Lima, octubre de 2021

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 03-2021

Uso de loperamida en pacientes pediátricos con falla intestinal por síndrome de intestino corto

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Uso de loperamida en pacientes pediátricos con falla intestinal por síndrome de intestino corto

Ciudad de Lima / Perú / Setiembre de 2021

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Ericson Gutierrez Ingunza
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en el marco de la Guía de Práctica Clínica para pacientes pediátricos con falla intestinal.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Adolfo Aramburu[1]

Revisores

Catherine Bonilla[1]
Nora Reyes[1]

[1] Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:
https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:
Instituto Nacional de Salud (Perú). Uso de loperamida en pacientes pediátricos con falla intestinal por síndrome de intestino corto. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Setiembre de 2021. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida Nº 03-2021.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN EJECUTIVO 7
I. INTRODUCCIÓN 11
II. OBJETIVO 13
III. MÉTODO 13
IV. RESULTADOS 15
V. CONCLUSIONES 19
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES 19
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS 19
VIII. FINANCIAMIENTO 19
IX. REFERENCIAS 20
X. ANEXOS 23

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realizó en el marco de la Guía de Práctica Clínica para pacientes pediátricos con falla intestinal; la pregunta PICO fue la siguiente: **P:** pacientes de 0-18 años con falla intestinal por síndrome de intestino corto; **I:** loperamida; **C:** no uso de loperamida o uso de otros antidiarreicos; **O:** reducción del débito del estoma, eventos adversos, sobrecrecimiento bacteriano.

a. Cuadro clínico

La falla intestinal es la reducción de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para la absorción de nutrientes y/o agua y electrolitos, requiriendo suplementación intravenosa para mantener la salud y/o crecimiento. El síndrome de intestino corto (SIC) es la principal causa de falla intestinal. En pacientes pediátricos, las causas más comunes de SIC incluyen enterocolitis necrotizante, gastrosquisis, vólvulo intestinal, atresia intestinal, íleo meconial complicado y aganglionosis. La incidencia global de SIC es aproximadamente 24,5 por 100.000 nacidos vivos por año. Las consecuencias relacionadas con el SIC incluyen diarrea, enfermedad hepática asociada a falla intestinal, colelitiasis, nefropatía por oxalatos, y acidosis d-láctica. La diarrea tiende a ser el síntoma más debilitante y suele producirse por un aumento de la motilidad intestinal, hipersecreción gástrica, disminución de la reserva de sales biliares, reducción de los mecanismos de retroalimentación de hormonas intestinales, y sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado.

b. Tecnología sanitaria

Loperamida es un derivado de la fenilpiperidina con acción agonista de los receptores opioides μ. Ejerce su acción antidiarreica sobre los receptores opioides intestinales ralentizando el tránsito intestinal mediante la reducción de la actividad muscular circular y longitudinal. Asimismo, puede ayudar a disminuir las secreciones ácidas gástricas, biliares y pancreáticas reduciendo el volumen de líquido en la luz intestinal que debe ser absorbido. Las reacciones adversas asociadas a su uso incluyen calambres, náuseas, dispepsia, somnolencia, fatiga, cansancio, mareos, dolor de cabeza y sequedad de boca. Las dosis recomendadas en niños con SIC se estiman en 0.4-0.8 mg/kg/día, hasta un máximo de 8 mg/día. En Perú, cuenta con 37 registros sanitarios vigentes y dos registros con vigencia prorrogada provisional, como denominación comercial y genérica, en dosis de 2 mg, y en forma de tabletas, tabletas masticables y cápsulas. El precio mínimo en establecimientos farmacéuticos privados asciende a S/. 0.07 y S/. 0.20 en establecimientos de salud públicos.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de loperamida en pacientes pediátricos con falla intestinal asociada a síndrome de intestino corto.

METODOLOGÍA

La búsqueda de evidencia se desarrolló en Medline, The Cochrane Library y LILACS hasta el 29 de agosto de 2021, limitado a estudios en español o inglés. La búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. La calidad metodológica se valoró usando la herramienta de la Colaboración Cochrane para estudios aleatorizados y Newcastle-Ottawa para estudios no aleatorizados.

RESULTADOS

Se identificó cinco estudios y cinco GPC. No se identificaron estudios en población pediátrica, por lo que se consideró como evidencia indirecta a estudios desarrollados en población adulta. No se identificaron ETS, ni evaluaciones económicas realizadas en países de América Latina.

Reducción del débito del estoma

Todos los estudios reportaron una disminución del débito del estoma durante el tratamiento con loperamida, comparado con placebo o no uso de antidiarreicos. Comparado con placebo, Kristensen & Qvist observaron una reducción de 16.5% ($p<0.02$), Tytgat reportó una disminución desde un volumen inicial de 660 gr. hasta un volumen final de 500 gr. ($p<0.001$) y el estudio de King reportó una disminución desde 633 $\pm$ 253 gr. hasta 464 $\pm$ 116 gr. ($p<0.02$). Comparado con el no uso de antidiarreicos, el estudio de Stevens reportó una reducción del 45% ($p<0.0001$), mientras que el estudio de Rodrigues observó una reducción desde un volumen inicial de 923 $\pm$ 213 gr. hasta un volumen final de 847 $\pm$ 167 gr. Finalmente, un estudio no reportó diferencias estadísticamente significativas entre codeína y loperamida (524 $\pm$ 200 gr. vs. 464 $\pm$ 116 gr, respectivamente).

Eventos adversos

Tres estudios reportaron ningún evento adverso durante la terapia con loperamida. Un estudio reportó vómitos al cuarto día de administración de loperamida en un paciente, mientras que un estudio reportó dolor durante la apertura de la ileostomía por incremento de la consistencia de las heces en un paciente.

Sobrecrecimiento bacteriano

Ningún estudio incluido reportó información sobre este desenlace.

Recomendaciones en GPC:

Dos GPC de ESPEN recomiendan el uso de loperamida. En la GPC sobre nutrición parenteral del 2009, se considera a loperamida como uso de primera línea, mientras que en la GPC del 2016 sobre el manejo de falla intestinal aguda se incluye el uso de loperamida y codeína fosfato. La GPC de Cleveland Clinic para el manejo de pacientes con síndrome de intestino corto recomienda el uso de antidiarreicos incluyendo a loperamida sin una preferencia explícita. La GPC de la BSC sobre manejo de pacientes con intestino corto incluye a loperamida para el tratamiento de la diarrea, pudiendo emplearse ocasionalmente codeína fosfato.

