrada	Cuantitativa continua

to de la evaluación de resultados [*Blinding of Outcomes assessment*]: evaluamos los métodos utilizados para el cegamiento del personal que evaluó los desenlaces; v) datos de resultado incompletos [*Incomplete Outcome Data*], sesgo debido a la cantidad, naturaleza y reporte incompleto de resultados. Evaluamos los métodos usados para el manejo de datos incompletos; y vi) informes selectivos [*Selective Reporting*].

### Análisis estadístico

Dentro del análisis se considera que los estudios cuentan con un componente cualitativo que incluyó la apreciación general de los estudios, así como con un componente analítico realizado mediante el administrador de revisión de la Colaboración Cochrane, RevMan (Review Manager, Versión 5.4; Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2020), el cual se describe a continuación:

- 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 a evaluar.
- Métodos de síntesis: por las características de las variables de desenlace, se calcularon diferencias de medias, bajo un modelo de efectos aleatorios, con error alfa de 0,05 y se reportan con su intervalo de confianza (IC).
- Modelos estadísticos: se analizó mediante el modelo de efectos aleatorios según lo descrito por 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.

- Evaluación de la heterogeneidad: se utilizó la prueba Q de Cochrane, la cual identifica hasta qué punto los resultados que provienen de diferentes estudios pueden ser resumidos en una sola medida, y se complementa con la prueba de I<sup>2</sup>. Su valor va del 0 al 100 %, considerándose como baja menor del 30 %.
- Evaluación del sesgo de publicación: 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 llevó a cabo imputación de datos a los datos faltantes, ya que se consideró que se podrían introducir sesgos graves en el análisis de los datos.

## RESULTADOS

### Reporte de la búsqueda

En la Figura 1 se presenta el diagrama PRISMA que resume los resultados de la búsqueda, de la evaluación de los estudios y del proceso de selección.

### Características de los estudios incluidos

El rango de fecha de publicación de los 18 estudios incluidos fue entre el 2011 y el 2018; más del 70 % de los estudios fueron europeos, el 61 % de los estudios fueron realizados en Alemania. En cuanto al cegamiento, el 22 % de los estudios no fueron doble ciego, el 66 % fue desarrollado en un esce-

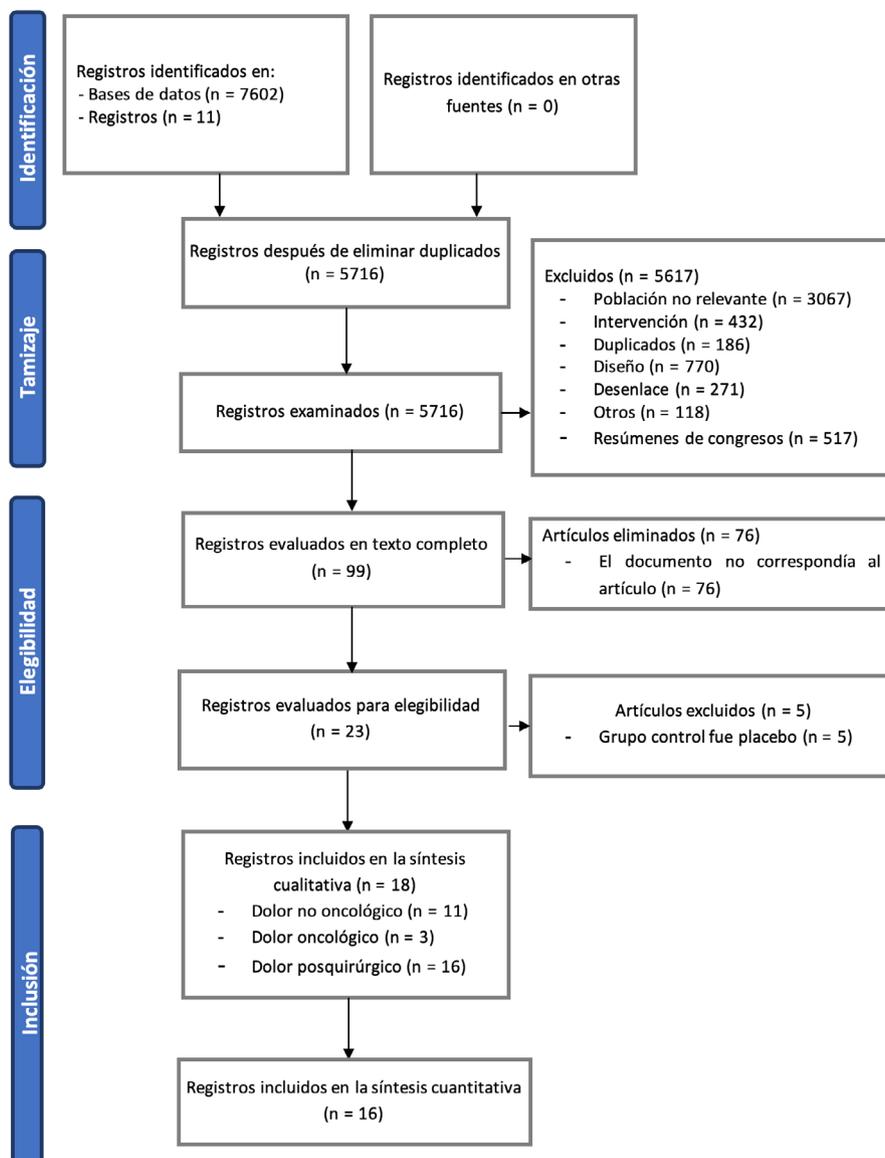


Figura 1. Diagrama PRISMA del proceso de selección e inclusión de los estudios.

nario médico bajo la perspectiva de atención de patologías musculoesqueléticas. Se incluyeron 4 estudios en el escenario quirúrgico, 3 de los cuales fueron cirugías ortopédicas, y 3 estudios que incluyeron población con dolor oncológico (Tabla II)<sup>16-33</sup>. Las características detalladas de los estudios se presentan en la Tabla III.

