

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Estreñimiento en el niño en estado crítico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jorge López González

Director

Jesús López-Herce Cid

Madrid 2019

**ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO EN ESTADO
CRÍTICO**

JORGE LÓPEZ GONZÁLEZ

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



DIRECTOR: Profesor Dr. Jesús López-Herce Cid

Profesor Titular del Departamento de Salud Pública y Maternoinfantil

Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

TUTOR: Profesor Dr. Andrés Bodas Pinedo

Profesor Asociado del Departamento de Salud Pública y Maternoinfantil

Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

Madrid, agosto de 2018



INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	JORGE LÓPEZ GONZÁLEZ
Título de la Tesis	ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO EN ESTADO CRITICO
Facultad o Centro	MEDICINA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL			
Nombre Completo	JESÚS LÓPEZ-HERCE CID		
Centro al que pertenece y dirección	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Plaza Ramón y Cajal, s/n. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid		
D.N./Pasaporte	00789592W	Nacionalidad	ESPAÑOLA
e-mail	jesuslopezherce@med.ucm.es		

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			


INFORME:

El trabajo “Estreñimiento en el niño en estado crítico” realizado por el doctorando Jorge López González bajo mi dirección cumple todos los criterios de originalidad, metodología científica rigurosa, análisis e interpretación y discusión de los resultados. El trabajo está basado en cuatro estudios coordinados, prospectivos muy novedosos, de gran relevancia clínica y que abren nuevas vías de investigación diagnósticas y terapéuticas del estreñimiento en el niño en estado crítico.

Este es el primer gran estudio que analiza la incidencia, características y repercusión del estreñimiento en el niño críticamente enfermo, define y valida una escala de riesgo que puede permitir un diagnóstico y tratamiento precoz, analiza la utilidad de un método de medición del tránsito gastrointestinal en el niño en estado crítico y evalúa la efectividad de diversos tratamientos.

Por estos motivos considero que este trabajo cumple sobradamente los criterios para optar a su presentación como Tesis Doctoral

Madrid, a 18 de agosto de 2018



Fdo.: Jesús López-Herce Cid

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión Académica del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, este proyecto no se podría haber llevado a cabo sin la inestimable ayuda y guía de mi director de tesis, el doctor Jesús López-Herce Cid. Él me dio la posibilidad de realizar un trabajo aún sin explotar y en un campo inexplorado. Gracias porque creíste en mí, más que yo mismo. Contigo y de ti aprendo cada día que la vida, la medicina, la investigación y la docencia van de la mano y que hay que buscar el equilibrio para que todo fluya.

También quería agradecer a todo el personal sanitario del Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón por su inestimable ayuda y todas las enseñanzas brindadas en estos años. A todos los médicos residentes porque sois los que más habéis contribuido a normalizar el manejo del estreñimiento en el niño crítico. Creedme, los niños y los padres, también os lo agradecen. Al personal de enfermería porque vuestras indicaciones y ayudas constantes han permitido implementar y mejorar un protocolo que ya es de uso diario. Sois las mejores. A todo el personal de auxiliares porque vuestra información también ha sido básica para el manejo del día a día. Y a mis compañeros porque os habéis ido tomando cada vez más en serio este "tema menor" hasta finalmente, grabar el protocolo a fuego. Hacer tránsito es ahora casi tan importante como la dopamina. Especialmente quería agradecerérselo a mis compañeros becarios. Largo ha sido el camino y mucho hemos pasado, pero siempre juntos y con muchas risas; y así todo es más fácil.

Gracias a las estudiantes del Trabajo de Fin de Grado por vuestra enorme actitud y vuestro gran trabajo tanto individual como en equipo. Un cachito de esta tesis también es vuestra.

Gracias a José María Bellón, gurú de la estadística que tantos quebraderos de cabeza ha tenido por mi culpa (y mis bases de datos eternas). Aunque cada vez aprendo más de ti, creo que seguirás teniéndolos.

Gracias a los niñ@s y a sus padres por participar en los distintos estudios. Ellos no lo saben del todo pero su altruismo permite el avance de la medicina.

Por último, gracias a mi familia y amigos porque vuestro apoyo y comprensión ha hecho esto posible. A Raquel por aguantarme, por oírme, escucharme y soportarme, por permitirme quedarme para ir acabando cosas que siempre duraban más de lo previsto. Sabes que te quiero, ahora te toca a ti. A mis hijos por el tiempo robado y que a partir de ahora os compensaré; aún no lo entendéis, pero algún día lo haréis. A mis padres, hermano y cuñada por organizaros la vida en función de mis horarios tantísimas veces. A mis suegros por el soporte infantil que me habéis brindado. A Cris y Rubén por escuchar....siempre.

A mis padres, por tanto sacrificio.

A Raquel y a mis hijos por alegrarme siempre los días.

A Alfonso (habrías disfrutado tanto de esto) y a Mayte por estar siempre ahí para mí.

I. ÍNDICE

I. ÍNDICE.....	1
II. ABREVIATURAS.....	7
III. RESUMEN.....	9
IV. INTRODUCCIÓN.....	17
IV.1. EL ESTREÑIMIENTO EN PEDIATRÍA.....	17
IV.1.1. DEFINICIÓN.....	17
IV.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	19
IV.1.3. FISIOPATOLOGÍA.....	20
IV.1.4. CLÍNICA.....	23
IV.1.5. DIAGNÓSTICO.	25
IV.1.6. TRATAMIENTO	30
IV.1.6.1. Medidas higiénico-dietéticas.....	30
IV.1.6.2. Tratamiento farmacológico de mantenimiento.....	31
IV.1.6.3. Desimpactación fecal.....	35
IV.1.6.4. Otros fármacos y medidas quirúrgicas.....	35
IV.2. EL DAÑO GASTROINTESTINAL AGUDO Y LAS ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL EN EL PACIENTE CRÍTICO.....	38

IV.2.1. DEFINICIÓN.....	38
IV.2.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	39
IV.2.3. FISIOPATOLOGÍA.....	39
IV.2.4. DIAGNÓSTICO.....	42
IV.3. ESTREÑIMIENTO EN EL PACIENTE CRÍTICO.....	44
IV.3.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	44
IV.3.2. CLÍNICA.....	46
IV.3.3. DIAGNÓSTICO.....	47
IV.3.4. TRATAMIENTO.....	47
V. HIPÓTESIS	49
VI. OBJETIVOS.....	51
VI.1. OBJETIVOS PRINCIPALES.....	51
VI.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	51
VII. PACIENTES Y MÉTODOS.....	53
VII.1. DISEÑO	53
VII.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	54
VII.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	55
VII.4. VARIABLES ESTUDIADAS.....	56
VII.5.DURACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	56

VII.6. MÉTODOS.....	58
VII.6.1. PRUEBA DEL HIDRÓGENO ESPIRADO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LACTULOSA PARA MEDIR EL TIEMPO DE TRÁNSITO GASTROCECAL.....	58
VII.6.2. EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO.....	60
VII.7. ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	61
VIII. RESULTADOS.....	65
VIII.1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE EL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO.....	65
VIII.2. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PARA LA VALORACIÓN PRECOZ DEL RIESGO DE ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO EN ESTADO CRÍTICO.....	70
VIII.2.1. DESARROLLO DE LA ESCALA.....	70
VIII.2.2. VALIDACIÓN DE LA ESCALA.....	74
VIII.3. PRUEBA DEL HIDRÓGENO ESPIRADO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LACTULOSA PARA MEDIR EL TIEMPO DE TRÁNSITO GASTROCECAL.....	76
VIII.4. EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO	79
IX. DISCUSIÓN.....	85

IX.1. ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO SOBRE EL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO.....	85
IX.2. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PARA LA VALORACIÓN PRECOZ DEL RIESGO DE ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO EN ESTADO CRÍTICO	88
IX.2.1. DESARROLLO DE LA ESCALA.....	88
IX.2.2. VALIDACIÓN DE LA ESCALA.....	90
IX.3. PRUEBA DEL HIDRÓGENO ESPIRADO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LACTULOSA PARA MEDIR EL TIEMPO DE TRÁNSITO GASTROCECAL.....	93
IX.4. EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO	96
X. LIMITACIONES.....	99
X.1. ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO SOBRE EL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO.....	99
X.2. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PARA LA VALORACIÓN PRECOZ DEL RIESGO DE ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO EN ESTADO CRÍTICO	100
X.3. PRUEBA DEL HIDRÓGENO ESPIRADO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LACTULOSA PARA MEDIR EL TIEMPO DE TRÁNSITO GASTROCECAL.....	100

X.4. EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO	101
XI. PERSPECTIVAS DE FUTURO.....	103
XII. CONCLUSIONES.....	105
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	107
XIV. ANEXOS.....	137
XIV.1. TRABAJOS PUBLICADOS	137
XIV.1.1. ARTÍCULOS EN REVISTAS INTERNACIONALES.....	137
XIV.1.2. CAPÍTULOS DE LIBROS.....	137
XIV.1.3. OTROS.....	137
XIV.2. TRABAJOS EN FASE DE PUBLICACIÓN.....	138

II. ABREVIATURAS

(Ordenadas alfabéticamente)

AUC: área bajo la curva.

DE: desviación estándar.

ECMO: oxigenación mediante membrana extracorpórea.

eH₂: hidrógeno espirado.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

OR: odds ratio.

PEG: polietilenglicol.

PIM 2: *pediatric index of mortality 2*.

ppm: partes por millón.

RIQ: rango intercuartílico.

ROC: *receiver operating characteristic*.

TDEC: técnicas de depuración extrarrenal continua.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

III. RESUMEN

ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO EN ESTADO CRÍTICO

INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es una complicación frecuente pero poco estudiada en el paciente en estado crítico. Su diagnóstico frecuentemente se retrasa ya que es considerado como una complicación poco relevante en estos pacientes. Sin embargo en adultos, el estreñimiento se ha asociado con un aumento de la morbimortalidad. No hay estudios previos que hayan definido claramente los criterios diagnósticos, factores de riesgo, utilidad de las pruebas complementarias ni la efectividad de los tratamientos para el estreñimiento en el niño en estado crítico. Los objetivos de este estudio son analizar la incidencia y los factores relacionados con el estreñimiento en el niño en estado crítico; desarrollar y validar una escala que permita el diagnóstico precoz del mismo; estudiar la utilidad de la prueba del hidrógeno espirado (eH_2) tras ingesta de lactulosa para evaluar el tránsito gastrocecal; y analizar la efectividad y seguridad de un protocolo de tratamiento con polietilenglicol (PEG) con iones en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron 4 estudios coordinados, prospectivos, unicéntricos y observacionales en los que se incluyeron pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) más de 3 días. Se definió el estreñimiento como la ausencia de deposición tras 3 días de ingreso. Se excluyeron aquellos pacientes que tenían patología abdominal que alterase el tránsito intestinal. Se recogieron datos demográficos, características clínicas y de su evolución clínica.

Para la realización de la prueba del eH₂, se modificó la técnica utilizada en adultos críticos con ventilación mecánica, extrayéndose el aire espirado directamente de la tubuladura espiratoria del respirador.

Los pacientes diagnosticados de estreñimiento fueron tratados con enemas rectales o PEG con iones según el criterio del médico responsable del paciente, analizándose la efectividad y los efectos secundarios (diarrea, distensión abdominal y alteraciones electrolíticas) de ambos tratamientos.

RESULTADOS

En el primer estudio, se incluyeron 150 pacientes (62% varones) con una edad media de $34,3 \pm 3,5$ meses. El 46,7% presentó estreñimiento durante su ingreso en UCIP, siendo más frecuente en niños mayores, continentales y postoperatorios ($p < 0,01$). Los pacientes estreñidos tenían mayor gravedad según la escala *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM 2) y precisaron más midazolam, fentanilo y fármacos vasoactivos ($p < 0,05$) y recibieron nutrición más tardíamente y en menor volumen que los no estreñidos ($p < 0,01$). No hubo diferencias en el tiempo de estancia en la UCIP ni en la mortalidad. Los factores independientes asociados al estreñimiento fueron: el peso (Odds ratio [OR] 1,08; intervalo de confianza al 95% [IC95%] 1,03-1,13), el PIM 2 $> 4,5\%$ (OR 1,05 IC95% 1,02-1,09), el ingreso postoperatorio (OR 7,64 IC95% 2,56-22,81) y el tratamiento con vasoconstrictores (OR 10,28 IC95% 3,53-29,93).

En el segundo estudio, con esta misma población, se analizaron los factores precoces (a las 48 horas de ingreso) de 145 pacientes para crear una escala de diagnóstico precoz de estreñimiento. A cada uno de los 5 factores identificados: peso > 7 kg, ingreso postoperatorio, infusión de vasoconstrictores, fentanilo (> 2 mcg/kg/h) y retraso en el inicio de la nutrición enteral, se le asignó una puntuación acorde a su OR.

La puntuación resultante obtuvo un área bajo la curva de 0,878 (IC95% de 0,825-0,931; $p < 0,001$). Los puntos de corte identificados mediante curvas ROC para esta escala fueron: $< 5,7$ puntos (riesgo bajo de estreñimiento) y $> 6,2$ puntos (riesgo alto de estreñimiento). Esta escala, fue validada en una población posterior de 123 pacientes, de los que 57 (46,3%) presentaron estreñimiento. La escala mostró un valor predictivo positivo (IC95%) del 100% (88,8%-100%) y un valor predictivo negativo del 80,8% (70,5%-88,1%). La sensibilidad y especificidad fueron del 64,9% (51,9%-76%) y 95,5% (86,9%-98,9%) respectivamente.

En el tercer estudio se intentó medir el tiempo de tránsito intestinal con la prueba del eH₂ en 16 pacientes (37,5% varones) con una edad mediana de 19 meses (5-86,5 meses). En los 5 que estaban con respiración espontánea no se pudo realizar la prueba por no tolerancia de los pacientes. En los 11 pacientes restantes, con ventilación mecánica, la prueba se realizó sin incidencias. Siete pacientes (63,3%) no tuvieron elevación del eH₂ tras 6 horas de muestreo y en los otros 4, el tiempo del pico de eH₂ tras la ingesta de lactulosa fue de 130 min (78,7-278,7 min). Los pacientes con pico de eH₂ realizaron deposición antes que los que no lo presentaron: 6,5 horas (1,5-38,5 horas) frente a 44 horas (24-72 horas); pero la diferencia no fue significativa ($p = 0,545$).

En el cuarto estudio se reclutaron 56 pacientes (55,4% varones) de $48,2 \pm 11,9$ meses de edad. Doce pacientes (21,4%) fueron tratados con enemas rectales y 44 (78,6%) con PEG con iones. El PEG con iones tuvo una mayor efectividad (79,5% frente a 58,3%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,151$). No existieron diferencias significativas en ninguno de los efectos secundarios entre los dos tratamientos. El PEG con iones fue más efectivo en los menores de 2 años que en el

resto (100% frente a 65,4%; $p = 0,006$), sin existir diferencias significativas en la aparición de efectos secundarios.

CONCLUSIONES

El estreñimiento es una complicación muy frecuente en los niños críticos, que se asocia con un mayor peso, el ingreso postoperatorio y una mayor gravedad (escala PIM 2 y necesidad de vasoconstrictores). Su diagnóstico, puede ser anticipado mediante el uso de la escala precoz desarrollada que es fácil y simple de aplicar. La prueba del eH₂ tras administración de lactulosa, no parecen ser útil en niños en estado crítico a pesar de la modificación creada que permite medir el eH₂ espirado en los pacientes con ventilación mecánica. Un protocolo de tratamiento del estreñimiento con PEG con iones es efectivo y con pocos efectos secundarios, en el niño críticamente enfermo, incluso en menores de 2 años. Son precisos ensayos clínicos controlados, aleatorizados y multicéntricos para poder confirmar, generalizar y dar validez externa a estos datos.

CONSTIPATION IN THE CRITICALLY ILL CHILD

INTRODUCTION

Constipation is a common but understudied complication in the critically ill child. Its diagnosis is frequently delayed due to it is considered a less severe complication in these patients. However, constipation has been associated with worse outcomes in critically ill adults. There are no studies in critically ill children focused on risk factors, diagnostic criteria, diagnostic tests or treatments for constipation. The aims of this study are to describe the incidence and factors associated with constipation in critically ill children; to develop and validate a clinical score that allows early diagnosis; to study the usefulness of the expired hydrogen (eH₂) breath test after ingestion of lactulose to evaluate the gastrocecal transit; and to analyze the effectiveness and safety of a treatment protocol with polyethylene glycol (PEG) with ions in these patients.

MATERIAL AND METHODS

Four coordinated, prospective, unicentric and observational studies were carried out with patients admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) for more than 3 days. Constipation was defined as more than 3 days without a bowel movement. Children with previous gastrointestinal disorders or pathologies were excluded. Demographic data, clinical characteristics and evolution were collected.

A modified technique from which was used in critically ill adults with mechanical ventilation, was performed to obtain eH₂ from the ventilator tubes. Thus it was possible to obtain the exhaled air directly from the expiratory limb of the breathing circuit.

Constipated patients were treated with rectal enemas or PEG with ions at the discretion of the treating physician. Effectiveness and side effects (diarrhea, abdominal distension and electrolyte disturbances) of both treatments were compared.

RESULTS

In the first study, 150 patients were included (62% males) with a mean age of 34.3 ± 3.5 months. Constipation was developed by 46.7% of them; it was most common in older and postoperative children and in those with fecal continence ($p < 0.01$). Constipated patients had higher severity score (Pediatric Index of Mortality 2 [PIM 2]) and more frequently received midazolam, fentanyl and inotropic support ($p < 0.05$). They also started nutrition later and with lower volume than non-constipated patients ($p < 0.01$). There were no differences in mortality or length of PICU stay. The independent factors associated with constipation were: body weight (Odds ratio [OR] 1.08, 95% confidence interval [95%CI] 1.03-1.13), PIM 2 (OR 1.05 95%CI 1.02-1.09), postoperative admission (OR 7.64 95%CI 2.56-22.81) and treatment with vasoconstrictors (OR 10.28 95%CI 3.53-29.93).

In the second study, with this same population, 145 patients were analyzed to create a scale for early diagnosis (48 hours after PICU admission) of constipation. Each of the 5 factors identified: weight > 7 kg, postoperative admission, treatment with vasoconstrictors, high doses of fentanyl (> 2 mcg/kg/h) and delay in the start of enteral nutrition, was assigned a score according to their OR. The score showed an area under the curve of 0.878 (95%CI of 0.825-0.931, $p < 0.001$). Two cut-off values with good sensibility and specificity according to the ROC curve, were identified to set low constipation risk (< 5.7 points) and high constipation risk (> 6.2 points). This scale was validated in a subsequent population of 123 patients, of whom 57 (46.3%) were

constipated. The scale showed a positive predictive value (95%CI) of 100% (88.8%-100%) and a negative predictive value of 80.8% (70.5%-88.1%). Sensitivity and specificity were 64.9% (51.9%-76%) and 95.5% (86.9%-98.9%) respectively.

In the third study, an attempt was made to measure the gastrocecal transit time with the eH₂ test in 16 patients (37.5% males) with a median age of 19 months (5-86.5 months). Five patients were breathing spontaneously but the test could not be performed due to patients' intolerance to the test. In the remaining 11 patients with mechanical ventilation, the test was successfully performed. Seven patients (63.3%) had no elevation of eH₂ after 6 hours of sampling and in the other 4, median peak time of eH₂ after lactulose ingestion was 130 min (78.7-278.7 min). Children with an eH₂ peak had intestinal movements earlier: 6.5 hours (1.5-38.5 hours) versus 44 hours (24-72 hours); with no significant differences (p = 0.545).

In the fourth study, 56 patients (55.4% males) of 48.2 ± 11.9 months of age were studied. Twelve patients (21.4%) were treated with rectal enemas and 44 (78.6%) with PEG with ions. PEG with ions was more effective (79.5% versus 58.3%), although the difference was not statistically significant (p = 0.151). There were no significant differences in any of the side effects between the two treatments. PEG with ions was more effective in children under 2 years than in the older ones (100% versus 65.4%; p = 0.006), with no significant differences in the development of side effects.

CONCLUSIONS

Constipation is a very common complication in critically ill children, which is associated with greater body weight, postoperative admission and greater severity (PIM 2 scale and need for vasoconstrictors). Its diagnosis can be anticipated by using our early scale, that is easy and simple to apply. The eH₂ test after lactulose administration

does not seem to be useful in critically ill children, despite the modification created allows eH₂ measurements in patients with mechanical ventilation. A treatment protocol for constipation with PEG with ions is effective and with few side effects in critically ill children, even in those under 2 years of age. Controlled, randomized and multicenter clinical trials are necessary to confirm, generalize and externally validate these data.

IV. INTRODUCCIÓN

IV.1. EL ESTREÑIMIENTO EN PEDIATRÍA

El estreñimiento ha sido clásicamente considerado un síntoma producido por una defecación difícil, con disminución de la frecuencia de las deposiciones, siendo éstas duras o voluminosas (1). También se ha definido como un síntoma secundario a una retención fecal anómala más que una enfermedad por sí misma (2,3). La falta de una definición ampliamente aceptada, se debe en parte a la ausencia de criterios establecidos sobre el patrón defecatorio considerado normal (3,4).

Tras la publicación de los criterios de Roma en 1990, un amplio grupo de trastornos considerados funcionales, entre los que estaba el estreñimiento, empezaron a ser tratados como entidades clínicas y se desarrollaron definiciones consensuadas (5). Cinco años más tarde, los criterios de Roma II, adaptaron estos criterios a la población pediátrica (6). Sin embargo, los criterios de Roma II fueron muy criticados (7), y en 2006 se realizó una nueva revisión (8,9), que 10 años más tarde ha sido actualizada (10,11).