Evaluación de la calidad metodológica:

Todos los ensayos clínicos aleatorizados tuvieron riesgo de sesgo alto en al menos una dimensión evaluada. El único estudio no aleatorizado incluido obtuvo una calificación de cinco estrellas sobre un máximo de nueve posibles en la escala de Newcastle-Ottawa. El nivel de confianza de la evidencia mediante la metodología GRADE, fue consideró muy bajo para los desenlaces de debito del estoma y eventos adversos, por tratarse de evidencia indirecta y con alto riesgo de sesgo.

CONCLUSIONES

- No se encontró evidencia sobre la eficacia y seguridad de loperamida en pacientes pediátricos con falla intestinal por síndrome de intestino corto.
- La evidencia procedente de cinco estudios en adultos muestra que loperamida redujo significativamente el débito del estoma cuando se comparó con placebo o el no uso de antidiarreicos. Sin embargo, no se hallaron diferencias cuando se empleó como referencia un comparador activo como codeína.
- Los eventos adversos asociados a loperamida fueron leves y relativamente poco frecuentes, con tres estudios que reportaron ningún evento adverso durante el periodo de observación.
- No se encontró evidencia que evalúe el sobrecrecimiento bacteriano.
- Los estudios incluidos tuvieron alto riesgo de sesgo e importantes limitaciones metodológicas, destacando un seguimiento corto (entre 1 y 7 días), y un reducido número de participantes (entre 6 y 22). El nivel de confianza de la evidencia fue considerado muy bajo.
- Las cinco GPC incluidas en el presente informe coinciden en recomendar el uso de loperamida, al igual que otros medicamentos antidiarreicos, para reducir la motilidad y pérdidas intestinales en pacientes con falla intestinal por síndrome de intestino corto.

PALABRAS CLAVE: loperamida, síndrome de intestino corto, evaluación de la tecnología biomédica.

Perfil de evidencia GRADE

Pregunta: Loperamida comparado con placebo u otro antidiarreico para pacientes pediátricos con falla intestinal por síndrome de intestino corto

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Reducción en el débito del estoma									
4	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	ninguno	Todos los estudios fueron consistentes en mostrar una reducción del débito del estoma asociado al tratamiento con loperamida comparado con placebo o no uso de antidiarreicos. Sin embargo, en el estudio de Kristensen & Qvist no se alcanzó la diferencia clínica significativa prevista en 20%. El estudio de King, no observó diferencias significativas entre loperamida y codeína.	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos									
4	ensayos aleatorios	muy serio [c]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	ninguno	Dos estudios reportaron ningún evento adverso. Un estudio reportó vómitos en un paciente el cuarto día de administración de loperamida. Otro estudio reportó dolor en un paciente durante la apertura de la ileostomía debido al aumento de la consistencia de las heces.	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones

a. El estudio de Kristensen & Qvist no logró completar el tamaño de muestra requerido. El volumen de las ostomías en los estudios de Kristensen & Qvist, y King fueron recolectados por los propios pacientes. En los estudios de Rodrigues, King y Tytgat no se calculó un tamaño muestral.

b. Se trata de estudios en población adulta con diferentes patologías, lo cual no lo hace directamente comparable con población pediátrica con falla intestinal por síndrome de intestino corto. Todos los estudios proceden de Europa

c. El estudio de Kristensen & Qvist no logró completar el tamaño de muestra requerido. El tiempo de seguimiento podría resultar insuficiente para evidenciar eventos adversos. En los estudios de Rodrigues, King y Tytgat no se calculó un tamaño muestral.

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza en el marco de la Guía de Práctica Clínica para pacientes pediátricos con falla intestinal. Los alcances de la evaluación de tecnología sanitaria, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces fueron consensuados con el Grupo Elaborador de la Guía, conformado por profesionales de salud de hospitales e institutos especializados.

a. Cuadro clínico

La falla intestinal (FI) es un trastorno clínico caracterizado por la incapacidad para mantener el equilibrio de proteínas, energía, líquidos, electrolitos o micronutrientes como resultado de una obstrucción intestinal, dismotilidad, resección quirúrgica, defecto congénito o pérdida de absorción asociada a alguna patología (1). No existe una definición estandarizada de FI; sin embargo, las definiciones comúnmente aceptadas incluye la necesidad de nutrición parenteral prolongada (usualmente por un periodo mayor de 42 a 90 días) debido a enfermedad, disfunción o resección intestinal (1–3).

El síndrome de intestino corto (SIC) es la principal causa de falla intestinal (1,4). Entre los pacientes pediátricos con SIC, las causas más comunes incluyen enterocolitis necrotizante, gastrosquisis, vólvulo intestinal, atresia intestinal, íleo meconial complicado y aganglionosis (1). La incidencia global de SIC es de aproximadamente 24,5 por 100.000 nacidos vivos por año. Su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas asociado una mayor supervivencia debido a avances en el soporte nutricional, cuidados intensivos neonatales, anestesia y técnicas quirúrgicas (1).

Según criterios anatómicos se pueden identificar tres tipos de SIC: yeyunostomía distal sin continuidad de colon (tipo 1), anastomosis yeyuno-colónica (tipo 2) y anastomosis yeyuno-ileal (tipo 3). Las manifestaciones clínicas y la elección de la terapia dependen del tipo de SIC. El tipo 1 es la forma más severa en la que predomina la pérdida masiva de fluidos y electrolitos, mientras que en el tipo 2 predominan cuadros clínicos de malnutrición, diarrea/esteatorrea, y deficiencia de vitaminas y minerales. Finalmente, el tipo 3 es relativamente poco común, la malnutrición es rara y usualmente los pacientes no necesitan de soporte nutricional enteral o parenteral (5,6).

Dentro del manejo del SIC pueden distinguirse tres fases. La fase aguda, que inicia inmediatamente después de la resección y suele durar entre 3-4 semanas, caracterizada por grandes pérdidas entéricas; la fase de adaptación, que suele durar entre 1-2 años, caracterizada por cambios estructurales y funcionales que mejoran la absorción de nutrientes y disminuyen el tránsito gastrointestinal; y

finalmente, la fase de falla intestinal crónica que ocurre en algunos pacientes que no llegaron a revertir completamente su cuadro clínico durante los primeros dos años (6).

Las consecuencias relacionadas con el SIC incluyen diarrea, enfermedad hepática asociada a falla intestinal, colelitiasis, nefropatía por oxalatos, y acidosis d-láctica (6). La diarrea tiende a ser el síntoma más debilitante para el paciente con SIC y suele producirse por numerosos mecanismos fisiopatológicos que incluyen un aumento de la motilidad intestinal, hipersecreción gástrica, disminución de la reserva de sales biliares, reducción de los mecanismos de retroalimentación de hormonas intestinales, y sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado (6–8).

