



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## **Antagonistas opiáceos Mu para la disfunción intestinal inducida por opiáceos en pacientes con cáncer y en pacientes que reciben cuidados paliativos (Revisión)**

Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P

Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P.

Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care (Antagonistas opiáceos Mu para la disfunción intestinal inducida por opiáceos en pacientes con cáncer y en pacientes que reciben cuidados paliativos).

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD006332.

DOI: [10.1002/14651858.CD006332.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006332.pub3).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

**Antagonistas opiáceos Mu para la disfunción intestinal inducida por opiáceos en pacientes con cáncer y en pacientes que reciben cuidados paliativos (Revisión)**

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

**WILEY**

[Revisión de intervención]

# Antagonistas opiáceos Mu para la disfunción intestinal inducida por opiáceos en pacientes con cáncer y en pacientes que reciben cuidados paliativos

Bridget Candy<sup>1</sup>, Louise Jones<sup>1</sup>, Victoria Vickerstaff<sup>1</sup>, Philip J Larkin<sup>2</sup>, Patrick Stone<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Marie Curie Palliative Care Research Department, UCL Division of Psychiatry, London, UK. <sup>2</sup>UCD School of Nursing, Midwifery and Health Systems and Our Lady's Hospice and Care Services, UCD College of Health Sciences, Dublin, Ireland. <sup>3</sup>Division of Psychiatry, Marie Curie Palliative Care Research Department, UCL Division of Psychiatry, London, UK

**Dirección de contacto:** Bridget Candy, Marie Curie Palliative Care Research Department, UCL Division of Psychiatry, 6th Floor, Maple House, 149 Tottenham Court Road, London, W1T 7NF, UK. [b.candy@ucl.ac.uk](mailto:b.candy@ucl.ac.uk), [bridget@metaclarity.com](mailto:bridget@metaclarity.com).

**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Dolor, Apoyo y Curas Paliativas.

**Estado y fecha de publicación:** Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (con cambios en las conclusiones), publicada en el número 6, 2018.

**Referencia:** Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care (Antagonistas opiáceos Mu para la disfunción intestinal inducida por opiáceos en pacientes con cáncer y en pacientes que reciben cuidados paliativos). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD006332. DOI: [10.1002/14651858.CD006332.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006332.pub3).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

La disfunción intestinal inducida por opiáceos (DIIO) se caracteriza por estreñimiento, evacuación incompleta, timpanismo abdominal y reflujo gástrico. Es uno de los principales eventos adversos del tratamiento para el dolor en el cáncer y en los cuidados paliativos, y da lugar a una mayor morbilidad y a una reducción en la calidad de vida.

Ésta es una actualización de dos revisiones Cochrane. Una se publicó en 2011, Número 1, sobre laxantes y metilnaltrexona para el tratamiento del estreñimiento en pacientes que reciben cuidados paliativos, se actualizó en 2015 y excluyó la metilnaltrexona. La otra se publicó en 2008, Número 4, sobre antagonistas opiáceos Mu (AOM) para la DIIO. En esta revisión actualizada solo se incluyeron los ensayos sobre los AOM (incluida la metilnaltrexona) para la DIIO en los pacientes con cáncer y en los pacientes que reciben cuidados paliativos.

### Objetivos

Evaluar la efectividad y la seguridad de los AOM para la DIIO en los pacientes con cáncer y los pacientes que reciben cuidados paliativos.

### Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE, Embase, CINAHL y en Web of Science hasta agosto 2017. También se buscó en los registros de ensayos clínicos y en los sitios web de agencias reguladoras. Se estableció contacto con los fabricantes de AOM para identificar datos adicionales.

### Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios (ECA) que evaluaron la efectividad y la seguridad de los AOM para la DIIO en los pacientes con cáncer y en los pacientes en estadio paliativo, independientemente del tipo de enfermedad terminal que presentaran.

### Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión, evaluaron el riesgo de sesgo y extrajeron los datos. Se consideró adecuado combinar los datos de los ensayos si hubo homogeneidad suficiente entre los ensayos. Los resultados primarios fueron laxación, repercusión sobre el alivio del dolor y eventos

**Antagonistas opiáceos Mu para la disfunción intestinal inducida por opiáceos en pacientes con cáncer y en pacientes que reciben cuidados paliativos (Revisión)**

**1**

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

adversos. La repercusión sobre el alivio del dolor fue un resultado primario porque un posible efecto adverso de los AOM es la reducción de la analgesia de los opiáceos. Se evaluó la evidencia sobre estos resultados usando GRADE.

### Resultados principales

Se identificaron cuatro nuevos ensayos para esta actualización, lo que lleva el número total incluido en esta revisión a ocho. En los ensayos se asignaron al azar 1022 hombres y mujeres con cáncer independientemente del estadio, o en un estadio de atención paliativa de cualquier enfermedad. Los AOM evaluados fueron la naldemedina y la naloxona orales (solas o en combinación con oxicodona) y la metilnaltrexona subcutánea. Los ensayos compararon AOM con placebo o con una intervención activa administrada en diferentes dosis o en combinación con otros fármacos. El ensayo de naldemedina y los dos de naloxona en combinación con oxicodona se realizaron en pacientes con cáncer, independientemente del estadio de la enfermedad. El ensayo sobre naloxona sola se realizó en pacientes con cáncer avanzado. Los cuatro ensayos sobre metilnaltrexona se realizaron en pacientes en cuidados paliativos, donde la mayoría presentaba cáncer. Todos los ensayos fueron vulnerables a los sesgos; cuatro tuvieron alto riesgo de sesgo ya que incluyeron una muestra de menos de 50 participantes por brazo.

En el ensayo de naldemedina en comparación con placebo en 225 participantes, hubo más laxaciones espontáneas durante las dos semanas de tratamiento en el grupo de intervención (cociente de riesgos [CR] 1,93; intervalos de confianza [IC] del 95%: 1,36 a 2,74; evidencia de calidad moderada). En comparación con dosis mayores, las dosis menores dieron lugar a menos laxaciones espontáneas (0,1 mg versus 0,2 mg: CR 0,73; IC del 95%: 0,55 a 0,95; 0,1 mg versus 0,4 mg: CR 0,69; IC del 95%: 0,53 a 0,89; evidencia de calidad moderada). Hubo evidencia de calidad moderada de que la naldemedina no tuvo efectos sobre la abstinencia de los opiáceos. Hubo cinco eventos adversos graves. Todos ocurrieron en pacientes que tomaban naldemedina (evidencia de baja calidad). Se produjo un aumento en otros eventos adversos (no graves) en los grupos de naldemedina (CR 1,36; IC del 95%: 1,04 a 1,79; evidencia de calidad moderada). El evento adverso más común fue la diarrea.

Los ensayos sobre naloxona administrada sola o en combinación con oxicodona (un opiáceo) en comparación con oxicodona sola no evaluó la respuesta de laxación durante las dos primeras semanas de administración. Hubo evidencia de muy baja calidad para la naloxona sola, y evidencia de calidad moderada para la oxicodona/naloxona, de que estos fármacos no tuvieron efecto sobre la analgesia. Hubo evidencia de baja calidad de que la oxicodona/naloxona no aumentaron el riesgo de eventos adversos y evidencia de calidad moderada de que no aumentaron el riesgo de eventos adversos graves.

