



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
CAMPO DE CONOCIMIENTO: CIENCIAS MÉDICAS**

**EFFECTIVIDAD DEL SENÓSIDO CONTRA POLIETILENGLICOL EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON ESTREÑIMIENTO SECUNDARIO A MALFORMACION  
ANORRECTAL**

**MODALIDAD DE TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO**

**PRESENTA:  
KARLA ALEJANDRA SANTOS JASSO**

**TUTOR  
DR. JOSE LUIS ARREDONDO GARCÍA  
DR. JORGE MAZA VALLEJOS**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**MÉXICO DF, JUNIO 2015**



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.

## ÍNDICE

	Página
1. Resumen.....	3
2. Marco teórico.....	4
3. Pregunta de Investigación.....	14
4. Planteamiento del Problema.....	14
5. Justificación.....	14
6. Objetivos.....	15
7. Hipótesis.....	15
8. Diseño y Métodos.....	16
9. Definición de variables.....	18
10. Descripción y definición de las intervenciones.....	21
11. Estrategia de análisis.....	24
12. Cronograma de Actividades.....	25
13. Consideraciones éticas.....	26
14. Resultados.....	27
15. Discusión.....	31
16. Conclusiones.....	33
17. Bibliografía.....	34
18. Anexos.....	37
Anexo 1. Instrumento de recolección de datos	
Anexo 2. Bitácora de evacuaciones.	
Anexo 3. Consentimiento informado.	
Anexo 4. Asentimiento del menor.	

## **RESUMEN ESTRUCTURADO.**

**ANTECEDENTES.** El estreñimiento es la secuela más importante en pacientes con malformación anorrectal (MAR), aproximadamente 80% lo padecen; debe ser diagnosticado tempranamente. En nuestra práctica clínica el uso de laxantes osmóticos: polietilenglicol y lactulosa en pacientes con estreñimiento y MAR, permiten el vaciamiento colónico y evitan la impactación fecal, sin embargo, no inciden en la calidad de vida, por no evitar el manchado fecal y comprometer la continencia fecal. Es necesario tomar decisiones terapéuticas de los laxantes utilizados en este grupo de pacientes basadas en resultados clínicos obtenidos mediante un proceso metodológico. Por lo anterior nos planteamos la pregunta de investigación: ¿Cuál es la efectividad de laxante estimulante (senósido) vs laxante osmótico (polietilenglicol) en el tratamiento en niños con estreñimiento secundario a malformación anorrectal (MAR)?.

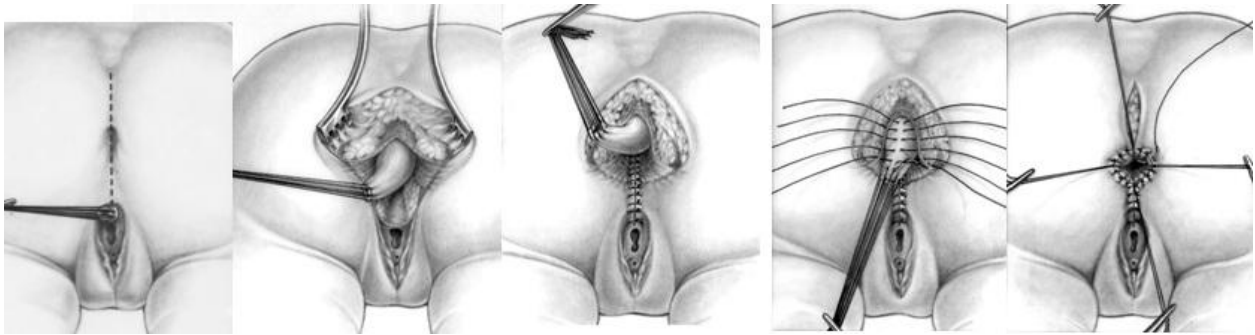
**MÉTODOS.** Realizamos un ensayo clínico aleatorizado controlado cruzado con periodo de lavado, que tuvo como objetivo evaluar la efectividad y definir los efectos adversos del uso del senósido y polietilenglicol en el tratamiento farmacológico del estreñimiento crónico secundario a MAR en una población pediátrica. La evaluación de la efectividad fue llevada a cabo a través de un constructo que incluye tres variables: 1) presencia de evacuaciones fecales diarias; 2) manchado fecal y 3) radiografía simple de abdomen sin residuo fecal en recto y colon izquierdo después de evacuar. Se realizó un cálculo del tamaño de muestra para proporciones, dándole dirección a favor del senósido (n=28). El análisis de los datos demográficos y efectos adversos fue realizado mediante un estadístico de frecuencias y la variable de desenlace (constructo) mediante un análisis por proporciones con prueba exacta de Fisher.

**RESULTADOS.** Un análisis parcial de datos del diseño de brazos cruzados observó diferencia estadísticamente significativa a favor de la efectividad del senósido vs polietilenglicol como tratamiento del estreñimiento en niños con antecedente de malformación anorrectal corregida quirúrgicamente mediante un abordaje sagital posterior con continencia fecal (p= 0.026). Y por consideraciones éticas decidimos realizar una terminación anticipada del protocolo. No hubo efectos adversos reportados para ambos tratamientos farmacológicos.

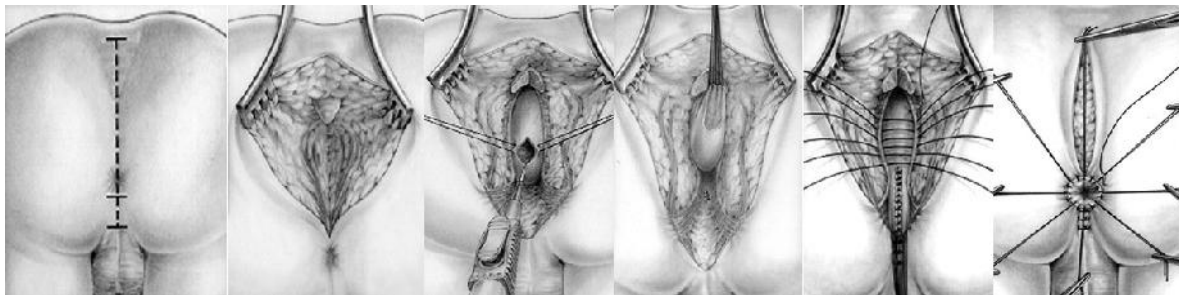
**DISCUSIÓN.** Los niños con MAR tienen una continencia fecal limítrofe debido a: 1) daño a la inervación extramural del recto al realizar la anorrectoplastia sagital posterior (nervios erigentes y parasimpática pélvica con curso anatómico atípico), 2) hipoplasia del músculo elevador del ano, 3) presión reducida de la barrera anorrectal por disminución de la densidad del esfínter anal externo y 4) disminución de la sensibilidad rectal para discriminar sólidos de líquidos y gases. El estreñimiento en éste grupo de pacientes es secundario a la gran dilatación rectal y colónica, ondas de propulsión lentas, tránsito colónico prolongado y contracción de propagación disminuidas debido a la deficiencia de células de Cajal en el colon. El senósido al ser un laxante estimulante propicia contracción y motilidad colónica, sin disminuir la consistencia de las evacuaciones (permitiendo que los pacientes con continencia fecal limítrofe puedan tener sensibilidad rectal) y mostró significativamente mejor efectividad que el laxante osmótico (polietilenglicol) en el tratamiento de estreñimiento en niños con MAR corregida.

## MARCO TEORICO

Los resultados funcionales fecales, urinarios y sexuales de los pacientes con MAR después de su corrección quirúrgica no han demostrado mejoría significativa en la calidad de vida en el seguimiento a largo plazo, a pesar de la anorrectoplastia sagital posterior (ARPSP), técnica quirúrgica utilizada e introducida en los años 80's, la cual continúa vigente, y que permite una exposición directa de la anatomía de estos defectos, una adecuada comprensión de la relación existente entre el recto y las estructuras del tracto genitourinario, conservación del complejo muscular anorrectal y mejor reconstrucción de estos defectos. <sup>1</sup> (Figura 1,2 y 3)



**Figura 1. Abordaje Sagital Posterior en Niñas.**



**Figura 2. Abordaje Sagital Posterior en Niños.**



**Figura 3. Imágenes clínicas del Abordaje Sagital Posterior en Niños.**

Aunado al pronóstico funcional que por sí mismo implica el defecto anatómico de las MAR, existen complicaciones intra-operatorias y posoperatorias tales como

dehiscencias, estenosis, recurrencias de fistulas, infecciones y abscesos que complican el pronóstico funcional de los pacientes.

Por lo anterior el estreñimiento, la incontinencia fecal, la incontinencia urinaria y ocasionalmente, disfunción sexual son escenarios desafortunados en pacientes con MAR.

### **Anorrectoplastia Sagital Posterior.**

El tratamiento quirúrgico definitivo (ARPSP) puede ser realizado al nacimiento o bien ser realizado meses después de una colostomía efectuada al nacimiento que permite la evacuación del contenido intestinal, y en estos casos un tercer tiempo quirúrgico meses después (cierre de colostomía)<sup>1</sup>.

Todos los pacientes que son sometidos a ARPSP inician un programa de dilataciones rectales 14 días después de la ARPSP y con ello evitar estenosis de la anastomosis coloanal.

Después de que la colostomía es cerrada, los pacientes frecuentemente se enfrentan a un periodo de adaptación en el cual tienen diarrea o movimientos intestinales irregulares, por lo que su evaluación funcional deberá retrasarse a un periodo al menos de seis semanas.

Así también se ha documentado que entre más tempranamente sea realizada una ARPSP el pronóstico de funcionalidad es mejor (Freeman et al 1980), por tres razones supuestas: 1) entre más tempranamente el recto es colocado en una posición correcta, nuevas sinapsis son establecidas, y éstas a su vez proveen mejor sensación y función del mecanismo de esfínter anal<sup>2</sup>; 2) a pesar de encontrarse los pacientes con derivaciones intestinales (colostomías), la persistente producción de moco en un cabo rectal ciego o estenótico produce dilatación rectal y sigmoidea, lo cual en un futuro favorecerá a estreñimiento y 3) en algunos casos donde la colostomía realizada los estomas se encuentran próximos (como es el caso de colostomías en asa), el contenido intestinal del estoma proximal puede ser transferido al estoma distal y producir acumulación de materia fecal en el cabo distal ciego o estenótico, y consecuentemente perpetuar la dilatación distal de las paredes musculares del recto, y consecuentemente megarrecto o megasigmoides, con los problemas de dismotilidad intestinal que esto conlleva.<sup>3</sup>

Con respecto a aspectos técnicas quirúrgicos, análisis ulteriores muestran que pacientes con tapering de recto o plicamiento del recto sobre sí mismo (para poderlo colocar dentro del complejo muscular anorrectal), no sufren menos estreñimiento que aquellos a los que no les fue realizado éste procedimiento durante la ARPSP.