Las categorías comunes de medicamentos usados para el manejo de SIC incluyen agentes antimotilidad, antisecretores y antibacterianos. Los medicamentos antimotilidad se emplean para ralentizar la peristalsis y mejorar la absorción de líquidos, electrolitos y nutrientes, siendo los más comúnmente empleados loperamida, difenoxilato y atropina, codeína y tintura de opio desodorizada. Los agentes antisecretores incluyen bloqueadores H2 e inhibidores de bomba de protones, y buscan controlar la hipersecreción de gastrina y ácido gástrico. Finalmente, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado puede manejarse con antibióticos, probióticos, y secuestradores de ácidos biliares (8).

b. Tecnología sanitaria

Loperamida es un derivado de la fenilpiperidina sintetizado por primera vez en 1969 y aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos en 1976 (9). Loperamida es un potente agonista de los receptores opioides μ. Su metabolismo ocurre casi por completo en el citocromo P450 en el hígado donde se conjuga y excreta en la bilis. Debido a ello, solo una pequeña fracción del medicamento alcanza la circulación sistémica (10).

Loperamida es eficaz en el tratamiento de la diarrea aguda inespecífica, diarrea asociada a síndrome de inmunodeficiencia adquirida, diarrea inducida por el tratamiento de cáncer, diarrea crónica asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, intolerancia a la lactosa, y para la reducción del volumen de secreción de ileostomías (9).

Loperamida ejerce su acción antidiarreica sobre los receptores opioides intestinales al ralentizar el tránsito intestinal mediante la reducción de la actividad muscular circular y longitudinal. El aumento resultante en el tiempo de tránsito intestinal permite una mayor absorción de nutrientes. Del mismo modo, puede ayudar a disminuir las secreciones ácidas gástricas, biliares y pancreáticas, reduciendo el

volumen de líquido en la luz intestinal que debe ser absorbido. El aumento del tono del esfínter anal, puede ayudar a reducir los episodios de incontinencia en pacientes con SIC con diarrea grave (5,7).

El uso de inhibidores de CYP3A4 (eritromicina, fluconazol, ketoconazol, quinidina, ritonavir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de loperamida, mientras que el uso de inhibidores de glicoproteína P (ciclosporina, claritromicina, eritromicina, intraconazol, ketoconazol, quinidina, ritonavir, verapamil) podría potencialmente permitir un incremento de la cantidad de loperamida que atraviesa la barrera hemato-encefálica y causar efectos opioides centrales.

Todos los pacientes que reciben terapia crónica con loperamida deben ser monitoreados para detectar signos de toxicidad (ej. estreñimiento, distensión abdominal, íleo). Las reacciones adversas incluyen calambres, náuseas, dispepsia, somnolencia, fatiga, cansancio, mareos, dolor de cabeza y sequedad de boca (9). Las dosis recomendadas en población pediátrica con SIC se estima en 0.4-0.8 mg/kg/día, hasta una dosis máxima de 8 mg/día (11). Se recomienda que la dosis se incremente gradualmente a intervalos de 3-5 días, hasta que se observe un beneficio, ocurran eventos adversos o se alcance la dosis máxima recomendada (7).

Loperamida cuenta en Perú con 37 registros sanitarios vigentes y dos registros con vigencia prorrogada provisional, como denominación comercial y genérica, en dosis de 2 mg, y en forma de tabletas, tabletas masticables y cápsulas (12). Según el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, el precio mínimo de loperamida en establecimientos farmacéuticos privados asciende a S/. 0.07 y S/. 0.20 en establecimientos de salud públicos (13).

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de loperamida en pacientes pediátricos con falla intestinal asociada a síndrome de intestino corto.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad de loperamida en pacientes pediátricos con falla intestinal? (**Tabla 1**).

Tabla 1. Pregunta PICO.

P	Pacientes de 0-18 años con falla intestinal por síndrome de intestino corto
I	Loperamida
C	• No uso de loperamida. • Uso de otros antidiarreicos.
O	• Reducción del débito del estoma (según definición de los autores de los estudios). • Eventos adversos (totales y en particular, sobrecrecimiento bacteriano).

b. Estrategia de búsqueda

Se construyó una estrategia de búsqueda combinando términos de lenguaje natural y controlado. Las fuentes de búsqueda incluyeron las bases de datos: Medline (a través de PubMed), Cochrane Reviews y Cochrane Central Register of Controlled Trials (a través de The Cochrane Library), y LILACS. La búsqueda fue restringida a estudios publicados en idioma español o inglés. El periodo de búsqueda se extendió hasta el 29 de agosto de 2021, sin restricción por fecha de publicación. Los registros de las diferentes bases de datos fueron exportados a Zotero para la remoción de duplicados, lectura y selección de estudios.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de guías en PubMed, empleando términos relacionados con falla intestinal y síndrome de intestino corto. La búsqueda en PubMed se limitó a publicaciones en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación y empleó el filtro de búsqueda propuesto por el MD Anderson Cancer Center Library para la identificación de GPC (14). Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03.**

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo para definir su inclusión final. Igualmente, se verificaron las listas de referencias bibliográficas de los estudios incluidos con la finalidad de identificar cualquier referencia adicional relevante.

La selección de estudios priorizó revisiones sistemáticas; en caso de no identificar ninguna revisión, se eligieron fuentes primarias, como ensayos clínicos o estudios observacionales controlados. No se incluyeron estudios in vitro, en animales, estudios no controlados, no publicados en revistas académicas, ni presentados como resúmenes en congresos.

Los datos de los estudios incluidos fueron extraídos en una matriz de Excel incluyendo información sobre: autor, año de publicación, características de la población, e intervenciones. Los resultados sobre los desenlaces de eficacia y seguridad, fueron resumidos y presentados en tablas de perfiles de evidencia, según la metodología propuesta por GRADE (15,16).

d. Evaluación de calidad

La evaluación de calidad de las diferentes fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (17), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

Estudios observacionales controlados: se valoró la calidad de estudios no aleatorizados empleado la herramienta Newcastle-Ottawa Scale (18), la cual valora ocho elementos categorizados en tres dimensiones: selección, comparabilidad y resultados. Esta escala emplea un sistema de estrellas para permitir una evaluación semicuantitativa de la calidad del estudio. La calificación oscila entre cero y nueve estrellas.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se identificó cinco estudios (19–23) y cinco guías de práctica clínica (GPC) (24–28) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria, ni evaluaciones económicas realizadas en países de América Latina (**Figura 1**).