IV.1.1. DEFINICIÓN

El estreñimiento puede clasificarse en dos tipos: estreñimiento funcional y estreñimiento de causa orgánica (3,4,12). La definición del estreñimiento funcional, de acuerdo a los criterios de Roma IV, varía en los niños según la edad, en menores y mayores de cuatro años.

En lactantes y niños menores de 4 años se considera estreñimiento funcional si cumplen durante un mes, al menos 2 de los siguientes criterios (10):

1. Dos o menos de dos deposiciones a la semana.
2. Hábito retentivo para evitar la defecación.
3. Antecedentes de deposiciones dolorosas o de consistencia dura.
4. Deposiciones de gran diámetro.
5. Material fecal voluminoso en recto a la exploración abdominal.
6. Al menos un episodio semanal de incontinencia.
7. Deposiciones tan voluminosas que pueden obstruir el váter.

Los criterios 6 y 7, sólo pueden ser aplicados a niños que hayan adquirido el control de esfínteres.

En los niños de 4 o más años, también deben cumplirse al menos dos de los siguientes criterios durante un mínimo de 1 mes, pero además, no deben cumplir criterios de síndrome de intestino irritable ni poder ser encuadrados en ninguna otra situación clínica tras una adecuada evaluación médica (11):

1. Dos o menos de dos deposiciones a la semana.
2. Al menos un episodio semanal de incontinencia.
3. Hábito o posturas retentivas para evitar la defecación.
4. Antecedentes de deposiciones dolorosas o de consistencia dura.
5. Material fecal voluminoso en recto a la exploración abdominal.
6. Deposiciones tan voluminosas como para poder obstruir el váter.

En cada uno de estos grupos de edad hay una entidad relacionada con el estreñimiento que hay que descartar: la disquecia del lactante (en menores de 4 años) y la incontinencia fecal no retentiva (niños de 4 o más años). La disquecia del lactante se define como episodios de llanto o esfuerzo para la defecación de al menos 10 minutos de duración con o sin la expulsión de heces en lactantes menores de 9 meses y sin otros problemas de salud (10). La incontinencia fecal no retentiva se define como al menos un episodio al mes de deposiciones en lugares inapropiados para el contexto sociocultural sin evidencia de retención fecal y tras descartar otras patologías médicas que puedan explicar el cuadro mediante una evaluación médica completa (11).

IV.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El estreñimiento es un problema muy frecuente en la edad pediátrica, aunque su frecuencia varía mucho en las diferentes publicaciones. En una revisión de la literatura realizada en 2006, Van den Berg et al, reportaron prevalencias que oscilaban entre el 0,7% y el 29,6% con una prevalencia media del 8,9% (13). Posteriormente se describió una prevalencia del 14% (14), y recientemente una revisión sistemática encontró que la prevalencia mundial oscila entre el 0,5% y el 32,2%, con una prevalencia media del 9,5% (15). Estas grandes variaciones, pueden explicarse en parte porque los criterios diagnósticos han ido cambiando a lo largo del tiempo (4). Respecto a su distribución geográfica, el estreñimiento es más prevalente en los continentes americano y europeo que en el asiático (15) sin existir apenas datos de África ni Oceanía (16).

Con respecto al sexo, en adultos se ha encontrado una mayor prevalencia en mujeres (14). Sin embargo, el metaanálisis de Koppen et al en edad pediátrica, muestra una prevalencia similar en ambos sexos (8,9% en niñas y 8,6% en niños, OR 0,99, IC95% 0,9-1,4) (15).

Se estima que el estreñimiento es la causa del 3 al 5% de las consultas pediátricas y puede representar casi el 25% de las consultas realizadas en las Unidades de Gastroenterología Infantil (17).

IV.1.3. FISIOPATOLOGÍA

Fisiopatológicamente, el estreñimiento puede clasificarse en dos tipos: estreñimiento funcional (90-95%) y estreñimiento de causa orgánica (5-10%) (Tabla 1) (3,4,12,18,19).

El estreñimiento funcional puede producirse por cualquier alteración surgida durante el tránsito del bolo fecal a través de colon, recto y hasta su expulsión por el ano. En este recorrido, el sistema nervioso entérico es el encargado de controlar los plexos mioentérico y submucoso, inhibiendo la musculatura lisa a través de los neuropéptidos. Por otro lado, el sistema nervioso central modula la actividad mediante el sistema nervioso simpático y parasimpático (2-4). Este control nervioso, permite la actuación de los 3 factores principales relacionados con la motilidad del bolo fecal:

- Contracciones colónicas de masa: son contracciones fuertes y potentes que empujan el bolo fecal desde el colon ascendente hasta el sigma y el recto. Son producidas principalmente por el reflejo gastrocólico y al despertar.
- Esfínter anal interno (involuntario): compuesto por musculatura lisa, es el responsable del 80% del tono muscular del esfínter anal.
- Esfínter anal externo (voluntario): está formado por musculatura estriada. Es el responsable del 20% restante del tono muscular del esfínter anal.

Tabla 1. Causas orgánicas y farmacológicas de estreñimiento.

1. ALTERACIONES METABÓLICAS O ENDOCRINAS	
Diabetes mellitus o insípida	Tubulopatías, uremia
Fibrosis quística, porfiria	Panhipopituitarismo, hipotiroidismo
Hiperparatiroidismo, hipo o hipercalcemia	Hipocaliemia, hipomagnesemia
2. FÁRMACOS	
Antiinflamatorios no esteroideos	Antiácidos con aluminio y antiespasmódicos
Antihistamínicos	Diuréticos
Anestésicos: narcótico, opiáceos	Anticonvulsivantes
Antipsicóticos y antiparkinsonianos	Antidepresivos tricíclicos
Bloqueantes de los canales de calcio	Suplementos de hierro y calcio
Anticolinérgicos, alfa metildopa	Metales pesados
3. ANOMALÍAS DE CÓLON Y/O RECTO	
Estenosis anal o atresia anal (intervenida)	Ano anterior y cirugías previas anorrectales
Fisuras y fístulas anorrectales	Hemorroides
Infecciones y abscesos perianales	Tumores, proctitis postradiación
4. ENFERMEDADES DIGESTIVAS	
Enfermedad celiaca, alergia alimentaria	Colon irritable, diverticulitis
5. CAUSAS NEUROGÉNICAS	
Mielomeningocele, espina bífida	Tumores sacrococcígeos y cerebrales
Neuropatías, encefalopatías	Parálisis cerebral
Síndrome de Down	Agnesia sacra
6. LESIONES NEUROPÁTICAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL	
Enfermedad de Hirschprung	Displasia intestinal neuronal
Pseudoobstrucción intestinal crónica	Hipertonía del esfínter
7. CONECTIVOPATÍAS Y ALTERACIONES MUSCULARES	
Esclerodermia, amiloidosis	Polimiositis, dermatomiositis y miopatías
Lupus eritematoso sistémico	Síndrome de Ehlers-Danlos
8. ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS	
Depresión, psicosis	Trastornos de somatización y de la alimentación

Así pues, el recto se va llenando de heces transportadas por las contracciones colónicas de masa haciendo de reservorio. Al completarse el llenado rectal, se activan tres vías nerviosas: el reflejo anorrectal que propulsa las heces del recto hacia el orificio anal, el reflejo anal inhibitorio que relaja el esfínter interno y permite el paso de las heces a su través siempre y cuando, el reflejo anal excitador (contracción voluntaria del esfínter anal externo) sea activado por el propio individuo permitiendo la evacuación del bolo fecal. Es este reflejo anal excitador, de control voluntario, el que permite la continencia. En caso de que no sea voluntariamente activado, y dado que la capacidad contráctil del recto es mucho mayor que la del sigma, el bolo fecal se desplaza retrógradamente hacia el sigma que es el lugar de menor capacidad contráctil. Todos estos reflejos, son transitorios; de tal manera que si la defecación es voluntariamente retrasada, los esfínteres tienden a recuperar su tono normal, desapareciendo el estímulo defecatorio y produciéndose el acúmulo de heces en el sigma y el colon descendente (2-4,15,17,20).

El estreñimiento funcional en los niños no obedece a una única causa. Parece ser más un problema multifactorial en el que tienen una importancia capital dos mecanismos que se retroalimentan.

Por un lado, las actitudes retentivas debidas en muchas ocasiones a defecaciones dolorosas, hacen que el reflejo anal excitador sea voluntariamente evitado por el niño. Esto produce un acúmulo de heces en el recto que sufre sobredistensiones recurrentes hasta que logra desplazar las heces hacia el sigma y el colon descendente.

Por otro lado, la sobredistensión repetida del recto, produce una disminución de la sensibilidad rectal para iniciar el reflejo anorrectal, necesitando cada vez mayores volúmenes de heces en el recto para ser activado. Además, el exceso de heces en el

recto permite una mayor absorción de agua por parte de la mucosa rectal, generando heces deshidratadas que son más difíciles de expulsar llevando a una impactación fecal. La dificultad de eliminar heces duras puede producir fisuras anales lo que aumenta el dolor y perpetúa las actitudes retentivas para evitar el dolor al defecar (1-4,12,14,20-23).

Aparte del hábito retentivo y de la sobredistensión rectal, también se han postulado otros factores fisiopatológicos:

- Factores genéticos y ambientales: no se han identificado mutaciones genéticas ligadas con el estreñimiento ni se ha podido establecer claramente la importancia de los factores ambientales. Sin embargo el estreñimiento es más frecuente en los niños cuyos padres fueron estreñidos de pequeños y en los que no se establece un horario para la defecación (1,24-28).
- Enlentecimiento del tránsito intestinal: en algunos niños con estreñimiento funcional se han encontrado un número menor de células intersticiales de Cajal así como niveles bajos de péptido vasoactivo intestinal y sustancia P, que son elementos íntimamente relacionados con la motilidad intestinal (29,30).
- Microbiota intestinal: recientemente se ha encontrado una relación entre algunos cambios en la microbiota intestinal con el desarrollo del estreñimiento y otros trastornos funcionales como el dolor abdominal, aunque no existen datos absolutamente concluyentes (31-33).

IV.1.4. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas más habituales del estreñimiento, junto con la falta de defecación son, la dificultad para la defecación y el dolor abdominal. Es importante tener en cuenta, que en lactantes, esta clínica puede expresarse como irritabilidad, llanto

e incluso, rechazo de las tomas. En niños pequeños en edad de iniciar el control de esfínteres, pueden verse actitudes retentivas como cruzar las piernas, pegarse a las esquinas, esconderse o incluso movimientos musculares bruscos que simulan convulsiones (2,20,27,34,35).

Frecuentemente las heces son de consistencia dura y/o muy voluminosas. Para clasificar las características de las heces se utiliza la escala de Bristol (Figura 1), siendo los tipos 1 y 2 los asociados al estreñimiento (36-39). La escala de Bristol modificada ha sido validada para niños tras eliminar los tipos 3 y 5 (40,41).

Figura 1. Escala de Bristol.

<i>Tipo 1</i>		Heces en bolas duras y separadas. Como frutos secos
<i>Tipo 2</i>		Heces con forma alargada como una salchicha pero con relieves como formada por bolas unidas
<i>Tipo 3</i>		Heces con forma alargada como una salchicha, con grietas en la superficie
<i>Tipo 4</i>		Heces con forma alargada como una salchicha, lisa y blanda
<i>Tipo 5</i>		Heces blandas y a trozos separadas o con bordes definidos
<i>Tipo 6</i>		Heces blandas y a trozos separadas o con bordes pegados como mermelada o puré
<i>Tipo 7</i>		Heces líquidas sin trozos sólidos

Reproducido con permiso del Dr. KW Heaton, ex adjunto de Medicina en la Universidad de Bristol. ©2000-2017, el grupo de empresas Norgine.

Las deposiciones duras y voluminosas y el esfuerzo necesario para su expulsión, pueden dar lugar a fisuras anales y a la aparición de hemorroides (35). En los niños de 4 a 12 años también es muy frecuente la incontinencia fecal, con o sin diarrea por rebosamiento. Además pueden asociarse distensión abdominal, tenesmo, sensación de evacuación incompleta o necesidad constante de defecar (2-4,12). No es infrecuente tampoco cierto grado de incontinencia urinaria debido a un problema de espacio al estar las zonas del sigma y recto sobredilatadas por el acúmulo de heces. En estos casos, además, pueden producirse infecciones de orina (42). La presencia de náuseas y vómitos es más infrecuente y difícil de asociar sólo al estreñimiento (2,4).

IV.1.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del estreñimiento funcional es clínico y está basado en la evaluación médica de acuerdo a los criterios de Roma (10,11,43). Una anamnesis detallada y una exploración física exhaustiva, permiten descartar la gran mayoría de patologías causantes de estreñimiento orgánico y realizar el diagnóstico de estreñimiento funcional mediante el cumplimiento de los criterios de Roma.

En la exploración física, es importante realizar una exploración anal externa así como un tacto rectal que permita evaluar el tono del esfínter y la presencia o no de heces en ampolla rectal (3). El tacto rectal está especialmente indicado si sólo está presente uno de los criterios de Roma y el diagnóstico de estreñimiento funcional no es seguro (11).

Es esencial identificar los signos y síntomas clínicos sugestivos de estreñimiento funcional, y descartar aquellos que pueden sugerir un estreñimiento de causa orgánica (Tabla 2). Ante la presencia de signos de alarma y cuando un tratamiento bien cumplimentado ha fracasado, hay que valorar la necesidad de realizar pruebas

complementarias para descartar patologías orgánicas siempre siguiendo la sospecha clínica respecto a la causa orgánica responsable del cuadro (2,4):

Tabla 2. Signos clínicos sugestivos de estreñimiento orgánico y signos de estreñimiento funcional.

Signos y síntomas de alarma (sugestivos de estreñimiento de causa orgánica)	Signos y síntomas sugestivos de estreñimiento funcional
<ul style="list-style-type: none"> • Retraso en la eliminación de meconio (> 48 h) • Estreñimiento desde el nacimiento o infancia precoz (1ª semana de vida) • Heces acintadas • Vómitos biliosos • Alteraciones en la exploración física: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fallo de medro ○ Pérdida de peso ○ Distensión abdominal ○ Alteraciones en la columna, espalda y/o región anal o sacra ○ Alteraciones neurológicas: ausencia del reflejo cremastérico, pérdida de fuerza en extremidades inferiores ○ Anomalías en el tacto rectal: ampolla rectal vacía, masa fecal en abdomen con ausencia de heces en el tacto rectal, salida a borbotones de heces líquidas o aire al retirar el dedo • Incontinencia urinaria o enfermedad vesical • Rectorragia (excepto si se asocia a fisura anal) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio del estreñimiento tras un periodo libre del mismo • Antecedente de un factor desencadenante: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cambios dietéticos: introducción de leche de vaca, inicio de alimentación complementaria ○ Problemas en el aprendizaje del control de esfínteres ○ Situaciones emocionales estresantes: inicio de guardería o colegio, nacimiento de un hermano/a, separación de los padres, cambio de domicilio o colegio • Posturas retentivas y temor a la defecación • Incontinencia fecal retentiva • Ausencia de signos y síntomas de alarma • Buena respuesta clínica al tratamiento con laxantes

Del libro Guía del estreñimiento en el paciente pediátrico. Reproducido con permiso de los editores.

- Analítica con hemograma, bioquímica completa, marcadores de enfermedad celiaca, determinaciones endocrinas (TSH, T₄ libre y PTH entre otras), pruebas de alergia a proteínas de leche de vaca y sedimento urinario: sirve para descartar alteraciones endocrinas o enfermedades metabólicas o digestivas sólo en los casos en los que estas patologías se sospechan (Tabla 1). El urocultivo está indicado en los casos de encopresis con o sin enuresis (11,44).
- Radiografía simple de abdomen: no suele ser útil, salvo en pacientes obesos y en aquellos con patología psiquiátrica en los que la exploración física es muy compleja, en los que se podría realizar para identificar alteraciones de la columna lumbosacra (3,10,11). Las puntuaciones desarrolladas para valorar la gravedad de la impactación fecal no han demostrado su utilidad (43).
- Ecografía abdominal y endoanal: se pueden utilizar para medir el diámetro rectal de un modo no invasivo (la endoanal es más invasiva aunque proporciona mejor imagen). Sin embargo no se ha encontrado un punto de corte útil para diferenciar pacientes estreñidos de no estreñidos (4,45). Además se necesitan especialistas muy entrenados en ecografía y el diámetro varía según el momento defecatorio, por lo que en el momento actual no se recomienda como prueba diagnóstica (19,44).
- Enema opaco: sirve para el diagnóstico de anomalías anatómicas intestinales y para la enfermedad de Hirschsprung, aunque puede ser normal en menores de 3 meses, cuando hay afectación completa del colon o en los Hirschsprung ultracortos (11,43,44).
- Escintigrafía: consiste en la ingesta de un alimento no reabsorbible con un radioisótopo marcado que es detectado mediante gammagrafía para cuantificar

el tiempo de tránsito colónico total y en cada uno de sus segmentos. Es el método no invasivo más útil para el diagnóstico de alteraciones de la motilidad colónica y es el recomendado internacionalmente para valorar el tránsito colónico en pacientes con estreñimiento funcional (46-49). Sus limitaciones son que precisa de un equipo específico y de personal bien entrenado para su realización e interpretación (50).

- Cuantificación del tiempo de tránsito colónico mediante marcador radiopaco: consiste en la ingesta de una cápsula con un número conocido de radiotrazadores durante varios días consecutivos y su seguimiento mediante radiografías seriadas o una sola radiografía según el método empleado (51-53). El tiempo de tránsito colónico se calcula cuantificando el número de trazadores en las distintas partes del colon por unidad de tiempo. Puede estar indicado en niños en los que ya ha fracasado el tratamiento y no se ha encontrado causa orgánica (43). Tiene buena correlación con la escintigrafía (54,55).
- Cuantificación del tiempo de tránsito colónico mediante cápsula de motilidad: consiste en la ingesta con comida de una cápsula que puede ser localizada realizando así su seguimiento a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. En adultos ha mostrado una utilidad similar al de los marcadores radiopacos y a la escintigrafía (56-59). La dificultad que tienen los niños, principalmente los más pequeños, para la ingesta de la cápsula es su mayor desventaja (43).
- Manometría anorrectal y colónica: permite estudiar mediante un catéter balón, la actividad sensorial y motora de colon, recto y ano (60). Requiere material y personal entrenado para su realización e interpretación, así como la colaboración del niño para llevar a cabo un estudio completo o su realización bajo anestesia,

especialmente en la manometría colónica. Conlleva cierto riesgo de perforación, por lo que no se recomienda en niños con sangrado importante o con inflamación severa colónica o anorrectal. La manometría anorrectal, pese a ser muy utilizada, no tiene valores validados para población infantil (43). La colónica, por el contrario, es una prueba bien estandarizada en el paciente pediátrico y que permite al clínico diferenciar bien el estreñimiento funcional de la dismotilidad colónica intrínseca. Su principal indicación es localizar el lugar exacto que presenta disfunción motora para tomar decisiones terapéuticas, especialmente quirúrgicas (44,60,61).

- Barostat: es un modo de medir el tono muscular y la complianza (relación presión/volumen) rectales mediante un balón situado en el recto y conectado a una bomba de aire controlada electromecánicamente por un ordenador (62). En niños con estreñimiento, se ha comprobado que aquellos con mayor complianza presentan una mayor sintomatología, y que el uso de enemas en estos pacientes no mejora su complianza. Faltan todavía estudios que confirmen su utilidad en niños.
- Resonancia magnética nuclear: es capaz de detectar anomalías lumbosacras hasta en el 9% de los niños con estreñimiento refractario al manejo convencional (63,64). Está indicada si hay clínica neurológica, especialmente de miembros inferiores y defectos de línea media.
- Biopsia rectal: sólo está indicada para confirmar enfermedad de Hirschsprung sospechada clínicamente y otras neuropatías colónicas (3,4,44).

Pese a la gran cantidad de pruebas diagnósticas disponibles, muchas de ellas no están validadas en población pediátrica, otras tienen una relación beneficio-riesgo

negativa o son muy invasivas. Por este motivo las guías internacionales no recomiendan realizar inicialmente ninguna de estas pruebas complementarias, salvo que exista una duda diagnóstica tras la evaluación clínica y la exploración física (10,11,19,44).

IV.1.6. TRATAMIENTO

El tratamiento del estreñimiento funcional se centra principalmente en 3 aspectos: las medidas higiénico-dietéticas, el tratamiento farmacológico de mantenimiento y el tratamiento de la desimpactación fecal. Es importante que el estreñimiento funcional sea identificado precozmente y se inicien pronto las primeras medidas terapéuticas (65). En caso de dudas en el diagnóstico o mala respuesta al tratamiento inicial es importante realizar una rápida derivación al especialista ya que un retraso en el inicio del tratamiento se ha relacionado con un retraso en la recuperación de los pacientes (65-67).

Una revisión sistemática reciente mostró que el 50% de los pacientes tratados por especialistas se recuperaban del estreñimiento funcional tras 6-12 meses de seguimiento permitiendo la retirada completa del tratamiento de mantenimiento (68). Del 50% restante, un 40% aproximadamente siguen presentando sintomatología y el otro 10% se mantienen asintomáticos mientras continúan con el tratamiento (19).

IV.1.6.1. Medidas higiénico-dietéticas.