## **Seguimiento a largo plazo de pacientes con MAR.**

En la evaluación específica inicial de los pacientes postoperados de una MAR se debe explorar el abdomen buscando distensión, visceromegalias y presencia de masas fecales; en la región lumbosacra aumentos de volumen, zonas pilosas, soluciones de continuidad, que puedan orientar hacia defectos del cierre del tubo neural o alteraciones de la columna vertebral; tono y fuerza muscular, reflejos ósteo-musculares, reflejo cremasteriano, reflejo cutáneo-abdominal, reflejo plantar y la fuerza muscular de las extremidades inferiores en traduzcan déficits neurológicos asociados. La exploración perianal permite determinar la posición del ano, la existencia de heces alrededor de dicha región o en la ropa interior, eritema, dermatitis, eccema, fisuras, hemorroides y datos que sugieran abuso sexual. El tacto rectal debe realizarse por lo menos en forma inicial para evaluar las características del esfínter anal externo, descartar estenosis y documentar la existencia o bien la ausencia de heces en el ámpula rectal.

Existe una gran cantidad de estudios de gabinete que ayudan a esclarecer la etiología del estreñimiento, pero cuando se cuenta con el antecedente de patología anorrectal (como es el caso de MAR) los estudios paraclínicos se deben limitar a la realización de una radiografía simple de abdomen postevacuación que evalúe el residuo fecal residual del colon y recto<sup>4</sup>, proyecciones de sacro y columna vertebral que nos ayuden a predecir el pronóstico funcional de continencia fecal (índices sacros menores de 0.4 demuestran mal pronóstico para la continencia fecal).<sup>1</sup> Así también la realización de un estudio contrastado, el cual deberá ser realizado con medio de contraste hidrosoluble, no baritado, para demostrar las características morfológicas del colon.<sup>4</sup> Idealmente realizado sin preparación intestinal, a gravedad (refiriéndose a la forma de aplicar el medio de contraste transrectal), para evitar sobredistensión excesiva por presión y la presencia de resultados falsos positivos para megarrecto. La dilatación del colon, fijación anormal del colon, presencia de megarrecto o megasigmoides deben ser documentados.<sup>4</sup> Es aconsejable evitar la utilización de un enema baritado ya que este compuesto tiende a solidificarse y posteriormente causar cuadros obstructivos intestinales bajos por impactación del bario.

Al estudiar la evolución postoperatoria de los pacientes con MAR y determinar la capacidad de tener movimientos intestinales voluntarios (continencia fecal), se ha observado que en el 100% los pacientes con atresia y/o estenosis de recto y fístula perineal se pueden alcanzar continencia fecal, disminuyendo las cifras para pacientes con MAR con fístula vestibular al 93.2%, con fistula recto uretro bulbar al 80%, sin fistula al 76%, cloacas al 71.1%, fistulas recto uretro prostáticas al 66.7%, y fistulas al cuello vesical al 15.8%<sup>5</sup>.

Por lo anterior los pacientes con MAR representan un espectro de defectos<sup>1</sup> y hoy en día estos pacientes tienen algún problema funcional fecal postoperatorio en diversos grados: estreñimiento (80%) e incontinencia fecal (10%)<sup>3</sup>

### **Evaluación funcional fecal**

La evaluación de la función intestinal es medida clínicamente por los siguientes parámetros:

- **Continencia Fecal.** Se define como el acto de sentir la urgencia de usar el baño y tener un movimiento intestinal o defecación; la capacidad de verbalizar este acto y la capacidad de detener este movimiento intestinal hasta alcanzar el baño; esto último es el signo más importante de control fecal.
- **Manchado fecal.** Paso de pequeñas cantidades de heces, lo cual provoca suciedad en la ropa interior (accidentes). Presente con o sin movimientos intestinales voluntarios y representa la manifestación de una serie de mecanismos deficientes: sensación anormal y diferentes grados de desarrollo del mecanismo del esfínter anal.
- **Estreñimiento.** Definido como la incapacidad de vaciar el recto espontáneamente (sin ayuda) diariamente.
- **Incontinencia fecal.** Los pacientes que presentan manchado fecal y movimientos intestinales involuntarios son considerados incontinentes fecales, y esto representa una secuela presente sólo en la minoría de pacientes con MAR y su principal base fisiopatológica es la carencia de esfínteres.

En la evaluación de pacientes que han sido tratados por incontinencia fecal, un enema contrastado puede revelar la presencia de megasigmoides o megarrecto. Si estos pacientes tienen buen sacro, el antecedente de una MAR de buen pronóstico (recto con fístula al periné, al vestíbulo, a la uretra bulbal o sin fístula) y cursan con megarrecto, pueden ser beneficiados con tratamiento médico para su verdadero problema: el estreñimiento, que se manifiesta clínicamente por encopresis y que, en realidad, corresponde a evacuaciones involuntarias por rebosamiento (pseudoincontinencia).<sup>1</sup>

Tradicionalmente el estreñimiento es un síntoma que traduce la presencia de retención fecal, la cual es referida por los pacientes o sus familiares como disminución en la frecuencia de las evacuaciones, heces duras y en ocasiones con dolor, pujo excesivo, evacuación incompleta, tiempo prolongado para lograr la evacuación, imposibilidad para evacuar a pesar del esfuerzo o postura de retención.<sup>6,7</sup>

La morbilidad asociada al estreñimiento incluye impactación fecal, megacolon, pseudoincontinencia y la realización de cirugías innecesarias como son sigmoidectomías o sigmoidoplastias.



## **Fisiopatología del Estreñimiento en pacientes con MAR.**

La gran lección aprendida en el tratamiento de pacientes con MAR es que la secuela vista más frecuentemente es el estreñimiento, el cual es multicausal: 1) posibilidad de daño a la inervación extramural del recto (nervios erigentes y parasimpáticos pélvicos con curso anatómico atípico); 2) hipoplasia del desarrollo del músculo (estriado) elevador del ano; 3) presión reducida de barrera anorrectal (disminución de la densidad del esfínter anal externo, disminución de la sensibilidad rectal para discriminar sólidos de líquidos y gases), 4) dilatación rectal con consecuentes ondas de propulsión lentas, 5) tránsito colónico significativamente prolongado con contracciones de propagación disminuidas debidas probablemente a alteraciones en el plexo nervioso de la pared intestinal (hipoganglioneosis, displasia neuronal, desmosis y deficiencia de células de Cajal, evidenciadas por reducción de la intensidad de reacción de anticuerpos monoclonales de músculo liso, principalmente en capas de musculo circular, en casos de hipertrofia; inmunorreacción marcadamente disminuida a la enolasa neuronal específica, péptido intestinal vasoactivo, y proteína nuclear SP-100).<sup>5</sup>

Si el estreñimiento no es tratado apropiada y tempranamente, los pacientes pueden desarrollar megarrecto o megasigmoides y, a su vez, ocasionar pseudoincontinencia (encopresis).

## **Tratamiento del estreñimiento en pacientes con MAR.**

En cuanto al tratamiento del estreñimiento el objetivo es promover evacuaciones suaves, indoloras, y prevenir la acumulación de heces.

En el primer contacto con el paciente será indispensable detectar la presencia de impactación fecal, definida como la identificación de una masa fecal grande y dura durante la exploración abdominal, recto dilatado y lleno de materia fecal durante la exploración rectal o excesiva cantidad de heces en colon en una radiografía simple de abdomen.

Las etapas del tratamiento del estreñimiento no difieren de los pacientes que presenta estreñimiento funcional, y son dos: la inicial o desimpactación, y otra de mantenimiento.

La desimpactación fecal puede realizarse por vía oral o rectal. La desimpactación oral se realiza con la administración oral de Polietilenglicol con o sin electrolitos (laxante osmótico), en dosis de 1–1.5gr/kg/día por tres a seis días. Se debe alertar a los pacientes y familiares sobre la posibilidad de tener mayor incontinencia fecal durante este tratamiento. Para la desimpactación rectal existen varias alternativas tales como solución salina, solución de fosfatos, soluciones jabonosas, aceite mineral, glicerina, no existe hasta el momento evidencia suficiente para recomendar alguna de estas más

que otra. Las soluciones de fosfatos no se recomiendan en menores de dos años debido al alto riesgo de hiperfosfatemia e hipocalcemia.<sup>8</sup>

La etapa de mantenimiento está enfocada a evitar la recurrencia y mejorar la consistencia y regularidad de las evacuaciones. Esto se hace mediante la intervención dietética y manejo farmacológico.<sup>4</sup>

En cuanto a la intervención dietética no existen datos suficientes sobre el impacto de la fibra de alimentos completos en la evolución del estreñimiento; sin embargo, se deberá indicar un aporte de fibra dietética y de agua en cantidad suficiente para cubrir las recomendaciones acordes a su edad y sexo.

- 1 a 3 años (Ingesta dietética: 1372 kcal): 19gr/día de fibra total.
- 4-8 años (Ingesta dietética: 1759 kcal): 25gr/día de fibra total.
- 9-13 años hombres 31 gr/día, mujeres 26gr/día.
- 14-18 años hombres 38gr/día, mujeres 26gr/día.
- o bien 14gr por cada 1000 calorías en adultos.

Tomando en cuenta la posibilidad de disbiosis de la microbiota intestinal en pacientes con estreñimiento, se han usado probióticos para el tratamiento del estreñimiento en niños, ya que éstos mejoran el vaciamiento gástrico, el tránsito intestinal, disminuyen el pH colónico por producción de ácidos orgánicos, estimulan la motilidad del colon y promueven la digestión de la lactosa.<sup>9</sup> Se han usado en forma preferente *Lactobacillus* y *Bifidobacteria bifidum*, o una mezcla de probióticos con *Bifidobacteria bifidum*, *B. infants*, *B. longum*, *Lactobacilli casei*, *L. plantarum* y *L. rhamnosus*.<sup>10</sup> Sin embargo, una revisión sistemática demuestra que los datos publicados hasta el momento no son suficientes para apoyar una recomendación general del uso de probióticos en el tratamiento del estreñimiento funcional, y por el momento, se deben considerar tratamientos en investigación.<sup>11</sup>

Los fármacos utilizados en el tratamiento del estreñimiento suelen agruparse en tres grupos. 1) Lubricantes, 2) Osmóticos, y 3) Estimulantes.