### Riesgo de sesgo a través de los estudios incluidos

Se realizó la evaluación del riesgo de sesgos de acuerdo con la herramienta elegida, tanto de manera individual por dominio evaluado (Figura 2) como de manera global para todos los estudios incluidos (Figura 3). Se encontró que, el dominio con las mayores debilidades fue el del reporte del resultado, pues algunos de estos estudios, por el momento de publicación, no seguían el formato de reporte de expe-

rimentos clínicos, lo que hizo menos uniforme su reporte de resultado.

Los estudios que incluyeron dolor postquirúrgico<sup>31,33</sup> fueron los de mayor reporte de riesgo de sesgo en la evaluación y reporte de desenlaces, de ahí que se consideró que no se podría realizar el componente metanalítico 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 para el análisis cuantitativo el modelo de efectos aleatorios.

### Evaluación de heterogeneidad

Se encontró heterogeneidad sustancial (mayor al 75 %) en el dolor no oncológico y el quirúrgico para el desenlace de calidad analgésica (77 y 88 %, respectivamente); para

Tabla II. Resumen de los estudios incluidos.

Autor	País	Seguimiento	Escenario	Patología	Diseño	Evaluación constipación	Evaluación calidad analgésica	Conflictos de intereses
Ahmedzai, y cols. (2012) <sup>16</sup>	Alemania	4 semanas	Oncológico	Cáncer	No inferioridad	BFI	PAC-SYM	Algunos de los autores han recibido financiación para la investigación, honorarios, han proporcionado consultorías o han participado en asesorías para: Archimedes, Cephalon, Grünenthal, JanssenCilag, Mundipharma, Nycomed, Pfizer, Prostrakan, Sanofi-Aventis y Wyeth
Blagden, y cols. (2014) <sup>17</sup>	Alemania	12 semanas oncológico	No oncológico	Musculoesquelético	No inferioridad	BFI	EVA	Tres de los 5 autores son empleados de Mundipharma Research GmbH & Co. KG
Comelon, y cols. (2013) <sup>18</sup>	Noruega	3 días	Quirúrgico	Histerectomía laparoscópica	No inferioridad	Bristol Stool Scale	EVA	Este estudio fue financiado por fondos departamentales del Hospital Universitario de Oslo. El grupo de investigación ha recibido en ocasiones anteriores y antes del estudio una subvención no restringida de Mundipharma AS. Uno de los autores es director médico en Mundipharma AS
Dupoiron, y cols. (2017) <sup>19</sup>	Alemania	5 semanas	Oncológico	Cáncer	No inferioridad	BFI	EVA	Algunos de los autores fueron colaboradores en seminarios y talleres para Medtronic, Mundipharma, Gruenthal, Allergan, Bastian, Eisai, BetaPharm, Pfizer, Teva. Otro de los autores participó en estudios de fase II y fase III así como en NIS para Mundipharma; además, otros autores son empleados de Mundipharma Research GmbH & Co. KG
Kokki, y cols. (2017) <sup>20</sup>	Finlandia	7 días	Quirúrgico	Cirugía espinal	No inferioridad	BFI	EVA	Los autores reportan no tener conflictos para declarar
Kuusniemi, y cols. (2012) <sup>21</sup>	Finlandia	24 horas	Quirúrgico	Ortopédica	No inferioridad	BFI	Brief Pain Inventory-Short	El estudio fue diseñado con Mundipharma Oy, y fue realizado por investigadores calificados bajo el patrocinio total de Mundipharma Oy. Los datos fueron recopilados por el patrocinador y evaluados conjuntamente por los autores y el patrocinador. El estudio NIS fue diseñado con Mundipharma GmbH, Limburg an der Lahn, Alemania, y fue realizado por investigadores calificados bajo el pleno patrocinio de Mundipharma GmbH
Lee, y cols. (2017) <sup>22</sup>	Corea	4 semanas	Oncológico	Cáncer	No inferioridad	BFI	EVA	Uno de los autores es empleado en Mundipharma Korea Ltd.
Leng, y cols. (2020) <sup>23</sup>	China	4 semanas oncológico	No oncológico	Musculoesquelético	No inferioridad	BFI	Modified Brief Pain Inventory-Short	Uno de los autores es empleado en Mundipharma Research GmbH & Co.KG durante la conducción del estudio, su filiación actual es con el Interdisciplinary Center Clinical Trials [IZKSJ, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany). Otro de los autores es empleado de Mundipharma (China) Pharmaceuticals Co. Ltd.

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (Cont.). Resumen de los estudios incluidos.