No se encontró evidencia en población pediátrica, por lo que se consideró como evidencia indirecta a estudios con población adulta. Los estudios primarios incluidos fueron desarrollados en Europa (Dinamarca, Reino Unido y Países Bajos) y África (Sudáfrica). El periodo de publicación comprendió los años 1975 a 2017, con cuatro de cinco estudios publicados entre 1975 y 1995 (20–23). Cuatro estudios emplearon un diseño de ensayo clínico aleatorizado crossover (19,21–23) y el estudio restante se trató de un diseño cuasi-experimental (20). El número de participantes enrolados varió entre 6 y 22, con una mediana de 12 participantes. El porcentaje de varones varió entre 11% y 67% en tres estudios (19,20,22). Los participantes presentaron patologías diversas, principalmente colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Un estudio fue desarrollado exclusivamente en pacientes con soporte nutricional o infusión de fluidos y electrolitos por vía parenteral (21). La intervención con loperamida incluyó dosis entre 8-16 mg/día, con una duración que varió entre 1 y 7 días. Los grupos de comparación fueron placebo (19,22,23), codeína (22) o no uso de antidiarreicos (20,21) (**Anexo 05**).

Las Guías de Práctica Clínica seleccionadas fueron desarrolladas por la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (24,26), Cleveland Clinic (25), la British Society of Gastroenterology (BSG) (27) y la American Gastroenterological Association (AGA) (28). El periodo de publicación abarcó entre los años 2003 y 2016.

b. Principales resultados

Reducción del débito del estoma

Todos los estudios reportaron una disminución del débito del estoma durante el periodo de tratamiento con loperamida, en comparación con placebo o no uso de antidiarreicos. Comparado con placebo, el estudio de Kristensen & Qvist (19) observó una reducción de 16.5% ($p<0.02$), el estudio de Tytgat (23) reportó una disminución desde un volumen inicial de 660 gr. hasta un volumen final de 500 gr. ($p<0.001$) y el estudio de King (22) reportó una disminución desde 633 $\pm$ 253 gr. hasta 464 $\pm$ 116 gr. ($p<0.02$). Comparado con el no uso de antidiarreicos, el estudio de Stevens (20) reportó una reducción del 45% ($p<0.0001$), mientras que el estudio de Rodrigues (21) observó una reducción desde un volumen inicial de 923 $\pm$ 213 gr. hasta un volumen final de 847 $\pm$ 167 gr. Un estudio (22) no reportó diferencias estadísticamente significativas entre codeína y loperamida (524 $\pm$ 200 gr. vs. 464 $\pm$ 116 gr, respectivamente).

Eventos adversos

Tres estudios reportaron ningún evento adverso durante el periodo de terapia con loperamida. Un estudio reportó vómitos al cuarto día de administración de loperamida en un paciente (22), mientras que un estudio reportó dolor durante la apertura de la ileostomía por incremento de la consistencia de las heces en un paciente (23).

Sobrecrecimiento bacteriano

Ningún estudio incluido reportó información sobre este desenlace.

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

La GPC de ESPEN del año 2009 (26) sobre nutrición parenteral indica el uso en primera línea de clorhidrato de loperamida en pacientes con intestino corto durante la fase aguda de manejo, para reducir la motilidad y pérdidas intestinales. En el caso no ser efectivo, se incluye codeína fosfato o tintura de opio. En un documento de posición de ESPEN del año 2016 (24) sobre el manejo de falla intestinal aguda, se incluye el uso de loperamida y codeína fosfato sin una preferencia específica, se agrega el uso de anticolinérgicos y se elimina la recomendación sobre el uso de tintura de opio.

La GPC de Cleveland Clinic (25) incluye dentro de la terapia farmacológica para el síndrome de intestino corto a antidiarreicos (ej. clorhidrato de loperamida, difenoxilato y atropina, codeína, paregórico, y tintura de opio) y agentes antisecretores (ej. bloqueadores de histamina 2, inhibidores de la bomba de protones, ocreótida y clonidina). Los secuestradores de ácidos biliares como colestiramina son usualmente indicados solo para resección ileal distal limitada.

La GPC sobre manejo de pacientes con intestino corto de la BSC (27), indica el tratamiento de la diarrea con 2 a 8 mg de loperamida administrados media hora antes de las comidas y ocasionalmente fosfato de codeína (30 a 60 mg media hora antes de las comidas). El uso de colestiramina puede emplearse en situaciones de resección extensa de íleon terminal. Sobre los fármacos antisecretores gástricos, establece que aunque pueden reducir la diarrea poco después de la cirugía, posiblemente no sean eficaces a largo plazo.

En un documento de posición de la AMA (28) para el manejo de síndrome de intestino corto y trasplante intestinal, se indica el manejo de pérdidas de fluidos durante los primeros seis meses post-enterectomia con agentes antimotilidad como clorhidrato de loperamida o difenoxilato, y en caso de no ser efectivo, emplear sulfato de codeína o tintura de opio, y raramente puede requerirse el uso de ocreótida.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria.

Evaluaciones económicas

No se encontraron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú u otro país de América Latina.

c. Evaluación de calidad

Todos los ensayos clínicos incluidos tuvieron alto riesgo de sesgo en alguna de las dimensiones evaluadas. Tres estudios (21–23) tuvieron un riesgo de sesgo poco claro en relación al ocultamiento de la asignación aleatoria, debido a información reportada insuficiente. Un estudio (21) tuvo alto riesgo de sesgo de realización y detección, debido a tratarse de un ensayo clínico de etiqueta abierta. Un estudio (19) tuvo alto riesgo de sesgo de desgaste por no haber cumplido con el tamaño muestral requerido. Tres estudios (21–23) tuvieron riesgo poco claro de sesgo de notificación al no contar con un protocolo disponible que permita evaluar su cumplimiento. Todos los estudios tuvieron alto riesgo de otros tipos de sesgo por diversas razones incluyendo el financiamiento del estudio, la ausencia de un cálculo de tamaño de muestra, y el uso de procedimientos que podrían afectar la precisión de las estimaciones **(Anexo 07a)**.

El único estudio no aleatorizado fue desarrollado por Stevens (20) y evaluado mediante la escala Newcastle-Ottawa, obteniendo un puntaje de cinco estrellas de un máximo posible de nueve estrellas. Dicha calificación se basó en las características de la población del estudio que limitan su representatividad y el periodo corto de seguimiento **(Anexo 07b)**.