Los laxantes lubricantes a través de su efecto directo o indirecto en la mucosa del colon pueden disminuir la absorción neta de agua y NaCl. El aceite mineral (mezcla de hidrocarburos alifáticos que se obtienen del petróleo) es indigerible y de absorción limitada, cuando se toma durante dos a tres días penetra en las heces, las ablanda y puede impedir la absorción de agua. Su empleo crónico puede producir malabsorción de las vitaminas y fármacos liposolubles.<sup>12</sup> No se recomienda para menores de un año de edad, tampoco en pacientes con daño neurológico ni en pacientes que por alguna condición patológica tengan vómitos, por el riesgo de broncoaspiración y neumonía lipoídica. Su efectividad suscita controversia al compararlos con laxantes osmóticos y/o estimulantes.<sup>13, 14</sup>

Los laxantes osmóticos inducen la retención de agua por la materia fecal con lo cual aumenta su volumen, se reblandece y favorece su eliminación.<sup>12</sup> Se encuentran disponibles en México 3 tipos. 1) Polietilenglicol (PEG), superior en efectividad al placebo, lactulosa y similar a la leche de magnesia (éstos últimos 2 laxantes osmóticos también). Su mecanismo de acción lo consigue al crear un gradiente osmótico intraluminal (pobre absorción de iones o moléculas). La dosificación en niños >4 años: 0.7 a 1.5 gr/kg/día, y no debe exceder a 17 gr/día, otras dosificaciones indican 10g/m<sup>2</sup>sc/día. Usualmente es el agente utilizado como primera línea en el tratamiento con bajo costo y disponibilidad adecuada, sin embargo 50% de los pacientes con estreñimiento reportan insatisfacción con esta terapia con imposibilidad para mejorar su calidad de vida (44-68%).<sup>6, 15, 16, 17</sup> 2) Lactulosa, su mecanismo de acción lo logra al sufrir una degradación bacteriana, da como resultado un pH ácido, inhibe la difusión de NH<sub>3</sub> hacia la sangre, para posterior conversión de NH<sub>3</sub> en NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, aumentando la difusión de NH<sub>3</sub> desde la sangre al intestino, donde ocurre la conversión de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, produce un efecto osmótico en el colon, donde la distensión consiguiente promueve la peristalsis y eliminación de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> del organismo. No se absorbe de manera apreciable y los parámetros para vigilancia del fármaco incluyen amoniaco y potasio séricos. Las dosis indicadas 1.3gr/kg/día.<sup>15, 16, 17</sup> 3) La leche de magnesia (hidróxido de magnesio) ejerce su efecto osmótico a dosis de 1 a 3 mL/kg/día,<sup>4</sup> es menos aceptada por los pacientes pero ha demostrado ser igualmente efectiva y segura que PEG.

Los laxantes estimulantes disponibles en México son: senósidos, picosulfato de sodio y bisacodilo. Su mecanismo de acción es incrementar la motilidad intestinal, y con ello reducir el tiempo de tránsito colónico. Existen artículos que reportan su inocuidad, sin embargo, la evidencia acerca de su efectividad es insuficiente.<sup>18, 19, 20</sup> Los senósidos son derivados de las antraquinonas. La sena (hojuelas o las vainas desecadas de la *Casia acutifolia* o *Cassia angustifolia*) y la cáscara sagrada son las fuentes más accesibles. Son en esencia profármacos. Después de la administración de una dosis oral se absorben mal por el intestino delgado, en el colon producen, por acción de las bacterias eliminación del azúcar (D-glucosa o L- ramnosa) y reducción hasta antrol (forma activa), que se absorben en grado moderado, el material absorbido se puede excretar en bilis, saliva, leche mamaria y orina. Estimulan la motilidad del colon.<sup>12</sup> Su metabolito activo (aglicona) actúa como irritante local sobre el colon, y estimula el plexo de Auerbach para producir peristalsis; el inicio de acción ocurre en 6 a 24 horas después de su administración oral. La dosis oral en niños indicada es de 10 a 20 mgs/kg/dosis, y como dosis máxima 872 mgs.<sup>17</sup>

Realizando una búsqueda electrónica en las bases PubMed, Lilacs, y Embase, usando las palabras: senna, sen, *Senna alexandrina*, *Cassia angustifolia*, sennosides, laxative toxicity, anthranoid laxatives, se documenta que no existe evidencia convincente de que el uso crónico de *Senna* tenga consecuencias estructurales o

funcionales sobre los nervios entéricos del músculo liso intestinal en humanos. No hay relación entre la administración a largo plazo del *Senna* y la presencia de tumores colónicos o algún otro tumor en ratas de laboratorio, inclusive a dosis muy altas y a largo plazo (inclusive de 300mg/kg/día por dos años de administración), y no se ha observado efectos carcinogénicos en las mismas.<sup>21, 22, 23</sup> Estudios en humanos tampoco han demostrado carcinogénesis<sup>23</sup> ni hay evidencia científica con base metodológica que indique pérdida de su efecto terapéutico a largo plazo.

El bisacodilo derivado del difenilmetano, tiene efecto terapéutico a dosis que varían de cuatro a ocho veces, según el individuo, la dosis ordinaria en niños es de 15 a 60 mg, actúa en colon y su efecto no suele producirse en menos de seis horas.<sup>12</sup> No existen estudios en niños donde se demuestre efectividad.

Por último, el picosulfato de sodio por su mecanismo farmacológico como laxante, puede considerarse dentro del grupo de los denominados laxantes de contacto y su acción particular se origina por la estimulación que la sustancia ejerce sobre la estructura parietal de la que depende la función peristáltica, por contacto con la mucosa colónica, estimula las terminaciones nerviosas sensitivas, que producen reflejos parasimpáticos con aumento de la contracción peristáltica del colon. Debido a que se encuentra bloqueado el radical fenólico no se absorbe. Su acción se ejerce principalmente a nivel del intestino grueso, lo que evita que se altere la absorción normal de sales y sustancias que habitualmente lo hacen a nivel de la luz del intestino delgado, evitando así trastornos de absorción. No altera la flora intestinal aun después de su uso prolongado, por carecer en absoluto de acción antibiótica y antimicótica. No provoca efectos colaterales o sistémicos, ya que es eliminado prácticamente sin alteraciones por las heces.

Otras terapias alternativas indicadas en casos de estreñimiento crónico secundario a disnergia de la defecación y predominantemente en el síndrome de intestino irritable en pacientes adultos son 1) los activadores de los canales de cloro como el lubiprostone activador de la membrana apical del epitelio gastrointestinal que incrementa la secreción de cloro, y consecuentemente aumento de fluido intraluminal en el intestino, lo cual facilita el tránsito de heces en el intestino; tiene poca biodisponibilidad sistémica después de la administración oral y es extensamente metabolizado en el estómago y yeyuno, y no hay estudios que indique su uso en población pediátrica; 2) Los 5-HT<sub>4</sub>, agonistas de la serotonina (la serotonina es producida por la mucosa de las células enterocromafines), que con la activación de los receptores para esta droga inducen peristalsis por estimulación secundaria de mensajeros como acetilcolina y péptido relacionado con la calcitonina provocando contracción del músculo liso proximal y relajación del músculo liso distal resultando una peristalsis efectiva). Un meta-análisis encontró mayor número de eventos cardiovasculares isquémicos en pacientes tratados con tegaserod (agonista de la serotonina) su uso está restringido a pacientes con

síndrome de intestino irritable, mujeres menores de 55 años, sin riesgo cardiovascular; y no existen estudios en niños.<sup>13, 18</sup>

Los datos actuales muestran que la biorretroalimentación no provee ningún beneficio adicional al tratamiento convencional, no se asocia con una mejoría clínica en el estado de la continencia y la evidencia clínica indica que no se mantiene a largo plazo.<sup>24</sup>

No existe evidencia suficiente para recomendar ningún tipo de procedimiento quirúrgico que mejore el problema del estreñimiento, los procedimientos como apendicostomía o cecostomía están limitados a pacientes con incontinencia fecal en pacientes con daño medular, y en niños con MAR en donde la sensibilidad y la calidad del esfínter es muy mala y no tienen discriminación del contenido rectal ni capacidad de contener heces fecales.

Tradicionalmente el PEG, es el laxante utilizado de primera línea en pacientes con estreñimiento funcional, ajustando dosis de acuerdo a los síntomas y respuesta; si no hay respuesta, se agrega un laxante estimulante. Se debe tener un régimen de mantenimiento hasta que los movimientos intestinales sean regulares, lo cual puede lograrse después de varios meses. En niños sin control de esfínteres y con maduración neurológica para ser entrenados, se recomienda posponer su entrenamiento hasta lograr hábitos intestinales regulares. Los laxantes nunca deben suspenderse de manera abrupta, las dosis deben disminuirse gradualmente a través de varios meses en respuesta a la frecuencia y consistencia de las evacuaciones; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir manejo con laxantes por varios años.<sup>4</sup>

En pacientes con estreñimiento orgánico o secundario, específicamente aquellos con daño neurológico medular o MAR, éstos principios terapéuticos debieran cuestionarse.

En los pacientes con MAR, (con presión reducida de la barrera anorrectal por disminución de la densidad del esfínter anal externo, agregada a la disminución de la sensibilidad rectal para discriminar sólidos, líquidos y gases) el uso de laxantes osmóticos permitirá fuga de las evacuaciones blandas. Agregado a esto, la motilidad intestinal no mejorará con el uso de estos laxantes, sobretodo en pacientes con megacolon y/o megasigmoides que suelen tener un incremento en la compliance o excesiva laxitud de sus paredes, hipomotilidad y disminución sensorial.<sup>25</sup>

En nuestra práctica clínica hemos observado que el uso de laxantes osmóticos (polietilenglicol y lactulosa) en pacientes con MAR permite el vaciamiento colónico y evitan la impactación fecal, sin embargo, al provocar evacuaciones disminuidas de consistencia, el número de accidentes o manchado fecal.

En las clínicas de colon y recto del Centro Colorrectal para los Niños de México y Latinoamérica y del Instituto Nacional de Pediatría, desde hace 30 y 18 meses

respectivamente, el uso de senósidos para el tratamiento del estreñimiento secundario a MAR ha impactado positivamente en la calidad de vida de nuestros pacientes (89.2% reportan buena respuesta al tratamiento de estreñimiento), con un índice de efectos secundarios a corto plazo de seguimiento de 5.8%.<sup>26</sup>

Sin embargo no existen estudios que evalúen el uso de laxantes estimulantes, específicamente de senósidos en este grupo particular de pacientes en los que su fisiopatología principal es la falta de movilidad colónica, por lo que la estimulación de las ondas de propulsión colónica provocará el vaciamiento fecal, sin comprometer su mecanismo de consistencia al no modificar la consistencia de las evacuaciones, mejorando con ello la calidad de vida de estos pacientes.

Existe la necesidad de realizar estudios clínicos que establezcan una base segura para la toma de decisiones respecto al tratamiento del estreñimiento en pacientes con MAR (que asientan características como hipomotilidad de colon asociado a una mala calidad de esfínteres rectales) basados en resultados clínicos fundamentados metodológicamente, por lo anterior planteamos realizar un ensayo clínico comparando la efectividad y seguridad de los laxantes.

## **Pregunta de Investigación.**

¿Cuál es la efectividad de laxante estimulante (senósidos) vs laxante osmótico (polietilenglicol) en el tratamiento en niños con estreñimiento crónico secundaria a malformación anorrectal?

## **Planteamiento del problema.**

Hasta un 90% de todos los pacientes que nacen con una MAR y que son sometidos a un abordaje sagital posterior sin complicaciones postquirúrgicas pueden tener movimientos intestinales controlados (continencia fecal), y un 10% de ellos son incontinentes fecales. De los pacientes con continencia fecal 75 a 80% presentan estreñimiento.

Por lo tanto, los resultados clínicos después del tratamiento quirúrgico combinados con la calidad del sacro e integridad de la columna vertebral (ambos aspectos directamente relacionados con la calidad de la inervación local), deben ser evaluados conjuntamente para establecer un pronóstico funcional de continencia fecal en todos los pacientes con MAR corregida quirúrgicamente.

