



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



**“Estreñimiento asociado al uso de opioides en pacientes con Leucemia
Linfoide Aguda diagnosticados 2015-2020”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. JENNY CAROLINA MARTÍNEZ VILLACRÉS

TUTOR:

**DRA. GEORGINA VELASCO PEREZ
MEDICINA DE DOLOR**

CIUDAD DE MEXICO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“Estreñimiento asociado al uso de opioides en pacientes con Leucemia
Linfoide Aguda diagnosticados 2015-2020”**

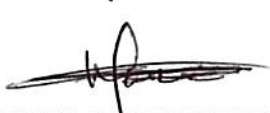


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA




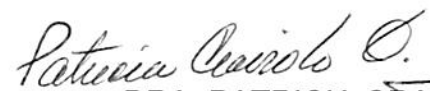
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. GEORGINA VELASCO PEREZ
TUTORA



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO

INDICE

1. Resumen	4-5
2. Antecedentes	6-11
2.1 Definición	
2.2 Epidemiología	
2.3 Cuadro clínico	
2.4 Diagnóstico	
2.5 Tratamiento	
3. Planteamiento del problema	12
4. Justificación	13
4.1 Objetivo general	
4.2 Objetivos específicos	
5. Materiales y métodos	14-15
5.1 Tabla de variables	
5.2 Tamaño de la muestra	
5.3 Análisis estadístico	
6. Cronograma de actividades.....	16
7. Resultados	17-21
8. Discusión	22
9. Conclusión	23
10. Bibliografía	24-26

Estreñimiento asociado al uso de opioides en pacientes con Leucemia Linfoide Aguda diagnosticados 2015-2020

Dra. Jenny Carolina Martínez Villacrés. Residente segundo año de pediatría
Dra. Georgina Velasco Pérez. Médico adscrito Medicina del dolor

RESUMEN

Introducción: Estudio que comprende 99 pacientes mexicanos de edad pediátrica con diagnóstico de Leucemia Linfoide Aguda a quienes se administró tratamiento con medicamentos opioides. Se analiza aspectos que pueden asociarse al desarrollo de estreñimiento durante la hospitalización y que posterior al tratamiento se evalúa respuesta adecuada al mismo.

Objetivo: Establecer relación entre uso de opioides y estreñimiento en pacientes con Leucemia Linfoide Aguda del Instituto Nacional de Pediatría.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo analítico con población pediátrica mexicana del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de base de Leucemia Linfoide Aguda con antecedente de administración de opioides durante el período de enero de 2015 a enero de 2020 y que hayan sido diagnosticados con estreñimiento.

Resultados: De los 99 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para el estudio. Se encontró 54.5% corresponde al género masculino (n=54) y 45.5% al género femenino (n=45). La edad más frecuente de presentación fue 59.6% en un rango de edad mayor a 10 años (n= 59) seguido de 25.25% en edades que oscilan entre los 6 y 10 años (n=25) y 15.15% de 1 a 5 años de edad (n=15). El peso intermedio y en niños más grandes se presenta mayor asociación de estreñimiento, encontrando 60.6% y en menor frecuencia para aquellos con peso menor a 20 Kg con 17.2% (n=17). El diagnóstico algológico más frecuente para aquellos pacientes con síndrome doloroso nociceptivo 54.5% (n=54), en segundo lugar, síndrome doloroso neuropático 27.3% (n=27), la analgesia paliativa ocupa en frecuencia el tercer lugar 15.2% (n=15) y en algunos se encontró con síndrome de abstinencia 3% (n=3). Los diagnósticos no quirúrgicos ocupan el 92.9% (n=92) y quirúrgicos menos frecuente 7.1% (n=7). El estreñimiento estuvo presente en el 33.3% de los pacientes (n= 33) frente a los que no lo presentaron 66.7% (n =66), diagnóstico realizado en su mayoría clínico vs al radiológico 84.8% y 15.2% respectivamente (n=28 y 5), esto secundario a administración de opioides de acuerdo a su potencia, se observa mayor frecuencia y asociación con aquellos clasificados como potentes que corresponde al 78.8% (n=26) siendo los más empleados fentanyl, morfina, buprenorfina y oxicodona, mientras que para opioides débiles como tramadol se desarrolla en 21.2% de los 33 pacientes que corresponde a 7 de ellos. El tratamiento otorgado para aquellos que desarrollan estreñimiento, en el 84.8% de los casos a base de lactulosa (n=28), 12.1% recibieron polietilenglicol (n=4) y 3% que corresponde a 1 de ellos recibió medidas higiénico-

dietéticas. Todos ellos con adecuada adherencia al tratamiento establecido que corresponde a 93.9% (n=31) frente a 6.1%, 2 de ellos en el que no hubo adecuada adherencia al mismo por no administración del medicamento en mención.

Conclusión: Posterior a la realización del presente estudio podemos decir que el género de presentación de estreñimiento en éste grupo poblacional es más frecuente encontrarlo en pacientes del género masculino con edades de presentación mayores a los 10 años con peso que oscila entre los 21 a 50 Kg con antecedente de administración de opioides clasificados como potentes de acuerdo a su patología de base y diagnóstico algológico asociado en mayor frecuencia nociceptivo. Todos recibieron tratamiento y su respuesta al mismo se considera satisfactoria con 31 de ellos en los que se logra regulación de patrón evacuatorio.

ANTECEDENTES

Definición

El dolor se considera un problema universal pero no inevitable. En el caso del cáncer, en el momento del diagnóstico, se calcula que entre el 30 y el 50% de los pacientes presenta dolor, porcentaje que se eleva hasta el 70 y el 90 por ciento de los casos en las fases avanzadas de la enfermedad, en función de las localizaciones metastásicas. Para muchos pacientes con dolor oncológico, los opioides son la mejor opción terapéutica capaz de propiciarles alivio analgésico, siendo el principal efecto secundario de éstos el estreñimiento.

Actualmente se considera que el estreñimiento es un concepto clínico que no se circunscribe exclusivamente a la frecuencia de las deposiciones, sino que engloba también las características de las mismas (tamaño y dureza) y diferentes manifestaciones asociadas a la defecación (dolor, malestar, posturas de evitación y pérdidas fecales).

El término de cronicidad implica el completo establecimiento de los mecanismos fisiopatológicos que perpetúan el trastorno y se reserva para definir aquel estreñimiento que se prolonga durante al menos 8 semanas y cumple dos o más de los siguientes criterios:

- Menos de 3 deposiciones a la semana.
- Más de un episodio de incontinencia fecal.
- Heces voluminosas en recto o palpables en el abdomen.
- Heces voluminosas que obstruyen el inodoro.
- Posturas retentivas y comportamientos de evitación de la defecación.
- Defecación dolorosa.