V. CONCLUSIONES

- No se encontró evidencia sobre la eficacia y seguridad de loperamida en pacientes pediátricos con falla intestinal por síndrome de intestino corto.
- La evidencia procedente de cinco estudios en adultos muestra que loperamida redujo significativamente el débito del estoma cuando se comparó con placebo o el no uso de antidiarreicos. Sin embargo, no se hallaron diferencias cuando se empleó como referencia un comparador activo como codeína.
- Los eventos adversos asociados a loperamida fueron leves y relativamente poco frecuentes, con tres estudios que reportaron ningún evento adverso durante el periodo de observación.
- No se encontró evidencia que evalúe el sobrecrecimiento bacteriano.
- Los estudios incluidos tuvieron alto riesgo de sesgo e importantes limitaciones metodológicas, destacando un seguimiento corto (entre 1 y 7 días), y un reducido número de participantes (entre 6 y 22). El nivel de confianza de la evidencia fue considerado muy bajo.
- Las cinco GPC incluidas en el presente informe coinciden en recomendar el uso de loperamida, al igual que otros medicamentos antidiarreicos, para reducir la motilidad y pérdidas intestinales en pacientes con falla intestinal por síndrome de intestino corto.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. CB supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Merritt RJ, Cohran V, Raphael BP, Sentongo T, Volpert D, Warner BW, et al. Intestinal Rehabilitation Programs in the Management of Pediatric Intestinal Failure and Short Bowel Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(5):588-96.

2. Mezoff EA, Minneci PC, Dienhart MC. Intestinal Failure: A Description of the Problem and Recent Therapeutic Advances. Clin Perinatol. 2020;47(2):323-40.

3. Mezoff EA, Cole CR, Cohran VC. Etiology and Medical Management of Pediatric Intestinal Failure. Gastroenterol Clin North Am. 2019;48(4):483-98.

4. Goulet O, Abi Nader E, Pigneur B, Lambe C. Short Bowel Syndrome as the Leading Cause of Intestinal Failure in Early Life: Some Insights into the Management. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019;22(4):303-29.

5. Bechtold ML, McClave SA, Palmer LB, Nguyen DL, Urben LM, Martindale RG, et al. The pharmacologic treatment of short bowel syndrome: new tricks and novel agents. Curr Gastroenterol Rep. 2014;16(7):392.

6. Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, Invernizzi P, Braga M, Vecchi M. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. marzo de 2020;52(3):253-61.

7. Kumpf VJ. Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(1 Suppl):38S-44S.

8. Wall EA. An overview of short bowel syndrome management: adherence, adaptation, and practical recommendations. J Acad Nutr Diet. 2013;113(9):1200-8.

9. Baker DE. Loperamide: a pharmacological review. Rev Gastroenterol Disord. 2007;7 Suppl 3:S11-18.

10. Regnard C, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Loperamide. J Pain Symptom Manage. 2011;42(2):319-23.

11. Chandra R, Kesavan A. Current treatment paradigms in pediatric short bowel syndrome. Clin J Gastroenterol. 2018;11(2):103-12.

12. Perú. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. DIGEMID; [citado 30 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx

13. Perú. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. DIGEMID; [citado 30 de agosto de 2021]. Disponible en: http://opm.digemid.minsa.gob.pe

14. Lunny C, Salzwedel DM, Liu T, Ramasubbu C, Gerrish S, Puil L, et al. Validation of five search filters for retrieval of clinical practice guidelines produced low precision. J Clin Epidemiol. 2020;117:109-16.

15. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol. 2013;66(2):158-72.

16. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. J Clin Epidemiol. 2013;66(2):173-83.

17. 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. 2011;343:d5928.

18. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses [Internet]. [citado 21 de agosto de 2021]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm

19. Kristensen K, Qvist N. The Acute Effect of Loperamide on Ileostomy Output: a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017;121(6):493-498.

20. Stevens PJ, Dunbar F, Briscoe P. Potential of Loperamide Oxide in the Reduction of Ileostomy and Colostomy Output. Clin Drug Investig. 1995;10(3):158-64.

21. Rodrigues CA, Lennard-Jones JE, Thompson DG, Farthing MJ. The effects of octreotide, soy polysaccharide, codeine and loperamide on nutrient, fluid and electrolyte absorption in the short-bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 1989;3(2):159-69.

22. King RF, Norton T, Hill GL. A double-blind crossover study of the effect of loperamide hydrochloride and codeine phosphate on ileostomy output. Aust N Z J Surg. 1982;52(2):121-4.

23. Tytgat G, Huibregtse K. Loperamide and ileostomy output--placebo-controled double-blind crossover study. Br Med J. 1975;2(5972):667.

24. Klek S, Forbes A, Gabe S, Holst M, Wanten G, Irtun Ø, et al. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. Clin Nutr Edinb Scotl. 2016;35(6):1209-18.

25. Shatnawei A, Parekh NR, Rhoda KM, Speerhas R, Stafford J, Dasari V, et al. Intestinal failure management at the Cleveland Clinic. Arch Surg Chic Ill 1960. 2010;145(6):521-7.

26. Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. Clin Nutr Edinb Scotl. 2009;28(4):415-27.

27. Nightingale J, Woodward JM, Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. Gut. 2006;55 Suppl 4:iv1-12.

28. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology. 2003;124(4):1105-10.

29. Hollanda Martins Da Rocha M, Lee ADW, Marin MLDM, Faintuch S, Mishaly A, Faintuch J. Treating short bowel syndrome with pharmacotherapy. Expert Opin Pharmacother. 2020;21(6):709-20.

30. Giraldo Villa A, Martínez Volkmar MI, Valencia Quintero AF, Montoya Delgado DC, Henao Roldan C, Ruiz Navas P, et al. Falla intestinal en el paciente pediátrico: experiencia y manejo por un grupo multidisciplinario. Nutr Hosp. 2015;32(6):2650-7.

31. Mackowski A, Chen H-K, Levitt M. Successful management of chronic high-output ileostomy with high dose loperamide. BMJ Case Rep. 2015;2015.

32. NCT02266849. Loperamide vs. Placebo's Effect on Ileostomy Output: a Clinical Randomized Blinded Cross-over Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02266849 [Internet]. 2014 [citado 29 de agosto de 2021]; Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02266849?term=NCT02266849&draw=2&rank=1

33. Remington M, Malagelada J, Zinsmeister A, Fleming C. Abnormalities in gastrointestinal motor activity in patients with short bowels: effect of a synthetic opiate. Gastroenterology. 1983;85(3):629-636.

34. Remington M, Fleming CR, Malagelada JR. Inhibition of postprandial pancreatic and biliary secretion by loperamide in patients with short bowel syndrome. Gut. febrero de 1982;23(2):98-101.

35. Tytgat G, Huibregtse K, Dagevos J, van den Ende A. Effect of loperamide on fecal output and composition in well-established ileostomy and ileorectal anastomosis. Am J Dig Dis. 1977;22(8):669-676.

36. Tytgat G, Huibregtse K, Meuwissen S. Loperamide in chronic diarrhea and after ileostomy: a placebo-controlled double-blind cross-over study. Arch Chir Neerl. 1976;28(1):13-20.