Al ser considerado el estreñimiento la secuela más importante en pacientes con MAR éste debe ser reconocido tempranamente y tratada enérgicamente como sea posible para evitar la producción de mega-sigmoides y mega-recto que conllevan a un círculo vicioso de mayor dilatación con menor movilidad colónica y rectal y agravamiento del estreñimiento hasta llegar a una impactación fecal, evacuaciones por rebosamiento (pseudoincontinencia fecal), con manchado fecal y sus consecuentes repercusiones psicológicas y sociales.

## **Justificación.**

Con base en los 3'886,612 de nacimientos registrados en el INEGI en el año 2011, y considerando la frecuencia mundial de pacientes que nacen con MAR (1 de cada 3500 a 5000 recién nacidos vivos), se calcula que en nuestro país anualmente nacen 777 con MAR de los cuales 75 a 80% sufren de estreñimiento secundario después de su corrección quirúrgica. Nuestra clínica de colon y recto en el Instituto Nacional de Pediatría atiende al menos 100 pacientes anuales postoperados de malformación anorrectal los cuales inician su rehabilitación intestinal (tratamiento del estreñimiento e incontinencia fecal).

Las intervenciones médicas (laxantes, enemas, irrigaciones rectales, etc), permiten la evacuación colónica y rectal pero no necesariamente mejoran la presencia de accidentes o manchados fecales y con ello la calidad de vida de estos pacientes.

Existe la necesidad de establecer claramente una base más segura para la toma de decisiones respecto al tratamiento del estreñimiento en pacientes con MAR (los que asientan característicamente la presencia de hipomotilidad del colon asociada a una mala calidad de esfínteres rectales). Estas decisiones terapéuticas deben ser basadas en resultado clínicos fundamentados metodológicamente, por lo tanto se necesitan ensayos clínicos para proporcionar datos comparativos acerca de los laxantes utilizados habitualmente.

En esta investigación realizaremos una comparación entre dos tipos de laxantes polietilenglicol (osmótico) vs senósido (estimulante) en pacientes con estreñimiento y antecedente de MAR corregida quirúrgicamente; suponiendo que los laxantes estimulantes (senósidos) son los que tienen una mejor efectividad a largo plazo, sin efectos secundarios significativos comparado con los resultados obtenidos con el uso de laxante osmótico (polietilenglicol), éste último aceptado como el laxante de primera elección terapéutica en pacientes con estreñimiento funcional.

## **Objetivos**

### **Objetivo principal de la Investigación**

- Comparar la efectividad de dos tipos de laxantes: polietilenglicol (osmótico) vs senósido (estimulante) en el tratamiento de pacientes con estreñimiento secundario a MAR corregida.

### **Objetivos específicos.**

- Evaluar la efectividad del polietilenglicol y del senósido como tratamiento farmacológico del estreñimiento crónico secundario a MAR en una población pediátrica.

### **Objetivo secundario.**

- Definir los efectos adversos del uso de polietilenglicol y senósidos como tratamiento farmacológico del estreñimiento crónico secundario a MAR en una población pediátrica.

## **Hipótesis de Investigación.**

El senósido tiene una efectividad superior (aproximadamente en un 80% de los pacientes) al polietilenglicol en el tratamiento de niños con estreñimiento secundario a MAR, entendiendo efectividad a la presencia de evacuaciones fecales al menos una diaria, sin presencia de manchado o accidentes fecales, y con ausencia de imágenes radiopacas que traduzcan retención fecal en el recto, y colon izquierdo en una radiografía de abdomen postevacuación.



## **Diseño y métodos**

**Tipo de diseño.** Es un ensayo clínico aleatorizado, controlado, cruzado, con periodo de lavado, no cegado, donde se evaluó la efectividad de dos tipos de laxantes, el polietilenglicol vs senósido en el tratamiento de estreñimiento secundario en niños con MAR.

Dicha efectividad será evaluada a través de un constructo que incluye 3 variables: 1) Presencia de evacuaciones fecales diarias, 2) Presencia o ausencia de Manchado fecal y 3) Radiografía simple de abdomen post-evacuación que muestra presencia o ausencia de residuo fecal en el recto o colon izquierdo.

No es posible realizar enmascaramiento al evaluador clínico ya que éste mismo tendrá que realizar modificación de las dosis de los fármacos administrados de forma semanal. Dada la naturaleza físico-química de cada fármaco y la falta de presupuesto económico para realizar el estudio, no existirá cegamiento para los participantes.

## **Población.**

- **Población objetivo:** Pacientes con MAR que cursen con estreñimiento crónico con continencia fecal.
- **Población de elegible:** Pacientes pediátricos con MAR que cursen con estreñimiento crónico, con continencia fecal que acudan a seguimiento en la clínica de colon y recto del Instituto Nacional de Pediatría.
- **Población Muestra.** Pacientes pediátricos con MAR que cursen con estreñimiento crónico, con continencia fecal que acudan a seguimiento en la clínica de colon y recto del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2014-2015. Se incluirán consecutivamente de forma aleatoria por bloques de 5 participantes en cada grupo.

## **Criterios de inclusión.**

- Pacientes con control del esfínter anal independientemente de la edad.
- Pacientes que cuenten con un colon por enema realizado previamente.

## **Criterios de exclusión:**

- Exploración perineal desfavorable.
- Pacientes que rechacen participar en el estudio. (no tengan consentimiento y en el caso particular de mayores de 12 años asentimiento).

### Criterios de eliminación:

- Pacientes que el uso del laxante asignado sea interrumpido, aunque se determinará el motivo de suspensión, y el tipo de laxante suspendido, para tomarlos en cuenta en el análisis final.
- Aquellos pacientes que el llenado de la bitácora/diario de evacuaciones sea inadecuado.

### Cálculo del tamaño de la muestra:

Se realizó un cálculo del tamaño de la muestra para dos proporciones, dándole dirección a favor del senósido, ya que en base a la experiencia del investigador éste laxante tiene una efectividad aproximada al 80%.<sup>(25)</sup>

P1= polietilenglicol

P2= senósido.

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 * (p_1 q_1 + p_2 q_2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$N = \frac{(1.645 + 0.842)^2 * ((0.50 * 0.50) + (0.80 * 0.20))}{(0.50 - 0.80)^2}$$

28.17 + 5% pérdidas= 29.58= 30 sujetos a incluir

## Variables

### **Variables Independientes**

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Unidad de Medida</b>
Malformación Anorrectal	Alteración del desarrollo embriológico en el cual no hay formación de ano y recto de manera normal	Categórica	<ol style="list-style-type: none"><li>1. MAR con fístula recto vestibular</li><li>2. MAR con fístula recto perineal</li><li>3. MAR con fístula recto-uretro bulbar</li><li>4. MAR con fístula recto uretro prostática</li><li>5. MAR con fístula recto vesical</li><li>6. MAR sin fístula</li><li>7. Cloaca</li></ol>
Sexo	Diferenciación de cada individuo de acuerdo a su naturaleza biológica y su rol sexual	Cualitativa dicotómica	0= Femenino 1= Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Numérica continua	Años cumplidos
Peso	Medida de fuerza gravitatoria de un sujeto	Numérica continua	Kilogramos
Estreñimiento	Síntoma que traduce presencia de retención fecal, la cual es referida como disminución en la frecuencia de las evacuaciones, heces duras, en ocasiones dolor, pujo, evacuación incompleta, tiempo prolongado para lograr una evacuación, o imposibilidad para evacuar a pesar del esfuerzo o postura de retención	Categórica dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Control del esfínter fecal	Acto de sentir la urgencia de usar el baño y tener un movimiento intestinal o defecación; la capacidad de verbalizar este acto	Categórica dicotómica	0= Ausente 1= Presente

	y la capacidad de detener este movimiento intestinal hasta llegar al baño		
Índice Recto pélvico	Cociente obtenido de la división del diámetro máximo del recto entre el diámetro máximo de la pelvis, medido en una radiografía antero-posterior de pelvis	Numérica continua	Número entero y dos decimales.
Laxante A (senósido) dosis	Laxante derivado de la <i>Senna</i> , su metabolito activo (aglicona) actúa como irritante local sobre el colon y estimula el plexo de Auerbach para producir peristalsis colónica	Categórica dicotómica	0= No administrado 1= Si administrado
Laxante B (polietilenglicol) dosis	Laxante con mecanismo de acción osmótico intraluminal	Categórica dicotómica	0= No administrado 1= Si administrado

### Variable Dependientes

Variable	Definición operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medida
Efectividad del laxante	Constructo formado por 1) Vaciamiento de recto y colon izquierdo en el control radiológico abdominal post-evacuación tomada en la 3era semana de tratamiento con laxante; 2) Ausencia total de manchado fecal en la 3era semana de tratamiento con laxante; 3) Presencia de evacuación fecal diaria en la 3era semana de tratamiento con laxante	Categórica dicotómica	0 = Ausente 1= Presente
Vaciamiento de recto y colon izquierdo en el control radiológico en una radiografía simple de	Ausencia de imágenes radiopacas que traduzcan retención fecal en el recto, colon sigmoides y colon descendente evaluado en una radiografía tomada al participante al término de los 21 días de tratamiento	Categórica dicotómica	0= Ausente 1= Presente

abdomen	médico con el laxante		
Manchado Fecal	Paso de pequeñas cantidades de heces, lo cual provoca suciedad en la ropa interior, evaluado en la tercera semana de tratamiento con el laxante	Categórica dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Presencia de evacuaciones fecales diarias	Registro de al menos una evacuación fecal diaria, evaluado en la tercera semana de tratamiento con el laxante	Categórica dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Efectos Adversos	Presencia de síntomas indeseables o reacción nociva no intencionada que puede presentar un participante ante la prescripción del laxante a dosis terapéutica	Categórica dicotómica	0= Ausente 1= Presente  *En caso de presencia de efecto adverso se describirá el mismo