Autor	País	Seguimiento	Escenario	Patología	Diseño	Evaluación constipación	Evaluación calidad analgésica	Conflictos de intereses
Lowenstein, y cols. (2009) <sup>24</sup>	Alemania	12 semanas	No oncológico	Dolor de espalda crónico 61 %, osteoartritis 29 %, osteoporosis 10 %	No inferioridad	BFI	EVA	El estudio fue diseñado por Mundipharma Research GmbH & Co. KG, y realizado por investigadores calificados bajo el patrocinio de Mundipharma Research. Los datos fueron recopilados por el patrocinador y evaluados conjuntamente por los autores y el patrocinador. Todos los autores participaron en el desarrollo y redacción del manuscrito. Algunos de los autores son empleados y otros han dado apoyo científico a Mundipharma Research
Lowenstein, y cols. (2010) <sup>25</sup>	Alemania	12 semanas	No oncológico	Musculosquelético	No inferioridad	BFI	Pain Intensity Score	El estudio fue diseñado por Mundipharma Research GmbH & Co. KG. Algunos de los autores son empleados y otros han dado apoyo científico a Mundipharma Research, Otros autores han recibido honorarios de compañías farmacéuticas y de dispositivos médicos por disertaciones en congresos, asistir a juntas asesoras, contribuir a publicaciones y para apoyar el desarrollo profesional
Manassero, y cols. (2018) <sup>26</sup>	Italia	48 horas	Quirúrgico	Rodilla			EVA	Uno de los autores se desempeñó como consultor de Angelini y fue miembro del consejo asesor de Grünenthal
Meissner, y cols. (2009) <sup>27</sup>	Alemania	2 semanas	No oncológico	Dolor crónico somático	No inferioridad	BFI	EVA	El estudio fue diseñado por Mundipharma GmbH y realizado por investigadores calificados bajo el patrocinio de Mundipharma GmbH. Los datos fueron recopilados por el patrocinador y evaluados conjuntamente por los autores y el patrocinador. Todos los autores participaron en el desarrollo y redacción del manuscrito
Palomba, y cols. (2014) <sup>28</sup>	Italia	4 semanas	No oncológico	Osteoarticular		BFI		No se reportan en el texto completo
Simpson, y cols. (2008) <sup>29</sup>	Alemania	12 semanas	No oncológico	Dolor somático, osteoartritis		BFI	EVA	El estudio fue diseñado por Mundipharma Research GmbH & Co. KG. Algunos de los autores son empleados y otros han dado apoyo científico a Mundipharma Research, Los datos fueron recopilados por el patrocinador y evaluados conjuntamente por los autores y el patrocinador. Todos los autores participaron en el desarrollo y redacción del manuscrito

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (Cont.). Resumen de los estudios incluidos.

Autor	País	Seguimiento	Escenario	Patología	Diseño	Evaluación constipación	Evaluación calidad analgésica	Conflictos de intereses
Ueberall, y cols. (2016) <sup>30</sup>	Alemania	12 semanas	No oncológico	Musculoesquelético	No inferioridad	BFI		Los autores reportan no tener conflictos para declarar
Ueberall, y cols. (2015) <sup>31</sup>	Alemania	12 semanas	No oncológico	Musculoesquelético	No inferioridad	BFI		Los autores reportan no tener conflictos para declarar.
Ueberall, y cols. (2015) <sup>32</sup>	Alemania	12 semanas	No oncológico	Musculoesquelético	No inferioridad	BFI		Los autores reportan no tener conflictos para declarar
Vondrackova, y cols. (2008) <sup>33</sup>	Alemania	12 semanas	No oncológico	Dolor de espalda crónico	No inferioridad	BFI		El estudio fue diseñado por Mundipharma Research GmbH & Co. KG. Algunos de los autores son empleados y otros han dado apoyo científico a Mundipharma Research. Los datos fueron recopilados por el patrocinador y evaluados conjuntamente por los autores y el patrocinador. Todos los autores participaron en el desarrollo y redacción del manuscrito

BFI: Bowel Function Index. EVA: escala visual analgésica. PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation Symptoms.

el caso del dolor oncológico, fue óptima (16 %). En cuanto a la constipación, se evalúa únicamente para el grupo de dolor no oncológico y dolor oncológico, dado que para el dolor quirúrgico solamente hubo un estudio. En este caso, la heterogeneidad fue sustancial, reportándose de 97 y 87 % para los grupos de dolor no oncológico y oncológico respectivamente. Por esto, para todos los desenlaces se utilizó un modelo de efectos aleatorios.

### Evaluación de los desenlaces

Se presenta para los 2 desenlaces del estudio: la calidad analgésica y la constipación. Se detallan a continuación:

- Calidad analgésica: se identifica que el desenlace se encuentra discretamente a favor de la combinación oxicodona/naloxona. La heterogeneidad es sustancial (mayor al 75 %) para los estudios que incluyeron participantes con dolor no oncológico y dolor postquirúrgico (77 y 88 %, respectivamente). El desenlace combinado se documentó a favor del uso de oxicodona/naloxona, con un índice de  $-0,15$  (IC 95 %  $-0,24$  a  $-0,07$ ) (Figura 4). Para el análisis se utilizó un modelo de efectos aleatorios y la estadística del  $I^2$  para evaluar las diferencias de los subgrupos fue del 93,2 %.
- Constipación: se observa una diferencia de medias menor de índice de constipación en los pacientes tratados con oxicodona/naloxona para el caso de los estudios que incluyeron participantes con dolor no oncológico y quirúrgico; no tuvo significación estadística para el caso de los estudios que incluyeron dolor oncológico. Se evidencia heterogeneidad sustancial de los resultados. El desenlace combinado se documentó a favor del uso de oxicodona/naloxona, con un índice de  $-11,67$  (IC 95 %  $-16,78$  a  $-6,56$ ) (Figura 5). Para el análisis se utilizó un modelo de efectos aleatorios y la estadística del  $I^2$  para evaluar las diferencias de los subgrupos fue del 83,1 %.

### Sesgos de publicación

En la Figura 6 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. 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.