37. Palmer KR, Corbett CL, Holdsworth CD. Double-blind cross-over study comparing loperamide, codeine and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhea. Gastroenterology. 1980;79(6):1272-5.

X. ANEXOS

ANEXO 01

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (PubMed)

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	Short Bowel Syndrome [mh]	3083
#2	Short Bowel Syndrome [tiab]	3499
#3	intestinal failure [tiab]	2099
#4	Enterostomy [mh]	19012
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	24496
#6	Loperamide [mh]	1223
#7	Loperamide	2137
#8	Antidiarrheals [Pharmacological Action]	9591
#9	#6 OR #7 OR #8	10385
#10	#5 AND #9 AND (1900/1/1:2021/8/29[pdat])	75

Fecha de búsqueda: 29 de agosto de 2021

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Short Bowel Syndrome] explode all trees	114
#2	(Short Bowel Syndrome):ti,ab,kw	654
#3	(intestinal failure):ti,ab,kw	1011
#4	MeSH descriptor: [Enterostomy] explode all trees	452
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2018
#6	MeSH descriptor: [Loperamide] explode all trees	193
#7	Loperamide	593
#8	#6 OR #7	593
#9	#5 AND #8 with Cochrane Library publication date Between Jan 1900 and Aug 2021	22

Fecha de búsqueda: 29 de agosto de 2021

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	intestinal failure OR short bowel syndrome [Palabras] and loperamide [Palabras]	0

Fecha de búsqueda: 29 de agosto de 2021

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Búsqueda en organismos elaboradores y/o recopiladores de GPC

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Intestinal failure	0	0	
	Short Bowel Syndrome	0	0	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Intestinal failure	0	0	
	Short Bowel Syndrome	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Falla intestinal	0	0	
	Síndrome de intestino corto	0	0	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Falla intestinal	0	0	
	Síndrome de intestino corto	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Falla intestinal	0	0	
	Síndrome de intestino corto	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Falla intestinal	2	0	Diferentes patologías (2)
	Síndrome de intestino corto	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Falla intestinal	0	0	
	Síndrome de intestino corto	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Falla intestinal	0	0	
	Síndrome de intestino corto	0	0	
American Society for Parenteral of Clinical Nutrition (ASPEN)	Intestinal failure	1	0	No incluye recomendaciones sobre uso de antidiarreicos
	Short Bowel Syndrome	0	0	
European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)	Intestinal failure	3	1	GPC en adultos
	Short Bowel Syndrome	0	0	
British Society of Gastroenterology	Filter by: Small Bowel and Nutrition	8	1	GPC en adultos (3), otras condiciones (4)

Búsqueda en Medline (PubMed)

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	Short Bowel Syndrome [mh]	3083
#2	Short Bowel Syndrome [tiab]	3499
#3	intestinal failure [tiab]	2099
#4	Enterostomy [mh]	19012
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	24496
#6	((((((((((("Guideline" [Publication Type]) OR "Practice Guideline" [Publication Type]) OR "Consensus"[Mesh]) OR ("Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])) OR (consensuses[ti] or consensus[ti])) OR "position statement"[ti]) OR "position statements"[ti]) OR "practice parameter"[ti]) OR "practice parameters"[ti]) OR "appropriate use criteria" [ti]) OR "appropriateness criteria" [ti]) OR (("guidance statement"[ti]) OR "guidance statements"[ti])) OR (guideline[ti] or guidelines[ti])	143003
#7	spanish [lang] OR english [lang]	28571328
#8	#5 AND #6 AND #7 AND (1900/1/1:2021/8/29[pdat])	114

Fecha de búsqueda: 29 de agosto de 2021

GPC SELECCIONADAS

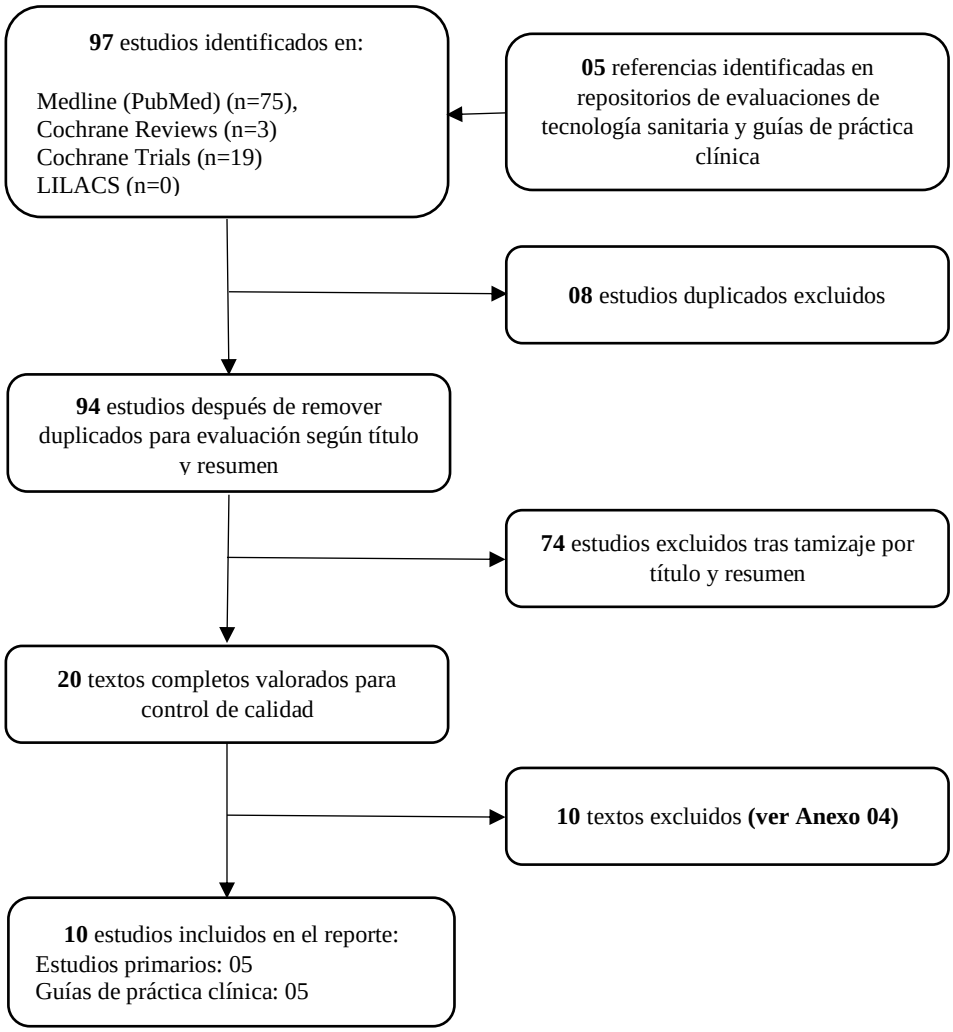
- Klek S, Forbes A, Gabe S, Holst M, Wanten G, Irtun Ø, et al. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. Clin Nutr. 2016;35(6):1209–18.
- Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. Clin Nutr. 2009;28(4):415–27.
- Nightingale J, Woodward JM, Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. Gut. 2006;55 Suppl 4:iv1-12.
- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology. 2003;124(4):1105–10.
- Shatnawei A, Parekh NR, Rhoda KM, Speerhas R, Stafford J, Dasari V, et al. Intestinal failure management at the Cleveland Clinic. Arch Surg. 2010;145(6):521–7.