Epidemiología

Una revisión sistemática estimó la prevalencia mundial de constipación en pacientes pediátricos de un 0.7 a 29.6% (con una media del 12%), y también encontraron una predominancia discreta del sexo femenino, con una relación de 1.2:1. En el primer año de vida, su prevalencia es de un 2.9% y en el segundo año de vida es de un 10.1% [6]

Es un problema frecuente en la edad pediátrica. Su prevalencia estimada varía entre el 0,3% y el 8% de la población infantil. De toda la población reportada con estreñimiento el 90-95% se considera de etiología funcional y el 5% restante se asocia a otras causas como a medicamentos que es la que nos interesa en éste caso y en mayor proporción a los opioides tales como fentanyl, morfina, oxicodona, meperidina y nalbufina entre otros [2]

Los opioides son una clase de analgésicos potentes, y su uso ha aumentado notablemente en los últimos años. Aunque los opioides son analgésicos potentes, no son una panacea para todos tipos de dolor, y deben usarse adecuadamente en

pacientes con dolor seleccionado y supervisado como parte de un estudio integral, enfoque multimodal y multidisciplinario al tratamiento. Más importante aún, los opioides están asociados con una variedad de efectos secundarios tales como: sedación, letargo y prurito, a pesar del riesgo considerable de adicción. Los opioides también pueden intervenir en la función sensorio motora del aparato digestivo, a través de la acción de agonistas opioides exógenos, en el sistema nervioso entérico. Tal efecto adverso afecta la escala de dosis límite y puede requerir un cambio en opioides o incluso en el cese de la terapia empleada. El término de disfunción intestinal inducida por opioides (OIBD) abarca un espectro de síntomas que incluyen náuseas, vómitos, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico y estreñimiento. El estreñimiento inducido por opioides (OIC) es el más común que ocurre en 51-87% de pacientes que reciben opioides en patologías como el cáncer y entre 41–57% de los pacientes que reciben opioides por dolor crónico en el que no se incluyen patologías como cáncer. El estreñimiento se asocia con trabajo reducido productividad, disminución de la calidad de vida y un aumento utilización de la asistencia sanitaria, además es a menudo poco reconocido y es probable que sea más problemático en los más jóvenes. La clasificación utilizada Roma ha tratado de sistematizar la definición de estreñimiento inducido por opioides basándose en anteriores propuestas.

Fisiopatología

Receptores opioides en el tracto gastrointestinal

Los receptores opioides y sus ligandos relacionados, ejercen una profunda influencia en la fisiología gastrointestinal. Los receptores opioides, son receptores acoplados a proteínas G ampliamente distribuidos en todo el tracto gastrointestinal, con una distribución relativa variando según la región y la capa del intestino. La mayoría de los datos se derivan de estudios de animales que demuestran que las densidades más altas de delta y kappa los receptores se encuentran en el estómago y colon proximal. Mientras que en los humanos la distribución de los diferentes receptores y subclases de opioides han sido menos investigados a fondo, se piensa que los receptores a través de análisis inmunohistoquímica han demostrado que los receptores están ubicados en la membrana celular de la submucosa y neuronas mientéricas y se han detectado en células mononucleares de la lámina propia, pero no en las células epiteliales. Diversos endógenos (p. Ej., Enkefalinas, endorfinas y dinorfinas) y ligandos exógenos (por ejemplo, opioides) puede unirse a los receptores de opioides, lo que lleva a su internalización, acoplamiento a proteínas inhibitoras GI / GO que activan o inhiben mensajeros. Específicamente agonistas opioides que se unen a la proteína G acoplada de los receptores cierran el canal de Ca activado por canales de voltaje en las terminales nerviosas presinápticas, reduciendo así el AMP cíclico y algunos neurotransmisores. Se abren los canales de K, lo que resulta en hiperpolarización neuronal e inhibición de las neuronas postsinápticas. En conjunto, los receptores opioides afectan la función GI de manera multifacética a través de la disminución de la excitabilidad neuronal.

Efectos de los opioides sobre la motilidad gastrointestinal

La motilidad gastrointestinal depende de un equilibrio entre neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, neuromoduladores liberados principalmente por neuronas mientéricas que resultan en contracción y relajación del músculo liso respectivamente. Las neuronas motoras excitadoras liberan acetilcolina y taquiquininas (por ejemplo, sustancia P), que evocan la contracción longitudinal del músculo liso. Esto es en contraste con las neuronas motoras inhibitorias, que inducen Relajación del músculo liso a través del óxido nítrico y vasoactivo polipéptido intestinal. Los opioides inhiben la liberación de los neurotransmisores, lo que resulta en anormal coordinación de la motilidad reflejada por un aumento en tono muscular y una disminución de la propulsión normal actividad. Los estudios in vivo en humanos han demostrado que los opioides ejercen efectos en todo el tracto gastrointestinal incluyendo dismotilidad en el esófago y la vesícula biliar, aumento del tono gástrico, así como retraso de vaciado gástrico, tránsito oro-cecal y colónico.

Efectos de los opioides sobre el secreto gastrointestinal función

El tracto gastrointestinal secreta aproximadamente 9-10 litros de líquido por día (aproximadamente 2 litros de saliva, 2.5 litros de jugo gástrico, 1–1.5 litros de bilis, 2 litros de jugo pancreático y 1,5–2 litros de secreción entérica).

Los opioides ejercen una profunda influencia en la secreción y función de absorción del tracto gastrointestinal a través de un número de mecanismos. Por ejemplo, los opioides se unen a los receptores en las neuronas secretomotoras en la submucosa de la Tracto gastrointestinal y suprimen la acetilcolina, hay liberación de péptido intestinal, lo que resulta en una disminución en cloruro y secreción de agua en la luz intestinal.

Además de la disfunción secretora, los opioides pueden aumentar la absorción de agua principalmente a través de la estasis prolongada del contenido intestinal debido a la inhibición de la motilidad del intestino. En el colon, una disminución del volumen fecal tiene un efecto negativo en la motilidad, que resulta en propulsión, contracciones, ya que los reflejos intrínsecos dependen de la activación del mecanorreceptor. Estos efectos pueden explicar por qué los pacientes en terapia con opioides generalmente se quejan de heces más duras, más secas y dificultades de esfuerzo.