En el análisis combinado de dos ensayos con 287 participantes, se encontró que la metilnaltrexona comparada con placebo indujo más laxaciones en el transcurso de 24 horas (CR 2,77; IC del 95%: 1,91 a 4,04;  $I^2 = 0\%$ ; evidencia de calidad moderada). En el análisis combinado se encontró que la metilnaltrexona indujo más respuestas de laxación en dos semanas (CR 9,98; IC del 95%: 4,96 a 20,09;  $I^2 = 0\%$ ; evidencia de calidad moderada). La proporción de participantes que tuvieron una respuesta de laxación sin necesidad de rescate en el transcurso de 24 horas desde la primera dosis fue del 59,1% en los brazos de metilnaltrexona y del 19,1% en el brazo placebo. Hubo evidencia de calidad moderada de que no se afectó la tasa de abstinencia de los opiáceos. La metilnaltrexona no aumentó la probabilidad de eventos adversos graves; hubo menos en el brazo de intervención (CR 0,59; IC del 95%: 0,38 a 0,93;  $I^2 = 0\%$ ; evidencia de calidad moderada). No hubo diferencias en la proporción de participantes que presentaron un evento adverso (CR 1,17; IC del 95%: 0,94 a 1,45;  $I^2 = 74\%$ ; evidencia de baja calidad). La metilnaltrexona aumentó la probabilidad de dolor abdominal y flatulencia.

Dos ensayos compararon diferentes regímenes de metilnaltrexona, dosis mayores versus dosis inferiores. Para la laxación temprana, hubo evidencia de baja calidad de ninguna diferencia clara entre las dosis en cuanto a la analgesia y los eventos adversos. Ambos ensayos midieron la respuesta de laxación en el transcurso de 24 horas desde la primera dosis (ensayo uno: CR 0,82; IC del 95%: 0,41 a 1,66; ensayo dos: CR 1,07; IC del 95%: 0,81 a 1,42).

### Conclusiones de los autores

En esta actualización las conclusiones para la naldemedina son nuevas. Hay evidencia de calidad moderada que indica que, administrada por vía oral, la naldemedina mejora la función intestinal a las dos semanas en los pacientes con cáncer y DIIO, pero aumenta el riesgo de eventos adversos. No han cambiado las conclusiones para la naloxona y la metilnaltrexona. Los ensayos sobre naloxona no evaluaron la laxación a las 24 horas ni en dos semanas. Hay evidencia de calidad moderada de que la metilnaltrexona mejora la función intestinal en los pacientes que reciben cuidados paliativos a corto plazo y a las dos semanas, y evidencia de baja calidad de que no aumenta los eventos adversos. Se necesitan más ensayos que incluyan evaluaciones adicionales de los eventos adversos. En ninguno de los ensayos actuales se evaluaron los efectos en los niños.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Antagonistas opiáceos Mu para la disfunción intestinal debido a los opiáceos en pacientes con cáncer y en pacientes que reciben cuidados paliativos

#### Antecedentes

Los opiáceos (fármacos similares a morfina) se utilizan para tratar el dolor intenso. Lamentablemente, causan efectos secundarios. La disfunción intestinal inducida por opiáceos (DIIO) es un término utilizado para describir el estreñimiento, la evacuación incompleta de los intestinos, el timpanismo abdominal y el aumento del reflujo (retroceso) de los contenidos del estómago. La DIIO puede ser tan grave como para que un paciente decida limitar el tratamiento con opiáceos para mejorar la función intestinal. La DIIO es frecuente en los pacientes con

**Antagonistas opiáceos Mu para la disfunción intestinal inducida por opiáceos en pacientes con cáncer y en pacientes que reciben cuidados paliativos (Revisión)**

2

cáncer y en los pacientes que reciben cuidados paliativos (atención a pacientes con una enfermedad terminal cuando ya no es posible la curación). Los laxantes suelen ser el tratamiento de primera elección para la DIIO. Estos fármacos no siempre funcionan. Los antagonistas opiáceos Mu (AOM) son fármacos específicos para la DIIO. Las guías clínicas pueden recomendarlos cuando fracasan los laxantes.