### DISCUSIÓN

Los opioides son la piedra angular dentro del esquema de analgesia brindada a pacientes con dolor de intensidad moderada a severa, y se han involucrado para el tratamiento del dolor oncológico crónico, no oncológico crónico o posterior a procedimientos quirúrgicos<sup>34</sup>. Los resultados de este metanálisis incluyen la forma farmacéutica disponible en Colombia, y para evaluarlo, se seleccionaron 18 ECA que involucraron a 5934 participantes. A pesar de su alta hete-

Tabla III. Resultados individuales.

Autor	Total pacientes	Edad	Mujeres	Intervención	Dosis media de opioide (mg/día)	Control	Dosis media de opioide (mg/día)	Ptes. intervención	Ptes. control	BFI intervención	BFI control	Dolor intervención	Dolor control
Ahmedzai, y cols. (2012) <sup>16</sup>	185	64 años	50 %	Oxy-N	Máximo 120	Oxy	Máximo 120	66	67	3,5 (1,88)	3,52 (1,8)	1,4 (1,07)	2,0 (1,29)
Blagden, y cols. (2014) <sup>17</sup>	474	57 años	63 %	Oxy-N	20-50	Oxy	60-120	239	235	20,2 (22,8)	23,5 (24,8)	3,6 (1,86)	3,6 (1,66)
Comelon, y cols. (2013) <sup>18</sup>	85	45 años		Oxy-N	10/5	Oxy	10	40	45	1,2 (1,1)	2,1 (2,4)	1,9 (0,5)	(0,7)
Dupoiron, y cols. (2017) <sup>19</sup>	243	57 años	59 %	Oxy-N	140/70 o 160/80	Oxy	180	100	94	37,5 (24,9)	26,7 (21,4)	3,8	4
Kokki, y cols. (2017) <sup>20</sup>	180	51 años	50 %	Oxy-N	10/5	Oxy	10	89	91			2	3
Kuusniemi, y cols. (2012) <sup>21</sup>	137	64 años	63 %	Oxy-N	20/10 o 10/5 (según edad)	Oxy	20 o 10 (según edad)	70	67			3,7 (2,0)	3,1 (1,9)
Lee, y cols. (2017) <sup>22</sup>	128		29 %	Oxy-N	20/10 hasta 80/40	Oxy	20 hasta 80	58	59	19,4 (0,83)	22,6 (10)	2,44 (0,7)	2,65 (0,9)
Leng, y cols. (2020) <sup>23</sup>	234	61 años	41 %	Oxy-N	10-50	Oxy	10-50	115	113	23,4 (21,6)	34,8 (26,7)		
Lowenstein, y cols. (2009) <sup>24</sup>	278	56 años	63 %	Oxy-N	120, naloxona no reportada	Oxy	60-80 o placebo	130	135	34,0 (29,31)	48,6 (28,8)	4,13 (1,64)	3,94 (1,48)
Lowenstein, y cols. (2010) <sup>25</sup>	587	57 años	63 %	Oxy-N	120, naloxona no reportada	Oxy	120	292	295	37 (0,8)	50 (0,9)	1,03 (1,7)	1,6 (2,0)
Manassero, y cols. (2018) <sup>26</sup>	102	70 años	60 %	Oxy-N	10/5	IVPCA	4 ml	57	55			0,57 (1,0)	1,2 (1,74)
Meissner, y cols. (2009) <sup>27</sup>	202	57 años	62 %	Oxy-N	40-80/10-40	Oxy	Placebo o variación de la dosis	51	50	31,3 (25,8)	32,2 (30)	31,3 (25,8)	34,2 (30)
Palomba, y cols. (2014) <sup>28</sup>	60			Oxy-N	10, naloxona no reportada	Oxy, transdérmico, fentanilo, hidromorfona	10, combinada con fentanilo e hidromorfona	31	29	46,4 (5,4)	79,59 (5,09)		
Simpson, y cols. (2008) <sup>29</sup>	322			Oxy-N	No reporta	Oxy	No reporta	162	160	42,6 (27,5)	52,6 (25,2)	4,0 (0,7)	3,9 (0,4)
Ueberall, y cols. (2016) <sup>30</sup>	901	46 años	55 %	Oxy-N	No reporta dosis, proporción 1:1:1	Oxy	No reporta dosis, proporción 1:1:1	301	300	20 (26,2)	48,2 (32,3)		

(Continúa en la página siguiente)

Tabla III (Cont.). Resultados individuales.

Autor	Total pacientes	Edad	Mujeres	Intervención	Dosis media de opioide (mg/día)	Control	Dosis media de opioide (mg/día)	Ptes. intervención	Ptes. control	BFI intervención	BFI control	Dolor intervención	Dolor control
Ueberall, y cols. (2015) <sup>31</sup>	453			Oxy-N	No reporta dosis, proporción 1:1:1	Oxy	20	151	300	30 (26,2)	53,6 (33,1)		
Ueberall, y cols. (2015) <sup>32</sup>	901			Oxy-N	No reporta dosis, proporción 1:1:1	Oxy	20	144	151	30 (27)	48,6 (31,6)		
Vondrackova, y cols. (2008) <sup>33</sup>	462			Oxy-N	10/5	Oxy	20-40	29	30	33,1 (26,7)	45,7 (29,8)		

BFI: Bowel Function Index. IVPCA: intravenous morphine patient-controlled analgesia. Oxy: oxycodona. Oxy-N: oxycodona-naloxona.

rogeneidad, están a favor del uso de la oxycodona/naloxona en cuanto a la calidad analgésica y a la disminución de la constipación; esto, evaluado a través de la EVA y la BFI respectivamente.