ANEXO 03

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Loperamida	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Loperamida	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Loperamide Filter by product line, Health Technology Assessment	1	0	Diferente tecnología (1)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Loperamida	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Loperamida	1	0	Solicitud desestimada por falta de información
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Loperamide Filter: Technology appraisal guidance, published	0	0	

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS



ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Da Rocha *et al.* (29)	Revisión narrativa
2	Giraldo-Villa *et al.* (30)	Estudio no controlado
3	Mackowski *et al.* (31)	Reporte de caso
4	Kumpf *et al.* (7)	Revisión narrativa
5	NCT02266849 (32)	Ensayo clínico terminado por reclutamiento insuficiente
6	Remington *et al.* (33)	No disponible a texto completo
7	Remington *et al.* (34)	Evalúa el efecto de loperamida sobre la secreción pancreática y biliar
8	Tytgat *et al.* (35)	No disponible a texto completo
9	Tytgat *et al.* (36)	No disponible a texto completo
10	Palmer *et al.* (37)	Pacientes con diarrea crónica por causas diversas

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Características de los estudios y los participantes

N°	Autor, año	Lugar	Diseño	Número de participantes	Edad (años)	% varones	Patología	Tipo ostomía	Alimentación/ fluidos parenterales	Financiamiento/ conflicto de interés
1	Kristensen & Qvist, 2017 (19)	Dinamarca	Ensayo clínico aleatorizado, cross-over	12	Media: 64 (rango: 48–72)	67%	Colitis ulcerativa: 5 Cáncer: 4 Isquemia intestinal: 2 Enfermedad de Crohn: 1	**Ileostomía** Terminal: 10/12 (83%) Asa: 2/12 (17%)	Ninguno	Odense University Hospital / ninguno
2	Stevens, 1995 (20)	Sudáfrica	Cuasi-experimental	22	Media: 54.2 ± 2.3 (rango: 25-76)	44%	Colitis ulcerativa: 13 Enfermedad de Crohn: 4 Carcinoma: 3 Estenosis por radiación: 2 Fístulas por radiación: 1 Megacolon tóxico: 1 Poliposis colónica: 1	**Ileostomía:** 18/22 (82%) **Colostomía:** 4/22 (18%)	Ninguno	Janssen Research Foundation / NR
3	Rodrigues, 1989 (21)	Reino Unido	Ensayo clínico aleatorizado, cross-over	6	NR	NR	Enfermedad de Crohn: 3 Enteritis por radiación: 2 Colitis ulcerativa: 1	**Anastomosis** Yeyuno-rectal: 1/6 (17%) Yeyunostomía: 4/6 (67%) **Colostomía:** 1/6 (17%)	**Nutrición:** 4/6 (67%) **Fluidos y electrolitos:** 2/6 (33%)	North East Thames Regional Health Authority, Wellcome Trust, Sandoz Ltd (medicamentos)/NR
4	King, 1982 (22)	Reino Unido	Ensayo clínico aleatorizado, cross-over	10	37-74	11%	Colitis ulcerativa: 6 Enfermedad de Crohn: 4	NR	NR	NR/NR
5	Tytgat, 1975 (23)	Países bajos	Ensayo clínico aleatorizado, cross-over	20	25-73	NR	Colitis ulcerativa: 13 Enfermedad de Crohn: 4 Adenocarcinoma de colon: 1 Poliposis colónica: 2	**Ileostomía** 20/20 (100%)	NR	NR/NR

Características de las intervenciones

N°	Autor, año	Metodología	Loperamida	Control	Lavado
1	Kristensen & Qvist, 2017 (19)	Pacientes registraron el débito del estoma y el consumo de alimentos y bebidas por 48 horas, e ingirieron marcadores para la determinación del tiempo de tránsito gastrointestinal durante 24 horas	**Dosis:** 12 mg/día **Administración:** 2 capsulas de 2 mg, tres veces al día **Duración:** 3 días	Placebo	5-7 días
2	Stevens, 1995 (20)	La terapia antidiarreica se interrumpió entre los días 2 y 7, y entre los días 5 y 8 se administró una dieta con alto contenido de fibra. El efluente del estoma se recogió durante 24 horas el día 7. El día 8, los pacientes tomaron una dosis de 6 mg de óxido de loperamida.	**Dosis:** 6 mg/día **Administración:** 6 tabletas de 1 mg, 1 vez al día **Duración:** 1 día	No antidiarreicos (días 2-7) + dieta alta en fibra (días 5-8)	No
3	Rodrigues, 1989 (21)	Se omitió los antidiarreicos al menos 48 horas antes de la ingesta de loperamida. Se administró una comida de prueba. A continuación, se recogieron los resultados del estoma o las heces durante las siguientes 6 h, durante las cuales los pacientes no ingirieron alimentos ni líquidos por vía oral.	**Loperamida liquida** **Dosis:** 16 mg **Administración:** dos dosis de 8 mg (9 horas y 1 hora antes de la comida de prueba) **Duración:** 1 día	No antidiarreicos	2 días
4	King, 1982 (22)	Los sujetos fueron aleatorizados a los tratamientos activos loperamida o codeína, interrumpidos por un periodo de lavado donde recibieron placebo. Se les pidió que recolectaran diariamente el volumen de ostomías de 24 horas	**Dosis:** 12 mg/día **Administración:** 4 mg, tres veces al día **Duración**: 4 días	**Placebo** **Codeína** 180 mg/día (60 mg tres veces al día) x 4 días	4 días
5	Tytgat, 1975 (23)	Después de tres días sin fármacos, se asignaron al azar a la secuencia de loperamida/placebo o viceversa.	**Dosis:** 8mg/día **Administración:** 2 cápsulas de 2 mg, dos veces al día **Duración:** 7 días	Placebo	3 días