Efecto de los opioides en los esfínteres gastrointestinales

En el tracto gastrointestinal hay anatómicamente al menos seis esfínteres caracterizados funcionalmente, es decir: esfínteres esofágicos superiores e inferiores, píloro, esfínter de Oddi, la válvula ileocecal y el esfínter anal. Aunque la función de cada uno de estos esfínteres puede ser modulado por opioides. La disfunción anorrectal inducida por opioides es caracterizada por una mayor

contracción del esfínter anal interno que, a su vez, produce esfuerzo, hemorroides y/o una sensación de evacuación incompleta. En conjunto, esto puede conducir a problemas graves con defecación y, en el peor de los casos, perforación colónica puede ocurrir. Por ejemplo, la loperamida se ha demostrado que aumenta el tono del esfínter anal interno y un tercio de los pacientes tratados con opioides refieren una sensación de bloqueo anal a pesar del tratamiento con laxante.

Evaluación clínica

Para la mayoría de los pacientes en tratamiento con opioides que presentan "Estreñimiento", es probable que haya múltiples factores fundamentales que contribuyen al problema y puede no ser fácil, en la evaluación inicial, determinar qué contribución, tiene el opioide en el síntoma actual.

Como principio básico, el evaluador debe tomar una evaluación integral historia con un enfoque particular en el intestino basal: hábito y cualquier cambio que pueda haber ocurrido posteriormente a la introducción de un opioide. Una historia clínica detallada de los medicamentos es obligatorio para identificar cual podría estar contribuyendo al problema. Donde sea posible, el diagnóstico de OIC debe hacerse de acuerdo a los criterios de Roma [6] y en este sentido, los pacientes necesitan ser interrogados sobre la frecuencia intestinal, la consistencia de las heces y síntomas sugestivos de desorden defecación, como esfuerzo en las heces, sensación de incompleta evacuación e incontinencia fecal. Una importante consideración con respecto a la incontinencia fecal es diarrea por exceso de flujo debido a impactación fecal inducida por opioides. Además de los síntomas físicos, abordar aspectos psicológicos, como el subyacente de un paciente Las ideas y la apreciación de sus síntomas también son beneficiosas. Síntomas adicionales como hinchazón, abdominales. Dolor anal, náuseas y vómitos sugestivos de OIBD también. deben abordarse. Causas del estreñimiento secundario debe buscarse en el historial médico pasado.

Un examen rectal digital se sugiere en todos los pacientes que consultan por OIC a excluir malignidad anorrectal, impactación fecal y patologías anales menores (por ejemplo, fisura anal) que potencialmente puede agravar los síntomas. Dada la prevalencia de OIC, recomendamos que todos los pacientes que inicien opioides, y aquellos que se mantienen con opioides, debe tener una revisión sistemática periódica de sus función intestinal. Sin embargo, quedan varios factores que actúan como barreras para el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

- Estreñimiento funcional

- Cambios en la alimentación del paciente
- Alteraciones anatómicas
- Cambios en la rutina evacuatoria
- Alergia a la proteína de la leche de vaca
- Antecedentes familiares

Tratamiento

La finalidad del manejo consiste en lograr evacuaciones de frecuencia y consistencia normales (basado en la escala de Bristol, y en la frecuencia de evacuaciones ya antes mencionadas). Además el tratamiento farmacológico, se deberá recomendar una dieta rica en frutas y fibra, una ingesta importante de agua, y un incremento en la actividad física; la evidencia es controversial, sin embargo, es importante promover estos hábitos en niños con estreñimiento. Igualmente, en niños que ya van al baño se recomienda que se sienten en el inodoro después de la comida hasta 5 minutos, y con el apoyo de un banquito para promover el pujo [6].

Medidas generales

Se puede considerar el tratamiento profiláctico de estreñimiento con laxantes. Sin embargo, la mayoría de las veces los laxantes no se prescriben conjuntamente; por ejemplo, un estudio en Noruega encontró que solo el 30% de los pacientes con cáncer que reciben los opioides tenían una con-prescripción laxante. Claramente, el médico que prescribe un opioide debe comentar, advertir a su paciente sobre el efecto secundario.[3]

En general se inicia con medidas que incluyen educación del paciente, examen del estilo de vida (ingesta de líquidos y actividad) y, cuando sea posible, identificar y modificación de medicamentos concurrentes (como suplementos de hierro, bloqueadores de los canales de calcio, anticolinérgicos agentes, 5-hidroxitriptamina (5-HT) receptor antagonistas o diuréticos) que pueden exacerbar la OIC. En algunos casos, cambiar el opioide o cambiar la ruta de La administración puede ser útil. Por ejemplo, tapentadol, un agonista de opioides mixtos e inhibidor de la recaptación de noradrenalina, se asocia con menos estreñimiento que la oxicodona. Además, la incidencia de OIC puede ser numéricamente menor con preparaciones transcutáneas de fentanilo en comparación a dosis equipotentes de morfina oral [5].

El manejo farmacológico se puede dividir en dos etapas: la etapa de desimpactación, y la de mantenimiento. La primera se puede realizar en casa por parte de los familiares. El polietilenglicol 3350 (PEG 3350) se inicia a una dosis de 1-1.5 g/kg/día, sin embargo, la dosis es guiada por la dosis respuesta de la consistencia y la frecuencia de las heces. Esta etapa puede tener una duración de 2-3 días, dependiendo de cada paciente. El PEG 3350 es igualmente efectivo que

los enemas para la etapa de desimpactación, aunque se recomienda iniciar con la terapia oral [6].

Existen varios laxantes osmóticos orales para el tratamiento de mantenimiento como son el PEG 3350 (0.2-0.8 g/ kg/día), la lactulosa (1-2 g/ kg una o dos veces/día), y la leche de magnesia (2-5 años: 0.4-1.2 g/día; 6-11 años: 1.2-2.4 g/día; 12-18 años: 2.4-4.8 g/día). Como también los laxantes estimulantes como el bisacodilo (3-10 años: 5 mg/día; >10 años: 5-10 mg/día), senosidos (2-6 años: 2.5-5 mg 1-2 veces/día; 6-12 años: 7.5-10 mg/día; >12 años: 15-20 mg/día), y el picosulfato sódico (1 mes-4 años: 2.5-10 mg/día; 4-18 años: 2.5-20 mg/día); sin embargo, el PEG 3350 es el más efectivo. *(Es esencial primero resolver la impactación fecal para poder iniciar la etapa de mantenimiento)*.

Es importante tener en cuenta que las dosis sirven como guía, pero la dosificación será guiada por la dosis-respuesta de la consistencia y la frecuencia de las heces. A la fecha, la duración de la terapia de mantenimiento no ha sido bien establecida por la falta de estudios aleatorizados; sin embargo, es importante mencionar que no se debe suspender el tratamiento de forma inmediata una vez el paciente comienza a evacuar normal y es recomendado que se continúe por al menos 2 meses.