Las medidas higiénico-dietéticas comprenden un amplio abanico de recomendaciones para modificar los hábitos de vida incluyendo la dieta, la higiene para la defecación y también en la esfera psicosocial (19).

Respecto a la dieta, las recomendaciones actuales se centran en una ingesta normal de agua y fibra (11,19). Diferentes estudios y revisiones sistemáticas han

encontrado una falta de efecto de la fibra o una mínima mejoría en la frecuencia de deposiciones pero sin significación clínica ni estadística (69-72). Los resultados son similares con la ingesta de agua (69,73). Es importante destacar que es ingesta de agua, y no de líquidos. Por ejemplo, los zumos comercializados por su alto contenido en sorbitol producen deshidratación de las heces al absorber agua por ósmosis favoreciendo el estreñimiento.

Diversos artículos han relacionado el microbioma intestinal con el estreñimiento funcional. La microbiota intestinal parece influir en la motilidad gastrointestinal (74-78). Sin embargo, la administración de prebióticos, probióticos y sinbióticos ha dado resultados contradictorios (79-81) y diversas revisiones sistemáticas no han mostrado beneficio en su uso (69-71,82-84).

IV.1.6.2. Tratamiento farmacológico de mantenimiento.

El tratamiento con laxantes es un coadyuvante a las medidas higiénico-dietéticas, sin llegar a suplirlas. Los laxantes son sustancias empleadas para aumentar el número de deposiciones y/o disminuir la consistencia de éstas (4). Se pueden emplear tanto para la desimpactación como para el tratamiento de mantenimiento aunque según cuál sea la finalidad, el tipo de laxante, la vía de administración y la dosificación, pueden ser diferentes.

La tabla 3 resume los laxantes más utilizados en niños. Los efectos secundarios más habituales de casi todos los laxantes son: diarrea, meteorismo y flatulencia, dolor abdominal tipo cólico y distensión abdominal. La frecuencia de aparición de los efectos secundarios, depende del tipo de laxante. La mayoría están contraindicados cuando hay sospecha de obstrucción intestinal. Los laxantes se pueden clasificar en 3 grandes grupos:

- Estimulantes: estimulan el peristaltismo actuando directamente sobre la mucosa o los plexos intestinales. También pueden inhibir la absorción de agua a nivel intestinal y aumentar su secreción reduciendo así la consistencia de las heces e incrementando el volumen fecal. Sus principales efectos secundarios son el dolor abdominal y la diarrea. Se recomienda su uso en ciclos cortos ya que pueden producir dependencia y efecto rebote al retirarlos, por lo que han quedado relegados a tratamiento de segunda elección.
- Lubricantes: evitan la desecación y el endurecimiento de las heces facilitando su evacuación al lubricar directamente la mucosa intestinal. Deben administrarse separados de las comidas porque su principal efecto secundario es interferir en la absorción de grasas y vitaminas liposolubles.
- Osmóticos: retienen y absorben por ósmosis gran cantidad de agua haciendo que el bolo fecal sea más blando. Este mecanismo lo pueden realizar mediante acidificación del pH intestinal o por aumento de la osmolaridad. Es preciso vigilar las alteraciones electrolíticas, especialmente en pacientes con afectación renal.

Para el tratamiento de mantenimiento, se prefiere la vía oral a la rectal y dentro del grupo de laxantes orales, los osmóticos son los preferidos ya que se pueden mantener durante más tiempo sin aumentar los efectos secundarios (85). Los más empleados son el polietilenglicol (PEG) y la lactulosa (86). Además los laxantes osmóticos son bien tolerados y no interfieren con la absorción de nutrientes, que es el principal inconveniente de los laxantes lubricantes (87).

Tabla 3. Tipos de laxantes.

Tipo y principio activo	Dosificación	Dosis máxima	Contraindicaciones / Efectos secundarios
<u>Estimulantes</u>			
Bisacodilo oral	3-12 a: 0,3 mg/kg/día c/24 h > 12 a: 5-15 mg/día c/24 h	30 mg	No indicado en menores de 3 años
Bisacodilo rectal	5 - 10 mg/día c/24 h		
Picosulfato sódico	> 6 a: 0,7-1,8 mg/día c/24 h	5,6 mg	No indicado en menores de 6 años
Senósidos A y B	1 m-2a: 2,2 - 4,4 mg/día c/24 h 2-6 a: 4,4 - 6,6 mg/día c/24 h 6-12 a: 8,8 - 13,2 mg/día c/24 h >12 a: 17,6 - 26,4 mg/día c/24 h	8,8 mg 13,2 mg 13,2 mg 52,8 mg	No indicado en menores de 1 mes
Aceite de ricino	< 2 a: 1-5 ml c/24 h 2-11 a: 5-15 ml c/24 h > 11 a: 15-60 ml c/24 h		Frecuente intolerancia digestiva
<u>Lubricantes</u>			
Aceite de parafina (oral)	6-12 a: 5 ml/día c/6-24 h > 12 a: 15-30 ml/día	10 ml 30 ml	No indicado en menores de 6 años y pacientes con riesgo de aspiración.
Docusato sódico (oral)	5 mg/kg/día c/6-24 h	400 mg	No indicado en menores de 3 años
Aceite de glicerina (rectal)	Neonatos 0,5 ml/kg/dosis < 6 a: 2-5 ml o 1 supositorio/dosis > 6 a: 5-15 ml o 1 supositorio de adulto /dosis		
<u>Osmóticos</u>			
Sales de magnesio: Hidróxido de magnesio	< 2 a: 0,5 ml/kg/dosis c/24 h 2-5 a: 5-15 ml/dosis c/24 h 6-11 a: 15-30 ml/dosis c/24 h > 11 a: 30-60 ml/dosis c/24	60 ml	Alteraciones electrolíticas
Citrato de magnesio	< 6 a: 2-4 ml/kg/dosis c/24 h 6-12 a: 100-150 ml/dosis c/24 h > 12 a: 150-300 ml/dosis c/24 h	300 ml	
Fosfato sódico oral	5-9 a: 5 ml/día c/24 h 10-12 a: 10 ml/día c/24 h > 12 a: 20-30 ml/día c/24 h	30 ml	No indicado en menores de 5 años
Fosfato sódico rectal	2-11 a: 1 enema pediátrico > 11 a: 1 enema adulto		No indicado en menores de 2 años
PEG o Macrogol 3350 con iones	Desimpactación: > 5 a: 1-1,5 g/kg/día Mantenimiento: > 2 a: 0,5-1,5 g/kg/día. Aumentar dosis hasta obtener respuesta	82,8 g 27,6 g	No indicado en menores de 5 años No indicado en menores de 2 años
3350/4000 sin iones	Desimpactación: > 3 a: 1-1,5 g/kg/día x 3 días Mantenimiento: < 6 m: 0,5-1,5 g/kg/día. Aumentar dosis hasta obtener respuesta	100 g 17 g	No indicado en menores de 3 años No indicado en menores de 6 meses
Lactulosa	1 - 2 g/kg/día c/12-24 h	40 g	
Lactitol	> 6 a: 0,25 g/kg/día c/24 h	30 g	No indicado en menores de 6 años

a: años; m: meses.

El laxante debe ser mantenido durante al menos 6 meses, y después realizar un descenso de dosis progresivo en busca de la dosis mínima eficaz. Esta dosis se mantiene otros 3 meses y si el paciente sigue asintomático se continúa el descenso hasta su retirada (3). Se define eficacia como la regularización del ritmo defecatorio (una deposición cada día) sin actitudes retentivas ni encopresis (88). Si no es eficaz se debe aumentar o cambiar de laxante, y si se mantiene la falta de respuesta, hay que valorar la necesidad de realización de pruebas complementarias.

El PEG o macrogol es un polímero de alto peso molecular capaz de absorber agua (hasta 100 moléculas de agua por cada molécula de macrogol) sobrehidratando y ablandando las heces para facilitar su eliminación y hacerlo de forma indolora (89). Existen 2 moléculas distintas según su peso molecular sin diferencias entre ellos (PEG 3350 y PEG 4000) y dentro del PEG 3350, éste puede llevar o no iones para aumentar la carga osmótica (90). Aunque el PEG con iones inicialmente es peor tolerado y de más difícil aceptabilidad por los niños, a las 4 semanas no hay diferencia de efectividad entre ambas presentaciones (91-93).

La lactulosa es un disacárido no absorbible que es en parte metabolizado por la flora bacteriana del colon acidificando el pH. De este modo logra aumentar el paso de agua hasta la luz intestinal obteniendo un efecto similar al PEG respecto a la sobrehidratación y cambio de consistencia de las heces. La lactulosa es el laxante osmótico más y mejor evaluado pero no hay estudios comparando su eficacia con placebo (16).

Diversos estudios en adultos y en niños han mostrado que el PEG es más eficaz para el tratamiento de mantenimiento del estreñimiento que el placebo y la lactulosa (16,85,89,94), por ello actualmente es recomendado como el fármaco de elección,

siendo la lactulosa la segunda opción en caso de que el niño no tolere el PEG (10,11,19).

IV.1.6.3. Desimpactación fecal.

En los casos en los que se identifique una acumulación del bolo fecal en el recto que el niño no es capaz de eliminar y genere dolor, fisuras anales o hábito retentivo, es preciso solucionar esta acumulación antes de iniciar las medidas higiénico-dietéticas y el tratamiento de mantenimiento (95). Para la desimpactación fecal, existen dos opciones terapéuticas:

- Desimpactación manual: no está recomendada en niños porque causa dolor y agrava el posible miedo del niño a la defecación dificultando el entrenamiento posterior (96).
- Desimpactación farmacológica: mediante el uso de enemas rectales o fármacos vía oral, generalmente PEG (Tabla 3).

En el momento actual no existen trabajos que demuestren una clara superioridad de la desimpactación con enemas o con fármacos por vía oral (97,98). Pese a esto, las recomendaciones internacionales proponen el uso del PEG con o sin iones, como primera opción debido a la mayor facilidad para su administración y a la mejor aceptabilidad por parte del niño que los enemas (95,99,100).

El PEG ha demostrado ser el fármaco vía oral más eficaz para la desimpactación fecal (85). Respecto al tipo de enema no hay evidencia científica suficiente en la población pediátrica y su elección debe realizarse teniendo en cuenta la edad del paciente y las posibles contraindicaciones de cada uno de ellos (Tabla 3).

IV.1.6.4. Otros fármacos y medidas quirúrgicas.

Además de los laxantes existen otros fármacos que pueden ser útiles en algunos casos de estreñimiento:

- Agentes procinéticos (cisaprida, prucaloprida y tegaserod): no están recomendados para el tratamiento del estreñimiento en la población pediátrica debido a sus efectos secundarios. La cisaprida está contraindicada en menores de 3 meses y pacientes con riesgo de arritmias con QT largo (101). La prucaloprida (Resolor[®]) está contraindicada en menores de 18 años y en pacientes en diálisis (102). El tegaserod no está comercializado en España y está contraindicado en enfermedades cardiovasculares, disfunción hepática moderada o severa y disfunción renal severa (103).
- Agentes prosecretorios (lubiprostona, Amitiza[®]): estimula la secreción de cloro a la luz intestinal que se acompaña de paso de agua y sodio, hidratando así el bolo fecal. Su uso ha sido revocado en España en mayo de 2018 aunque actualmente hay un ensayo clínico en población pediátrica (EMEA-000245-PIP01-08-M04) (104,105).
- Estimulantes de las sales biliares (elobixibat) con aloe: aumentan la presencia de sales biliares en el colon produciendo un aumento del peristaltismo y de la secreción de agua (106). Está en fase de investigación en niños (EMEA-001484-PIP01-13-M01) (107).
- Agonistas de los receptores de la ghrelina (relamorelin): estos receptores están presentes desde el estómago hasta el colon y su activación aumenta el peristaltismo gastrointestinal. Está en fase de investigación en adultos (108).
- Fármacos empleados para el estreñimiento inducido por opiáceos: son antagonistas periféricos del receptor μ opioide que no pueden atravesar la

barrera hematoencefálica por su gran peso molecular, o lo hacen en escasa medida. Bloquean a nivel intestinal el efecto paralizante de los opiáceos al ocupar su receptor específico, pero sin afectar a su efecto analgésico a nivel central. Estos fármacos están aprobados para pacientes con estreñimiento debido a una ingesta crónica de opiáceos que no es posible retirar (oncológicos, dolor crónico, etc) (109). En España está comercializado el naloxegol (Moventig[®]) vía oral y bromuro de metilnaltrexona (Relistor[®]) subcutáneo o intravenoso. El naloxegol se está investigando en estos momentos para población pediátrica (EMEA-001146-PIP01-11-M03) y la metilnaltrexona ya se ha empleado en casos aislados aunque no se han realizado ensayos clínicos (110-115).

Por último, existen opciones quirúrgicas para aquellos pacientes con estreñimiento refractario al tratamiento médico de primera y segunda línea y en los que se han descartado las causas orgánicas mediante las pruebas complementarias apropiadas (116). Pertenecen a este grupo las irrigaciones colónicas anterógradas (mediante apendicostomía o cecostomía), las resecciones colónicas (segmentarias o totales) con anastomosis término-terminal o con ostomía externa, la miomectomía del esfínter anal o las inyecciones de toxina botulínica en el esfínter anal interno o externo (117-120). Los estudios publicados con estas técnicas son en su mayoría retrospectivos, con escaso número de pacientes y, por tanto, aportan poca evidencia científica (116). En general se considera que la toxina botulínica puede ser una primera opción por su baja morbilidad, escasa invasividad y buenos resultados, y que las resecciones colorrectales o las derivaciones a estomas deberían ser la última opción (116).

IV.2. EL DAÑO GASTROINTESTINAL AGUDO Y LAS ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL EN EL PACIENTE CRÍTICO.

IV.2.1. DEFINICIÓN

En el año 2011, ante la falta de uniformidad en la definición, manejo y métodos diagnósticos empleados en las alteraciones gastrointestinales del paciente crítico, el Grupo de Trabajo de Patología Abdominal de la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos, elaboró unas recomendaciones y definió el término "daño gastrointestinal agudo" (121).

El daño gastrointestinal agudo en el paciente en estado crítico, se define como una alteración de la función gastrointestinal que presentan estos pacientes debido a su situación clínica. Se pueden distinguir cuatro grados de gravedad:

- Grado I o riesgo de disfunción o daño gastrointestinal: se produce cuando el tracto gastrointestinal está parcialmente dañado. Aparece sintomatología clínica transitoria, ya que se debe a una agresión puntual y autolimitada. Generalmente no requiere ninguna intervención y tiende a mejorar sin aparecer complicaciones.
- Grado II o disfunción gastrointestinal: el tracto gastrointestinal presenta ciertas limitaciones para la digestión y la absorción adecuada de nutrientes y líquidos. El paciente presenta clínica gastrointestinal aislada que no desaparece si no se insta un tratamiento.

- Grado III o fallo gastrointestinal: si la situación anterior se mantiene, se deteriora la función gastrointestinal desarrollándose intolerancia digestiva, que no responde al tratamiento, y empiezan a parecer síntomas extragastrointestinales.
- Grado IV o fallo gastrointestinal con disfunción orgánica severa: el fallo gastrointestinal progresa hasta desarrollarse disfunción multiorgánica o shock.

IV.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos de motilidad gastrointestinal son frecuentes en los pacientes críticos y pueden afectar a todos los tramos del tracto gastrointestinal. Su frecuencia de aparición varía según el tramo analizado y la definición aplicada. El retraso en el vaciamiento gástrico puede aparecer en un 50% de los adultos críticamente enfermos con ventilación mecánica (122), y las alteraciones de motilidad de colon y recto, principales pero no únicas responsables del estreñimiento, tienen una incidencia variable, entre el 15 y el 83 %, según la definición empleada (123-127).

Los trastornos de motilidad gastrointestinal se relacionan en muchos casos con complicaciones y mala tolerancia digestiva. Algunos estudios han encontrado que hasta el 62% de los pacientes críticos tienen clínica gastrointestinal al menos un día durante su ingreso en la UCI (128-131), y que un porcentaje similar de los pacientes sometidos a ventilación mecánica, tienen síntomas gastrointestinales (130-132).

IV.2.3. FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones de la motilidad gastrointestinal en el paciente crítico tienen un origen multifactorial. Aunque las alteraciones de la motilidad intestinal puedan estar producidas tanto por exceso (hiperperistalsis) como por defecto (hipoperistalsis), ésta última es más habitual en el paciente crítico (128,133).

Los problemas a nivel del esófago se producen por reducción de las contracciones esofágicas o de la actividad motora propulsiva, el aumento de las contracciones retrógradas y la disminución del aclaramiento ácido del esófago. Generalmente se relacionan con el reflujo gastroesofágico y los vómitos (128,134,135).

Los trastornos en el vaciamiento gástrico producen clínica del tracto superior (vómitos) pero frecuentemente también afectan al tracto gastrointestinal inferior (dificultad para la nutrición y para la formación adecuada del bolo alimentario). En situaciones normales, el vaciamiento gástrico está mediado por la inervación vagal y las células de Cajal que responden a hormonas y reflejos como el enterogástrico o el gastrocólico (136). La incoordinación entre el estómago proximal y el distal, la reducción de la propagación de las ondas antrales y su propagación retrógrada, la disminución en intensidad de las ondas del fundus, el incremento del tono pilórico y la retroalimentación inhibitoria del intestino delgado proximal, causan un retraso del vaciamiento gástrico y una disminución de la progresión normal del bolo alimentario (133). En los pacientes críticos se ha encontrado una alteración de la propagación de las ondas antrales y una mayor frecuencia de píloro cerrado coincidiendo con las ondas que empujan el contenido gástrico en dirección caudal (137-139). También se han descrito una reducción en los niveles plasmáticos de ghrelina de hasta el 50% y un aumento de los niveles de colecistoquinina y péptido YY. Estas alteraciones hormonales producen un retraso en el vaciamiento gástrico en los pacientes críticos (140-142). Además, y aunque los niveles basales en sangre de motilina (hormona que regula la motilidad gástrica) son similares en pacientes críticos y sujetos sanos, los picos de motilina que se producen de forma cíclica cada 90-120 minutos y que producen contracciones peristálticas, están invertidos en los pacientes críticos (143). Este hallazgo puede

explicar en parte la incoordinación gastrointestinal que se observa en los pacientes ingresados en la UCI (140).

En el intestino delgado, la peristalsis está controlada principalmente por el sistema nervioso entérico (plexo mioentérico) sobre el que interaccionan los estímulos de células intersticiales, hormonas y reflejos de un modo similar a lo que ocurre a nivel gástrico. El descenso de la contractilidad intestinal y las alteraciones en el complejo motor migratorio son las principales causantes de las alteraciones de la motilidad en este tramo del tracto gastrointestinal (133). Algunas alteraciones frecuentes en los pacientes críticos como la hiperglucemia o la hipopotasemia se han relacionado con una disminución de la motilidad de duodeno y yeyuno, mientras que la hipoxemia y la hipercapnia afectan negativamente al funcionamiento del plexo mioentérico (144,145). Además situaciones tan frecuentes en el paciente crítico como la sepsis o el edema, han demostrado ser causas de dismotilidad intestinal (128,146-148).

El funcionamiento del tramo terminal del sistema gastrointestinal: colon, recto y sigma, ha sido menos estudiado en el paciente crítico aunque es el segundo que más sintomatología produce tras el retraso del vaciamiento gástrico. Clínicamente se expresa como estreñimiento (lo más habitual) o pseudobstrucción intestinal o síndrome de Ogilvie (bastante menos frecuente) (128). En adultos estas alteraciones son más frecuentes en pacientes tras infartos cerebrales o miocárdicos, peritonitis, sepsis y tras cirugía mayor (149,150). Aunque se desconoce la fisiopatología exacta, la hipótesis más aceptada es que se trata de un desbalance de la inervación autonómica del colon.

Además, existen múltiples factores que son muy frecuentes en los pacientes en estado crítico, y que afectan negativamente a uno o varios de los tramos del tracto gastrointestinal actuando como coadyuvantes para enlentecer este tránsito. La

inmovilidad, la hipoperfusión esplácnica, el retraso en el inicio de la nutrición enteral, la ventilación mecánica, fármacos como los sedantes (opiáceos y no opiáceos) o los inotrópicos son algunos ejemplos (121,123,124,126,127,131,133,151-154).

En el caso del estreñimiento, los problemas motores causantes del mismo pueden localizarse en cualquier punto del tracto gastrointestinal, ya que los problemas de motilidad en zonas superiores, pueden transmitirse en dirección caudal hasta el recto (155-157).

IV.2.4. DIAGNÓSTICO

Existen diversos métodos que permiten estudiar y valorar la repercusión de las alteraciones de la motilidad gastrointestinal en los diversos tramos del aparato digestivo.

A nivel gástrico, el método clínico más empleado es la medición intermitente de restos gástricos. Sin embargo, ha sido muy criticado ya que el aumento de restos gástricos no se asocia con mayor repercusión clínica pero sí provoca interrupciones no justificadas de la alimentación (158-164). Por ese motivo, actualmente no se recomienda su medición salvo en pacientes de alto riesgo (165-167).

El test de absorción de paracetamol consiste en la administración oral de paracetamol y la medición del tiempo que tarda en producirse la elevación de sus niveles en sangre (156,158). Esta prueba ha mostrado una buena correlación con la escintigrafía gástrica, pero presenta limitaciones como la necesidad de múltiples extracciones sanguíneas y la falta de validación de la prueba en pacientes críticos (168). Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática o renal y en aquellos con malnutrición grave (128,133).