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

N°	Autor, año	Control	Loperamida	Reducción	Eventos adversos
1	Kristensen & Qvist, 2017 (19)	**Placebo** Mediana: 1385.5 gr (RIC: 651.5)	Mediana: 1147.5 gr (RIC: 714.5)	Mediana: 202.5 gr. (RIC: 451.5) Mediana: 16.5% **(p<0.02)**	No se reportaron eventos adversos durante la terapia con loperamida
2	Stevens, 1995 (20)	**No antidiarreicos** 928 ± 120 gr.	508 ± 69 gr.	-420 gr. 45% **(p<0.0001)**	No se reportaron eventos adversos durante la terapia con loperamida
3	Rodrigues, 1989 (21)	**No antidiarreicos** 923 ± 213 gr.	847 ± 167 gr.	NR	No se reportaron eventos adversos durante la terapia con loperamida
4	King, 1982 (22)	**Placebo** 633 ± 253 gr. **Codeína** 524 ± 200 gr.	464 ± 116 gr.	**p<0.02 (vs placebo)** n.s. (vs codeína)	Un paciente reportó vómitos el cuarto día de administración de loperamida
5	Tytgat, 1975 (23)	**Placebo** Mediana: 660 (rango: 100-2020)	Mediana: 500 (rango 80-2010)	**p<0.001**	Hubo pocas experiencias adversas y probablemente no estuvieron relacionadas con el fármaco, excepto en un paciente que se quejó de dolor durante la apertura de la ileostomía debido al aumento de la consistencia de las heces. Las pruebas de laboratorio extensas no mostraron resultados anormales.

ANEXO 07

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 7a. Evaluación de estudios aleatorizados según la herramienta de la colaboración Cochrane (18)

Kristensen & Qvist, 2017 (19)

Item	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	**Cita:** The study was conducted as a randomized, double-blinded, placebo controlled, crossover study Randomization was computer-generated 1:1 in blocks of 4.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	**Cita:** Sealed envelopes with randomization codes for each patient were stored together with the medication at the Department of Surgery, in case of adverse events demanding the allocation to be revealed. No envelopes needed to be opened in this trial, and no data collected in the study were analysed before all patients had completed the trial.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	**Cita:** Identical containers with coded medications were packed, sequentially numbered and consecutively dispensed to participants upon inclusion in the study.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Bajo riesgo	**Cita:** Both participants and investigators were blinded to the study until all patients had completed.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Alto riesgo	**Comentario:** No se cumplió con el tamaño muestral requerido para el estudio
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	**Comentario:** El protocolo del estudio estuvo disponible, y todos los desenlaces protocolizados fueron reportados
Otro tipo de sesgos	Alto riesgo	**Comentario:** Se les pidió a los propios participantes que colectaran el efluente del estoma. No fue posible obtener información precisa de la longitud de intestino remanente.

Rodrigues, 1989 (21)

Item	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	**Comentario:** Todos los participantes participaron como sus propios controles en un diseño cross-over. Las intervenciones fueron asignadas al azar.

Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Poco claro	**Comentario:** No hay suficiente información para juzgar
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	**Comentario:** estudio de etiqueta abierta
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Alto riesgo	**Comentario:** estudio de etiqueta abierta
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Poco claro	**Comentario:** protocolo del estudio no estuvo disponible
Otro tipo de sesgos	Alto riesgo	**Comentario:** No se calculó un tamaño de muestra. Un laboratorio farmacéutico proporcionó los medicamentos del estudio.

King, 1982 (22)

Item	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	**Comentario:** Todos los participantes participaron como sus propios controles en un diseño cross-over. Las intervenciones fueron asignadas al azar.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Poco claro	**Comentario:** No hay suficiente información para juzgar
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	**Comentario:** refiere tratarse de un estudio doble ciego
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Bajo riesgo	**Comentario:** refiere tratarse de un estudio doble ciego
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Poco claro	**Comentario:** protocolo del estudio no estuvo disponible
Otro tipo de sesgos	Alto riesgo	**Comentario:** No se calculó un tamaño de muestra. Se pidió a los propios participantes que colectaran el efluente del estoma. No se registraron los conflictos de interés, ni el financiamiento del estudio.

Tytgat, 1975 (23)

Item	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	**Cita:** After a three-day drug-free period, they were allocated at random
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Poco claro	**Comentario:** No hay suficiente información para juzgar
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	**Comentario:** refiere tratarse de un estudio doble ciego
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Bajo riesgo	**Comentario:** refiere tratarse de un estudio doble ciego
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	**Comentario:** no se registraron pérdidas de participantes
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Poco claro	**Comentario:** protocolo del estudio no estuvo disponible
Otro tipo de sesgos	Alto riesgo	**Comentario:** No se calculó un tamaño de muestra. No se registraron los conflictos de interés, ni el financiamiento del estudio.

Resumen de la evaluación de calidad de estudios aleatorizados según la herramienta de la colaboración Cochrane (18)

Autor	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompleto	Notificación selectiva de resultados	
Kristensen & Qvist, 2017 (19)	+	+	+	+	-	+	-
Rodrigues, 1989 (21)	+	¿?	-	-	+	¿?	-
King, 1982 (22)	+	¿?	+	+	+	¿?	-
Tytgat, 1975 (23)	+	¿?	+	+	+	¿?	-

+ bajo riesgo de sesgo; ¿? riesgo de sesgo poco claro; - alto riesgo de sesgo

ANEXO 7b. Evaluación de estudios no aleatorizados, según Newcastle-Ottawa (18)

Autor, año	**Representatividad de la cohorte expuesta**	**Selección de la cohorte no expuesta**	**Conocimiento de la exposición**	**Demostración que el desenlace de interés no estuvo presente al inicio del estudio**	**Comparabilidad de las cohortes en base al diseño o análisis**	**Evaluación del desenlace**	**Seguimiento suficientemente largo para que el desenlace ocurra**	**Idoneidad del seguimiento de las cohortes**	**Puntaje total (máximo 9 estrellas)**
Stevens, 1995 (20)	--- a	★ b	★ c	★ d	★ e	★	--- f	--- f	**5**

a Corresponde a una población de adultos con diferentes comorbilidades, lo cual lo convierte en no representativo de la población pediátrica con falla intestinal.
b La cohorte no expuesta se trató de los mismos sujetos evaluados en un periodo pre-exposición.
c Los datos sobre la exposición fueron obtenidos de registros confiables.
d Se trató de un estudio crosss-over. El desenlace estuvo presente desde el inicio del estudio
e Se trató de la misma población en un diseño antes-después.
f No hubo un adecuado tiempo de seguimiento (1 día) para la presencia de eventos adversos.
g El tiempo de seguimiento fue significativamente distinto entre el periodo pre y post-exposición.