Laxantes

Laxantes estándar, como los agentes osmóticos (macrogol) y estimulantes (bisacodilo, picosulfato y senna) son buenas opciones de primera línea en OIC. Además, un estudio reciente reportó efectos secundarios del laxante como gases, hinchazón, plenitud y urgencia para defecación se ven en hasta el 75%. [4]

Antagonistas del receptor opioide mu

Los antagonistas de los receptores opioides pueden aliviar la efectos adversos de los opioides en las funciones gastrointestinales, pero sus los efectos analgésicos centrales también pueden ser antagonizados si cruzan la barrera hematoencefálica. El más fácilmente Un ejemplo bien conocido es la naloxona, comúnmente utilizada como agente de reversión intravenosa en el contexto de opioides sobredosificación Agentes que bloquean los receptores opioides en el tracto gastrointestinal, pero no ingrese al sistema nervioso central sistema (CNS), se espera que traten OIBD sin disminución de las acciones analgésicas centrales. Varios opioides antagonistas con acción local dentro del intestino o (fuera el CNS) antagonistas del receptor opioide de acción periférica (PAMORAs) están disponibles y otros están siendo desarrollados. Estos han demostrado ser seguros y eficaz en el tratamiento de la OIC [1].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estreñimiento en general es una patología muy estudiada en la población pediátrica y se conocen muchos datos importantes en cuanto al origen, etiología, fisiopatogenia, formas de presentación, diagnóstico y tratamiento específico para cada grupo de edad. Sin embargo, en la institución nace la iniciativa de estudiar aquellos pacientes con patologías más complejas y que requieren mayor atención como lo es la Leucemia Linfocítica Aguda, siendo la patología oncológica más frecuente en nuestro medio y aquellos pacientes que por cualquier causa o razón reciben dentro de su plan de tratamiento medicamentos como lo son los opioides, para manejo de dolor, teniendo en cuenta que uno de sus efectos secundarios más frecuente es el estreñimiento para lo que buscamos conocer con qué frecuencia se presenta y cómo de una u otra manera podemos acercarnos a éste problema en busca del mejor tratamiento para ésta población ya que en nuestro medio hay poca literatura específica en relación al estreñimiento por opioides.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué tan frecuente en nuestro medio es el estreñimiento por uso de opioides en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda?

JUSTIFICACIÓN

Con éste trabajo de investigación buscamos la frecuencia de presentación de estreñimiento por uso de opioides, considerando su uso de manera frecuente en el plan de manejo médico para el dolor en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda en el Instituto Nacional de Pediatría como una de las primeras causas de patología oncológica y con esto poder encontrar la mejor opción de tratamiento.

OBJETIVO GENERAL

Establecer relación entre uso de opioides y estreñimiento en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda del Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la frecuencia de estreñimiento por uso de opioides.
- Determinar cuántos pacientes que usan opioides desarrollan estreñimiento.

METODOLOGÍA

Se propone un estudio de tipo Retrospectivo analítico .

Criterios de inclusión: Los expedientes de los pacientes que cumplan con el criterio diagnóstico de estreñimiento inducido por opioides en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda comprendido en el período de enero de 2015 a enero de 2020 y que hayan sido diagnosticados con estreñimiento y utilizaron laxantes con uso concomitante de opioides.

Criterios de exclusión: Pacientes que tengan menos del 80% de los datos requeridos para el estudio.

Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación: Todos los niños diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda y que hayan recibido opioides durante el periodo enero de 2015 a Enero de 2020.

Se realizará un muestreo por conveniencia que abarca éste periodo y para el análisis estadístico en una primera fase se elaborará una base de datos en el programa Excel, la cual posteriormente será transportada a programa estadístico SPSS versión 21, a través del cual se realizará el análisis de la información. Los resultados del estudio se presentarán en tablas, cuadros y gráficos.

Consideraciones éticas: De acuerdo con la ley general de salud en materia de investigación en el artículo 17, por tratarse de una investigación que obtendrá los datos a partir de revisión de expedientes, se clasificó como una investigación sin riesgo. La confidencialidad de los pacientes se salvaguardó con la asignación alfanumérica que permitirá guardar la identidad. No se requirió el consentimiento informado de los pacientes.

TABLA DE VARIABLES

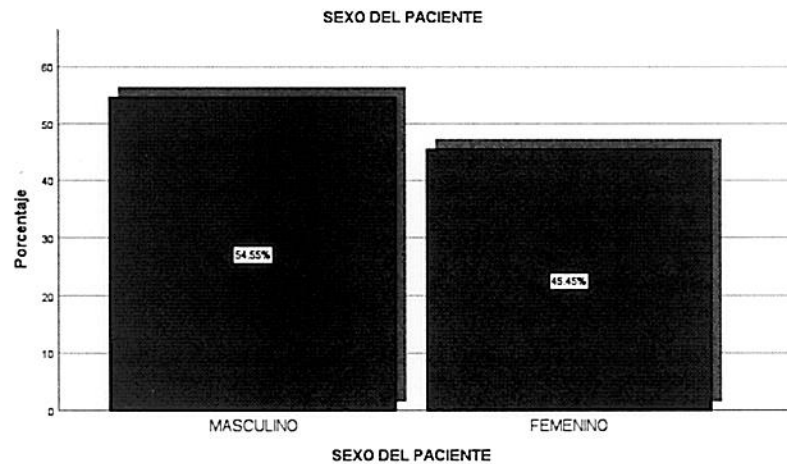
NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	MEDICION DE LA VARIABLE
Edad	Intervalo	Años (1-5=1, 6-10=2, >10=3)
Sexo	Nominal	1=Masculino 2=Femenino
Peso	Intervalo	Kg (10-20=1, 20-50=2, >50=3)
Superficie corporal	Intervalo	M2 (<1=1, >1=2)
Diagnóstico de internamiento	Nominal	Quirúrgico=1 No quirúrgico=2
Diagnóstico algológico	Nominal	Síndrome doloroso nociceptivo=1, analgesia paliativa=2, síndrome doloroso neuropático=3, síndrome de abstinencia=4.
Diagnóstico de estreñimiento	Nominal	1=Clínico 2=Radiológico
Número de días con estreñimiento	Nominal	0-1=1 2-3=2 >3= 3
Opioide recibido	Nominal	Débil=1(Tramadol) Potente =2 (Morfina, buprenorfina, fentanyl, oxycodona)
Tipo de tratamiento recibido	Nominal	Lactulosa=1, PEG=2, Dieta =3
Adherencia al tratamiento	Nominal	1=Si 2=No
Resultado del tratamiento	Nominal	1=Bueno 0=No

Cronograma de Actividades
Estreñimiento asociado al uso de opioides en pacientes con Leucemia Linfoide
Aguda Diagnosticada 2015-2020
2019-2020
INP