Como se mencionó previamente, la BFI es una de las herramientas más utilizadas para medir la constipación, y por tal motivo, se presenta en la extracción de los datos de cada uno de los estudios seleccionados (Tabla III). Por otro lado, los criterios de ROMA IV permiten definir conceptualmente esta condición de la siguiente manera: deposiciones infrecuentes, eliminación incompleta de heces (insatisfacción) y dificultad para defecar (pujo, sensación de obstrucción, necesidad de maniobras manuales)<sup>9</sup>. Finalmente, se debe mencionar que existen algunas otras herramientas como la escala de Bristol (BSFS Bristol Stool Form Scale) y escalas para la valoración y severidad de los síntomas asociados que son muy importantes para la clasificación y seguimiento clínico de los pacientes con esta condición<sup>35</sup>.

Los resultados de nuestro estudio son consistentes con un metaanálisis con recopilación de bibliografía hasta el año 2016 en donde se valora el impacto de esta combinación de oxycodona/naloxona para evaluar el desenlace de constipación<sup>11,36</sup>, evidenciando una disminución del riesgo en población no oncológica. 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. Finalmente, se evidencian limitaciones en el soporte bibliográfico y nivel de evidencia para poder establecer recomendaciones respecto a su uso en pacientes oncológicos y escenario postquirúrgico. Se documentó una reducción en la media de la puntuación del 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<sup>2</sup> 97 %, presentando este resultado una significación clínica, pero con limitantes en su aplicabilidad.

El comportamiento evidenciado en los resultados en relación con la constipación ya ha sido documentado en la población oncológica en estudios previos<sup>37,38</sup>. 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 del riesgo generado por el tratamiento analgésico con opioides<sup>39</sup>, adicionalmente, los pacientes con alguna condición oncológica se ven expuestos a dosis más elevadas de opioides como también tiempos más prolongados de tratamiento<sup>37</sup>.

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 (evaluado mediante EVA), dicho descenso no presenta 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 EVA -0,15; IC 95 % (-0,69 a -0,34) como en el análisis por subgrupos.

Hay algunas limitaciones en este estudio. En primer lugar, el riesgo de sesgo de los estudios es incierto en más del 50 % de los ensayos clínicos incluidos; esto puede deberse a las características de la intervención, los dominios relacionados con el cegamiento, los conflictos de interés reportados y/o

Study	Riesgo de sesgo					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Ahmedzai, y cols. (2012) <sup>16</sup>	+	+	+	+	-	+
Blagden, y cols. (2014) <sup>17</sup>	-	-	+	+	X	-
Comelon, y cols. (2013) <sup>18</sup>	+	+	+	-	+	+
Dupoiron, y cols. (2017) <sup>19</sup>	-	+	+	+	-	-
Kokki, y cols. (2017) <sup>20</sup>	X	-	X	X	X	-
Kuusniemi, y cols. (2012) <sup>21</sup>	-	-	X	X	X	-
Lee, y cols. (2017) <sup>22</sup>	-	-	X	+	X	-
Leng, y cols. (2020) <sup>23</sup>	X	+	+	-	-	-
Lowenstein, y cols. (2009) <sup>24</sup>	-	-	+	+	+	-
Lowenstein, y cols. (2010) <sup>25</sup>	-	X	+	+	+	-
Manassero, y cols. (2018) <sup>26</sup>	-	-	X	X	X	-
Meissner, y cols. (2009) <sup>27</sup>	-	+	+	+	X	-
Palomba, y cols. (2014) <sup>28</sup>	-	-	+	+	X	-
Simpson, y cols. (2008) <sup>29</sup>	-	-	-	+	+	-
Ueberall, y cols. (2016) <sup>30</sup>	-	-	+	+	X	-
Ueberall, y cols. (2015) <sup>31</sup>	+	+	-	X	+	-
Ueberall, y cols. (2015) <sup>32</sup>	+	+	-	+	+	+
Vondrackova, y cols. (2008) <sup>33</sup>	-	-	-	+	+	-

**Dominios:**  
 D1: sesgo derivado del proceso de aleatorización.  
 D2: sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista.  
 D3: sesgo debido a la falta de datos de resultados.  
 D4: sesgo en la medición del resultado.  
 D5: sesgo en la selección del resultado comunicado.

**Sentencia**  
 X Alto  
 - Algunas preocupaciones  
 + Bajo

Figura 2. Evaluación individual del riesgo de sesgo.