La elevación de los niveles plasmáticos de colecistoquinina y péptido YY se han relacionado con trastornos del vaciamiento gástrico en pacientes críticos adultos pero estas determinaciones no están disponibles en la práctica clínica (169).

Otros métodos que han sido empleados en adultos en estado crítico, son las pruebas de medición de ^{14}C -octanoato y ^{13}C -glicina en aire espirado, para valorar el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos respectivamente. Ambas pruebas consisten en administrar una comida estándar (sólida o líquida) mezclada con el sustrato indicado que se absorbe en el intestino delgado, y medir el nivel de $^{14}\text{CO}_2$ y $^{13}\text{CO}_2$ en el aire espirado. Ambos métodos presentan una adecuada correlación con la escintigrafía, pero sus limitaciones más importantes son la necesidad de dar una comida estandarizada, el elevado número de muestras que se tienen que recoger (cada 5 minutos durante la primera hora, y cada 15 minutos durante las 3 siguientes), y la dificultad para su realización en pacientes con ventilación mecánica (170-174). Para evitar este problema Ritz et al realizaron la recogida de las muestras del aire espirado mediante una pieza en T en el tubo endotraqueal (175).

La escintigrafía sigue siendo la prueba de referencia para la medición del tiempo de tránsito orocecal o gastrocecal (176,177). La escintigrafía, a pesar de no ser un técnica invasiva y de su buena reproductibilidad, presenta numerosas limitaciones técnicas para su utilización en pacientes en estado crítico. Algunas de estas limitaciones son la composición de la comida, la duración de la prueba (varias horas según el segmento a estudiar) y la necesidad de trasladar al paciente a Medicina Nuclear para su valoración (133,176,177).

La prueba de ^{13}C -lactosa ureida, cuya absorción se produce de forma específica en el colon, permite medir el tiempo de tránsito oro o gastrocecal (178). Sin embargo, la

administración de antibióticos, que es muy frecuente en los pacientes críticos, puede alterar sus resultados.

La prueba del hidrógeno espirado (eH_2) tras administración de lactulosa también sirve para medir el tiempo de tránsito oro o gastrocecal. La lactulosa es un disacárido no absorbible que es fermentado por las bacterias del colon produciendo hidrógeno que pasa a la sangre y es transportado hasta los pulmones donde es exhalado. Esta prueba es fácil de realizar, no invasiva, segura, de bajo coste y tiene buena correlación con la escintigrafía. Sin embargo Miller et al mostraron que la lactulosa por sí misma, aceleraba el tránsito del intestino delgado pudiendo falsear los resultados y su interpretación (179-183).

Las pruebas de imagen, ecografía y resonancia magnética, también pueden ser útiles aunque todavía existe poca experiencia clínica (184-190). Ambas requieren de personal específicamente entrenado para su realización e interpretación y en el caso de la resonancia magnética, es costosa tanto en términos económicos como de tiempo de realización, debe hacerse con el paciente en decúbito supino y requiere el traslado del paciente a la unidad de radiodiagnóstico (191). La ecografía es sencilla de realizar pero la presencia del gas abdominal dificulta mucho su uso fuera de órganos sólidos.

IV.3. ESTREÑIMIENTO EN EL PACIENTE CRÍTICO

IV.3.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El estreñimiento ha sido un diagnóstico olvidado debido a que se ha puesto más énfasis en otras alteraciones que ocurren en el paciente en estado crítico (124,192). Con frecuencia, el estreñimiento sólo se diagnostica cuando aparecen complicaciones

importantes, momento en el cual, el tratamiento es más difícil (193). Sin embargo, en las últimas dos décadas, la valoración de la importancia del estreñimiento en el adulto en estado crítico ha ido en aumento (192,194,195).

El Grupo de Trabajo de Patología Abdominal de la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos, no acordó una definición de estreñimiento justificándose en que el paciente crítico puede no expresar sintomatología relacionada con el estreñimiento como el dolor al defecar o la incomodidad. Por ello, decidieron utilizar el término "parálisis del tracto gastrointestinal inferior" definido como la incapacidad del intestino de producir deposición debido a problemas de motilidad (121).

El signo clínico que definía esta parálisis fue la ausencia de deposición durante 3 o más días sin obstrucción mecánica que lo justificase. La decisión de poner este límite se debió a que tres días era el límite más utilizado en las publicaciones realizadas sobre el estreñimiento en el adulto crítico (121,123,124,196); aunque otros autores han empleado límites de 4 a 6 días (126,127,153,197).

En los niños en estado crítico el estreñimiento es un problema que apenas ha sido estudiado. Antes de nuestro estudio sólo se había publicado un estudio piloto en el que se reclutaron 47 niños ingresados más de 24 horas realizando 219 días de seguimiento (194). En este periodo de tiempo el 56,2% de los niños no realizaron deposición. Estos autores definieron estreñimiento como la presencia de deposiciones tipo 1-2 de Bristol y con ese criterio la incidencia fue menor al 1% de los días. Sin embargo, hasta un 17,4% de los días se pautaron laxantes, lo que demostraba que la consistencia de las heces no era el único factor tenido en cuenta por los médicos para el diagnóstico clínico de estreñimiento y la necesidad de tratamiento (194).

IV.3.2. CLÍNICA

El estreñimiento en el paciente crítico, tanto en adultos como en niños, puede afectar clínicamente de forma diferente según su gravedad y el tiempo en el que se mantenga.

El estreñimiento puede manifestarse clínicamente de un modo similar al estreñimiento funcional con ausencia de defecación, dolor y distensión abdominal, diarrea por rebosamiento e intolerancia digestiva. Las actitudes retentivas no aparecen en el niño en estado crítico puesto que éstas suelen deberse más a una conducta aprendida a lo largo del tiempo, producida por el dolor al defecar. En caso de que el paciente desarrolle hipertensión intraabdominal pueden aparecer náuseas y vómitos, que serían fecaloideos en el síndrome de Ogilvie. La complicación clínica más grave asociada al estreñimiento es el síndrome compartimental y la sepsis por translocación bacteriana (192,198,199).

Siguiendo la gradación del Grupo de Trabajo de Patología Abdominal de la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos, la parálisis del tracto gastrointestinal inferior puede presentarse inicialmente como ausencia de ruidos hidroaéreos y falta de deposición (grado I), evolucionar a un estreñimiento que necesita tratamiento porque altera la tolerancia de la nutrición (grado II), y que si no responde puede llegar a producir hipertensión intraabdominal (grado III) y desembocar en un síndrome compartimental abdominal con shock séptico (grado IV) (121).

Por otra parte, el estreñimiento en el adulto crítico se ha relacionado con un aumento de la morbilidad: disminución de la tolerancia enteral (133), desarrollo de delirio (200), y prolongación de la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en la UCI (123,126,131,153,192,195,198,201).

IV.3.3. DIAGNÓSTICO

En el momento actual no hay una definición consensuada de estreñimiento en el niño en estado crítico. El diagnóstico es esencialmente clínico pero no puede seguir los mismos criterios que los empleados para el diagnóstico del estreñimiento funcional. Los criterios de Roma (10,11) no son válidos para los pacientes críticos, ya que no se trata de una alteración funcional. El estreñimiento en el niño en estado crítico es generalmente de origen multifactorial por el efecto de sedantes y vasoconstrictores (126,202-204), hipotensión (153), inmovilidad (205), etc. Además, la situación clínica del niño en estado crítico, aguda por definición, imposibilita aplicar el criterio de temporalidad crónica empleado en los criterios Roma. Por tanto, probablemente los criterios que deberían utilizarse para definir el estreñimiento en el niño críticamente enfermo son: en primer lugar, la ausencia de deposición con un criterio de tiempo que debe variar con la edad del niño, en segundo lugar la consistencia y el volumen de las deposiciones, y en tercer lugar las repercusiones clínicas que produce.

IV.3.4. TRATAMIENTO

En los últimos años varios estudios en adultos críticos han remarcado la importancia de establecer protocolos de profilaxis y tratamiento del estreñimiento en estos pacientes (123-125,133).

En adultos críticamente enfermos con estreñimiento se utilizan los mismos tratamientos farmacológicos que en el estreñimiento funcional. Los más utilizados son el PEG, la lactulosa, los senósidos, los enemas y los aceites minerales; aunque apenas hay ensayos clínicos que comparen la eficacia y efectos secundarios en estos pacientes (91,198,206,207). El PEG y la lactulosa son los más utilizados por su facilidad para administrarlos vía oral (respecto a la vía rectal). El único ensayo clínico aleatorizado en

adultos en estado crítico no encontró diferencia en la eficacia entre ambos fármacos (198). Sin embargo la lactulosa produce más gases, distensión y dolor abdominal al ser fermentada por las bacterias colónicas siendo en ocasiones peor tolerada por los pacientes (208).

Para el estreñimiento inducido por opiáceos, en los últimos años se han utilizado antagonistas periféricos de los receptores μ (metilnaltrexona y naloxegol), de los receptores μ y κ (axelopram) y de los receptores δ (bevenopram), o agonistas serotoninérgicos como el prucalopride (209-211). No hay estudios clínicos que hayan analizado la eficacia y seguridad de estos fármacos en el niño en estado crítico. Solamente existen algunas publicaciones con escaso número de pacientes (113).

La neostigmina, un antagonista de los bloqueantes musculares, también ha sido utilizada en algunos niños para revertir la ausencia de motilidad intestinal por el efectos de los bloqueantes neuromusculares (212,213). Son necesarios estudios amplios que valoren la efectividad y seguridad de estos fármacos en los niños en estado crítico con estreñimiento.

V. HIPÓTESIS

Las hipótesis planteadas en los estudios que constituyen esta tesis doctoral fueron:

- Los niños en estado crítico presentan una elevada incidencia de estreñimiento y éste se relaciona principalmente con la gravedad clínica.
- El estreñimiento se asocia con una disminución de la tolerancia de la nutrición enteral y una prolongación de la estancia en la UCIP.
- Los niños críticamente enfermos tienen un tiempo de tránsito gastrocecal enlentecido, que puede ser medido mediante la prueba de eH₂ tras administración de lactulosa.
- La creación de una puntuación para la detección precoz de estreñimiento, permite identificar a los niños en estado crítico con riesgo de desarrollar estreñimiento, lo que puede facilitar el tratamiento precoz y la disminución de las complicaciones asociadas.
- Un protocolo de diagnóstico precoz y tratamiento mejora el manejo del estreñimiento en el niño en estado crítico.

VI. OBJETIVOS

VI.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Estudiar la incidencia de estreñimiento en el niño en estado crítico.
2. Estudiar los factores relacionados con el estreñimiento en el niño en estado crítico.
3. Desarrollar y validar una puntuación para la valoración del riesgo de estreñimiento en el niño en estado crítico que permita realizar un diagnóstico precoz.
4. Valorar la utilidad y seguridad de un protocolo para el tratamiento precoz del estreñimiento en el niño críticamente enfermo.

VI.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Estudiar la repercusión del estreñimiento sobre la nutrición y el pronóstico en el niño en estado crítico.
2. Estudiar la posibilidad de realizar la prueba de eH₂ en el niño en estado crítico y analizar su capacidad para evaluar el tránsito gastrocecal.

VII. PACIENTES Y MÉTODOS

VII.1. DISEÑO

Se realizaron cuatro diferentes estudios, relacionados y coordinados entre sí, en tres poblaciones diferentes. Todos los estudios fueron prospectivos, observacionales y unicéntricos.

Los estudios fueron llevados a cabo en la UCIP del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Esta es una unidad mixta (médica y quirúrgica) con 11 camas y una media de entre 400-500 ingresos anuales de niños comprendidos entre los 28 días de vida y los 16 años, aunque algunos pacientes rebasan los márgenes superior e inferior.

Los estudios fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y se realizaron acorde a la Declaración de Helsinki de 1964 y a sus reformas posteriores.

- Estudio epidemiológico sobre el estreñimiento en el niño crítico: se realizó un estudio epidemiológico observacional para analizar la frecuencia y los factores de riesgo relacionados con el estreñimiento en el niño en estado crítico.
- Desarrollo y validación de una escala para la valoración precoz del riesgo de estreñimiento en el niño crítico: en el segundo estudio se analizaron en la misma población, los factores de riesgo precoces (en las primeras 48 horas de ingreso en la UCIP) de desarrollo de estreñimiento, para crear una puntuación para el diagnóstico precoz del estreñimiento en el niño en estado crítico. Esta puntuación fue validada posteriormente en otra población diferente.

- Medición del eH₂ tras la administración de lactulosa para medir el tiempo de tránsito gastrocecal: en el tercer estudio se comprobó la posibilidad de realizar y la utilidad de la prueba del eH₂ tras la ingesta de lactulosa para la medición del tiempo de tránsito gastrocecal en niños en estado crítico con y sin ventilación mecánica invasiva.
- Evaluación de un protocolo de tratamiento del estreñimiento en el niño crítico: en el cuarto estudio, se comprobó durante un año la implantación, utilidad y seguridad de un protocolo de tratamiento del estreñimiento con PEG con iones.

Para la realización de estos estudios, se obtuvo la financiación del Instituto de Salud Carlos III a través de los Fondos para la Investigación Sanitaria (proyecto PI10/1933) enmarcados dentro del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) número de referencia RD12/0026.

VII.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En los cuatro estudios se utilizaron los mismos criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: niños de edad comprendida entre los 15 días de vida y hasta los 18 años de edad ingresados durante más de 3 días en la UCIP del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Firma del consentimiento informado para participar en el estudio por los padres o tutores.
- Criterios de exclusión: duración del ingreso en la UCIP menor de 72 horas. Reingreso en UCIP en menos de 24 horas tras el alta. Presencia de alteraciones o patologías gastrointestinales previas al ingreso que supusiesen una posible

alteración del tránsito intestinal como la cirugía abdominal. Para la validación de la escala precoz de detección de estreñimiento y para el estudio sobre el tratamiento del estreñimiento, fueron excluidos aquellos pacientes que recibieron tratamiento para el estreñimiento antes de cumplir el criterio diagnóstico empleado (más de 3 días sin realizar deposición). En el estudio del tránsito gastrocecal se excluyeron a los pacientes que recibían tratamiento antibiótico al interaccionar éste con la medición del eH₂.

VII.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En los estudios se utilizaron los siguientes criterios diagnósticos:

- Estreñimiento: ausencia de deposición tras más de 3 días de ingreso en la UCIP tras haber recibido nutrición enteral completa al menos durante las 24 horas previas. Como no existía previamente un criterio estandarizado de estreñimiento en el niño en estado crítico se adaptó el criterio más frecuentemente utilizado en los pacientes críticos adultos (121,123,124,196).
- Hábito estreñado: existencia de deposiciones duras y/o con una frecuencia inferior a una deposición cada 72 horas y tratamiento con laxantes en el año previo al ingreso.
- Diarrea: más de 8 deposiciones líquidas en lactantes hasta los 3 meses, más de 4 deposiciones líquidas en los lactantes entre 3 y 12 meses, y más de 2 deposiciones líquidas en mayores de 12 meses.

VII.4 VARIABLES ESTUDIADAS

Las variables recogidas y la metodología aplicada fueron las mismas en los cuatro estudios aunque la duración de la recogida de datos fueron diferentes.

Las variables recogidas fueron: datos demográficos (edad, sexo, peso), hábito estreñido, diagnóstico, motivo de ingreso, *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM 2) como puntuación de gravedad al ingreso en la UCIP, tiempo de ingreso en UCIP y mortalidad. En la figura 2 se puede comprobar la hoja de recogida de datos empleada.

Se registraron diariamente la tensión arterial media, necesidad y dosis de sedantes y analgésicos intravenosos, relajantes musculares, fármacos inotrópicos (dopamina, adrenalina o noradrenalina), ventilación mecánica invasiva y no invasiva, vía, tipo y volumen diario de nutrición, restos gástricos, número de vómitos y la presencia de distensión abdominal y diarrea. También se recogieron valores de electrolitos (sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio).

VII.5 DURACIÓN DE LOS ESTUDIOS

En el estudio epidemiológico, se recogieron los datos de los pacientes desde el momento de su ingreso en la UCIP hasta el momento del alta o hasta cumplir 30 días de ingreso (lo que ocurriese primero).

La escala precoz de estreñimiento fue desarrollada sólo con los datos de estos pacientes durante las primeras 48 horas de ingreso en UCIP. Para la validación de esta escala, se recogieron en otra población, los mismos datos que en el estudio inicial durante los primeros 4 días del ingreso en UCIP (hasta diagnosticar o no la presencia de estreñimiento).

Figura 2. Hoja de recogida de datos.

Fecha de ingreso: _____ Fecha de alta: _____
 Fecha nacimiento: _____ Edad (meses): _____ Sexo: _____ Peso: _____
 Antecedentes personales: _____
 Diagnóstico: _____
 Ritmo intestinal normal: _____ Continencia: _____
 Toma de laxantes ultimo año: _____ Tipo de laxante: _____
 PIM 2: _____ Día 1ª deposición: _____ Éxitus: _____

Día								
V.Mecánica								
TAM								
Midazolam								
Fentanilo								
Remifentanilo								
Morfina								
Propofol								
Metamizol								
Vecuronio								
Adrenalina								
Noradrenalina								
Dopamina								
Otras catecol.								
Nutrición Ent. (Nutriente/Vía)								
Vol de nutrición								
Nºdeposiciones								
Características de deposición								
Restos gástricos (ml)								
Distensión abdominal								
Vómitos								
Enema								
PEG								
Otros								
Sodio								
Potasio								
Cloro								
Calcio								
Fósforo								
Magnesio								
Aportes enterales de iones								

TAM: tensión arterial media. PEG: polietilenglicol.

Valorar distensión. No, leve, moderada, grave (precisa suspensión de NE o Presión intra-abdominal > 15)

Nutrición (Nutriente): Tipo de leche. Nutrición (Vía): Parenteral, oral, gástrica, transpilórica, a dieta.

Para el estudio de la prueba del eH₂ tras administración de lactulosa, se recogieron las variables durante los primeros 7 días de ingreso.

En el estudio del protocolo de tratamiento del estreñimiento, los datos se recogieron durante los 10 primeros días del mismo.

VII.6 MÉTODOS

VII.6.1 PRUEBA DEL HIDRÓGENO ESPIRADO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LACTULOSA PARA MEDIR EL TIEMPO DE TRÁNSITO GASTROCECAL

Tras una determinación basal de eH₂, se administró lactulosa en ayunas a una dosis de 0,5 g/kg (máxima dosis 10 g), diluida en agua hasta un 10%, a través de la sonda nasogástrica. Tras la administración de la lactulosa, se realizaron mediciones de eH₂ cada 10 minutos durante un tiempo entre 180 y 240 minutos. El tiempo de tránsito gastrocecal se definió como el momento en que se observó una elevación de 10 partes por millón (ppm) de eH₂ sobre la determinación basal en dos determinaciones seguidas.

Para medir el eH₂ se utilizó el monitor Gastroplus® (Isomed Pharma® SL Madrid, España). Este monitor no mide la cantidad de metano.

La medición de eH₂ en pacientes sin ventilación invasiva se realizó colocando una mascarilla buconasal en la cara del paciente y conectando ésta directamente a la boquilla del monitor (Figura 3).

Figura 3. Uso de la mascarilla nasobucal para recoger el aire espirado y medir eH₂.



Para la medición del eH₂ en niños con ventilación mecánica invasiva, se diseñó un sistema para recoger el aire espirado directamente de la rama espiratoria del respirador (Figura 4). Se conectó una pieza en T, que a su vez estaba conectada con una bolsa colectora, permitiendo que el aire espirado llenara la bolsa colectora. Una válvula antirreflujo evitaba que el aire pudiera salir de nuevo hacia la tubuladura. La bolsa poseía un orificio de salida con una llave de 3 pasos. Una vez llenada la bolsa colectora, el aire espirado era redirigido hacia una jeringa de 50 ml mediante la llave de 3 pasos. La jeringa se conectaba por otra llave de tres pasos al medidor de eH₂ y se inyectaba produciendo el efecto de una espiración forzada (Figura 4). La utilidad de este método se comprobó en 6 adultos voluntarios sanos a los que se les midió el eH₂ basal, a los 30, 60, 90, 120, 180, 240 y 300 minutos tras la ingesta de lactulosa. A estos voluntarios sanos, se les solicitó que respiraran de un modo normal a través de unas tubuladuras de respirador para producir flujos de aire normales de las ramas inspiratoria y espiratoria del circuito.

La prueba de eH₂ tras administración de lactulosa finalizaba tras obtener un pico de eH₂ de 10 ppm sobre el valor basal (previo a la lactulosa) o si tras 6 horas de

muestreo no se obtenía ese pico, considerándose en ese caso que el paciente no era productor de eH₂.

Figura 4. Sistema de adaptación de la bolsa colectora a la rama espiratoria del respirador para poder recoger el eH₂.



TET: Tubo endotraqueal.

VII.6.2. EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO

Indicación del tratamiento: el tratamiento del estreñimiento se realizó con enemas rectales o con PEG con iones vía oral de acuerdo a las indicaciones del médico responsable del paciente. Éste podía elegir el fármaco de primera elección según su criterio y, en caso de no respuesta, debía cambiar a la otra opción terapéutica.

Se utilizaron enemas rectales de suero salino tibio (Salina Fisiológica Grifols 0.9%, Laboratorios Grifols SA, Barcelona, España). El volumen de los enemas fue de 5 ml/kg (máximo 250 ml/enema) con un número máximo de 2 enemas en 6 horas. Se consideró que el enema era eficaz si se producía defecación en las 2 horas siguientes a la aplicación del mismo.