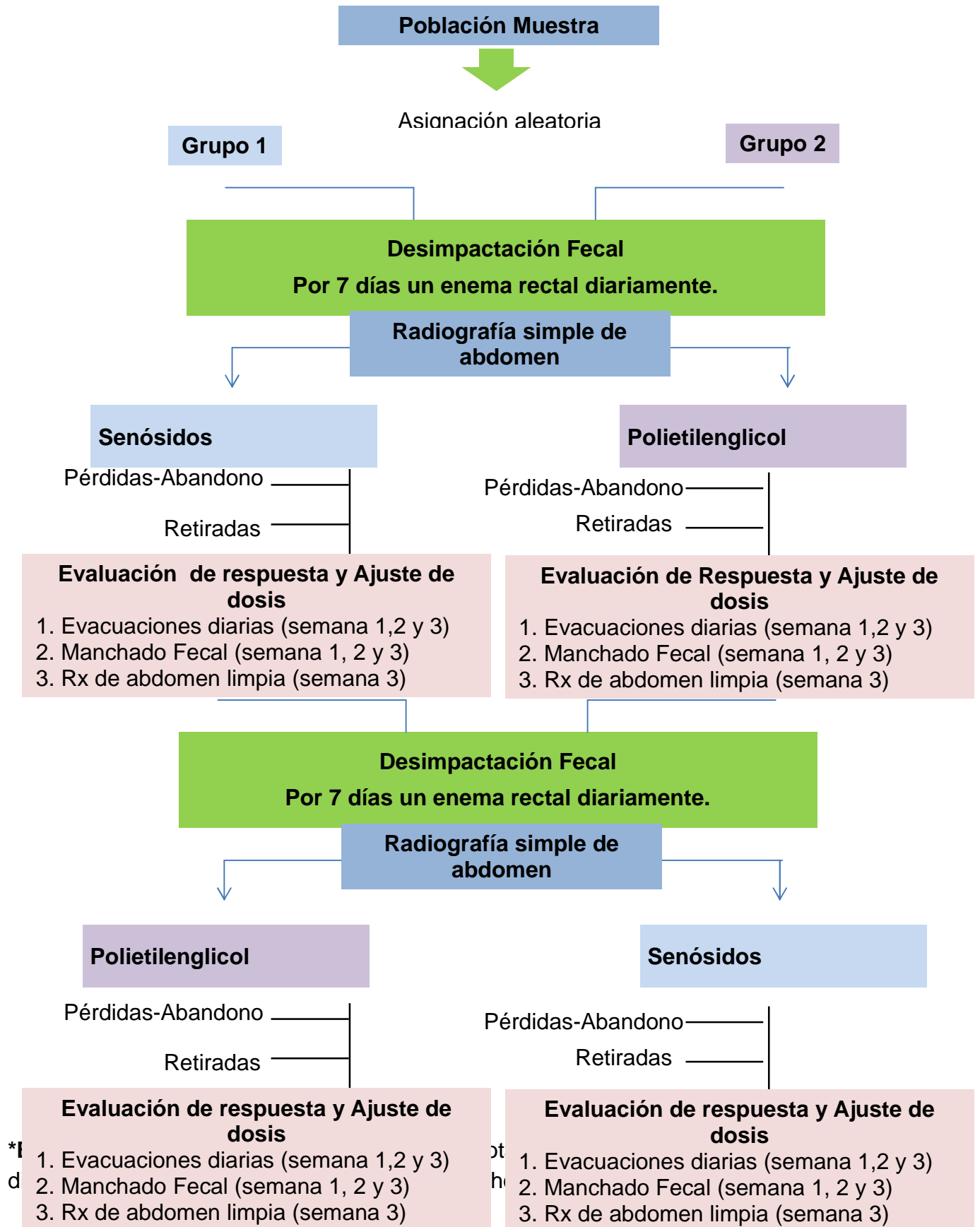
## **Descripción y definición de la intervención**

1. Una vez que los participantes cumplieron con los criterios de inclusión en el estudio, se inició un periodo de desimpactación fecal el cual fue realizado por vía rectal con enemas evacuantes calculados a 20ml/kg, uno por día por un periodo de 7 días (forma habitual de desimpactación antes de iniciar cualquier terapia laxante, en la clínica de colon y recto del INP). Se les realizó un control radiológico de abdomen y se evaluó el vaciamiento fecal del colon izquierdo.

2. Posteriormente fueron establecidos los dos grupos de tratamiento de forma aleatoria.

**Grupo 1.** Inició con el uso de laxante estimulante: senósido, a dosis recomendadas (10-20mgs/kg, dosis única por día) semanalmente acudieron a la consulta externa con la bitácora/diario de evacuaciones, en dicha consulta y de acuerdo a los resultados clínicos se decidió incremento semanal de dosis del senósido no sobrepasando la dosis máxima de 842 mgs, al cabo de un periodo de 3 semanas se evaluó clínica y radiológicamente la respuesta al tratamiento administrado. Seguido posteriormente de un periodo de lavado de 7 días sin la utilización de ningún laxante y con la realización de un enema diariamente para evitar la impactación fecal, se corroboró que el colon estuviera limpio con una radiografía de abdomen; posteriormente se indicó utilizar laxante osmótico: polietilenglicol (0.7 a 1.5 mgs/kg dosis única al día) semanalmente acudieron a la consulta externa con la bitácora/diario de evacuaciones, en dicha consulta y de acuerdo a los resultados se decidió incremento de la dosis del polietilenglicol sin sobrepasar la dosis máxima recomendada de 17 grs, al cabo de éste periodo de 3 semanas se evaluó clínica y radiológicamente la respuesta al tratamiento administrado.

**Grupo 2** Inició con el uso de laxante osmótico: polietilenglicol (0.7 a 1.5 mgs/kg dosis única al día) por 3 semanas, semanalmente acudieron a la consulta externa con la bitácora/diario de evacuaciones, en dicha consulta y de acuerdo a los resultados clínicos se decidió incremento semanal de dosis del polietilenglicol sin sobrepasar la dosis máxima recomendada de 17 grs, al cabo de este periodo de 3 semanas se evaluó clínica y radiológicamente la respuesta al tratamiento administrado. Seguido posteriormente de un periodo de lavado de 7 días sin la utilización de ningún laxante y con la realización de un enema diariamente para evitar la impactación fecal, se corroboró que el colon estuviera limpio con una radiografía de abdomen; posteriormente se indicó utilizar laxante estimulante: senósidos (10-20 mgs/kg, dosis única por día) por 3 semanas semanalmente acudirán a la consulta externa con la bitácora/diario de evacuaciones, en dicha consulta y de acuerdo a los resultados se decidió incrementó de la dosis del senósido, sin sobrepasar la dosis máxima recomendada de 842 mgs; al cabo de éste periodo de 3 semanas se evaluó clínica y radiológicamente la respuesta al tratamiento administrado.



evacuaciones fecales diarias, presencia de manchado fecal y síntomas secundarios. Anexo 1.

**\*Las valoraciones clínicas o consultas de seguimiento** En la consulta 1 se registró edad, sexo, peso, tipo de malformación anorrectal corregida, características del colon por enema (índice rectopélvico) y se iniciaron los enemas evacuntes; en los días 7, 14, 21 se llevarán a cabo las consultas de seguimiento clínico y modificación de la dosis del laxante, y en el día 21 del tratamiento con el laxante se realizará valoración radiológica (radiografía simple de abdomen), y de la bitácora de evacuaciones de la tercera semana de tratamiento. El seguimiento y registro de resultados fue realizado por el investigador principal.

**\*Complicaciones o eventualidades.** Cualquier paciente que presente síntomas abdominales será evaluado en el servicio de cirugía para determinar complicaciones asociadas a la administración de la terapia laxante o bien secundaria al uso de enemas y dependiendo la severidad de sintomatología recibirá atención médica o bien suspensión de la maniobra realizada.

### **Entrada y gestión informática de los datos**

Ver hoja de recolección de datos. Anexo 2



### Estrategia de análisis.

Las variables categóricas incluyendo la variable de desenlace: presencia de efectos adversos fueron analizadas mediante un estadístico de frecuencias y para la variable de desenlace (constructo formado por ausencia de manchado fecal, evacuaciones fecales presentes diariamente y radiografía de abdomen limpia) se realizó un análisis por proporciones (prueba exacta de Fisher) según los resultados obtenidos.

Para evaluar la efectividad del laxante se realizó un análisis de datos del diseño de brazos cruzados, de acuerdo al siguiente arreglo:

Orden senósido-PEG				Orden PEG-senósido			
		Respuesta a PEG				Respuesta a PEG	
		Buena	Pobre			Buena	Pobre
Respuesta a senósido	Buena	$n_{11}$	$n_{12}$	Respuesta a senósido	Buena	$m_{11}$	$m_{12}$
	Pobre	$n_{21}$	$n_{22}$		Pobre	$m_{21}$	$m_{22}$

Del brazo de tratamientos en orden senósidos-polietilenglicol (PEG), aquellos pacientes con buena respuesta a ambos tratamientos ( $n_{11}$ ) y aquellos con pobre respuesta a ambos tratamientos ( $n_{22}$ ) no proporcionaron información de la diferencia entre ambos tratamientos, por lo que se ignoró para el análisis. De forma similar, los pacientes en la secuencia de tratamientos polietilenglicol (PEG)-senósido con respuestas similares ( $m_{11}+m_{22}$ ) no proporcionan información, y también fueron ignorados en el análisis.

Los datos resultantes fueron analizados de la siguiente manera:

		Resultados		
		Primer tratamiento mejor	Segundo tratamiento mejor	Total
Orden de tratamiento	Senósido-PEG	$n_{12}$	$n_{21}$	N
	PEG-senósido	$m_{21}$	$m_{12}$	M
	Total	$n_{12} + m_{21}$	$n_{21} + m_{12}$	$n+m$

Dónde:  $n = n_{12} + n_{21}$ , y  $m = m_{21} + m_{12}$

- Si los tratamientos A (senósido) y B (polietilenglicol) son igualmente efectivos, las dos proporciones  $p_1 = n_{12}/n$  [casos con A más efectivo] y  $p_2 = m_{21}/m$  [casos con B más efectivo] son cercanas
- Si los tratamientos A (senósido) y B (polietilenglicol) son diferentes, entonces  $p_1$  y  $p_2$  son diferentes.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2013-2015											
Enero	febrero	marzo	abril	mayo	Junio	julio	Agosto	Sept	octubre	nov	dic
Revisión de la literatura (2013)											
				Formulación de protocolo de investigación y corrección del mismo (2013)							
								Inicio de trámites para aprobación por el comité de ética e investigación del INP. (2013)			
Aprobación por el comité de ética e investigación del INP. (2014)				Captación de participantes, CI y Asignación de grupo e inicio de la intervención y recolección de datos (2014)							
Análisis Estadístico (2015)		Redacción del Informe (2015)									

## **Aspectos éticos**

Esta investigación está clasificada según la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud de acuerdo al artículo 17, como una investigación con riesgo mayor mínimo por tratarse de un ensayo clínico.

Los beneficios de esta investigación se obtuvieron al determinar el mejor tipo de laxante en el tratamiento del estreñimiento de una población con antecedentes de malformación anorrectal, incluyendo de los participantes del estudio, lo cual ayudará a guiar su tratamiento con una mejoría importante en la calidad de vida de los pacientes. En este hospital, no es posible proporcionar los medicamentos necesarios para la atención médica por lo que el tratamiento subsecuente del padecimiento deberá continuar siendo proporcionado por los participantes mismos. No se proporcionará ningún beneficio económico a los participantes ni investigadores.

Se guardó confidencialidad de los participantes de la siguiente manera: codificación de los datos obtenidos de cada participante para su análisis, asignándole un número consecutivo de participación, sin guardar información personal de los participantes ni la forma de contactar a los mismos. La base de datos obtenida será resguardada en un equipo de cómputo de la subdirección de cirugía, y sólo podrá tener acceso a ella el Investigador principal y los tutores de la investigación.

El consentimiento informado será obtenido por otro integrante del equipo de investigación, y en ningún momento por el investigador principal o médico tratante para evitar la coerción de los participantes. Este consentimiento será solicitado en la sala de espera de la consulta externa de la clínica de colon y recto del Instituto Nacional de Pediatría (ver anexo 3) apegados a las recomendaciones de la unidad de investigación del Instituto Nacional de Pediatría se solicitó asentimiento informado a los participantes mayores de 12 años (Ver anexo 4). En el consentimiento informado se especificó que en caso de presentarse efectos secundarios por el uso de laxantes durante este protocolo, los gastos económicos de la atención médica serían financiados por los mismos investigadores en caso de no contar con el apoyo institucional para esta investigación clínica.