Figura 3. Evaluación global del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Estudio de subgrupos	Experimental			Control			Peso	Diferencia media IV, Fijo, 95 % IC
	Media	Desviación estándar	Total	Media	Desviación estándar	Total		
<b>4.1.1. No oncológico</b>								
Blagden, 2014	3,6	1,86	239	3,6	1,66	235	6,9 %	0,00 (-0,32, 0,32)
Lowenstein a, 2009	4,13	1,64	130	3,94	1,48	130	4,8 %	0,19 (-0,19, 0,57)
Lowenstein b, 2010	1,03	1,7	292	1,6	2	292	7,6 %	-0,54 (-0,87, -0,27)
Meissner, 2009	3,13	2,58	51	3,42	3	50	0,6 %	-0,29 (-1,38, 0,80)
Simpson, 2008	4	0,7	162	3,9	0,4	160	44,8 %	0,10 (-0,02, 0,22)
<b>Subtotal (95 % IC)</b>			<b>874</b>			<b>867</b>	<b>64,7 %</b>	<b>0,01 (-0,09, 0,12)</b>
Heterogeneidad: Chi <sup>2</sup> : 2,39, df: 4 (p = 0,002); I <sup>2</sup> : 77 % Prueba de efecto global: z = 2,86 (p = 0,004)								
<b>4.1.2. Oncológico</b>								
Ahmendazi, 2012	1,4	1,07	66	2	1,29	67	4,3 %	-0,60 (-1,00, -0,20)
Dupoiron, 2017	3,8	0,8	100	4	8	94	0,3 %	-0,20 (-1,82, 1,42)
Lee, 2017	2,44	0,7	58	2,65	0,9	59	8,1 %	-0,21 (-0,50, 0,08)
<b>Subtotal (95 % IC)</b>			<b>224</b>			<b>220</b>	<b>12,7 %</b>	<b>-0,34 (-0,58, -0,11)</b>
Heterogeneidad: Chi <sup>2</sup> : 2,39, df: 2 (p = 0,030); I <sup>2</sup> : 16 % Prueba de efecto global: z = 2,86 (p = 0,004)								
<b>4.1.3. Quirúrgico</b>								
Comelon, 2013	1,9	0,5	40	2,2	0,7	45	10,5 %	-0,30 (-0,56, -0,04)
Kokki, 2017	2	1,1	89	3	0,9	91	8,0 %	-1,00 (-1,29, -0,71)
Kuusniemi, 2012	3,7	2	70	3,1	1,9	67	1,6 %	0,60 (-0,05, 1,25)
Manassero, 2018	0,57	1	57	1,2	1,74	55	2,5 %	-0,63 (-1,16, -0,10)
<b>Subtotal (95 % IC)</b>			<b>256</b>			<b>258</b>	<b>22,6 %</b>	<b>-0,52 (-0,69, -0,34)</b>
Heterogeneidad: Chi <sup>2</sup> : 24,53, df: 3 (p = 0,0001); I <sup>2</sup> : 88 % Prueba de efecto global: z = 5,82 (p = 0,00001)								
<b>Total (95 % IC)</b>			<b>1357</b>			<b>1345</b>	<b>100,0 %</b>	<b>-0,15 (-0,24, -0,07)</b>
Heterogeneidad: Chi <sup>2</sup> : 73,64, df: 11 (p = 0,00001); I <sup>2</sup> : 85 % Prueba de efecto global: z = 3,58 (p = 0,0003) Prueba de diferencias entre grupos: Chi <sup>2</sup> : 29,29, df: 2 (p = 0,00001); I <sup>2</sup> : 93,2 %								

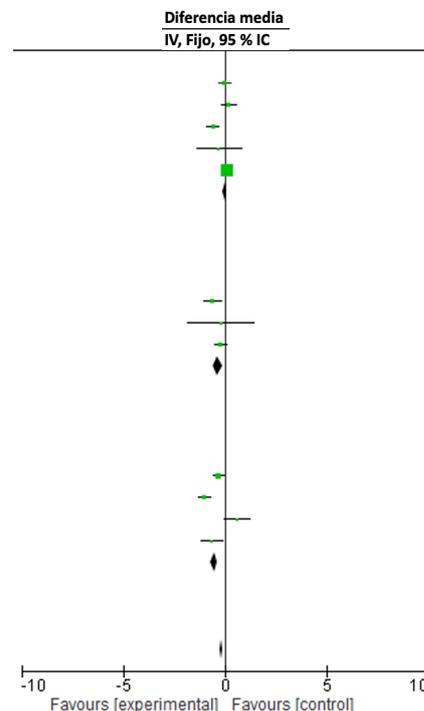


Figura 4. Comparación de la oxicodona/naloxona versus oxicodona para evaluar la calidad analgésica en pacientes con dolor no oncológico, dolor oncológico o dolor postquirúrgico.

Estudio de subgrupos	Experimental			Control			Peso	Diferencia media IV, Aleatorio, 95 % IC
	Media	Desviación estándar	Total	Media	Desviación estándar	Total		
<b>5.1.1. No oncológico</b>								
Blagden, 2014	20,2	22,8	239	23,5	24,8	235	7,1 %	-3,30 (-7,59, 0,99)
Leng, 2019	23,4	21,6	115	34,8	26,7	113	6,7 %	-11,40 (-17,1, -5,09)
Lowenstein a, 2009	34	29,3	130	48,6	28,8	135	6,6 %	-14,60 (-21,60, -7,60)
Lowenstein b, 2010	37	0,8	292	50	0,9	295	7,5 %	-13,00 (-13,14, -12,86)
Meissner, 2009	31,3	25,8	51	32,3	30	50	5,6 %	-1,00 (-11,92, 9,92)
Rosa, 2013	46,4	5,4	31	79,6	5,1	29	7,3 %	-33,20 (35,86, -30,54)
Simpson, 2008	42,6	27,5	162	52,6	25,2	160	60,8 %	-10,00 (-15,76, -4,24)
Ueberall a, 2016	20	26,2	301	48,6	32,3	300	7,0 %	-28,60 (-33,30, -23,90)
Ueberall b, 2015	30	26,2	151	53,6	33,1	300	6,9 %	-23,60 (-29,21, -17,99)
Ueberall c, 2015	30	27	144	48,6	31,6	151	6,6 %	-18,60 (-25,30, -11,90)
Vondrackova, 2008	33,1	26,7	29	45,7	29,8	30	4,7 %	-12,60 (-27,03, 1,83)
<b>Subtotal (95 % IC)</b>			<b>1645</b>			<b>1798</b>	<b>72,9 %</b>	<b>-15,84 (-22,11, -9,57)</b>
Heterogeneidad: Tau <sup>2</sup> : 100,63; Chi <sup>2</sup> : 305,69, df: 10 (p = 0,00001); I <sup>2</sup> : 97 % Prueba de efecto global: z = 4,95 (p = 0,00001)								
<b>5.1.2. Oncológico</b>								
Ahmendazi, 2012	35	18,8	66	35,2	18	67	6,7 %	-0,20 (-6,46, 6,06)
Dupoiron, 2017	37,5	24,9	100	26,7	21,4	94	6,7 %	10,80 (4,28, 17,32)
Lee, 2017	19,4	0,83	58	22,6	10	59	7,3 %	-3,20 (-5,76, -0,64)
<b>Subtotal (95 % IC)</b>			<b>224</b>			<b>220</b>	<b>20,8 %</b>	<b>2,09 (-5,99, 10,17)</b>
Heterogeneidad: Tau <sup>2</sup> : 43,65; Chi <sup>2</sup> : 15,45, df: 2 (p = 0,0004); I <sup>2</sup> : 87 % Prueba de efecto global: z = 0,51 (p = 0,61)								
<b>5.1.3. Quirúrgico</b>								
Comelon, 2013	12	11	40	21	24	45	6,4 %	-9,00 (-16,80, -1,20)
<b>Subtotal (95 % IC)</b>			<b>40</b>			<b>45</b>	<b>6,4 %</b>	<b>-9,00 (16,80, -1,20)</b>
Heterogeneidad: No aplicable Prueba de efecto global: z = 2,26 (p = 0,02)								
<b>Total (95 % IC)</b>			<b>1909</b>			<b>2063</b>	<b>100,0 %</b>	<b>-11,67 (-16,78, -6,56)</b>
Heterogeneidad: Tau <sup>2</sup> : 90,72; Chi <sup>2</sup> : 430,94, df: 14 (p = 0,00001); I <sup>2</sup> : 97 % Prueba de efecto global: z = 4,48 (p = 0,00001) Prueba de diferencias entre grupos: Chi <sup>2</sup> : 11,81, df: 2 (p = 0,003); I <sup>2</sup> : 83,1 %								