Actividades	Ag.	Se.	Oct	Nov	Dic	Ene	Fe b	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ag.	Se.	Oct	Nov
Búsqueda bibliográfica	■															
MARCO TEORICO	■	■														
Antecedentes	■	■														
Planteamiento del Problema	■	■														
Justificación, Objetivos (General y Específicos)			■	■												
Material y métodos			■	■												
Plan de análisis			■	■												
Entrega Protocolo de Investigación					■											
Recolección de la información					■	■	■	■								
Procesamiento de la información									■							
Análisis de la información										■						
Redacción de la Tesis											■	■	■	■	■	■
Presentación de tesis																■

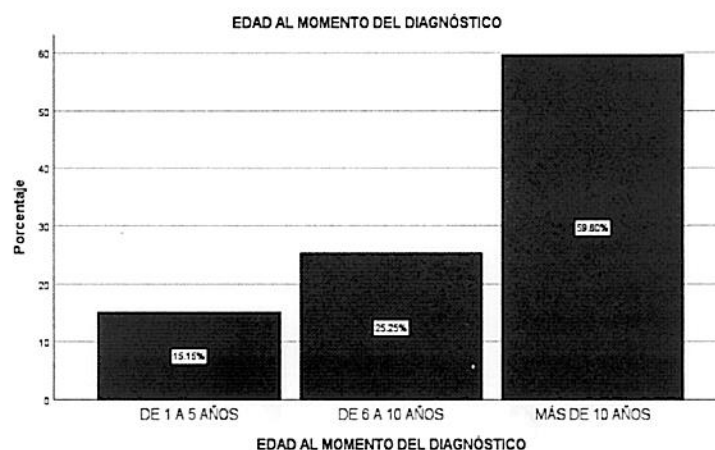
RESULTADOS

Se incluyeron 99 pacientes mexicanos de edad pediátrica que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para el estudio. Se encontró de esos pacientes el 54.5% corresponde al género masculino (n=54) y 45.5% al género femenino (n=45) (Gráfica 1).

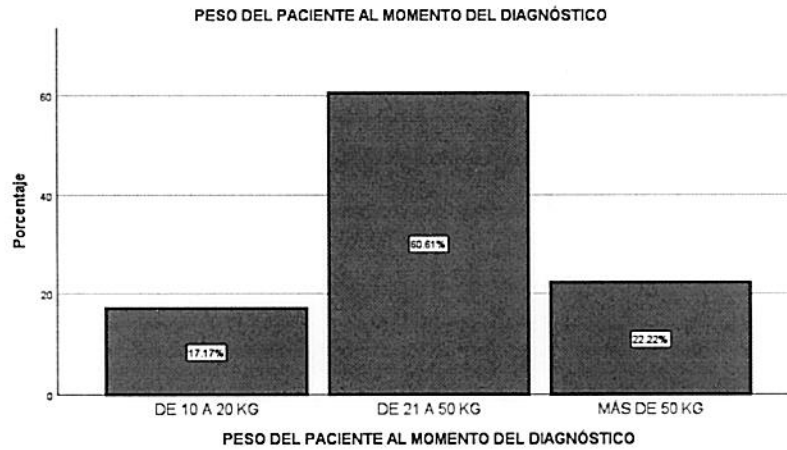


Gráfica 1

En cuanto a la edad de presentación al momento del diagnóstico se observa el 59.6% en un rango de edad mayor a 10 años (n= 59) seguido de 25.25% en edades que oscilan entre los 6 y 10 años (n=25) y finalmente de 15.15% para niños de 1 a 5 años de edad (n=15) Gráfica 2. A su vez destacamos que el peso intermedio y en niños más grandes se presenta mayor asociación de estreñimiento, encontrando 60.6% para niños con peso de 21 a 50 Kg (n=60) seguido de niños con peso mayor a 50 Kg el 22.2% (n=22) y en menor frecuencia para aquellos con peso menor a 20 Kg con 17.2% (n=17) Gráfica 3.

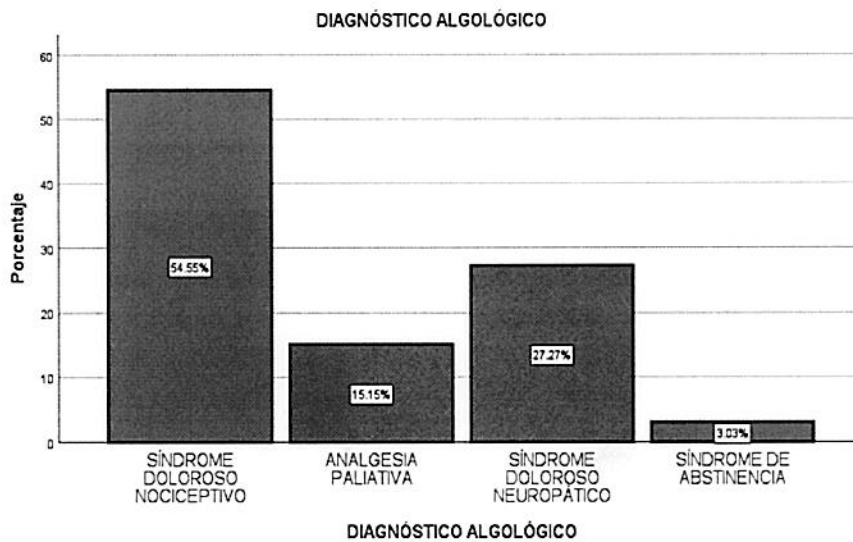


Gráfica 2

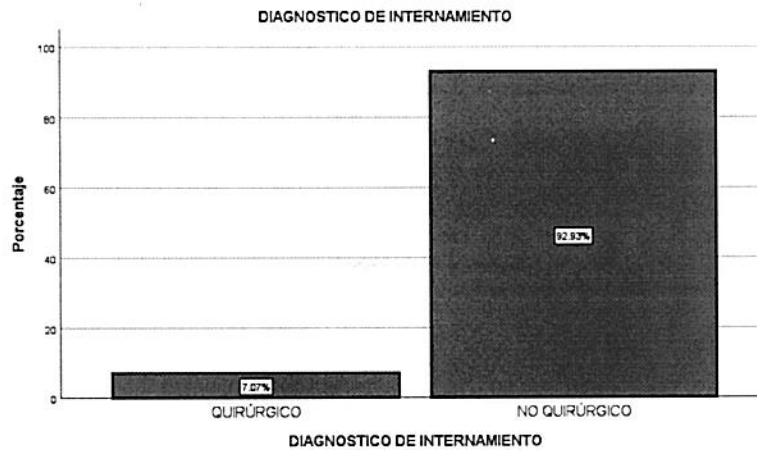


Gráfica 3

Por otro lado, fue indispensable conocer el diagnóstico algológico y el por qué se administraron opioides clasificados de acuerdo a su potencia; fue más frecuente para aquellos pacientes con síndrome doloroso nociceptivo 54.5% (n=54), en segundo lugar síndrome doloroso neuropático 27.3% (n=27), la analgesia paliativa ocupa en frecuencia el tercer lugar 15.2% (n=15) y en algunos se encontró con síndrome de abstinencia 3% (n=3) Gráfica 4. Dados los múltiples diagnósticos encontrados en los expedientes, decidimos agruparlos como aquellos que ingresaron por diagnósticos quirúrgicos y no quirúrgicos, el segundo más frecuente con 92.9% (n=92) y el primero y menos frecuente 7.1% (n=7) Gráfica 5.