### Características de los ensayos

El objetivo de esta revisión actualizada fue determinar lo que se conoce acerca de la efectividad y la seguridad de los AOM para el tratamiento de la DIIO en pacientes con cáncer y pacientes que reciben cuidados paliativos, en los que han fracasado los laxantes. Un efecto secundario posible de los AOM es la reducción del alivio del dolor producido por los opiáceos; por lo tanto, se examinó su repercusión sobre el alivio del dolor. Solo se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA), que son ensayos clínicos bien diseñados que aportan la evidencia más fiable. Los ECA debían evaluar un AOM como los fármacos naldemedina, metilnaltrexona y naloxona. Los grupos de comparación de los ensayos podrían ser placebo (una sustancia sin efecto activo conocido), atención habitual u otro tratamiento como un tipo diferente de AOM.

### Resultados clave

La búsqueda hasta agosto de 2017 encontró ocho ensayos con 1022 adultos. Los AOM evaluados en los pacientes con cáncer fueron naldemedina y naloxona orales tomadas en combinación con un tratamiento con opiáceos (para el dolor). La metilnaltrexona administrada mediante inyección se evaluó en cuidados paliativos, donde la mayoría de los participantes presentaban cáncer avanzado.

Los resultados fueron la naldemedina o metilnaltrexona en comparación con placebo. La naloxona se comparó con placebo o con tratamiento con opiáceos solamente.

La calidad general de la evidencia de estos estudios se calificó de muy baja a moderada. "Muy baja" indica que no hay seguridad acerca de los resultados. "Alta" significa que existe mucha confianza en los resultados. Hubo problemas con el diseño de los estudios, como el reporte insuficiente de los métodos del ensayo.

#### *Evacuaciones intestinales en el transcurso de 24 horas y de hasta dos semanas*

Hubo evidencia de calidad moderada de que la naldemedina aumentó las evacuaciones intestinales en el transcurso de hasta dos semanas. Los ensayos no midieron los efectos de la naloxona sobre las evacuaciones intestinales a las dos semanas. Metilnaltrexona aumentó las evacuaciones intestinales o laxaciones (heces más blandas) en el transcurso de 24 horas y de hasta dos semanas (evidencia de calidad moderada).

#### *Alivio del dolor*

Hubo evidencia de calidad moderada de que la naldemedina no cambió el alivio del dolor. Los ensayos no midieron la intensidad del dolor con naldemedina. Hubo evidencia muy de baja calidad de que la naloxona administrada sola no cambió el alivio del dolor. Hubo evidencia de calidad moderada de que la naloxona administrada con un tratamiento con opiáceos no cambió el alivio del dolor. Hubo evidencia de calidad moderada a baja de que la metilnaltrexona no cambió el alivio del dolor.

#### *Riesgo de efectos secundarios graves (hospitalización, potencialmente mortales o mortales) y otros efectos secundarios*

Hubo evidencia de baja calidad de que la naldemedina y la naloxona en combinación con un tratamiento con opiáceos no aumentaron el riesgo de efectos secundarios graves. Para la naldemedina, hubo cinco efectos secundarios graves en el ensayo, aunque ninguno se describió como relacionado con el fármaco de estudio. La metilnaltrexona probablemente no aumentó el riesgo de efectos secundarios graves (evidencia de calidad moderada).

Hubo evidencia de calidad moderada de que la naldemedina aumentó el riesgo de efectos secundarios. Hubo evidencia de calidad moderada de que la naloxona administrada con oxycodona (un analgésico opiáceo) no aumentó el riesgo de efectos secundarios. Hubo evidencia de baja calidad de que la metilnaltrexona no aumentó el riesgo general de un efecto secundario. La metilnaltrexona aumentó el riesgo de dolor abdominal y flatulencia.

### Conclusión

Hubo evidencia de calidad moderada para sugerir que la naldemedina mejoró la función intestinal en el transcurso de dos semanas en los pacientes adultos con cáncer y DIIO, pero aumentó el riesgo de efectos secundarios; y que la metilnaltrexona mejoró la función intestinal en los pacientes que reciben cuidados paliativos, y evidencia de baja calidad de que la metilnaltrexona no aumentó los efectos secundarios. Los resultados de esta revisión deben interpretarse con precaución, ya que no se obtuvieron de evidencia de alta calidad. No se identificaron estudios en niños.