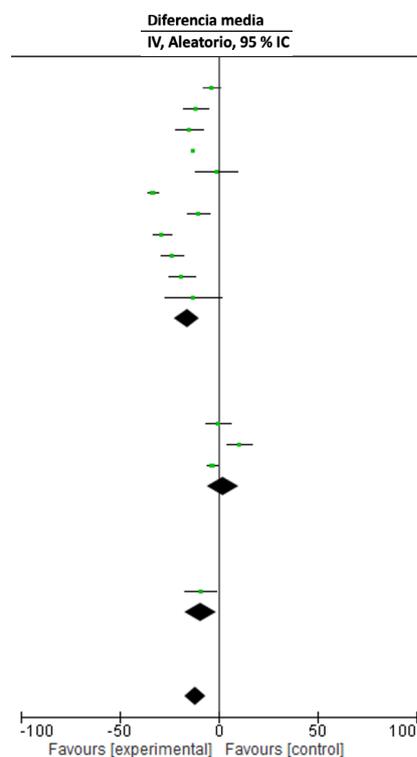


Figura 5. Comparación de la oxicodona/naloxona versus oxicodona para la disminución de la presencia de constipación en pacientes con dolor no oncológico, dolor oncológico o dolor postquirúrgico.

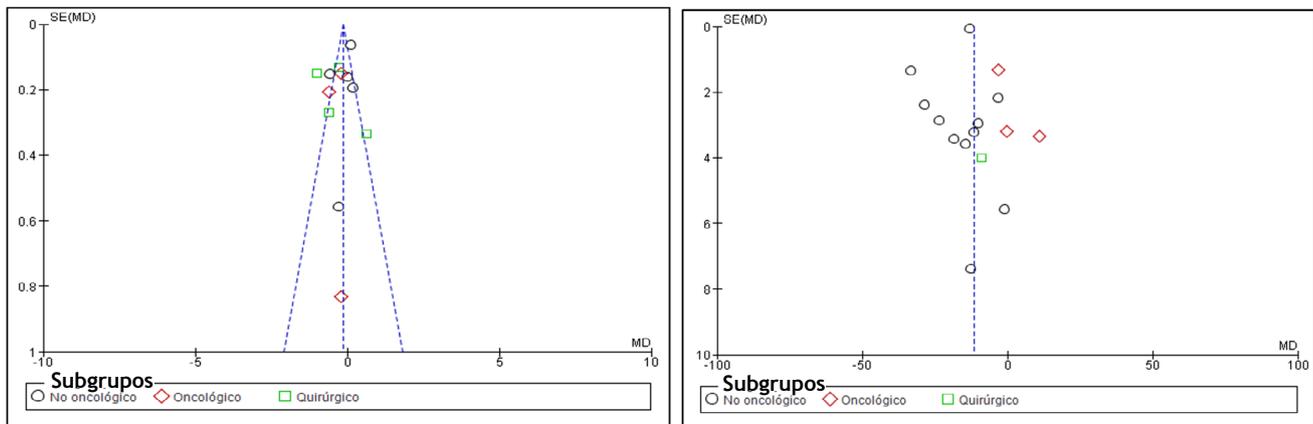


Figura 6. Sesgo de publicación para el desenlace de calidad analgésica y constipación.

el efecto del tiempo en los estudios, aspecto que afectó la calidad del reporte y la presentación de los resultados. En segundo lugar, las características de los participantes de los diferentes estudios no son totalmente homogéneas; para el caso de los estudios que incluyen dolor oncológico, no se describe con claridad la fase de la enfermedad, aspecto que limita la conclusión de los resultados en esta población. En tercer lugar, a pesar de que los resultados son presentados de manera cuantitativa, es importante destacar su alta heterogeneidad. Por esta razón, sugerimos que los estudios primarios que se lleven a cabo en el futuro tengan en cuenta los estudios realizados previamente para reportar desenlaces más homogéneos.