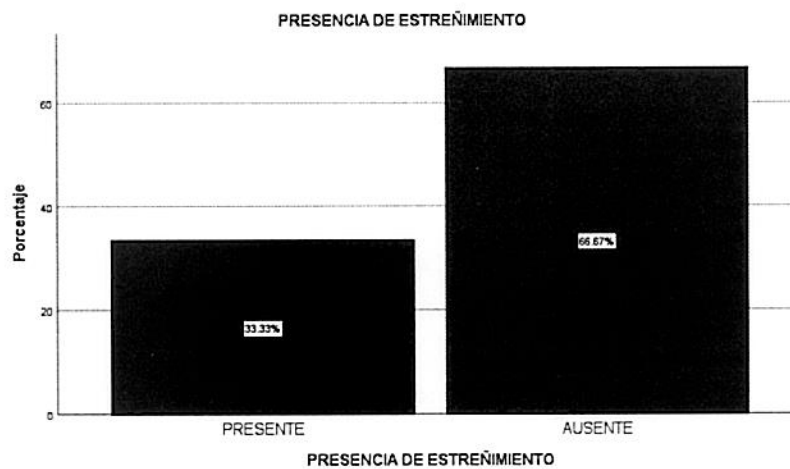


Gráfica 4

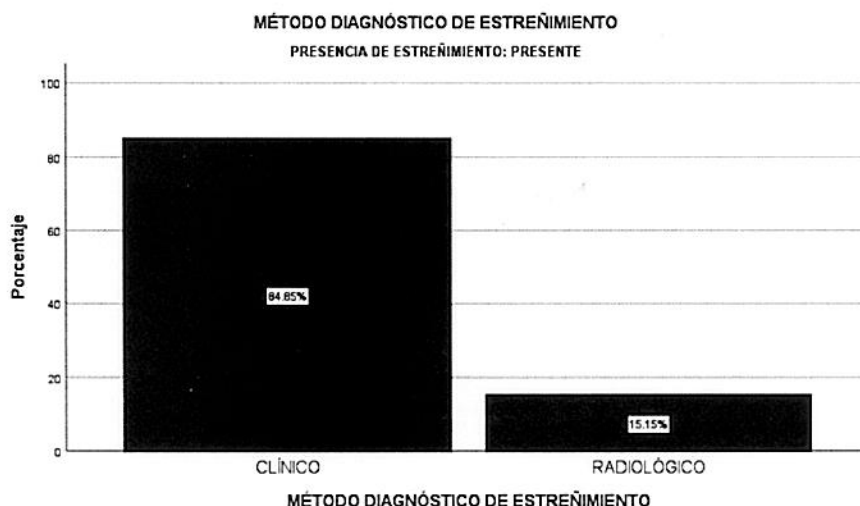


Gráfica 5

Ahora bien, dentro de los objetivos principales de éste estudio queríamos encontrar asociación frecuente o no de estreñimiento y llama la atención que solo estuvo presente en el 33.3% de los pacientes (n= 33) frente a los que no lo presentaron 66.7% (n =66) Gráfica 6. Para aquellos que sí lo presentaron (33 pacientes) el diagnóstico realizado fue en su mayoría clínico vs al radiológico 84.8% y 15.2% respectivamente (n=28 y 5) siendo éste último realizado en ellos por medio de radiografía de abdomen simple en una sola proyección anteroposterior (AP), gráfica 7.

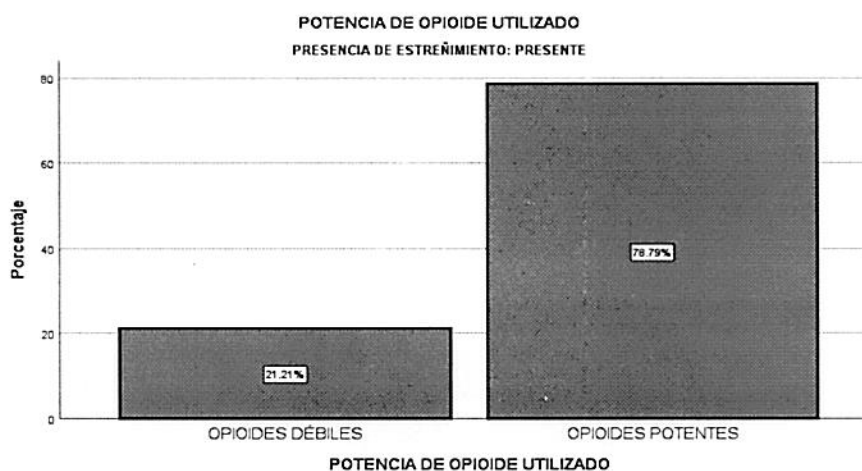


Gráfica 6



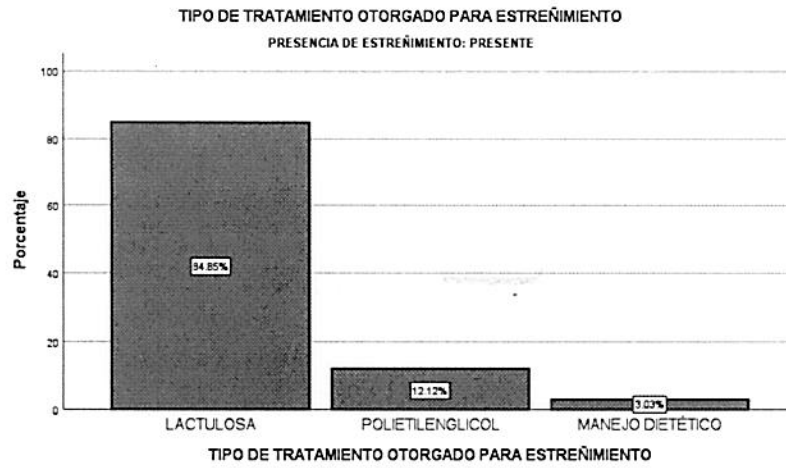
Gráfica 7

Nos concentramos en los 33 pacientes que desarrollaron estreñimiento, buscando la administración de opioides de acuerdo a su potencia, se observa mayor frecuencia y asociación con aquellos clasificados como potentes que corresponde al 78.8% (n=26) siendo los más empleados fentanyl, morfina, buprenorfina y oxicodona, mientras que para opioides débiles como tramadol se desarrolla en 21.2% de los 33 pacientes que corresponde a 7 de ellos Gráfica 8.