El PEG con iones fue preparado diluyendo un sobre de Movicol Pediátrico[®], (Norgine Pharma, Rueil Malmaison Cedex, Francia) que contiene 6,9 g de PEG 3350, en 20 ml de agua para niños con peso menor de 25 kg, y un sobre de Movicol[®], (Norgine Pharma, Rueil Malmaison Cedex, Francia) que contiene 13,8 g de PEG 3350 en 40 ml de agua para los niños con peso mayor de 25 kg. De esta dilución (0,345 g/ml), se administró 1 ml/kg cada 8 horas como tratamiento inicial (1,035 g/kg/día).

Se consideró que el PEG con iones era eficaz si se producía defecación en las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento. En caso de no eficacia, la dosis podía ser duplicada hasta un máximo de 80 ml/8 horas en niños con peso menor de 25 kg (12 sobres/día) y de 100 ml/8 horas en niños con peso igual o mayor a 25 kg (7,5 sobres/día) (214,215). Cuando el paciente reiniciaba tránsito intestinal, la dosis se disminuía a 1 ml/kg/día (0,345 g/kg/día), y si continuaba con tránsito intestinal normal en las 48 horas siguientes, el tratamiento se espaciaba a cada 48 horas y posteriormente se retiraba.

Se realizó un análisis de la efectividad, los efectos secundarios de cada tratamiento y las variables que influían en la eficacia. Se realizó un estudio específico de la eficacia y aparición de efectos secundarios en el subgrupo de pacientes menores de 24 meses tratados con PEG con iones, puesto que este fármaco no está aprobado en ficha técnica para esta edad (214).

VII.7. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos, se utilizó el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 21.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago). Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de las variables continuas.

En el estudio descriptivo, las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DS) o como mediana (rango intercuartílico -RIQ-) según su distribución fuese o no normal y las variables categóricas como valor absoluto y porcentaje.

Las comparaciones de variables continuas fueron realizadas con la t de Student (variables paramétricas) y la prueba de medianas de Mood o la U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas. Para las variables categóricas se empleó el test de χ^2 (test exacto de Fisher en caso de tamaños muestrales pequeños).

Se realizó un análisis univariante para la identificación de factores asociados al estreñimiento, expresándose los resultados como odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Mediante las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y el área bajo la curva (AUC), se hallaron los mejores puntos de corte (con mayor sensibilidad y especificidad) de las variables continuas.

Para identificar los factores independientes relacionados con el estreñimiento y desarrollar la escala para el diagnóstico precoz del mismo, se realizó un análisis multivariante mediante regresión de Cox con un modelo de regresión logística predictivo. Se utilizó un método de selección por pasos “hacia atrás” (razón de verosimilitud) para identificar las variables independientes relacionadas con el estreñimiento y valorar su peso estadístico específico. Los datos del análisis multivariante también se expresan mediante OR (IC95%).

La validación de la escala de riesgo de estreñimiento se realizó mediante la valoración de su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en otra población diferente de pacientes.

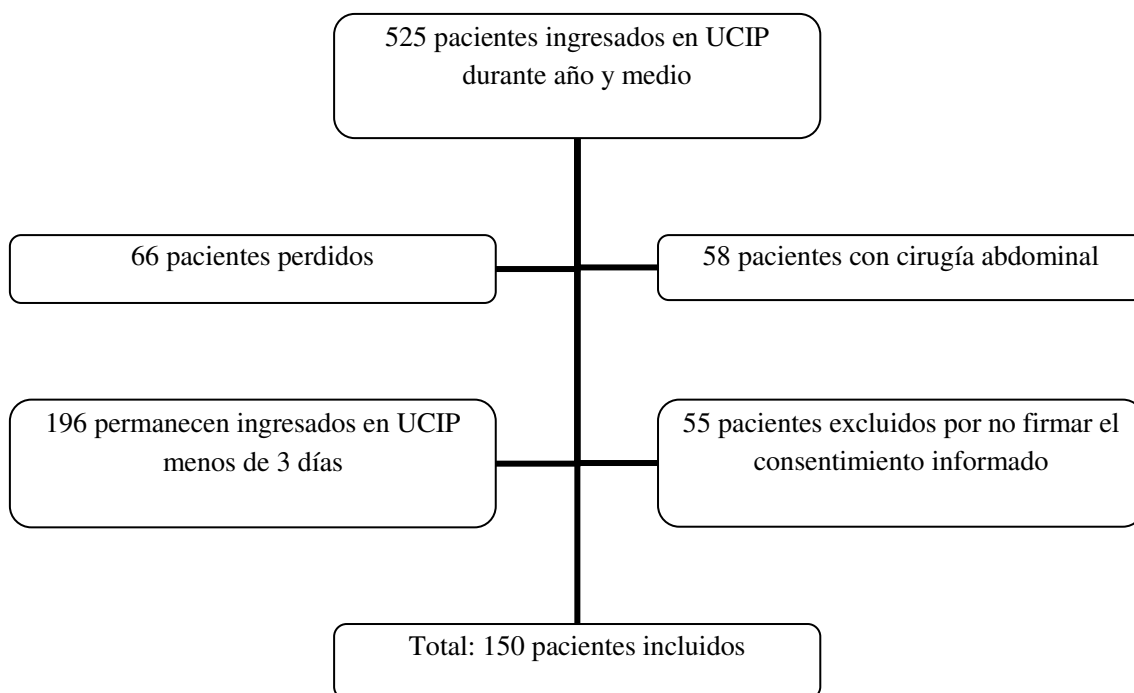
En todas las pruebas se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

VIII. RESULTADOS

VIII.1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE EL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO

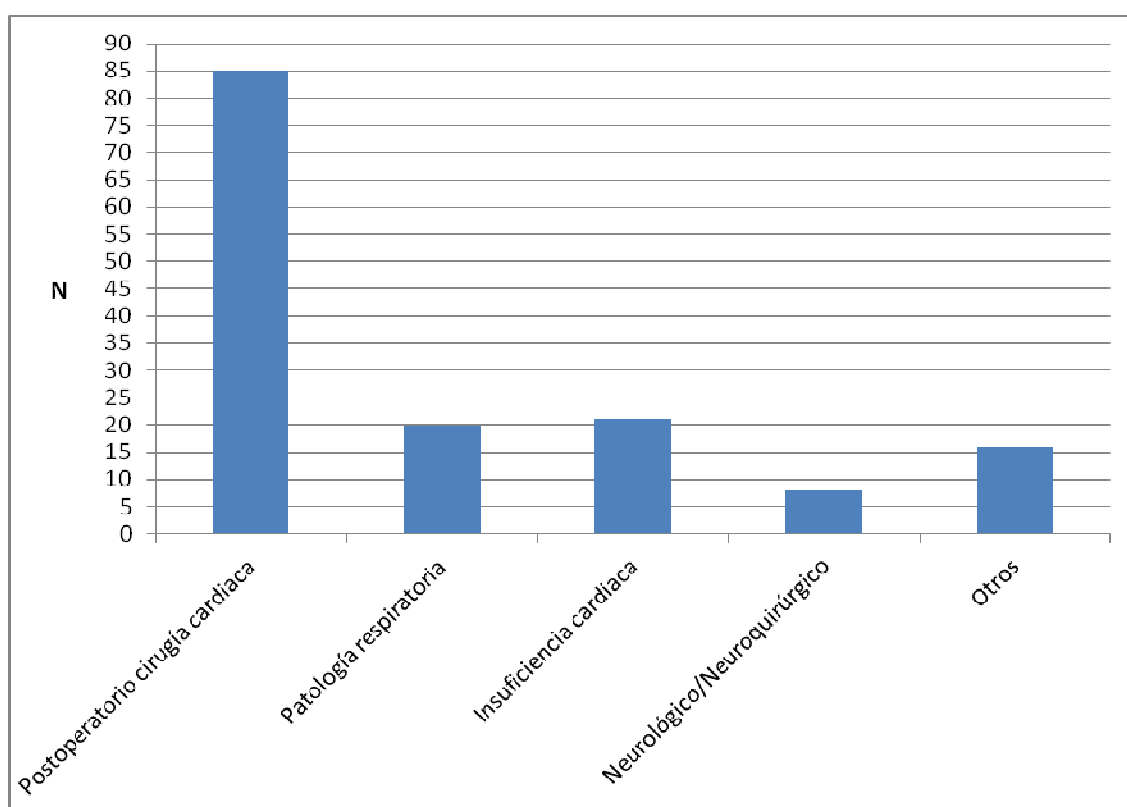
En este primer estudio, 150 pacientes, 93 (62%) varones, con una edad media de $34,3 \pm 3,5$ meses, cumplieron los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión (Figura 5). Cincuenta y dos (34,6%) tenían continencia fecal, 25 (16,7%) habían tenido hábito estreñido en el año previo y 16 (10,6%) habían recibido laxantes en ese periodo de tiempo: 7 (43,8%) pepsina con sales de magnesio, 4 (25%) enemas, 4 (25%) PEG y 1 (6,3%) lactulosa.

Figura 5. Diagrama de flujo del reclutamiento de pacientes en el estudio epidemiológico de estreñimiento en el niño crítico.



La causa más frecuente de ingreso en la UCIP fue el postoperatorio de cirugía cardiaca con 85 pacientes (56,7%) (Figura 6). El PIM 2 fue de $12,3\% \pm 1,6\%$. Ciento un pacientes (67,3%) recibieron ventilación mecánica invasiva y 68 (45,3%) ventilación no invasiva. Veintiún pacientes (14%) precisaron TDEC y 16 (10,7%) necesitaron asistencia con ECMO. La estancia media en la UCIP fue de $24,1 \pm 5,5$ días.

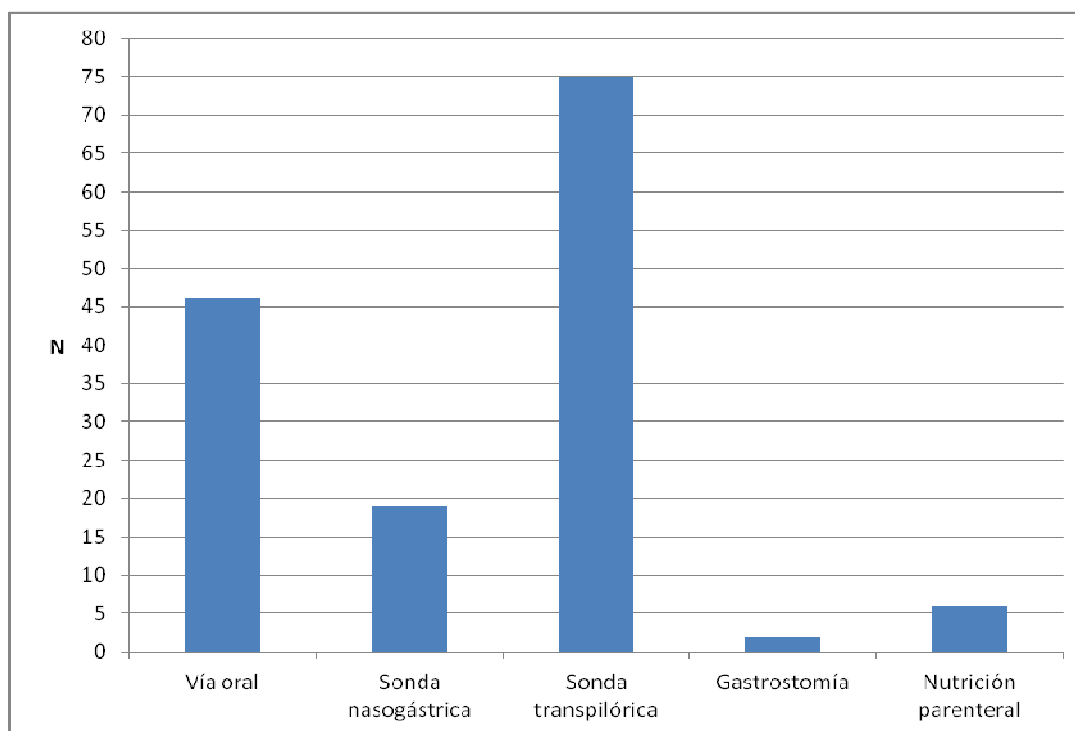
Figura 6. Distribución de los diagnósticos de los pacientes al ingreso.



El tiempo medio hasta el inicio de la nutrición fue de $1,9 \pm 0,2$ días. En la figura 7 se muestra el modo en que se inició la nutrición. En 31 pacientes (20,7%) la nutrición enteral fue interrumpida durante más de 24 horas en algún momento por sospecha de patología gastrointestinal, intervención quirúrgica o realización de pruebas diagnósticas o técnicas invasivas. Cuarenta y siete pacientes (31,3%) tuvieron algún vómito durante el ingreso. La nutrición enteral se tuvo que suspender en algún momento en el 25,5 % de los pacientes que presentaron vómitos y en el 18,4% de los que no vomitaron ($p =$

0,320). Veintiún pacientes (14%) presentaron distensión abdominal en algún momento del ingreso, requiriendo interrupción de la nutrición más frecuentemente que los que no tuvieron distensión abdominal (47,6% versus 16,3% $p = 0,003$).

Figura 7. Distribución de pacientes según la vía de inicio la nutrición enteral.



La frecuencia de estreñimiento fue del 46,7% (70 pacientes). La tabla 4 muestra la comparación entre los pacientes estreñidos y los no estreñidos. Los pacientes estreñidos eran de mayor edad y tenían continencia fecal con mayor frecuencia que los no estreñidos. Se observó una mayor frecuencia de estreñimiento en los pacientes que ingresaron en la UCIP tras una cirugía que en los pacientes médicos. Entre los pacientes médicos, los que ingresaron por patología respiratoria tuvieron una frecuencia de estreñimiento menor (1,4%) que el resto de pacientes (23,8%), ($p < 0,001$) sin encontrarse diferencias en el resto de grupos.

Tabla 4. Características de los pacientes estreñidos y no estreñidos.

Variables		Estreñidos N = 70 (46,7%)	No estreñidos N = 80 (53,3%)	P
Datos demográficos y al ingreso	Edad (meses)	52,1 ± 5,7	18,7 ± 3,5	< 0,001
	Peso (kg)	18,0 ± 1,8	9,2 ± 1,2	< 0,001
	Varón	43 (61,4%)	50 (62,5%)	0,893
	Continencia fecal	37 (56,1%)	15 (19,2%)	< 0,001
	Hábito estreñido	14 (23%)	11 (15,5%)	0,276
	Postquirúrgico	51 (72,9%)	36 (47,4%)	0,002
	PIM2 (%)	18,4 ± 2,9	6,9 ± 1,4	0,001
TDEC		16 (25%)	5 (7,1%)	0,005
ECMO		12 (19%)	4 (5,7%)	0,018
Vasoconstrictores (Adrenalina/Noradrenalina)		39 (55,7%)	15 (18,8%)	< 0,001
Ventilación mecánica		52 (74,3%)	49 (61,3%)	0,089
Duración de la ventilación mecánica (días)		7,8 ± 2	5,4 ± 1,8	0,077
Ventilación no invasiva		36 (51,4%)	32 (40%)	0,161
Duración de la ventilación no invasiva (días)		2,3 ± 0,8	1,8 ± 0,7	0,382
Sedación y analgesia	Midazolam (>2 mcg/kg/min)	54 (77,1%)	46 (57,5%)	0,011
	Fentanilo (> 2 mcg/kg/h)	54 (77,1%)	43 (53,8%)	0,003
	Remifentanilo (> 20 mcg/kg/h)	11 (15,7%)	10 (12,5%)	0,571
	Propofol (> 2 mg/kg/h)	33 (47,1%)	27 (33,8%)	0,095
	Morfina (> 10 mg/kg/h)	5 (7,1%)	3 (3,8%)	0,474
Relajantes musculares (vecuronio)		24 (34,3%)	18 (22,5%)	0,109
Nutrición	Inicio de la nutrición enteral (días)	2,5 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,001
	Inicio de la nutrición enteral > 48 horas	22 (31,4%)	9 (11,3%)	0,002
	Volumen de nutrición enteral (ml/kg/d)	51,1 ± 3,2	75,6 ± 3,1	< 0,001
	Ritmo de nutrición enteral > 60 ml/kg/d	21 (37,5%)	45 (73,8%)	< 0,001
	Restos gástricos (% respecto al total)	1,6 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,028
	Necesidad de interrumpir la nutrición enteral	15 (21,4%)	16 (20%)	0,829
	Vómitos	24 (34,3%)	23 (28,8%)	0,466
	Distensión abdominal	14 (20%)	7 (8,8%)	0,048
Alteraciones electrolíticas	Hiponatremia (<130 mEq/L)	21 (30%)	14 (17,5%)	0,071
	Hipocaliemia (<3 mEq/L)	39 (55,7%)	33 (41,3%)	0,077
	Hipocalcemia (< 8 mg/dL)	21 (30%)	8 (10%)	0,002
	Hipomagnesemia (< 1,5 mg/dL)	8 (11,4%)	8 (10%)	0,777
Tiempo de estancia en UCIP (días)		23,7 ± 4,8	24,4 ± 9,6	0,947
Mortalidad		5 (7,1%)	3 (3,8%)	0,474

Las variables continuas se expresan como medias ± desviación estándar. Las variables categóricas se expresan como valor absoluto (porcentaje). Los valores con significación estadística, están marcados en negrita.

En el estudio univariante se objetivó que los niños estreñidos tenían un PIM 2 más alto y precisaron sedoanalgesia, soporte inotrópico, TDEC y ECMO con mayor frecuencia que los no estreñidos (Tabla 4). También requirieron con mayor frecuencia y durante más tiempo ventilación mecánica invasiva y no invasiva, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Los pacientes estreñidos estuvieron más tiempo a dieta absoluta, tuvieron menor volumen medio de nutrición enteral diario con mayor porcentaje de restos por la sonda nasogástrica, y presentaron más distensión abdominal que los no estreñidos. También se observó una mayor frecuencia de hipocalcemia, hiponatremia e hipocaliemia aunque estas 2 últimas, sin alcanzar la significación estadística.

Ocho pacientes (5,3%) fallecieron. Esta mortalidad es algo mayor que la mortalidad global de la UCIP durante el periodo de estudio (3,2%) aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,249$). La mortalidad de los niños estreñidos (7,1%) fue mayor que la de los no estreñidos (3,8%) aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,474$). Tampoco hubo diferencias en el tiempo de ingreso en la UCIP.

En la tabla 5 se muestran los valores de OR (IC95%) de las variables cualitativas. Finalmente, en el estudio multivariante, se identificaron 4 factores independientes relacionados con el estreñimiento: el peso, la escala de gravedad PIM 2, el ingreso como postoperatorio y el tratamiento con vasoconstrictores (Tabla 6).

Tabla 5. Análisis univariante de los factores relacionados con el estreñimiento.

Variable		OR	IC95%
Datos demográficos al ingreso	Varón	1,04	0,54 - 2,02
	Continencia fecal	5,36	2,54 - 11,27
	Hábito estreñido	1,62	0,67 - 3,90
	Postquirúrgico	2,98	1,49 - 5,96
TDEC		4,33	1,48 - 12,64
ECMO		3,88	1,18 - 12,75
Vasoconstrictores (Adrenalina/Noradrenalina)		5,45	2,62 - 11,35
Ventilación mecánica		1,82	0,90 - 3,68
Ventilación no invasiva		1,58	0,83 - 3,03
Sedación/analgesia	Midazolam (> 2 mcg/kg/min)	2,49	1,22 - 5,08
	Fentanilo (> 2 mcg/kg/h)	2,90	1,42 - 5,90
	Remifentanilo (> 20 mcg/kg/h)	1,30	0,51 - 3,28
	Propofol (> 2 mg/kg/h)	1,75	0,90 - 3,38
	Morfina (> 10 mg/kg/h)	1,97	0,45 - 8,57
Relajantes musculares		1,79	0,87 - 3,69
Necesidad de interrumpir la nutrición enteral		1,09	0,49 - 2,40
Iniciación de la nutrición enteral > 48 horas		3,61	1,53 - 8,52
Ritmo de la nutrición enteral > 60 ml/kg/día		0,21	0,09 - 0,46
Vómitos		1,29	0,64 - 2,58
Distensión abdominal		2,60	0,98 - 6,89
Alteraciones electrolíticas	Hiponatremia (<130 mEq/L)	2,02	0,93 - 4,36
	Hipokalemia (<3 mEq/L)	1,79	0,93 - 3,47
	Hipocalcemia (< 8 mg/dL)	3,85	1,58 - 9,40
	Hipomagnesemia (< 1,5 mg/dL)	1,16	0,41 - 3,27
Mortalidad		1,97	0,45 - 8,57

Los valores con significación estadística, están marcados en negrita.

Tabla 6. Análisis multivariante de los factores relacionados con el estreñimiento.

Variables	OR	IC95%	p
Peso	1,08	1,03 - 1,13	< 0,001
PIM 2 > 4,5%	1,05	1,02 - 1,09	0,002
Postquirúrgico	7,64	2,56 - 22,81	< 0,001
Vasoconstrictores (Adrenalina/Noradrenalina)	10,28	3,53 - 29,93	< 0,001

Los valores con significación estadística, están marcados en negrita.

VIII.2. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PARA LA VALORACIÓN PRECOZ DEL RIESGO DE ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO EN ESTADO CRÍTICO

VIII.2.1. DESARROLLO DE LA ESCALA

Este segundo estudio se realizó analizando los datos de las primeras 48 horas de ingreso de 145 pacientes del estudio anterior, ya que 5 pacientes fueron descartados por no tener datos suficientes en estas 48 horas. La edad media de estos 145 pacientes era $34,9 \pm 3,7$ meses, 91 (62,8%) eran varones, 86 (59,3%) ingresaron tras intervención quirúrgica y de ellos, 84 (94,6%) tras cirugía cardiovascular.