Todos los pacientes que acuden a la consulta externa del servicio de cirugía pediátrica de este hospital que tengan el antecedente de una malformación anorrectal y que padezca de estreñimiento con continencia fecal, fueron invitados a la participación de este estudio, con lo cual se guardó el principio de justicia (equitatividad e imparcialidad en la inclusión de los participantes). Este estudio se apegó los principios en la declaración de Helsinki: velar solícitamente y ante todo por la salud del paciente, con el propósito principal de comprender las intervenciones terapéuticas, con el único objetivo de generar conocimientos en el tratamiento del estreñimiento de este grupo peculiar de pacientes, respetando la individualidad de cada participante.

## RESULTADOS

Se inició la inclusión de participantes en abril 2014. Se realizó un análisis parcial de los datos obtenidos (n=15). Tabla 1

**Tabla 1. Datos demográficos de la inclusión de los pacientes**

# De participante	Edad	Edad meses	Tipo de MAR	IRP	Peso (kg)
1	2a 4m	28	Perineal	0.51	12.1
2	8a 6m	102	Vestibular	0.63	25.5
3	14a 7m	175	Vestibular	0.55	63
4	2a 9m	33	Perineal	0.76	10
5	10a	120	Perineal	0.73	36
6	9a 8m	116	Vestibular	0.76	20
7	9a	108	Uretro bulbar	0.83	36
8	14a	168	Perineal	0.65	45
9	7a	84	Vestibular	0.62	25
10	3a 10m	46	Vestibular	0.67	14
11	8a	80	Vestibular	0.8	26
12	10a	120	Vestibular	0.72	21
13	10 a 11m	131	Vestibular	0.77	27
14	2a 2m	26	Vestibular	0.41	11
15	12a8m	152	Uretro bulbar	0.72	50
16	11a 6m	138	Vestibular	0.42	45

\*El paciente 9 una vez consentido decidió no iniciar tratamiento con ningún laxante por motivos personales

IRP=índice rectopélvico

MAR= Malformación anorrectal

Un paciente después de la inclusión con consentimientos informados y la primera semana de enemas (periodo de lavado), por motivos personales, decidieron en conjunto con los padres, abandonaron el estudio por no poder asistir a las valoraciones semanales.

Doce pacientes mostraron efectividad al senósido (ausencia de residuo fecal en el control radiológico post-evacuación en el recto y colon izquierdo en el día 21 de tratamiento con senósido más ausencia de manchado fecal y presencia de al menos

una evacuación fecal en los últimos 7 días de tratamiento médico con senósido). Dos pacientes mostraron efectividad al polietilenglicol (ausencia de residuo fecal en el control radiológico post-evacuación en el recto y colon izquierdo en el día 21 de tratamiento con senósido más ausencia de manchado fecal y presencia de al menos una evacuación fecal en los últimos 7 días de tratamiento médico con polietilenglicol).  
Tabla 2

**Tabla 2. Respuesta de los pacientes con MAR y estreñimiento a los laxantes propuestos**

	Radiografía de Abdomen Limpia post-evacuación	Manchado Fecal Ausente	Evacuaciones Fecales Diarias Presentes	Efectividad (radiografía de abdomen limpia postevacuación*+ausencia de Manchado Fecal**+ Evacuación Fecal diaria**)
Grupo de Senósido	12	14	15	12
Grupo de Polietilenglicol	5	4	11	2

\*En la evaluación del día 21 del tratamiento

\*\*En los últimos 7 días del tratamiento médico con el laxante

En el análisis de los resultados del diseño de brazos cruzados:

Orden senosido-polietilenglicol				Orden polietilenglicol-senósido			
		Respuesta a polietilenglicol				Respuesta a polietilenglicol	
		Buena	Pobre			Buena	Pobre
Respuesta a senósido	Buena	<b>0</b> <sub>(n11)</sub>	<b>7</b> <sub>(n12)</sub>	Respuesta a senósido	Buena	<b>0</b> <sub>(m11)</sub>	<b>5</b> <sub>(m12)</sub>
	Pobre	<b>1</b> <sub>(n21)</sub>	<b>1</b> <sub>(n22)</sub>		Pobre	<b>1</b> <sub>(m21)</sub>	<b>0</b> <sub>(m22)</sub>

Del brazo de tratamientos en orden AB (senósidos-polietilenglicol), aquellos pacientes con buena respuesta a ambos tratamientos y aquellos con pobre respuesta a ambos tratamientos no proporcionaron información de la diferencia entre ambos tratamientos, por lo que se ignoró para el análisis. De forma similar, los pacientes en la secuencia de tratamientos BA (polietilenglicol-senósido) con respuestas similares no proporcionaron información, y también fueron ignorados en el análisis.

Los datos resultantes fueron analizados de la siguiente manera:

		Resultados		
		Senósido (mejor tratamiento)	Polietilenglicol (mejor tratamiento)	Total
Orden de tratamiento	Senósidos-Polietilenglicol	7	1	8
	Polietilenglicol-Senosidos	1	5	6
	Total	8	6	14

### Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
ORDEN DE TRATAMIENTO * PRIMER TRATAMIENTO MEJOR	14	100.0%	0	.0%	14	100.0%

### Tabla de contingencia ORDEN DE TRATAMIENTO \* PRIMER TRATAMIENTO MEJOR

		PRIMER TRATAMIENTO MEJOR		Total
		PRIMER TTO MEJOR	SEGUNDO TTO MEJOR	
ORDEN DE TRATAMIENTO	AB (SENOSIDO-POLIETILENGLICOL)	7 <sub>a</sub>	1 <sub>b</sub>	8
	BA (POLIETILENGLICO-SENOSIDO)	1 <sub>a</sub>	5 <sub>b</sub>	6
Total		8	6	14

Cada letra de subíndice indica un subconjunto de PRIMER TRATAMIENTO MEJOR categorías cuyas proporciones de columna no difieren significativamente entre sí en el nivel .05.

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.024 <sup>a</sup>	1	.008		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	4.430	1	.035		
Razón de verosimilitudes	7.686	1	.006		
Estadístico exacto de Fisher				.026	.016
Asociación lineal por lineal	6.523	1	.011		
N de casos válidos	14				

a. 4 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.57.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Observando diferencia estadísticamente significativa ( $F = 0.026$ ) a favor de la efectividad del senósido sobre polietilenglicol en el tratamiento del estreñimiento de niños con antecedente de malformación anorrectal corregida quirúrgicamente mediante un abordaje sagital posterior con continencia fecal.

Las dosis de los laxantes utilizados fueron las siguientes:

# De participante	Peso (kg)	Respuesta a Senósidos	dosis total del senósido	mg/kg	Respuesta a Polietilenglicol	dosis total del polietilenglicol	mg/kg	
1	12.1	sí	30	2.479	no	17	1.40496	
2	25.5	sí	748	29.33	no	17	0.66667	
3	63	no	561	8.905	sí	17	0.26984	
4	10	no	30	3	sí	17	1.7	
5	36	no	842	23.39	no	17	0.47222	
6	20	sí	374	18.7	no	17	0.85	
7	36	sí	374	10.39	no	17	0.47222	
8	45	Sí	467	10.38	no	17	0.37778	
9	25	no recibió ningún tratamiento						
10	14	Sí	30	2.143	no	17	1.21429	
11	26	Sí	748	28.77	no	17	0.65385	
12	21	Sí	561	26.71	no	17	0.80952	
13	27	Sí	561	20.78	no	17	0.62963	
14	11	Sí	52.5	4.773	no	17	1.54545	
15	50	Sí	374	7.48	no	17	0.34	
16	45	Sí	748	16.62	no	17	0.37778	

Ningún paciente reportó efectos adversos durante el periodo de administración de los laxantes.

Por los resultados analizados hasta este momento, que mostraron significancia estadística a favor del uso de senósidos en pacientes con estreñimiento secundario a malformación anorrectal se decidió realizar terminación anticipada del protocolo dada las implicaciones éticas que estos resultados contenían.

## Discusión

Hasta un 90% de los pacientes que nacen con una malformación anorrectal (MAR) y que son sometidos a un abordaje sagital posterior sin complicaciones postquirúrgicas (dehiscencia de anastomosis coloanal, abscesos rectales por mencionar algunas) pueden tener movimientos intestinales controlados, es decir, continencia fecal- De estos el 75 a 80% presentará diferentes grados de estreñimiento, secuela más importante observada en los niños con MAR, debe ser reconocido tempranamente y tratado enérgicamente para evitar la producción de mega-sigmoides y mega-recto que conllevan a un círculo vicioso de mayor dilatación y menor movilidad colónica y rectal, con agravamiento del estreñimiento hasta llegar a la impactación fecal, evacuaciones por rebosamiento (pseudoincontinencia fecal), manchado fecal y sus consecuentes repercusiones psicológicas y sociales.

Desde 1998 se ha observado la necesidad de rehabilitar a todos los pacientes postoperados. El programa rehabilitación intestinal (Bowel Management Program) diseñado para restituir la funcionalidad fecal en esos niños tiene como la objetivo identificación de la secuela posoperatoria, seguido de tratamiento, el cual, al igual que en nuestro estudio, cuenta con dos fases 1) desimpactación fecal, seguido de 2) tratamiento de mantenimiento<sup>20</sup>. Sin embargo en nuestro medio (México), es difícil conseguir este objetivo por dos razones importantes: los pacientes son operados y corregidos de la MAR sin seguimiento a largo plazo por el grupo de cirujanos, sin identificación adecuada de las secuelas, y en segundo lugar, la falta de entendimiento por el personal médico de la fisiopatología del estreñimiento en este grupo de pacientes, y por eso no existe recomendación terapéutica dirigida que no sólo permita la evacuación colónica y fecal si no que evite los accidentes o manchado fecales y con ello mejore la calidad de vida de estos pacientes. Por lo anterior existía la necesidad de establecer un estudio clínico con fundamento metodológico que nos ofreciera una base para la toma de decisiones respecto del tipo de tratamiento del estreñimiento en niños con malformación anorrectal.

Para la realización de este estudio incluimos pacientes con MAR que tenían continencia fecal, lo cual es semejante a lo que la literatura plantea (MAR con fístula recto-perineal, recto-vestibular, y recto-uretro bulbar).

Coincidente con lo que se planteó en la hipótesis de investigación el senósido mostró efectividad en el tratamiento del estreñimiento en un 80% de los pacientes vs 13.3% observada en el grupo de polietilenglicol (laxante osmótico recomendado como primera línea de tratamiento del estreñimiento funcional en niños); observando con ello una diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamiento ( $p=0.026$ ).

No se identificaron efectos adversos como desequilibrio hidroelectrolítico, ni gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, irritación abdominal y/o pigmentación de las heces), probablemente relacionado con el apegamiento a las dosis terapéuticas recomendadas (dosis máxima permitida de 872 mgs de senósido al día y 17 gramos de polietilenglicol)<sup>6, 15, 17</sup>.