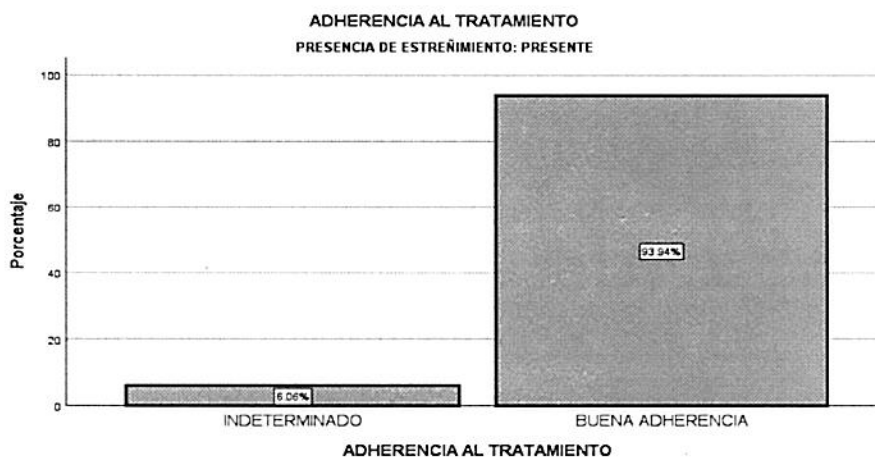


Gráfica 8

El tratamiento otorgado para aquellos que desarrollan estreñimiento, en el 84.8% de los casos a base de lactulosa (n=28), 12.1% recibieron polietilenglicol (n=4) y 3% que corresponde a 1 de ellos recibió medidas higiénico-dietéticas (Gráfica 9). Todos ellos con adecuada adherencia al tratamiento establecido que corresponde a 93.9% (n=31) frente a 6.1%, 2 de ellos en el que no hubo adecuada adherencia al mismo por no administración del medicamento en mención (Gráfica 10).

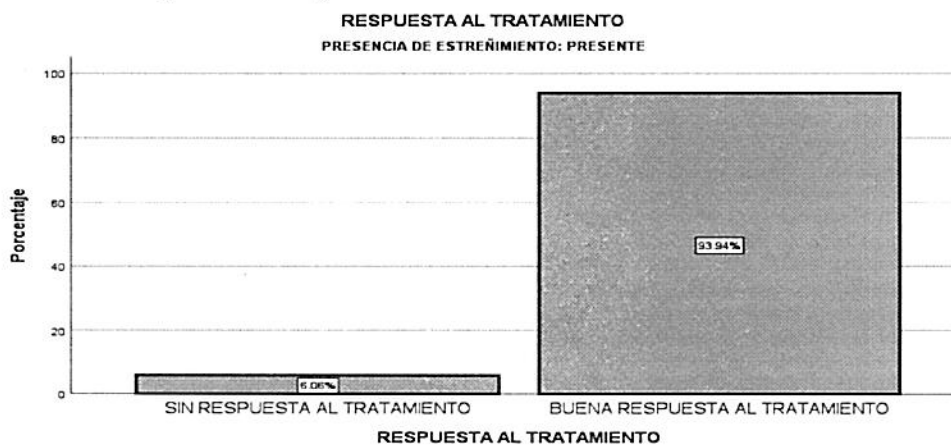


Gráfica 9



Gráfica 10

Finalmente es importante destacar de los 33 pacientes que desarrollan el estreñimiento, objetivo del presente estudio, posterior al tratamiento empleado presenta resultados positivos en mayor frecuencia 93.9% (n=31) y solo 6.1% (n=2) no tuvieron el efecto deseado que corresponde a aquellos sin adecuada adherencia al tratamiento (Gráfica 11).



Gráfica 11

DISCUSIÓN

En éste estudio realizado con 99 pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico establecido de Leucemia Linfoide Aguda en un periodo comprendido entre el 2015 y 2020 hemos encontrado que se presenta con mayor frecuencia en el género masculino, aunque sin mayor diferencia respecto al género femenino. Esto de acuerdo a la literatura revisada se encuentra que en la infancia su frecuencia es inversa siendo más frecuente en niñas con una relación 3:1 sin embargo, ésta tendencia puede cambiar con la edad y con otras causas subyacentes que puede convertirlo en aquel de causa primaria y más conocido como estreñimiento funcional vs estreñimiento secundario que en éste caso lo hemos asociado al uso de medicamentos opioides. Otro aspecto importante de éste estudio fue el relacionado al peso en el momento del diagnóstico encontrando con mayor frecuencia para aquellos que se encontraban con rangos de 21 a 50 Kg y ello al ser comparado con la literatura consultada y referida podría estar relacionado con calidad de vida (inactividad física, ingesta deficitaria de fibra, entre otros) y algunos aspectos socioeconómicos no investigados en el presente estudio pero para aquellos en los que sin adecuados hábitos alimenticios aunado al empleo de medicamentos opioides pueden tener este tipo de presentación esperada.

Cabe destacar de todo el análisis realizado en el grupo de 99 pacientes de ellos solo 33 pacientes fueron diagnosticados con estreñimiento y clínicamente en su mayoría se realiza mediante el empleo de los criterios Roma IV que en su mayoría se caracterizaba por presencia de deposiciones 1 a 2 veces por semana o deposiciones duras y dolorosas, frente a dos en los que se requirió de ayuda diagnóstica radiológica en la que evidenciaban abundante materia fecal y se instaura tratamiento farmacológico para ellos, evidenciando adecuada respuesta ya que en 31 de ellos posterior al empleo de laxantes se logra regulación en el patrón evacuatorio.

CONCLUSIÓN

Posterior a la realización del presente estudio podemos decir que el género de presentación de estreñimiento en éste grupo poblacional es más frecuente encontrarlo en pacientes del género masculino con edades de presentación mayores a los 10 años con peso que oscila entre los 21 a 50 Kg con antecedente de administración de opioides clasificados como potentes de acuerdo a su patología de base y diagnóstico algológico asociado en mayor frecuencia nociceptivo. Todos los pacientes que presentaron estreñimiento recibieron tratamiento y su respuesta al mismo se considera satisfactoria con 31 de ellos en los que se logra regulación de patrón evacuatorio.