Durante las primeras 48 horas de ingreso, 87 pacientes (60%) estaban ventilados mecánicamente, 40 (27,6%) precisaban soporte vasoactivo (adrenalina o noradrenalina) y 100 (69%) ya habían iniciado nutrición enteral por vía oral, sonda nasogástrica, transpilórica o gastrostomía. Los sedantes y analgésicos más utilizados fueron el midazolam y el fentanilo en 83 (57,2%) y 79 (54,5%) pacientes respectivamente, mientras que 29 pacientes (20%) precisaron relajantes musculares.

En el análisis univariante, los factores precoces más relacionados ($OR > 3$) con el desarrollo de estreñimiento fueron: el peso > 7 kg, el ingreso en UCIP tras intervención quirúrgica, un PIM 2 $> 4,5\%$, la necesidad de vasoconstrictores, la administración de fentanilo (≥ 2 mcg/kg/h) y el retraso mayor de 48 horas en el inicio de la nutrición enteral (Tabla 7).

En el análisis multivariante, el PIM 2 $> 4,5\%$ demostró ser un factor dependiente, siendo eliminado para crear la escala de detección precoz de estreñimiento.

Tabla 7. Análisis univariante y multivariante de las variables precoces (a las 48 horas de ingreso en UCIP) relacionadas con el estreñimiento y puntuación obtenida.

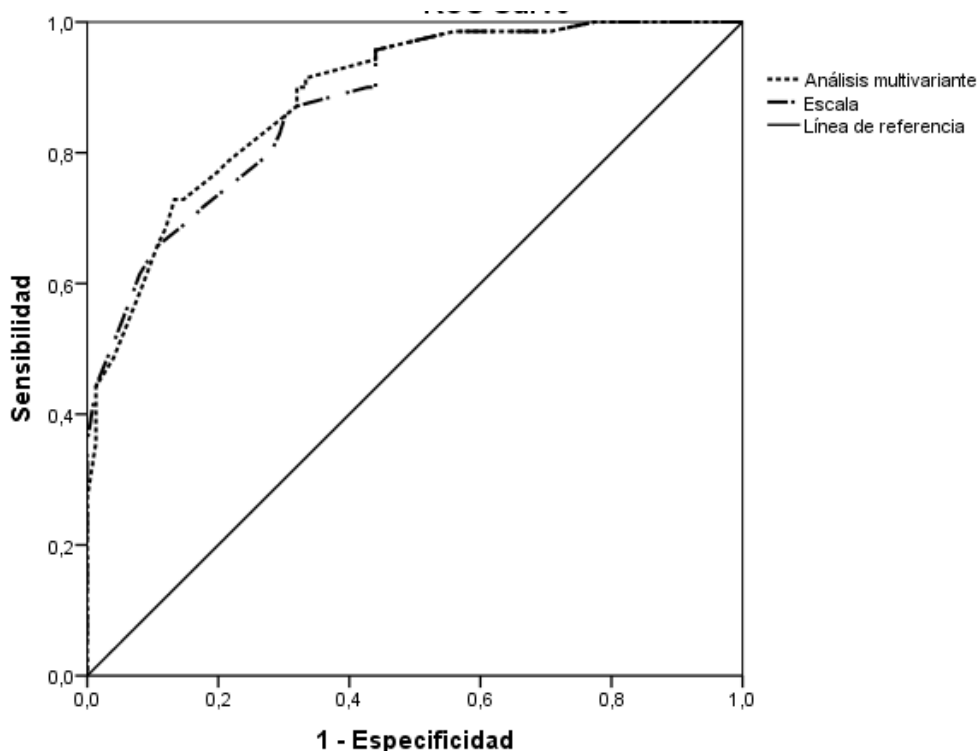
Variables		ANÁLISIS UNIVARIANTE		ANÁLISIS MULTIVARIANTE		PUNTUACIÓN
		OR	IC95%	OR	IC95%	Puntos asignados a cada variable ^a
Datos demográficos al ingreso	Peso > 7 kg	11,55	2,55-52,33	13,07	4,47-38,19	4,8
	Postquirúrgico	3,14	0,97-10,14	2,73	1,06-7,04	1
	PIM 2 > 4,5%	3,19	1,09-9,38	2,36	0,90-6,18	No incluido
Vasoconstrictores (Adrenalina/Noradrenalina)		9,84	1,77-54,50	8,37	2,44-28,78	3
Ventilación mecánica		0,61	0,13-2,82			
Ventilación no invasiva		0,63	0,20-1,99			
Sedación y analgesia	Midazolam (≥ 2 mcg/kg/min)	0,35	0,05-2,31			
	Fentanilo (≥ 2 mcg/kg/h)	13,85	1,68-113,91	3,68	1,38-9,85	1,3
Relajantes musculares (vecuronio)		0,94	0,18-4,89			
Inicio de la nutrición enteral > 48 horas		3,71	1,12-12,23	3,45	1,22-9,71	1,2

Los valores con significación estadística, están marcados en negrita. ^a Numero de puntos asignados a cada variable independiente si el paciente presentaba dicha variable en algún momento durante las primeras 48 horas de ingreso.

La escala de detección precoz de estreñimiento se creó utilizando el OR de menor valor como común denominador y redondeando al decimal más cercano (Tabla 7).

Esta escala, tuvo un AUC de 0,878 con un IC95% de 0,825-0,931 ($p < 0,001$) mientras que el AUC del estudio multivariante completo era de 0,886 con un IC95% 0,835-0,938 ($p < 0,001$) (Figura 8).

Figura 8. Curva ROC comparando el análisis multivariante completo con la escala precoz de detección de estreñimiento.



Los 2 puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad para estratificar el riesgo de desarrollar estreñimiento de los pacientes a las 48 horas del ingreso en la UCIP según la curva ROC fueron: bajo riesgo de desarrollar estreñimiento (< 5,7 puntos) y alto riesgo de desarrollar estreñimiento (> 6,2 puntos) (Tabla 8).

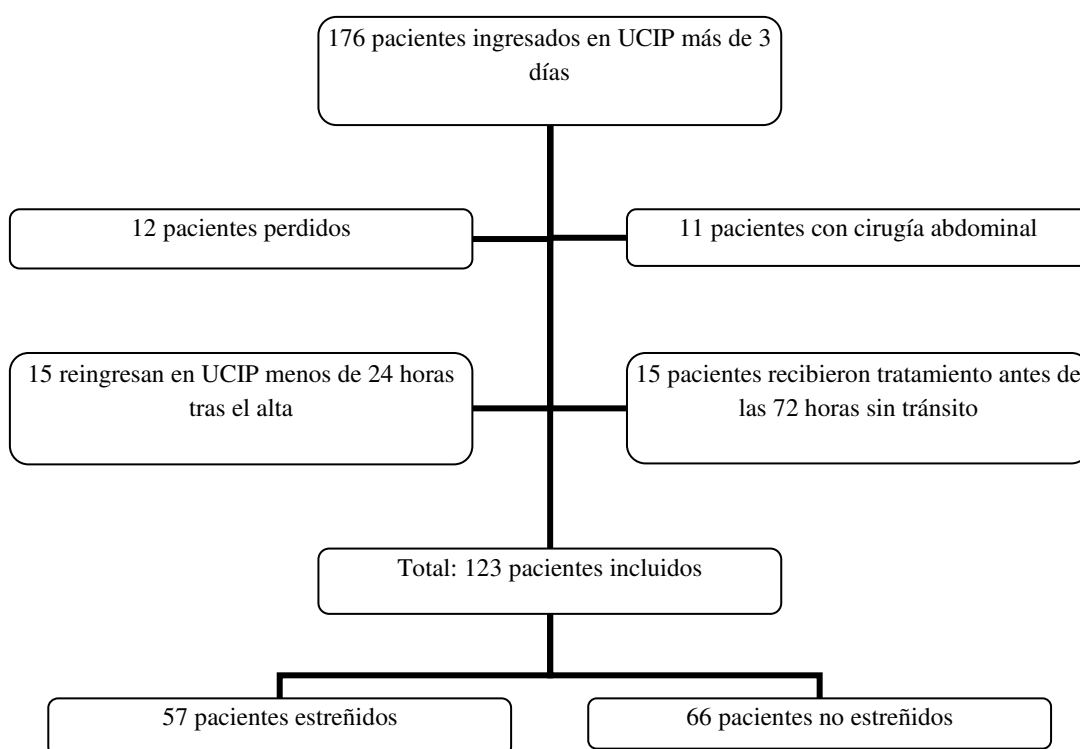
Tabla 8. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de la puntuación de estreñimiento de acuerdo a los puntos de corte establecidos.

Estadísticos \ Valores de los puntos de corte	< 5,7 puntos BAJO riesgo de estreñimiento	> 6,2 puntos ALTO riesgo de estreñimiento
Sensibilidad (IC95%)	80% (69,1%-87,8%)	65,7% (54%-75,8%)
Especificidad (IC95%)	72% (60,9%-80,9%)	89,3% (80,1%-94,7%)
Valor predictivo positivo (IC95%)	72,7% (61,8%-81,5%)	85,2% (73,1%-92,5%)
Valor predictivo negativo (IC95%)	79,4% (68,2%-87,4%)	73,6% (63,7%-81,6%)

VIII.2.2. VALIDACIÓN DE LA ESCALA

Para la validación de esta escala, se reclutó durante un año una población siguiendo los mismos criterios de inclusión y exclusión que en el estudio previo (Figura 9).

Figura 9. Diagrama de flujo del reclutamiento de pacientes para validar la escala creada.



Se incluyeron 123 pacientes, 69 (56,1%) varones, con una edad media de $37,5 \pm 4,9$ meses y un peso de $13,3 \pm 1,2$ kg, que fueron seguidos durante 4 días tras el ingreso en UCIP. Cincuenta y cuatro pacientes (43,9%) ingresaron tras intervención quirúrgica. La estancia media en la UCIP fue de $12,6 \pm 1,5$ días. Fallecieron 8 (6,5%) pacientes.

Durante las primeras 48 horas de ingreso, 58 pacientes (47,2%) estaban ventilados mecánicamente, 25 (20,3%) precisaban soporte vasoactivo (adrenalina o noradrenalina) y 91 (74%) ya habían iniciado nutrición enteral. Al igual que en el estudio previo, los

sedantes y analgésicos más utilizados fueron el midazolam y el fentanilo en 34 (27,6%) y 37 (30,1%) pacientes respectivamente, mientras que 16 (13%) pacientes precisaron relajantes musculares. La comparación entre las dos poblaciones se encuentra resumida en la tabla 9.

Tabla 9. Características de los pacientes reclutados para el desarrollo y la validación de la escala de riesgo de estreñimiento.

Variables		Desarrollo N = 145	Validación N = 123	P
Datos demográficos y al ingreso	Edad (meses)	34,9 ± 3,7	37,5 ± 4,9	0,676
	Peso (kg)	13,5 ± 1,2	13,3 ± 1,2	0,882
	Varón	91 (62,8%)	69 (56,1%)	0,268
	Postquirúrgico	86 (59,3%)	54 (43,9%)	0,012
	PIM2 (%)	12 ± 1,6	7,1 ± 1,4	0,024
TDEC		21 (14,5%)	7 (5,7%)	0,009
ECMO		16 (11%)	4 (3,3%)	0,008
Vasoconstrictores (Adrenalina/Noradrenalina)		40 (27,6%)	25 (20,3%)	0,167
Ventilación mecánica		87 (60%)	58 (47,2%)	0,035
Ventilación no invasiva		54 (37,2%)	45 (36,6%)	0,912
Sedación y analgesia	Midazolam (>2 mcg/kg/min)	83 (57,2%)	34 (27,6%)	< 0,001
	Fentanilo (> 2 mcg/kg/h)	79 (54,5%)	37 (30,1%)	< 0,001
Relajantes musculares (vecuronio)		29 (20%)	16 (13%)	0,127
Inicio de la nutrición enteral > 48 horas		45 (31%)	32 (26%)	0,366
Tiempo de estancia en UCIP (días)		24,4 ± 5,6	12,6 ± 1,5	0,045
Mortalidad		8 (5,5%)	8 (6,5%)	0,734
Estreñimiento		70 (48,3%)	57 (46,3%)	0,752

Las variables continuas se expresan como medias ± DS. Las variables categóricas se expresan como valor absoluto (porcentaje). Los valores con significación estadística, están marcados en negrita.

Cincuenta y siete pacientes (46,3%), presentaron estreñimiento. Al analizar la existencia o no de estreñimiento con la escala desarrollada a las 48 horas del ingreso (Tabla 10), se objetivó que ésta mostraba un valor predictivo positivo (IC95%) del

100% (88,8%-100%) y un valor predictivo negativo del 80,8% (70,5%-88,1%). La sensibilidad era del 64,9 % (51,9%-76%) y la especificidad del 95,5% (86,9%-98,9%).

Tabla 10. Validación de la escala de riesgo de estreñimiento.

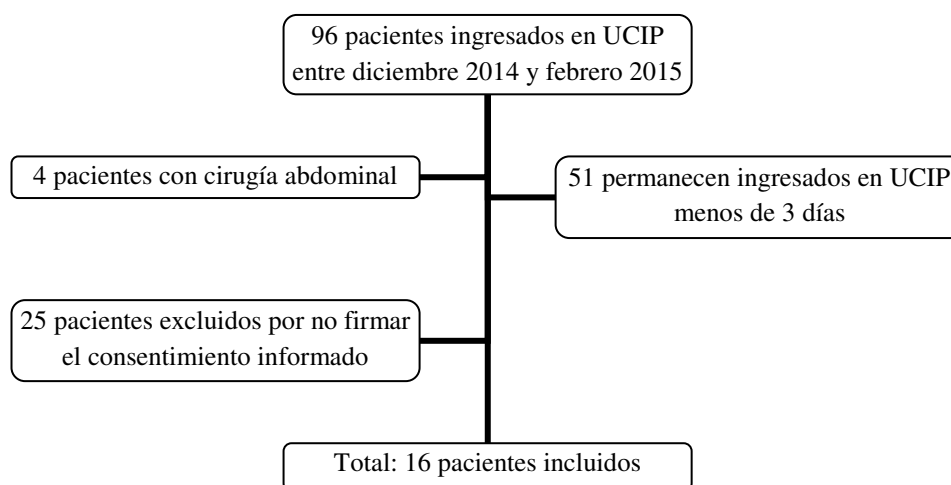
Resultado tras aplicar la escala de riesgo de estreñimiento a las 48 horas de ingreso en UCIP	Situación clínica del paciente	
	No estreñido N = 66	Estreñido N = 57
Bajo riesgo (< 5,7 puntos)	63	15
Valor predictivo negativo	80,8%	19,2%
Especificidad	95,5%	26,3%
Riesgo intermedio (5,7-6,2 puntos)	3	5
Alto riesgo (> 6,2 puntos)	0	37
Valor predictivo positivo	0%	100%
Sensibilidad	0%	64,9%

Las variables se expresan como valor absoluto (porcentaje). Los resultados que marcan sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo, están marcados en negrita.

VIII.3. PRUEBA DEL HIDRÓGENO ESPIRADO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LACTULOSA PARA MEDIR EL TIEMPO DE TRÁNSITO GASTROCECAL

Para este estudio se reclutaron 16 pacientes (37,5% varones) a los que se les realizó la medición de eH₂ tras administración de lactulosa. En la figura 10 se muestra el reclutamiento de los mismos. La mediana de edad fue de 19 meses (5-86,5 meses) con un peso de 7,2 kg (5,2-18,7 kg). Seis pacientes (37,5%) tenían hábito estreñido. El motivo de ingreso principal fue la cirugía cardiovascular (13 pacientes: 81,3%). Los otros 3 pacientes ingresaron por dificultad respiratoria, neurocirugía y patología neurológica. El PIM 2 de la muestra era del 2% (0,3 - 16%). La estancia en la UCIP fue de 15 días (3,7-25,7 días).

Figura 10. Diagrama de flujo del reclutamiento de pacientes para la medición de eH₂ tras la administración de lactulosa.



Cinco pacientes (31,2%) mantenían respiración espontánea. Dos de ellos, fueron excluidos para el análisis ya que uno vomitó tras la ingesta de lactulosa y el otro desayunó por error 90 minutos después de la administración de la lactulosa. En los otros 3 pacientes, la prueba se inició de la forma programada pero tuvo que ser interrumpida debido a la ansiedad y al estrés que les produjo respirar a través de la mascarilla buconasal, sin haber registrado pico de eH₂.

Once pacientes (68,7%) precisaban ventilación mecánica invasiva en el momento de realizar la prueba de eH₂. La prueba fue realizada con éxito en todos ellos. La mediana de edad de este grupo fue de 16 meses (4-90 meses), con un peso de 7,1 kg (5,1-19 kg) y 3 (27,3%) de ellos tenían hábito estreñido. Ocho pacientes (72,3%) habían ingresado tras cirugía cardiovascular. El PIM 2 de este subgrupo fue de 7,6% (0,8 - 17,8%).

La prueba de eH₂ tras administración de lactulosa se realizó a los 5 días (2-9 días) del ingreso en UCIP. Tres pacientes (27,3%) estaban a dieta absoluta cuando se realizó

la prueba, mientras que el resto estaba recibiendo nutrición a débito continuo por sonda transpilórica. El tiempo desde el ingreso en UCIP hasta la realización de tránsito intestinal fue de 4 días (2-5 días). Seis pacientes (54,4%) fueron diagnosticados de estreñimiento durante su ingreso en UCIP.

En 7 pacientes (63,6 %) no se objetivó un pico de elevación de eH₂ durante las 6 horas de estudio tras la administración de la lactulosa. En los cuatro pacientes en los que se observó un pico de eH₂ de 10 ppm sobre la basal, éste apareció a los 130 min (78,7-278,7 min). El tiempo considerado normal en niños sanos es de 65 ± 15,3 minutos (216,217). No hubo diferencias en ninguna de las variables entre los pacientes con o sin pico de eH₂ tras la administración de lactulosa (Tabla 11).

Tabla 11. Comparación entre pacientes con y sin pico de eH₂ tras lactulosa.

Variable		Sin pico de eH ₂ N = 7 (63,6%)	Con pico de eH ₂ N = 4 (36,4 %)	P
Datos demográficos y al ingreso	Edad (meses)	22 (4-102)	13,5 (5 - 61)	0,545
	Peso (kg)	6,2 (5,1-26)	7,2 (4,5 - 7,8)	1
	Varón	2 (28,5 %)	1 (25 %)	0,721
	Hábito estreñido	2 (28,5 %)	1 (25%)	0,721
	Cirugía cardiovascular	6 (85,7 %)	2 (50%)	0,279
	PIM2 (%)	4,9 (0,8-64,4)	11,2 (2-16)	1
Vasoconstrictores (Adrenalina/Noradrenalina)		1 (14,2 %)	1 (25 %)	0,618
Midazolam (mcg/kg/min)		2 (0-3)	0,35 (0-0,9)	0,194
Fentanilo (mcg/kg/h)		2 (1 - 3)	0,6 (0-1)	0,194
Relajantes musculares (Rocuronio)		2 (28,5%)	0 (0%)	0,382
Gastrointestinal	Dieta absoluta	2 (28,5%)	1 (25%)	0,721
	Vómitos	1 (14,2 %)	0 (0 %)	0,636
	Estreñimiento	3 (42,8%)	3 (75%)	0,348
Estancia en UCIP (días)		15 (11-36)	22 (6,2-44,5)	1
Tiempo desde el ingreso hasta la realización de la prueba de eH ₂ tras lactulosa (días)		4 (1-9)	7,5 (2,25-16,5)	0,242

Las variables continuas se expresan como mediana (RIQ) y las categóricas como valor absoluto (porcentaje).

Los pacientes con pico de eH₂, realizaron deposición más precozmente que aquellos que no presentaron pico de eH₂ tras la administración de lactulosa, 6,5 horas (1,5-38,5 horas) frente a 44 horas (24-72 horas), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (p = 0,545).

Durante la realización de la prueba no se produjo ninguna complicación secundaria a la administración de lactulosa ni a la técnica modificada aplicada para obtener eH₂ de la tubuladura espiratoria del respirador.