La dosis del senósido utilizada fue muy variable todos los pacientes fueron regulados de acuerdo a la respuesta clínica (2.5- 28.8 mgs/kg/dosis), sin sobrepasar la dosis máxima recomendada de 872 mgs diarios. Lo cual demuestra que la dosis debe ser individualizada y modificada para cada paciente con base en su respuesta clínica. Por otra parte sólo a cinco participantes se les administró dosis recomendada de polietilenglicol (0.7-1,5gr/kg/día), ya que los demás participantes sobrepasaban la dosis diaria máxima de 17 grs basada en dosis ponderal.

El análisis los resultados parciales (50% de la muestra calculada) mostraba una diferencia estadísticamente significativa ( $p$  0.016) a favor del senósido, por lo que el investigador principal y tutores de investigación decidieron realizar terminación anticipada del protocolo por las implicaciones éticas de estos resultados.

La variable de desenlace estuvo formada por un constructo de tres variables: 1) Ausencia de imágenes radiopacas que tradujeran retención fecal en el recto y colon izquierdo (sigmoides y descendente); 2) Ausencia de manchado fecal, definido como el paso de pequeñas cantidades de heces, lo cual provocará suciedad en la ropa interior, y finalmente, 3) Presencia de evacuaciones fecales diariamente. El manchado fecal (accidentes fecales) fue la principal razón por la que se demostró falta de efectividad del polietilenglicol en los participantes (11/13 pacientes); en las observaciones reportadas por ellos la producción de evacuaciones fecales con menor consistencia e inclusive líquidas no permitía contener las mismas hasta llegar al baño ó ó inodoro, presentado accidentes frecuentes, que relacionaron con malestar social. Lo anterior concuerda con que los niños con MAR tienen una continencia fecal limítrofe debido al daño a la inervación extramural del recto al realizar la anorrectoplastia sagital posterior (nervios erigentes y parasimpática pélvica con curso anatómico atípico), la hipoplasia del desarrollo del músculo (estriado) elevador del ano, la presión reducida de la barrera anorrectal por disminución de la densidad del esfínter anal externo, la disminución de la sensibilidad rectal para discriminar sólidos de líquidos y gases. Por lo anterior estamos a favor de que los laxantes estimulantes específicamente los senósidos son los laxantes ideales para el tratamiento del estreñimiento en este grupo específicos de pacientes con antecedente de MAR.

La falta de vaciamiento fecal después de la evacuación en el control radiológico abdominal fue la causa de la ineffectividad del senósido en los tres pacientes sin respuesta al mismo, lo cual puede explicarse por la hipomotilidad colónica debida a la dilatación rectal y colónica observada en el estudio de colon por enema, el cual conlleva a la presencia de ondas de propulsión lentas, tránsito colónico significativamente prolongado con contracción de propagación disminuidas (deficiencia de células de Cajal); probablemente el incremento de dosis del laxante estimulante (senósido) podría mejorar el patrón de evacuaciones de estos pacientes, lo cual sería la base de una investigación en la seguridad en el aumento de dosis máxima del senósido en un futuro.

## **Conclusiones**

Los niños con MAR tienen una continencia fecal limítrofe debido al daño a la inervación extramural del recto (nervios erigentes y parasimpática pélvica con curso anatómico atípico) al realizar la anorrectoplastia sagital posterior; a la hipoplasia del músculo elevador del ano, la presión reducida de la barrera anorrectal por disminución de la densidad del esfínter anal externo, la disminución de la sensibilidad rectal para discriminar sólidos de líquidos y gases. El estreñimiento en éste grupo de pacientes es secundario a la gran dilatación rectal con consecuentes onda de propulsión lentas, tránsito colónico significativamente prolongado con contracción de propagación disminuidas (deficiencia de células de Cajal). El senósido (laxante estimulante) propicia contracción y motilidad colónica, sin disminuir la consistencia de las evacuación y mostró significativamente mejor efectividad que el laxante osmótico en el tratamiento de estreñimiento en niños con MAR corregida.

## Bibliografía.

1. Peña A. Anorectal Malformations. *Semin Pediatr Surg* 1995; 4: 35-47.
2. Freeman NV, Burge DM, Soar JS, Sedgwick EM: Anal evoked potentials. *Z Kinderchur* 1980;31:22-30.
3. Levitt Ma, Kant A, Peña A. The morbidity of constipation in patients with anorectal malformations. *J PediatrSurg* 2010; 45:1228-1233.
4. Remes TJ, Chávez BJ, González OB, Heller RS, Montijo BE, Velasco LM, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en México. D)Evaluación y tratamiento del estreñimiento en población pediátrica. *Rev Gastroenterol Mex* 2011,76: 155-168.
5. Holschneider AM, Koebeke J, Meier-Ruge WA, Schäfer S. Postoperative Pathophysiology of Chronic Constipation and Stool Incontinence. En: *Anorectal Malformations in Children*. Alemania: Springer- Verlag Belin Heidelberg; 2006. 222-230
6. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2401-9.
7. Lembo A, Camillieri M. Chronic constipation. *N Eng J Med* 2003;349:1360-8.
8. Lacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;126:34-9.
9. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:454-475
10. Bekkali NL, Bongers ME, Van der Berg MM, et al. The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutr J* 2007;6:17
11. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomized controlled trials: Probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010;16:69-75
12. Brunton. Fármacos que afectan el flujo de agua y la motilidad gastrointestinales: emesis y antieméticos; ácidos biliares y enzimas pancreáticas. En *Goodman y*

- Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9a. Ed. México; McGraw-Hill Interamericana; 2006. 981-993
13. Pijpers Ma, Tabbers MM, Benninga MA. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidenced based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. Arch Dis Child 2009;94:117-31
  14. Singh S, Rao SS. Pharmacologic Management of Chronic Constipation. Gastroenterol Clin N Am. 2010; 39: 509-527.
  15. Gremse DA, Hixon J, Crutchfield A. Comparison of Polyethylene Glycol 3350 and Lactulose for Treatment of Chronic Constipation in Children. Clin Pediatr. 2002; 41:225-229.
  16. Pashankar DS. Childhood Constipation: Evaluation and Management. Clin Colon Rectal Surg. 2005; 18: 120-127.
  17. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Manual de Prescripción Pediátrica. 2010. 16a Ed, Intersistemas, S.A. de C.V. México D.F. 761-762, 1046-1047, 1139-1140.
  18. Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD009118.
  19. Price KJ, Elliot TM. Laxantes estimulantes para el estreñimiento y la encopresis en niños (revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>(Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3: Chichester, UK: onh Wiley & Sons, Ltd).
  20. Peña A, Guardino K, Tovilla JM, et al. Bowel management for fecal incontinence in patients with anorectal malformations. J Pediatric Sur 1998; 33:133-137.
  21. Morales MA, Hernández D, Bustamante S, Bachiller I, Rojas A. Is senna laxative use associated to cathartic colon, genotoxicity, or carcinogenicity? J Toxicol. 2009:287247. doi: 10.1155/2009/287247. Epub 2009 Sep 10.
  22. Kiernan JA, Heinicke EA. Sennosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. Neuroscience. 1989 30: 837-842.

23. Mitchell Jm, Mengs U, McPherson S, Zijlstr J, Dettmar P, Gregson R, Tigner JC. An oral carcinogenicity and toxicity study of senna (Tinnevelly senna fruits) in the rat. *Arch Toxicol.* 2006; 80: 34-44.
24. Brazelli M, Griffiths PV. Behavioural and cognitive intervention with or without other treatments for the management of fecal incontinence in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD002240. (22)
25. Gladman MA, Scott SM, Lunniss PJ, Williams NS. Systematic Review of Surgical Options for idiopathic Megarectum and Megacolon. *Ann Surg* 2005; 241: 562–574.
26. Santos-Jasso KA, De Giorgis-Stuven MA, Ruíz-Montañez A, Bañuelos-Castañeda CJ, De la Torre-Mondragón L. Efectividad del programa de rehabilitación intestinal en niños con estreñimiento secundario a malformación anorrectal. *Acta Pediatr Mex* 2014; 35 (2):111-117.

# **ANEXOS**

## Anexo 1. Bitacora/Diario de evacuaciones.

### REGISTRO PARA EL CONTROL DE EVACUACIONES

Participante Número \_\_\_\_\_

Señalar (semana 1,2,3, 4) \_\_\_\_\_

<b>Anotar la fecha</b>	<b>Lunes Fecha:</b> _____	<b>Martes Fecha:</b> _____	<b>Miércoles Fecha:</b> _____	<b>Jueves Fecha:</b> _____	<b>Viernes Fecha:</b> _____	<b>Sábado Fecha:</b> _____	<b>Domingo Fecha:</b> _____
<b>Enema Rectal volumen y horario con el que fue realizado</b>							
<b>Número de evacuaciones (horario)</b>							
<b>Accidentes o manchado fecal (evacuaciones no voluntarias)</b>							
<b>Laxante (¿Cuál, cuánto, y en que horario se administró?)</b>							
<b>Efectos secundarios (dolor abdominal, vómito, diarrea)</b>							
<b>Observaciones (otros síntomas o consistencia de las evacuaciones)</b>							

## Anexo 2. Hoja de recolección de datos

Hoja de Recolección de datos.			
<b>Número de participante</b>	_____	<b>Grupo 1</b>	_____ <b>Grupo 2</b>
<b>F. Nac/edad años</b>	_____	<b>Sexo</b>	_____ <b>Peso (kg)</b>
<b>Tipo de Malformación Anorrectal (corregida por ARPSP, sin complicaciones) (marcar con X)</b>			
MAR con fístula recto vestibular	_____	MAR con fístula recto perineal	_____
MAR sin fístula	_____	MAR con fístula recto uretro bulbar	_____
MAR con fístula recto uretro prostática	_____	MAR con fístula recto vesical	_____
Cloaca.	_____	<b>Periné</b>	_____ (año dentro del esfínter rectal)
<b>Fecha en la que se realizó la ARPSP</b>	_____	<b>Continencia fecal (Edad)</b>	_____
<b>Índice Sacro AP</b>	_____ <b>Lateral</b>	<b>IRP (Colon por Enema)</b>	_____
<b>Estreñimiento (patrón de evacuaciones previo tx: frecuencia, manchado fecal, y síntomas)</b>			
<b>1er periodo de desimpactación fecal/Enemas.</b>		<b>Fecha</b>	<b>Volumen/kg</b>
Control radiológico post-enemas (fecha y descripción)		_____	_____
Observaciones			
<b>Grupo 1. (Inicio de Laxante: senósido)</b>		<b>Fecha de inicio</b>	
<b>Dosis sem 1</b>	_____	Presencia evacuación diaria. (# evac fecales)	
<b>Dosis sem 2</b>	_____	<b>sem 1</b>	_____
<b>Dosis sem 3</b>	_____	<b>sem 2</b>	_____
Presencia de manchado fecal		<b>sem 3</b>	_____
<b>sem 1</b>	_____	Control radiológico (fecha y descripción)	
<b>sem 2</b>	_____	<b>sem 3</b>	_____
<b>sem 3</b>	_____	<b>Observaciones</b>	Descripción de efectos secundarios.
<b>Grupo 2. (Inicio de Laxante: polietilenglicol)</b>		<b>Fecha de inicio</b>	
<b>Dosis sem 1</b>	_____	Presencia evacuación diaria. (# evac fecales)	
<b>Dosis sem 2</b>	_____	<b>sem 1</b>	_____
<b>Dosis sem 3</b>	_____	<b>sem 2</b>	_____
Presencia de manchado fecal		<b>sem 3</b>	_____
<b>sem 1</b>	_____	Control radiológico (fecha y descripción)	
<b>sem 2</b>	_____	<b>sem 3</b>	_____
<b>sem 3</b>	_____	<b>Observaciones</b>	Descripción de efectos secundarios.
<b>2o periodo de desimpactación fecal/Enemas.</b>		<b>Fecha</b>	<b>Volumen/kg</b>
Control radiológico post-enemas (fecha y descripción)		_____	_____
Observaciones			