De acuerdo a nuestros resultados se concluye que en las edades pediátricas no es tan frecuente la presentación de estreñimiento por el uso de opioides (y no así en la comparación con la población adulta que siempre van indicados laxantes al mismo tiempo que los opioides) quien lo llega a presentar responde de manera positiva a la indicación con laxantes. Los años de experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría con este tipo de pacientes, nos corrobora dichos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adam D Farmer, Asbjørn M Drewes, Giuseppe Chiarioni, Roberto De Giorgio, Tony O'Brien, Bart Morlion, and Jan Tack. Pathophysiology and management of opioid induced constipation: European expert consensus statement. *Sage Journal*.2018 Dic 14;7(1):7-20.
2. Francisco Sánchez Ruiz, Juan José Gilbert, Pedro Bedate Calderón, Beatriz Espín Jaime. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Estreñimiento y encopresis. Madrid: ERGON;2010, 53 p.
3. Sarah H. O'Brien, MD, MSc, Ling Fan, MPH, and Kelly J. Kelleher, MD, MPH. Inpatient Use of Laxatives During Opioid Administration in Children With Sickle Cell Disease. *Pediatric Blood Cancer* 2010;54:559.
4. Allen, Marcel J. Casavant, MD, Henry A. Spiller, MS, D.ABAT, Thiphalak Chounthirath, MS, Nichole L. Hodges, PhD, Gary A. Smith, MD, DrPH. Prescription opioids exposures among children and adolescents in the United States: *Pediatrics* April 2017, 139 (4) 2016-3382.
5. Avelar-Rodríguez D, Toro-Monjaraz E Ramírez-Mayans JA. Constipación funcional en pediatría: Criterios de Roma IV, diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediatr Mex*. 2018 ene;39(1):81-84.
6. Rafael Gálveza,*, Mariano Provencio, Manuel Coboc, Cristina Pérez, Concha Pérez y Jaume Canal. Prevalencia y severidad de la disfunción intestinal inducida por opioides. *Elsevier* Agosto 2013; 46(1):32-39.
7. J.A. Flores Cantisani, A. Lara Solares b, M. López c, G. Aréchiga. Morgenstern. 2009. Clínicas del dolor y cuidados paliativos en México: manejo del estreñimiento inducido por opiáceos. *Revista Sociedad Española Dolor*. 2009;16(8):468-481.
8. Stefan Muller-Lissner, MD,* Gabrio Bassotti, MD,Benoit Coffin, MD,‡ Asbjørn Mohr Drewes, MD,Harald Breivik, MD, Elon Eisenberg, MD,Anton Emmanuel, MD,kjFranc,oise Laroche, MD,** Winfried Meissner, MD,†† and Bart Morlion, MD. 2016. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline *Pain Med*. 2017 Oct; 18(10): 1837–1863.
9. Senthilkumar Sadhasivam, MD, MPH,Vidya Chidambaran, MD,* Vanessa A. Olbrecht, MD,Andrew Costandi, MD,Smokey Clay, MD,* Cynthia A. Prows, MSN, RN,†‡ Xue Zhang, PhD, MSPH and Lisa J. Martin, PhD. Original research Articles Opioid-Related Adverse Effects in Children Undergoing Surgery: Unequal Burden on Younger Girls with Higher Doses of Opioids. 2015. *Pain Medicine*, Volume 16, Issue 5, May 2015, Pages 985–997.

10. SADHASIVAM et al. Race and Unequal Burden of Perioperative Pain and Opioid Related Adverse Effects in Children. 2012 May;129(5):832-8.
11. Jakob D. Allen, a Marcel J. Casavant, MD, a, b, c Henry A. Spiller, MS, D.ABAT, b, c Thiphalak Chounthirath, MS, a Nichole L. Hodges, PhD, a Gary A. Smith, MD, DrPHa. Prescription Opioid Exposures Among Children and Adolescents in the United States: PEDIATRICS Volume 139 , number 4 , April 2017.
12. Teresa Ruston, Dr. Kathleen Hunter, Dr. Greta Cummings, and Dr. Adriana Lazarescu. Efficacy and side-effect profiles of lactulose, docusate sodium, and sennosides compared to PEG in opioid-induced constipation: A systematic review. 2013. CONJ, 23(4), pages 236-240.
13. Chris Feudtner, MD, PhD, MPH, Jason Freedman, MD, Tammy Kang, MD, MSCE, James W. Womer, BA, Dingwei Dai, PhD, and Jennifer Faerber, PhD Pediatric Advanced Care Team, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, USA. Comparative Effectiveness of Senna to Prevent Problematic Constipation in Pediatric Oncology Patients Receiving Opioids: A Multicenter Study of Clinically Detailed Administrative Data. Vol. 48 No. 2 August 2014.
14. Nancy Y. Chen, MD, a Eugene Nguyen, BA, b Sheree M. Schrage, PhD, MS, b Christopher J. Russell, MD, b, c. Factors Associated With the Prophylactic Prescription of a Bowel Regimen to Prevent Opioid-Induced Constipation. *Hospital pediatrics*, 6(11), 677–683. doi:10.1542/hpeds.2016-0014.
15. Eivor A. Laugsand, MD, PhD^{1,2}, Frank Skorpen, PhD³ Stein Kaasa, MD, PhD^{2,4}, Rainer Sabatowski, MD⁵ Florian Strasser, MD, ABHPM⁶, Peter Fayers, PhD^{2,7} and Pål Klepstad, MD, PhD. Genetic and Non-genetic Factors Associated With Constipation in Cancer Patients Receiving Opioids. *Clinical and translational Gastroenterology* (2015, 6).
16. D. Chumpitaz-Corredor y A. Lara-Solares. Existe correlación entre la dosis de opioide y el tiempo de respuesta a metilnaltrexona. *Rev. Soc. Esp. Dolor* vol. 19 no. 1 2012.
17. Amelia Rodrigues, BScPhm, ACPR, 1* Cherie Wong, BScPhm, ACPR, 1,2 Andrea Mattiussi, BSP, 1,2 Sarah Alexander, MD, 2 Elaine Lau, BScPhm, PharmD, MSc, 1,3 and L. Lee Dupuis, ACPR, MScPhm, FCSHP. 2013. Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Pediatric oncology Patients. *PEdiatric blood cáncer*, 14 June 2014.

18. SAMUEL NURKO, MD, and LORI A. ZIMMERMAN, MD, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts. Evaluation and Treatment of Constipation in Children and Adolescents. 2014 Jul 15;90(2):82-90.
19. M.M. Tabbers, C. DiLorenzo, M.Y. Berger, C. Faure, M.W. Langendam, S. Nurko, A. Staiano, Y. Vandenplas, and M.A. Benninga. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN. (JPGN 2014;58: 258–274).
20. Luis De la Torre Mondragón, Gabriela Hernández Vez. Functional Constipation in Pediatrics. Vol. 35, Núm. 5 (2014)