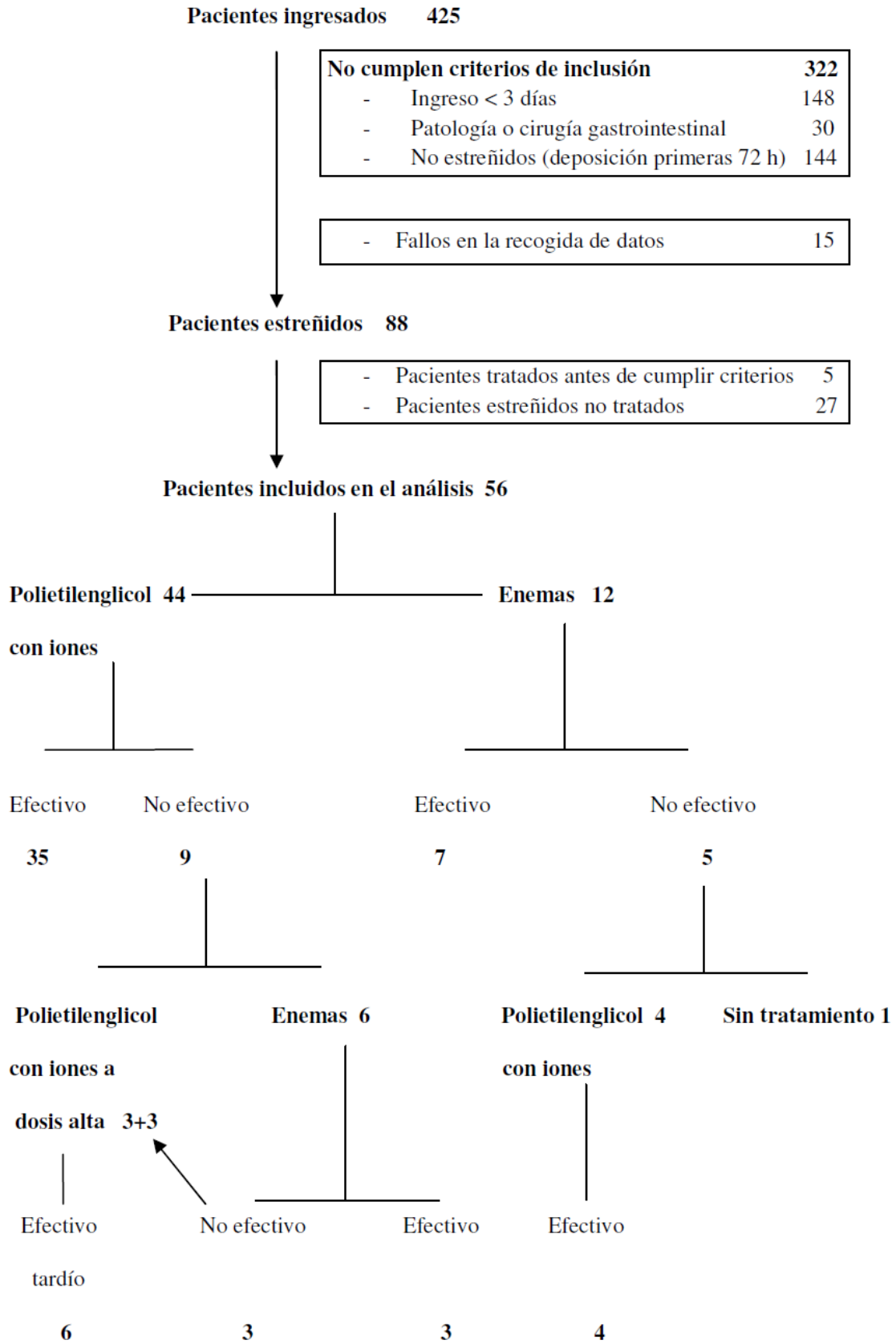
VIII.4. EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO

De los 425 pacientes ingresados en 1 año, 88 (20,7%) cumplían los criterios de inclusión, pero sólo 56 (13,2%) fueron finalmente analizados (Figura 11).

Se excluyeron 32 pacientes. Cinco pacientes (5,7%) fueron excluidos por recibir tratamiento antes de cumplir los criterios diagnósticos de estreñimiento (3 con enemas y 2 con PEG con iones), siendo los tratamientos eficaces en todos los casos.

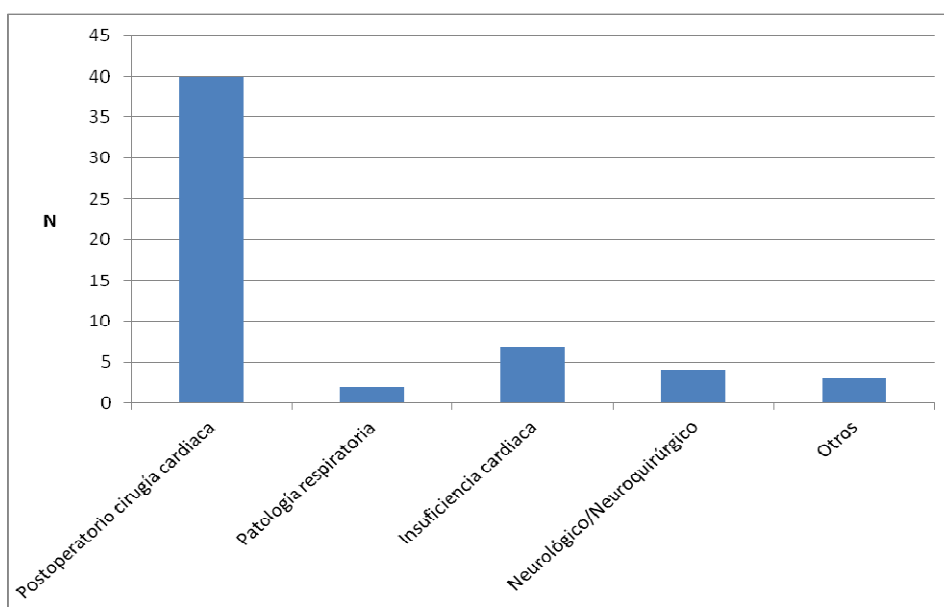
Los 27 pacientes (30,7%) restantes fueron excluidos porque no fueron tratados pese a cumplir los criterios diagnósticos de estreñimiento. De estos 27 pacientes, 11 (40,7%) fueron dados de alta de la UCIP y 2 (7,4%) fallecieron sin tratamiento antes de realizar deposición, con una mediana de tiempo de estancia en UCIP de 3 días (3-6 días). Los 14 pacientes (51,9%) restantes hicieron deposición de forma espontánea a los 5,5 ± 1 días de ingreso.

Figura 11. Evolución de los pacientes y respuesta al tratamiento.



Los 56 pacientes analizados tenían una edad media de $48,2 \pm 11,9$ meses y 31 (55,4%) eran varones. Treinta pacientes (53,6%) tenían continencia fecal y 14 (25%) presentaron un hábito estreñido en el año previo, aunque sólo 8 (14,3%) había recibido tratamiento con laxantes en ese periodo de tiempo. Cuarenta y tres pacientes (76,8%) ingresaron en el postoperatorio de cirugía (Figura 12).

Figura 12. Diagnostico al ingreso.



La mediana de PIM 2 fue de 28,7% (2,5-20,1%). Cuarenta y tres pacientes (76,8%) precisaron ventilación mecánica invasiva con una mediana de duración de 8 días (3-10 días), y 29 (51,8%) soporte vasoactivo con adrenalina o noradrenalina. Once pacientes (19,6%) necesitaron TDEC y 9 (16,1%) ECMO. La nutrición enteral se inició en las primeras 48 horas del ingreso en 54 pacientes (96,4%) y los otros 2 pacientes (3,6%) recibieron nutrición parenteral esas 48 horas, iniciándose la nutrición enteral posteriormente. La mediana de estancia en UCIP fue de 16 días (10,2-30,2 días). Fallecieron 4 pacientes (7,1%).

El tratamiento con PEG con iones fue la primera elección en 44 pacientes (78,6%) y los enemas en los 12 (21,4%) restantes. La Tabla 12 recoge las características de los pacientes en ambos grupos.

Tabla 12. Características clínicas de los pacientes según grupo de tratamiento.

Variable		PEG con iones	Enemas	p
Datos demográficos y al ingreso	Edad (meses)	55,2 ± 6,9	22,3 ± 7,4	0,003
	Peso (kg)	18,1 ± 1,9	9,9 ± 1,9	0,039
	Sexo masculino	26/44 (59,1%)	5/12 (41,7%)	0,282
	Continencia	26/44 (59,1%)	4/12 (33,3%)	0,113
	Hábito estreñido previo	13/44 (29,5%)	1/12 (8,3%)	0,258
	Postoperatorio	34/44 (77,3%)	9/12 (75%)	1
	PIM2 (%)	9,6 (3,1-19,2)	4 (1,8-20,4)	0,544
TDEC		9/44 (20,5%)	2/12 (16,7%)	1
ECMO		6/44 (13,6%)	3/12 (25%)	0,385
Vasoconstrictores (Adrenalina/Noradrenalina)		21/44 (47,7%)	8/12 (66,7%)	0,244
Ventilación mecánica		33/44 (75%)	10/12 (83,3%)	0,711
Duración de la Ventilación mecánica (días)		7,5 (2,2-10)	9 (7,2-10)	0,963
Tiempo de estancia en UCIP (días)		16 (10,2-30,2)	17,5 (8-29,5)	0,963
Mortalidad		4/44 (9,1%)	0/12 (0%)	0,567

Las variables cuantitativas se expresan como media ± DS o mediana (RIQ) según su distribución y las cualitativas como cociente (porcentaje). Los valores con significación estadística, aparecen en negrita.

No existieron diferencias en las características basales de ambos grupos salvo en la edad y el peso: los pacientes tratados con PEG con iones tenían mayor edad y peso que los tratados con enemas. El PEG con iones tuvo un porcentaje de efectividad más alto (35/44) 79,5%, que los enemas (7/12) 58,3%, pero sin alcanzar significación estadística ($p = 0,151$).

De los 5 pacientes tratados con enemas y en los que éstos no fueron efectivos, en 4 se inició tratamiento con PEG con iones siendo efectivo en todos ellos. El otro paciente realizó deposición espontáneamente 24 horas más tarde. De los 9 pacientes tratados inicialmente con PEG con iones sin respuesta al tratamiento, 6 recibieron tratamiento con enemas siendo efectivo en 3 de ellos. Los otros 3, junto con los 3 no tratados con enemas tras el fracaso inicial con PEG con iones, recibieron dosis crecientes de PEG con iones por indicación médica realizando deposición todos ellos entre el 7º y el 13º día de ingreso (Figura 11). Posteriormente todos los pacientes

siguieron con un tránsito intestinal adecuado (al menos una deposición de características normales cada 48 horas) permitiendo el descenso de la dosis del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que presentaron diarrea fue mayor en el grupo de PEG con iones (41,9% frente a 16,7% $p = 0,176$). En todos los casos la diarrea fue leve y ningún paciente requirió tratamiento específico, salvo la disminución de la dosis de PEG con iones o del número de enemas, ni modificación o retirada de la nutrición enteral. El porcentaje de pacientes con distensión abdominal fue mayor en el grupo de enemas (33,3% frente a 15,9% $p = 0,224$). La distensión abdominal no fue importante y sólo requirió suspender la nutrición enteral transitoriamente en un paciente tratado con PEG con iones. Del resto de los pacientes en los que se suspendió la nutrición enteral transitoriamente en ninguno de ellos la causa fue el tratamiento del estreñimiento. La incidencia de alteraciones electrolíticas fue elevada en ambos grupos sin hallar relación directa con el tratamiento del estreñimiento.

Tabla 13. Efectos secundarios según grupo de tratamiento.

Variable	PEG con iones	Enemas	p
Diarrea	18/43 (41,9%)	2/12 (16,7%)	0,176
Distensión abdominal	7/44 (15,9%)	4/12 (33,3%)	0,224
Necesidad de suspender la nutrición enteral de forma transitoria	7/44 (15,9%)	2/12 (16,7%)	1
Hiponatremia (Na < 130 mEq/L)	3/44 (6,8%)	1/12 (8,3%)	1
Hipopotasemia (K < 3 mEq/L)	14/44 (31,8%)	3/12 (25%)	0,738
Hipocloremia (Cl < 96 mEq/L)	5/44 (11,4%)	2/12 (16,7%)	0,635
Hipofosforemia*	4/44 (9,1%)	1/12 (8,3%)	1
Hipomagnesemia (Mg < 1,6 mEq/L)	8/42 (19%)	0/12 (0%)	0,176
Hipernatremia (Na ≥ 150 mEq/L)	5/44 (11,4%)	2/12 (16,7%)	0,635
Hiperpotasemia (K ≥ 5,5 mEq/L)	3/44 (6,8%)	1/12 (8,3%)	1
Hipermagnesemia (Mg ≥ 2,5 mEq/L)	7/42 (16,7%)	2/12 (16,7%)	1

Las variables se expresan como cociente (porcentaje). Los valores con significación estadística, están marcados en **negrita**.

* Los valores de hipofosforemia dependen de la edad:

≤ 6 años: < 3 mg/dl,

> 6 años: < 2 mg/dl,

Ningún paciente presentó hipocalcemia, hipercalcemia, hipercloremia ni hiperfosforemia.

Los niños menores de 2 años presentaron una mayor respuesta al tratamiento con PEG con iones (100%) que los mayores de esta edad (65,4%) $p = 0,006$. No existieron diferencias significativas en la aparición de efectos secundarios, aunque la incidencia de hipernatremia e hiperpotasemia fue mayor en los niños menores de 2 años (Tabla 14).

Tabla 14. Efectividad y efectos secundarios de los pacientes tratados con PEG con iones según la edad.

Variable	< 2 años	≥ 2 años	p
Efectividad	18/18 (100%)	17/26 (65,4%)	0,006
Diarrea	8/17 (47,1%)	10/26 (38,5%)	0,576
Distensión abdominal	1/18 (5,6%)	6/26 (23,1%)	0,211
Necesidad de suspender la nutrición enteral de forma transitoria	2/18 (11,1%)	5/26 (19,2%)	0,682
Hiponatremia (Na < 130 mEq/L)	2/18 (11,1%)	1/26 (3,8%)	0,558
Hipopotasemia (K < 3 mEq/L)	5/18 (27,8%)	9/26 (34,6%)	0,632
Hipocloremia (Cl < 96 mEq/L)	3/18 (16,7%)	2/26 (7,7%)	0,386
Hipofosforemia*	2/18 (11,1%)	2/26 (7,7%)	1
Hipomagnesemia (Mg < 1,6 mEq/L)	3/17 (17,6%)	5/25 (20%)	1
Hipernatremia (Na ≥ 150 mEq/L)	4/18 (22,2%)	1/26 (3,8%)	0,142
Hiperpotasemia (K ≥ 5,5 mEq/L)	3/18 (16,7%)	0/26 (0%)	0,062
Hipermagnesemia (Mg ≥ 2,5 mEq/L)	4/17 (23,5%)	3/25 (12%)	0,413

Las variables se expresan como cociente (porcentaje). Los valores con significación estadística, están marcados en negrita.

* Los valores de hipofosforemia dependen de la edad:

≤ 6 años: < 3 mg/dl.

> 6 años: < 2 mg/dl.

Ningún paciente presentó hipocalcemia, hipercalcemia, hipercloremia ni hiperfosforemia.

IX. DISCUSIÓN

IX.1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE EL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO

La incidencia y repercusión clínica del estreñimiento en el paciente crítico adulto ha sido estudiado en diversos estudios los últimos 20 años (123,152,218). Sin embargo, en el niño críticamente enfermo no existen datos sobre su prevalencia y repercusión (125). Este es el primer estudio prospectivo amplio que analiza la incidencia, los factores relacionados y la repercusión del estreñimiento en el niño críticamente enfermo.

Nuestros datos muestran que el estreñimiento es una complicación muy frecuente en los niños ingresados en la UCIP, pese a que en nuestra UCIP se sigue un protocolo de inicio precoz de la nutrición enteral en las primeras 24 horas que ayuda al tránsito gastrointestinal. La incidencia de estreñimiento en nuestro estudio (46,7%), es algo inferior a la referida en algunos estudios en adultos en estado crítico (123-127,133).

Uno de los principales problemas para el estudio del estreñimiento en el niño crítico, al igual que en los adultos, es la falta de unos criterios diagnósticos bien definidos (123-127,151,152). La incidencia varía según el criterio clínico empleado. Los criterios ROMA para el estreñimiento infantil sólo hacen referencia a la existencia de esta patología a largo plazo y no como un problema agudo (10,11). Esto se une a la dificultad para establecer los límites de normalidad del patrón defecatorio en niños de edades y alimentaciones muy diversas.

En adultos el ingreso en la UCI se asocia un enlentecimiento del movimiento intestinal que podría estar relacionado con la condición previa de estreñido del paciente

(152,196). Nuestros datos en niños no confirman esta asociación entre el estreñimiento previo y su desarrollo durante el ingreso en la UCIP. Por otra parte, el mayor porcentaje de estreñimiento en niños mayores y que son continentes, sugiere la importancia del entorno para la defecación. Algo que en las UCIP, es poco o nada propicio para los niños mayores como se ha observado también en las UCI de adultos (219).

Los pacientes quirúrgicos presentaron una frecuencia de estreñimiento casi tres veces superior a los pacientes médicos. Este hecho también ha sido encontrado en adultos (124) aunque no por todos los autores (123), y puede que esté relacionado con los fármacos y gases utilizados durante la anestesia y con la mayor utilización de mórficos en el postoperatorio.

Al igual que lo encontrado en adultos (126,127,130,152), en nuestro estudio la gravedad clínica se relacionó claramente con el estreñimiento. La puntuación de gravedad empleada, el PIM 2, era significativamente más elevada en los pacientes que presentaron estreñimiento, demostrándose en el análisis multivariante ser una variable independiente. También la necesidad de tratamiento con ECMO, TDEC y/o vasoconstrictores, que reflejan de forma indirecta la gravedad clínica, se asociaron con el estreñimiento. La ventilación mecánica invasiva y la duración de la misma también se relacionaron con la presencia de estreñimiento, coincidiendo con lo referido en trabajos en adultos (123,126,153), aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística.

En el estudio univariante la administración de dosis más altas de fármacos sedoanalgésicos también se asoció al estreñimiento, pero en el análisis multivariante no fueron factores de riesgo independiente relacionados con el mismo. Probablemente los pacientes más graves son los que recibieron también mayores dosis de sedantes

(midazolam y fentanilo) y ambos factores interaccionan, siendo el estado de gravedad un factor más importante que la administración de sedantes.

Por otra parte, según Nassar et al, el fentanilo produce menos estreñimiento que la morfina (124); sin embargo, en nuestro estudio tampoco encontramos relación entre el estreñimiento y la morfina o el remifentanilo a diferencia de lo encontrado en otros estudios en adultos críticos (126,154,198). Probablemente esto sea debido al escaso número de niños que los recibieron, ya que de acuerdo a nuestro protocolo de rotación de sedoanalgesia, los fármacos de primera línea son el midazolam y el fentanilo. El remifentanilo y la morfina son utilizados como fármacos de segunda línea tras haber realizado un ciclo sin opioide. Por este motivo, sólo un número reducido de pacientes que tras bastantes días de ingreso siguen intubados reciben estos fármacos.

En contra de lo esperado inicialmente, aunque los pacientes estreñidos recibieron relajantes musculares con mayor frecuencia que los no estreñidos, tampoco esta administración de relajantes musculares se relacionó de forma estadísticamente significativa con el estreñimiento.

Al igual que lo referido en algunos estudios en adultos (123,124,127,152) y en niños (154), el estreñimiento se relacionó con la nutrición enteral. En los niños estreñidos la nutrición enteral se inició más tarde que en los no estreñidos y con un volumen menor. Esto subraya la importante interrelación entre la nutrición enteral y el ritmo intestinal, y sugiere que la nutrición enteral puede ser un factor que mejore el tránsito intestinal reduciendo la aparición del estreñimiento. Además, el hecho de que los pacientes estreñidos recibieran menor volumen de nutrición y tuviesen mayor distensión abdominal y más restos gástricos, produjo que a su vez sufriesen más interrupciones en la administración de la nutrición enteral. Estos hechos subrayan la

importancia de establecer protocolos específicos de nutrición enteral precoz y de profilaxis del estreñimiento en el niño críticamente enfermo.

En algunos estudios en adultos encontraron una estancia en la UCI más prolongada en los pacientes estreñidos (124,127). En el nuestro, los niños estreñidos no permanecieron más días ingresados en la UCIP que los no estreñidos, coincidiendo con lo publicado por otros autores en el adulto crítico (123,153).

La mortalidad de los niños estreñidos fue algo mayor que la de los supervivientes pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas, coincidiendo con lo referido en adultos (123,124,127).

IX.2. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PARA LA VALORACIÓN PRECOZ DEL RIESGO DE ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO EN ESTADO CRÍTICO

IX.2.1. DESARROLLO DE LA ESCALA

El diagnóstico del estreñimiento suele retrasarse en los pacientes pediátricos en estado crítico en parte debido a que en general se considera una complicación poco importante. Sin embargo, el estreñimiento se ha relacionado con un aumento de la morbilidad y de la estancia en cuidados intensivos (123,126,153,195,198,200,201).

El diagnóstico además, se complica debido a la falta de uniformidad en su definición. En el momento actual no existen unos criterios claros y el diagnóstico se basa exclusivamente en el tiempo sin realizar deposición. En los estudios realizados en adultos en estado crítico, se han utilizado diversos criterios de estreñimiento: más de 3

días sin realizar deposición (121,123,124,196), más de 4 días (127,197) y más de 6 días (126,153).

En algunas UCI de adultos se han desarrollado protocolos de identificación precoz y tratamiento del estreñimiento (192,198,206,220,221). Richmond et al han desarrollado y validado una escala de riesgo de estreñimiento en adultos con cirugía ortopédica (222), que ha sido posteriormente empleada por otros autores (223). Nuestro estudio es el primero que ha tenido como objetivo el desarrollo de una herramienta de diagnóstico precoz en el niño críticamente enfermo.

Nuestra escala se basa en 5 factores identificados como independientes a las 48 horas del ingreso en UCIP en nuestra población de referencia. De estos 5 factores, el peso y la necesidad de vasoconstrictores son los que tienen mayor importancia.

Los niños mayores, son continentes y en ellos, como se ha comentado previamente, la frecuencia de estreñimiento es mayor. La inmovilización, junto a un ambiente poco favorecedor y la falta de lugares apropiados para lograr la deposición, dificultan mucho el mantenimiento de un hábito defecatorio regular durante la estancia en la UCIP (196,199,205,219).