## CONCLUSIONES

El tratamiento analgésico con opioides tiene un riesgo significativo de constipación. La utilización de la combinación de oxicodona/naloxona presenta una reducción en el valor medio de la BFI y muestra relevancia clínica en pacientes con constipación asociada a opioides. 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 con tratamiento del dolor crónico con opioides. Se considera que se requieren nuevos estudios clínicos para la elaboración de recomendaciones que permitan apoyar los hallazgos aquí encontrados.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses potencial.

## FUENTES DE FINANCIACIÓN

No existen fuentes de financiación para las fuentes de evidencia incluidas, ni para la realización de la revisión de la literatura de ninguno de los autores.

## REFERENCIAS

1. Carroll CP, Brandow AM. Chronic pain: Prevalence and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36:1151-65.
2. Evenepoel M, Haenen V, de Baerdemaeker T, Meeus M, Devoogdt N, Dams L, et al. Pain prevalence during cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2022;63:e317-35.
3. 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* [Citado 6 Ene 2023]. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/1/e010364>
4. Jost L, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v257-60.
5. Hoofwijk DMN, Fiddelaers AAA, Emans PJ, Joosten EA, Gramke HF, Marcus MAE, et al. Prevalence and predictive factors of chronic postsurgical pain and global surgical recovery 1 year after outpatient knee arthroscopy. A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e2017.
6. Farmer AD, Holt CB, Downes TJ, Ruggieri E, del Vecchio S, de Giorgio R. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:203-12.
7. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Knaggs R, Currie C, Conway P, Poole CD, et al. Characterization and associated costs of constipation relating to exposure to strong opioids in England: An observational study. *Clin Ther.* 2021;43:968-89.
8. 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.* 2011;39:41-50.
9. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150:1262-79.e2.
10. Páginas - Normativa Resoluciones [Internet] [Citado 6 Ene 2023]. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Norm\\_Resoluciones.aspx](https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Norm_Resoluciones.aspx)
11. Huang L, Zhou JG, Zhang Y, Wang F, Wang Y, Liu DH, et al. Opioid-induced constipation relief from fixed-ratio combination prolonged-release oxycodone/naloxone compared with oxycodone and morphine for chronic nonmalignant pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Symptom Manage.* 2017;54:737-48.e3.
12. Oxycodone/Naloxone in the Management of Patients with Pain and Opioid-Induced Bowel Dysfunction. Bentham Science [Cita-

- do 6 Ene 2023]. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/article/55600>
13. Mu-opioid antagonists for bowel dysfunction due to opioids in people with cancer and people receiving palliative care [Citado 6 Ene 2023]. Disponible en: [https://www.cochrane.org/CD006332/SYMP\\_mu-opioid-antagonists-bowel-dysfunction-due-to-opioids-people-cancer-and-people-receiving-palliative](https://www.cochrane.org/CD006332/SYMP_mu-opioid-antagonists-bowel-dysfunction-due-to-opioids-people-cancer-and-people-receiving-palliative)
  14. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160.
  15. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. *Cochrane Bias* [Citado 8 Ene 2023]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
  16. 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;26:50-60.
  17. 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*. 2014;26:1792-801.
  18. 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*. 2013;57:509-17.
  19. Dupoirion 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*. 2017;21:1485-94.
  20. Kokki M, Kuronen M, Naaranlahti T, Nyssönen 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*. 2017;34:236-51.
  21. Kuusniemi K, Zöllner J, Sjövall S, Huhtala J, Karjalainen P, Kokki M, et al. Prolonged-release oxycodone/naloxone in post-operative pain management: From a randomized clinical trial to usual clinical practice. *J Int Med Res*. 2012;40:1775-93.
  22. Lee KH, Kim TW, Kang JH, Kim JS, Ahn JS, Kim SY, 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*. 2017;36:74.
  23. 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;37:1188-202.
  24. 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*. 2009;10:531-43.
  25. 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*. 2010;10:12.
  26. 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 Anesthesiol*. 2018;84:1016-23.
  27. 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*. 2009;13:56-64.
  28. Palomba R, Miralto F, Vinciguerra A, Salvato F, Vaccarella A. Combined administration of oxycodone/naloxone in chronic osteo-articular diseases pain therapy. *Transl Med UniSa*. 2014;9:38-42.
  29. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, de Andrés J, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:3503-12.
  30. Ueberall MA, Eberhardt A, Mueller-Schwefe GH. Quality of life under oxycodone/naloxone, oxycodone, or morphine treatment for chronic low back pain in routine clinical practice. *Int J Gen Med*. 2016;9:39-51.
  31. 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*. 2015;31:1413-29.
  32. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH. 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*. 2015;8:459-75.
  33. 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*. 2008;9:1144-54.
  34. Fiore JF, El-Kefraoui C, Chay MA, Nguyen-Powanda P, Do U, Olleik G, et al. Opioid versus opioid-free analgesia after surgical discharge: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2022;399:2280-93.
  35. 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;52:37-53.
  36. Mercadante S, Ferrera P, Adile C. High doses of oxycodone-naloxone combination may provide poor analgesia. *Support Care Cancer*. 2011;19:1471-2.
  37. Bausewein C, Simon ST, Pralong A, Radbruch L, Nauck F, Voltz R. Palliative care of adult patients with cancer. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2015;112:863-70.
  38. Zhe H. The assessment and management of constipation among patients with advanced cancer in a palliative care ward in China: A best practice implementation project. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2016;14:295-309.
  39. 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*. 2008;12:317-37.