<b>Grupo 1. (Inicio de Laxante: polietilenglicol)</b>		<b>Fecha de inicio</b>	
<b>Dosis sem 1</b>	_____	Presencia evacuación diaria. (# evac fecales)	
<b>Dosis sem 2</b>	_____	<b>sem 1</b>	
<b>Dosis sem 3</b>	_____	<b>sem 2</b>	
Presencia de manchado fecal		<b>sem 3</b>	
<b>sem 1</b>	_____	Control radiológico (fecha y descripción)	
<b>sem 2</b>	_____	<b>sem 3</b>	
<b>sem 3</b>		<b>Observaciones</b>	Descripción de efectos secundarios.
<b>Grupo 2. (Inicio de Laxante: senósidos)</b>		<b>Fecha de inicio</b>	
<b>Dosis sem 1</b>	_____	Presencia evacuación diaria. (# evac fecales)	
<b>Dosis sem 2</b>	_____	<b>sem 1</b>	
<b>Dosis sem 3</b>	_____	<b>sem 2</b>	
Presencia de manchado fecal		<b>sem 3</b>	
<b>sem 1</b>	_____	Control radiológico (fecha y descripción)	
<b>sem 2</b>	_____	<b>sem 3</b>	
<b>sem 3</b>		<b>Observaciones</b>	Descripción de efectos secundarios.

### **Anexo 3. Consentimiento Informado.**



Instituto Nacional de Pediatría  
Subdirección de Cirugía.  
Carta de Consentimiento Informado

**“Efectividad del senósido contra polietilenglicol en pacientes pediátricos con estreñimiento secundario a malformación anorrectal” que será realizado y dirigido por personal del servicio de cirugía de éste Instituto.**

Se le invita a su hijo a participar en un estudio de investigación. Es necesario que Usted y su hijo decida si participará o no en el estudio. Lea cuidadosamente este formato y pregunte al médico del estudio cualquier duda al respecto.

#### **¿Para qué se efectúa este estudio?**

El objetivo principal es evaluar la efectividad de dos tipos de laxante utilizados en niños con malformación anorrectal y estreñimiento, con los resultados obtenidos nosotros podremos orientar mejor el tratamiento de su hijo (a) y ofrecer recomendaciones a la población de niños que padecen la misma enfermedad a través de la publicación de un artículo científico.

**¿En qué consiste del estudio?** Los participantes estarán en supervisión durante ocho semanas. En la primer semana deberán de tener un periodo de limpieza de su colon (desimpactación fecal) con enemas evacuantes (lavados a través del recto), posteriormente los participantes serán divididos al azar en dos grupos y cada grupo recibirá un tipo de laxante oral distinto el cual será administrado diariamente por un periodo de 3 semanas, se realizará evaluación clínica semanalmente y una radiografía de abdomen al inicio y al final del tratamiento. Posteriormente durante una semana más volverá a recibir enemas evacuantes por el recto para posteriormente iniciar el otro laxante el cual será administrado diariamente por un periodo de 3 semanas, se realizará evaluación clínica semanalmente y una radiografía de abdomen al inicio y al final de éste tratamiento. Se deberán anotar en un diario sus evacuaciones y síntomas diariamente durante estas 8 semanas.

**¿Quiénes pueden participar en el estudio?** Serán considerados participantes aquellos niños que hayan logrado control de esfínteres (sean capaces de comunicar

verbalmente la necesidad de evacuación fecal), con estreñimiento y que tengan el antecedente de haber sido operados para la corrección de su malformación anorrectal.

**¿Qué se conoce acerca de este medicamento?** Ambos laxantes se encuentran aprobados para el tratamiento del estreñimiento en niños.

**¿Quién sufragará los gastos del estudio?** Los laxantes serán proporcionados a todos los participantes durante el estudio, las radiografías de abdomen realizadas semanalmente no tendrán ningún costo adicional. Los costos derivados de estudios o medicamentos no relacionados con el protocolo son cubiertos por los participantes a excepción de efectos secundarios relacionados al estudio de investigación.

**¿Qué efectos indeseables pueden pasar a su hijo al participar en el estudio?** Dolor abdominal, diarrea, ambos síntomas mencionados son los efectos secundarios de cualquier terapia laxante iniciada en el tratamiento de estreñimiento. En caso de presentarse éstos los gastos económicos de la atención médica serán financiados por los mismos investigadores en caso de no contar con el apoyo institucional para esta investigación clínica.

**¿Qué debo de hacer en caso de que mi hijo tenga alguna molestia?** Acudir al Instituto Nacional de Pediatría, donde será evaluado en horarios de 7:00 a 15:00 hrs en segundo piso en la consulta externa de cirugía por la Dra. Karla Alejandra Santos Jasso. Teléfonos de la institución son 1040 0900, extensión 1214. Y en caso fuera de éste horario acudir a urgencias, donde será notificado personal de cirugía y posteriormente a investigador responsable.

**Si mi hijo tiene que hospitalizarse, por un efecto indeseable, relacionado con el estudio, ¿Quién pagará las cuentas del Hospital?** Los investigadores responsables gestionarán el pago de hospitalización.

**¿Qué beneficio puede esperar mi hijo?** Conocer cuál es la terapia laxante que le será útil individualmente para tratar su problema de estreñimiento y con ello continuar la prescripción de su terapia. No proporcionará ningún beneficio monetario.

**¿Quiénes van a tener la información de los datos de su hijo?** Toda la información obtenida será codificada alfa-númerica para evitar relacionar los datos con la identidad de su hijo, dichos datos codificados estarán en la base de datos de los participantes investigadores, para su confidencialidad. No serán transferibles a ninguna otra institución.

**¿Puedo conocer los resultados del estudio?**

Todas las preguntas y dudas tanto de los investigadores, como de los participantes deben ser aclaradas en la consulta de revisión semanal durante el estudio. Todos los

resultados obtenidos serán informados de forma individual en la consulta de seguimiento en la clínica de colon y recto de éste hospital una vez terminado el estudio.

Es importante mencionar que renuncia a participar o continuar en el estudio no provoca castigos ni pérdidas de beneficios. La participación en el estudio será voluntaria, no existiendo ninguna pérdida de beneficios en el tratamiento de su hijo (a) en caso de no participar.

**Al firmar a continuación, acepto que:**

- He leído este formato de consentimiento
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas
- Entiendo que la participación de mi hijo es voluntaria
- Acepto que mi hijo (a) participe en el estudio
- Doy permiso para que se usa la información referente a mi hijo (a) como se describe en este formato
- Puedo elegir que mi hijo (a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento, comunicándolo al doctor del estudio
- Podría ser que mi hijo (a) tenga que abandonar el estudio sin mi consentimiento en caso de requerir otro tratamiento, si sufre alguna lesión relacionada con el estudio o si no sigue el plan de tratamiento del estudio.

Nombre del niño \_\_\_\_\_ (Fecha) \_\_\_\_\_

Nombre y firma del padre o tutor. \_\_\_\_\_ (Fecha) \_\_\_\_\_

Nombre y firma de la madre o tutor \_\_\_\_\_ (Fecha) \_\_\_\_\_

Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del consentimiento \_\_\_\_\_ (Fecha) \_\_\_\_\_

Relación que tiene con el participante \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo \_\_\_\_\_ (Fecha/Dirección) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Relación que tiene con el participante \_\_\_\_\_

Nombre y firma

Recibí copia de este consentimiento.  
(Fecha)

**Anexo 4.**



**Carta de Asentimiento del Menor.  
(Hoja en donde el niño menciona si está de acuerdo con el estudio)  
Niños de 12-18 años.**

**Título: “Efectividad del senósido contra polietilenglicol en pacientes pediátricos con estreñimiento secundario a malformación anorrectal”, que será realizado y dirigido por personal del servicio de cirugía de éste Instituto.**

**1.¿Para qué van a hacer éste estudio?** Porque es importante conocer cuál es el medicamento que tiene más efectividad para el tratamiento del estreñimiento en niños que nacieron con una malformación del ano que aunque recibieron una adecuada cirugía sufren de estreñimiento.

**2.¿Qué me van a hacer?** Durante ocho semanas estarás en un estudio el cual consiste en: una consulta inicial en la cual indicará la dosis del enema (lavado rectal) que debes de recibir diariamente por una semana, posteriormente al azar se decidirá qué tipo de laxante es el que deberás tomar por un periodo de tres semanas. Después de este tiempo volverás a recibir enemas diariamente por una semana y posteriormente cambiarás de laxante el cual también debes de tomar por un periodo de tres semanas. Durante la administración de los laxantes deberás registrar en un diario, el número y horario de evacuaciones que presentaste, y si tuviste algún manchado o accidente fecal, y si existieron síntomas secundarios como dolor abdominal o diarrea durante la administración del laxante. Al inicio y al final de la administración de cada laxante se te realizará una radiografía de abdomen.

**3.¿Me van a pagar por este estudio?** No. Ni los investigadores (doctores), ni los papás de los niños ni los niños recibirán un beneficio económico, sólo aprenderemos como tratar tu enfermedad y con lo que aprendamos podremos tratar a otros niños con enfermedades similares a la tuya.

**4. ¿Cuándo tenga dudas a quién le pregunto?** Le puedes preguntar a cualquier doctor que se encuentre participando en el estudio. El está obligado a contestar todas tus preguntas.

**5. Sí no participo en el estudio ¿Se enojaran conmigo o ya no me querrán atender?** No tienes que participar en el estudio si no deseas, nadie se enojara contigo, y tu doctor te seguirá atendiendo de la misma forma.

**Declaración del niño (a):** El médico me ha pedido mi consentimiento para la participación en éste estudio donde colaborare para la toma de medicamentos laxantes que traten de mejorar mi problema de estreñimiento, así como también estoy enterado de que en caso de arrepentirme puedo abandonar el estudio y que eso no causara ninguna repercusión en mi tratamiento posterior en este Hospital; así también puedo realizar las preguntas que sean necesarias para la aclaración de mis dudas, y recibiré una copia de éste consentimiento.

\_\_\_\_\_ Voy a estar en éste estudio

\_\_\_\_\_ No quiero estar en éste estudio.

Por favor firma con tu nombre aquí \_\_\_\_\_

Menciona cuál es tu fecha de nacimiento (día, mes, año) \_\_\_\_\_

Nombre de la persona que obtiene la autorización \_\_\_\_\_

Firma de la persona que obtiene la autorización \_\_\_\_\_

Nombre y Firma de dos testigos de familiares

\_\_\_\_\_

Fecha : \_\_\_\_\_