Los vasoconstrictores también se han relacionado con el estreñimiento aunque no por sí mismos, sino por la causa que provoca su uso. La hipotensión, la hipoperfusión gastrointestinal y la gravedad de los pacientes ingresados en UCI, son factores asociados al estreñimiento (126,153,198,202).

Los otros tres factores, ingreso postoperatorio, necesidad de dosis altas de fentanilo y el retraso en el inicio de la nutrición enteral tienen menos peso específico como factores de riesgo de estreñimiento. El retraso en el inicio de la nutrición enteral y el postoperatorio han sido factores relacionados con el estreñimiento en estudios en

pacientes críticos adultos (124,194,195). En el caso del fentanilo, el estreñimiento es un efecto secundario bien descrito debido a su acción directa sobre los receptores mu opiáceos periféricos, lo que disminuye la motilidad intestinal (126,203).

Las curvas ROC y las AUC de la escala desarrollada y del estudio multivariante completo, fueron prácticamente idénticas, por lo que la reducción por un común denominador no alteró su capacidad predictiva. El límite inferior de la escala para identificar pacientes con bajo riesgo de estreñimiento presenta una sensibilidad del 80% con un IC95% de 69,1%-87,8% y puede identificar pacientes que no desarrollarán estreñimiento con un valor predictivo negativo del 79,4% (68,2%-87,4%). Mientras que el límite superior para identificar pacientes con alto riesgo de estreñimiento tiene una especificidad del 89,3% (80,1%-94,7%) y permite identificar pacientes que sí lo desarrollarán con un valor predictivo positivo del 85,2% (73,1%-92,5%).

IX.2.2. VALIDACIÓN DE LA ESCALA

La escala desarrollada ha mostrado, sobre una población diferente, una excelente capacidad para identificar pacientes con alto riesgo de estreñimiento ya que su valor predictivo positivo es del 100%.

Esta escala es simple, fácil y rápida de aplicar, y permite identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar estreñimiento (> 6,2 puntos) a las 48 horas de ingreso en UCIP. Con esta información, se podría plantear el inicio de un tratamiento precoz en estos pacientes de alto riesgo, para intentar disminuir las complicaciones secundarias al retraso en el diagnóstico y el tratamiento. Esta es una futura línea de investigación derivada de esta tesis. Recientemente, dos estudios en adultos críticos han planteado esta posibilidad. Guardiola et al mostraron como el tratamiento precoz con PEG al segundo día de ingreso en la UCI en pacientes ventilados mecánicamente era mejor que

el tratamiento convencional administrado tras diagnosticar el estreñimiento (206). Masri et al también llegaron a una conclusión similar pero con la administración de lactulosa justo al ingreso en la UCI (221).

Por contra, la sensibilidad moderada (64,9%) que presenta nuestra escala, hace que varios pacientes que finalmente vayan a desarrollar estreñimiento, no sean identificados a las 48 horas de ingreso y tengan que esperar a que la clínica esté presente (alrededor del cuarto día de ingreso) para que se pueda iniciar un manejo adecuado. Respecto a los pacientes que no desarrollarán estreñimiento, la puntuación tiene una especificidad y un valor predictivo negativo también altos, con una buena capacidad de detección de estos niños. Por tanto, en los pacientes de bajo riesgo (< 5,7 puntos) no es necesario realizar ninguna intervención, pero sí un seguimiento del ritmo intestinal, ya que casi un cuarto de ellos pueden acabar presentando estreñimiento. En los pacientes de riesgo intermedio (5,7-6,2 puntos), la vigilancia estrecha permitiría un diagnóstico precoz para no demorar el tratamiento.

Teniendo en cuenta, que en momento actual no hay ningún otro método para realizar un diagnóstico precoz de estreñimiento en el niño en estado crítico, consideramos que esta escala es útil ya que permite identificar los pacientes con alto, medio y bajo riesgo de desarrollar estreñimiento. Como hemos señalado, la aplicación de esta escala no exime del control diario del hábito intestinal en estos pacientes porque un porcentaje significativo de los pacientes con bajo riesgo también van a desarrollar estreñimiento. Por otra parte, la utilización de esta escala puede aumentar la concienciación y la vigilancia activa sobre este problema mejorando la práctica clínica, y puede servir de base para la comparación de grupos de riesgo y valorar el efecto de diversos tratamientos que podrían aplicarse precozmente.

Respecto a la población recogida para la validación de esta escala, fue similar pero no idéntica a la población de referencia empleada para su desarrollo. Este nuevo grupo de pacientes, parecen estar ligeramente menos graves puesto que su puntuación de la escala PIM 2, tiempo de estancia en UCIP, necesidad de ventilación mecánica, y por tanto tratamiento con midazolam y fentanilo, TDEC y ECMO, fue significativamente inferior a los valores de la población de referencia. Sin embargo, los factores independientes utilizados para la creación de la escala de riesgo de estreñimiento, fueron similares entre ambas poblaciones, especialmente aquellos con más peso específico (peso y necesidad de vasoconstrictores), a excepción de la necesidad de fentanilo. Por ello consideramos que la población seleccionada fue adecuada para la validación interna de la escala de riesgo de estreñimiento.

El hecho de que el porcentaje de estreñimiento sea prácticamente idéntico entre ambas poblaciones, aunque éstas sean diferentes en algunos factores de riesgo como los opiáceos, la gravedad clínica, la estancia en UCIP o la ventilación mecánica, apoya la hipótesis de que el estreñimiento en el niño crítico, es una entidad de causa multifactorial en el que diversos factores actúan de forma sinérgica (123,124,127,151,196,199,218,224-227).

Sin embargo, nuestra población puede no ser representativa de los niños que ingresan en otras UCIP, debido a que en la nuestra ingresan un alto porcentaje de pacientes con cardiopatía y postquirúrgicos. Por esta razón, son necesarios estudios que confirmen la utilidad de esta escala en otras UCIP.

IX.3. PRUEBA DEL HIDRÓGENO ESPIRADO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LACTULOSA PARA MEDIR EL TIEMPO DE TRÁNSITO GASTROCECAL

Algunos estudios han encontrado una buena correlación entre un tiempo de tránsito gastrocecal prolongado con la prueba de eH₂ tras la administración de lactulosa y el estreñimiento funcional en niños (217,228), pero estos datos no han sido confirmados por todos los autores (229). Nuestro estudio es el primero que analiza la posibilidad de usar esta prueba para medir el tiempo de tránsito gastrocecal en pacientes pediátricos en estado crítico e intentar relacionarlo con el estreñimiento. La principal limitación de esta prueba es precisamente la gran variabilidad de resultados, no sólo en pacientes sino también en individuos sanos, y su baja reproductibilidad con el jarabe de lactulosa (178,228). Otros investigadores, han encontrado también dificultades en la interpretación de los resultados (230).

En nuestro estudio no se pudo realizar la prueba de eH₂ en niños críticos con respiración espontánea. La prueba requiere cooperación del paciente para la realizar una espiración forzada y el uso de mascarillas buconasales para recoger el aire espirado. Esta prueba se realiza en niños mayores sin patología respiratoria en un ambiente tranquilo. Sin embargo, en nuestra experiencia es muy complicado conseguir esta cooperación en niños ingresados en cuidados intensivos en los que la prueba genera un importante estrés. En 3 de los 5 pacientes en los que se intentó, el estrés produjo una hiperventilación que obligó a suspender la prueba.

En pacientes adultos ventilados mecánicamente, el medidor de eH₂ se conecta directamente al tubo endotraqueal (175). Sin embargo, el aumento de espacio muerto que se genera puede producir una hipoventilación importante en los niños críticamente

enfermos. Por ello se tuvo que diseñar un sistema para recoger el aire espirado sin aumentar el espacio muerto ni alterar el volumen minuto ni ninguno de los otros parámetros del respirador (Figura 4). Esta modificación sobre la técnica habitual, fue probada en voluntarios adultos sanos y en todos ellos, la medición del eH₂ fue correcta y se obtuvieron picos de 10 ppm de eH₂ sobre la basal tras la ingesta de lactulosa.

A pesar de demostrar que el sistema era adecuado, en la mayoría de nuestros pacientes no apareció un pico de eH₂ sobre el basal, y cuando éste existió no se correlacionó con el ritmo intestinal del paciente ni con ninguna otra variable clínica asociada con la gravedad del paciente o los tratamientos recibidos. Sólo se pudo medir el tiempo de tránsito gastrocecal en cuatro pacientes (36,4%) y, aunque estos pacientes tardaron más tiempo en realizar deposición, el tiempo de tránsito prolongado no se correlacionó ni con el retraso en realizar la defecación ni con las complicaciones nutricionales. Estos resultados sugieren que la prueba de eH₂ tras administración de lactulosa para medición del tiempo de tránsito gastrocecal carece de utilidad clínica en pacientes pediátricos en estado crítico.

Diferentes factores podrían explicar que en la mayoría de los pacientes de nuestra muestra no se detectase elevación de eH₂ sobre el basal en el aire espirado. En primer lugar, hay niños productores de metano en vez de productores de hidrógeno, y en nuestro estudio no se pudo medir los niveles de metano. El porcentaje de población productora de metano varía entre el 5 y el 34 % (178,230). Sin embargo, este porcentaje es mucho menor del número de pacientes en el que no se observó elevación del eH₂ (64%).

Otro posible factor podría ser que existiera un enlentecimiento del tiempo de tránsito gastrocecal mayor de las 6 horas que duró la prueba en nuestros pacientes. Se ha

descrito un enlentecimiento del tiempo de tránsito intestinal con la administración de algunos de los fármacos que se utilizan en los pacientes críticos, como los inotrópicos y los opiáceos (126,231). Sin embargo, en nuestro estudio no se objetivaron diferencias significativas en la administración de estos fármacos entre los niños que presentaron pico de eH₂ y aquellos que no lo hicieron. Por otro lado, la administración de la lactulosa de forma directa en el estómago a través de la sonda nasogástrica, podría justificar en todo caso una ligera aceleración del tránsito gastrocecal con acortamiento del tiempo de tránsito, pero no una prolongación del mismo.

Por todo ello, de acuerdo a nuestros resultados, la prueba de eH₂ tras administración de lactulosa tampoco parece ser útil para medir el tiempo de tránsito gastrocecal en niños con ventilación mecánica, a pesar de la modificación realizada que permite recoger adecuadamente el aire espirado y medir el eH₂ de la bolsa colectora. Por otro lado, dado el elevado número de mediciones que se deben obtener y el tiempo necesario para medir el tiempo de tránsito gastrocecal (más de 4 horas), la realización de esta prueba supone una sobrecarga importante de trabajo para el personal de la UCIP que parece poco factible de asumir.

Existen otros sistemas de medición del tiempo de tránsito gastrocecal en niños estreñidos como la lactosa marcada con carbono 13, la radioescintigrafía colónica, la manometría colónica mediante cápsula de motilidad o los marcadores radiopacos. Sin embargo, la mayor parte de dichas técnicas no se pueden realizar en pacientes críticamente enfermos debido, en algunas de ellas, como las técnicas manométricas, a su alta invasividad, la necesidad de traslado del paciente a unidades de radiodiagnóstico, o la falta de valores de normalidad como en la escintigrafía, la necesidad de endoscopia para su colocación como en la cápsula de motilidad, o la dificultad de administrar radiotrazadores en pacientes con ventilación mecánica (49,174,178,232,233).

IX.4. EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO

El estreñimiento en el paciente crítico es una complicación frecuente y de origen multifactorial (123,131,192,204,206,220). Existe un trastorno de motilidad gastrointestinal secundario a la propia enfermedad y al tratamiento con fármacos inotrópicos, sedantes y relajantes musculares entre otros (126,131,203,231). Otros factores como la inmovilidad, el entorno y el encamamiento prolongado, la disminución de la alimentación, la dieta sin o pobre en fibra y la restricción de agua, influyen también en su desarrollo (204,205).

Nuestro trabajo es el primero que ha evaluado la implantación de un protocolo de tratamiento del estreñimiento en el niño críticamente enfermo y ha analizado la efectividad y seguridad del PEG con iones.

Nuestros resultados demuestran que el desarrollo de un protocolo de tratamiento del estreñimiento permite realizar un tratamiento precoz que podría disminuir las complicaciones.

El inicio precoz de la nutrición enteral junto con la vigilancia activa del tránsito intestinal que permita instaurar el tratamiento del estreñimiento si se requiere, son aspectos esenciales para prevenir los efectos secundarios del estreñimiento (192,194,198,206,220).

A pesar de ello, de los 88 pacientes identificados como potencialmente estreñidos, 32 (un 36,3%) fueron incorrectamente tratados por exceso o por defecto, lo que subraya lo complejo que es intentar cambiar la práctica clínica habitual y la necesidad de establecer un seguimiento continuo de la aplicación de los nuevos protocolos (192,220).

Nuestros datos muestran que tanto el PEG con iones como los enemas rectales consiguen que un porcentaje importante de los niños críticamente enfermos realicen deposición. El porcentaje de pacientes que respondieron al PEG con iones fue mayor que el conseguido con los enemas, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. El número de pacientes tratado con enemas fue muy escaso y son necesarios estudios más amplios para poder comparar su eficacia.

En niños con estreñimiento funcional, el PEG con o sin iones ha demostrado una mayor eficacia que otros laxantes orales (85,234). Los enemas han mostrado cierta superioridad frente al PEG, sin existir diferencias significativas (97,98,235). Sin embargo, el PEG posee la ventaja adicional de su administración por vía oral o enteral, que es más fácil y cómoda para el paciente y el personal sanitario que la administración de enemas por vía rectal.

No se conoce cuál es la dosis de PEG más adecuada en niños (234). La dosis de PEG con iones utilizada en nuestro estudio (1 g/kg/d) está en el límite inferior de la recomendada por algunos autores (17), y es inferior a los 1,5 g/kg/d utilizados por Bekkali et al (97).

Los enemas fueron utilizados en niños más pequeños, ya que el PEG con iones no está aprobado para niños menores de 2. Sin embargo, en nuestro estudio hemos utilizado el PEG con iones incluso en niños de dos meses (214) con buenos resultados y sin complicaciones. Además hemos observado una mayor efectividad del tratamiento, sin mayor incidencia de efectos secundarios, en el grupo de niños menores de 2 años que en los más mayores.

Otra diferencia respecto a las recomendaciones de la ficha técnica, es la utilización de un volumen de agua inferior al recomendado (214), por la necesidad de restricción hídrica en muchos de nuestros pacientes. Este hecho no parece haber

producido una menor efectividad del PEG con iones respecto a otros estudios (85,94,97,98,234,236,237).

En nuestro estudio no se han encontrado efectos secundarios importantes relacionados con el tratamiento del estreñimiento. La diarrea es el efecto secundario más frecuente de los fármacos laxantes (97,98,238). El porcentaje de diarrea con el PEG con iones fue elevado (41,9%), pero ésta fue leve, autolimitada y no alteró la tolerancia enteral, al igual que lo descrito en adultos críticamente enfermos (198). La distensión y el dolor abdominal también han sido descritos con ambos fármacos aunque más asociados al uso de enemas (97). En nuestro estudio el porcentaje de distensión abdominal en los pacientes tratados con enemas también fue elevado (33,3%), pero sin repercusión clínica.

En los niños menores de 2 años tratados con PEG con iones, el porcentaje de hipercaliemia e hipernatremia fue más elevado, aunque sin diferencias significativas. Pese a que no se puede establecer claramente una relación causal con el tratamiento, se debe realizar un seguimiento estricto de los niveles de electrolitos en los niños críticos más pequeños tratados con PEG con iones.

X. LIMITACIONES

Nuestros estudios presentan una limitación común que se refiere a la validez externa de los datos. Todos han sido desarrollados en una UCIP con un elevado porcentaje (entre el 70% y el 84%) de pacientes cardiológicos, por descompensación de una insuficiencia cardiaca o en el postoperatorio de cirugía cardiovascular. Por ello, es necesario realizar estudios multicéntricos con niños en estado crítico que presenten etiologías más variadas para poder confirmar nuestros datos.

X.1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE EL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO

Este estudio presenta varias limitaciones. La primera es que al ser un estudio observacional que analiza una condición multifactorial, no es posible establecer una relación causal definitiva entre los factores estudiados y el estreñimiento.

El segundo problema importante es la falta de consenso en los criterios diagnósticos del estreñimiento en el paciente crítico. Nosotros hemos utilizado el límite de 3 días porque es el más utilizado en la literatura en adultos (121,123,124,196) y porque los niños generalmente tienen un tránsito digestivo más acelerado que los adultos (125). Probablemente sea necesario consensuar una definición de estreñimiento en el paciente crítico que tenga en cuenta el número de días sin defecación y también la presencia de otras alteraciones funcionales como la distensión abdominal o la menor tolerancia de la alimentación oral (151).

X.2. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PARA LA VALORACIÓN PRECOZ DEL RIESGO DE ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO EN ESTADO CRÍTICO

La principal limitación de este estudio es que para el desarrollo de la escala de riesgo de estreñimiento se han empleado datos preexistentes utilizados para otro estudio, aunque el objetivo de ambos estudios fuese similar. Sin embargo, el hecho de que la población empleada para su validación haya sido recogida prospectivamente y sin intentar parrear ambas muestras a priori (se comprobó posteriormente que ambas poblaciones eran similares y comparables), hace que esta limitación haya sido paliada en gran medida.

X.3. PRUEBA DEL HIDRÓGENO ESPIRADO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LACTULOSA PARA MEDIR EL TIEMPO DE TRÁNSITO GASTROCECAL

En este estudio piloto una limitación inicial viene determinada por el escaso número de pacientes. La falta de resultados positivos en los pacientes intubados y el estrés provocado en los pacientes con ventilación espontánea, hicieron que se decidiera la finalización prematura del estudio. Sin embargo, el número de pacientes ha sido suficiente para demostrar que esta prueba no es aplicable en los pacientes pediátricos en estado crítico debido a la gran cantidad de tiempo y recursos consumidos para la obtención de unos resultados de difícil uso clínico.

X.4. EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO EN EL NIÑO CRÍTICO

La principal limitación de este estudio es que no se trata de un ensayo clínico controlado aleatorizado, y por tanto, no existe un grupo control sin tratamiento. En base a los resultados de estudios previos sobre la repercusión del estreñimiento en el niño en estado crítico (204), consideramos no adecuado realizar un ensayo clínico controlado aleatorizado con un grupo control con placebo. Por ese motivo se decidió realizar un estudio preliminar observacional para analizar la eficacia del protocolo con laxantes orales.

Además, el número de pacientes tratados inicialmente con enemas fue demasiado bajo para que la comparación estadística pudiera encontrar diferencias significativas, y la diferencia de edad y peso podría haber introducido un sesgo en la comparación de la eficacia ya que ambos grupos terapéuticos no fueron completamente equiparables. A pesar de ello, la comparación realizada nos ha permitido obtener datos importantes sobre la eficacia y efectos secundarios con ambos tratamientos.

XI. PERSPECTIVAS DE FUTURO

Existen muy pocos estudios que hayan analizado la incidencia y repercusión del estreñimiento en el niño en estado crítico. Nuestros estudios servirán de base para realizar estudios multicéntricos que permitan comparar la incidencia y factores relacionados con el estreñimiento en una población de niños críticamente enfermos más variada.

La puntuación de riesgo desarrollada y validada, además de tener que ser nuevamente validada en estudios multicéntricos, puede servir de base para la categorización de los niños ingresados en las UCIP y desarrollar estudios con tratamientos profilácticos.

Por otra parte la definición de estreñimiento empleada en nuestro estudio puede ser utilizada de referencia para alcanzar un consenso con las sociedades científicas de Gastroenterología y Cuidados Intensivos Pediátricos sobre los criterios de diagnóstico de estreñimiento en el niño críticamente enfermo.

Es también muy importante la búsqueda y análisis de la utilidad de nuevos métodos de medición del tiempo gastrocecal que puedan ser aplicados en pacientes críticos realizables a pie de cama en UCIP. La metodología aplicada en nuestro estudio puede servir como ejemplo para futuros estudios.

Por último, nuestro estudio sienta las bases para el desarrollo de un protocolo de diagnóstico precoz, profilaxis y tratamiento del estreñimiento en el niño críticamente enfermo y la evaluación de su eficacia en estudios multicéntricos.

La utilización del PEG con iones como tratamiento del estreñimiento en el niño en estado crítico servirá como fundamento para desarrollar futuros ensayos clínicos para comprobar la efectividad y seguridad de este fármaco.

XII. CONCLUSIONES

1. El estreñimiento es una alteración muy frecuente en el niño en estado crítico, alcanzando un 46,7% en nuestro estudio.
2. Los factores independientes asociados al estreñimiento en el niño críticamente enfermo fueron el peso mayor de 7 kg, un riesgo de mortalidad > 4,5% evaluado por la escala PIM 2, el ingreso postoperatorio y la necesidad de tratamiento con vasoconstrictores (adrenalina y noradrenalina). La continencia y el retraso en la nutrición enteral también son factores que pueden actuar como adyuvantes en el desarrollo de estreñimiento.
3. La escala de riesgo de estreñimiento desarrollada y validada en este trabajo es sencilla y fácil de aplicar ya que está basada solamente en cinco parámetros (peso mayor de 7 kg, ingreso postoperatorio, necesidad de vasoconstrictores, administración de fentanilo (≥ 2 mcg/kg/h) y el retraso mayor de 48 horas en el inicio de la nutrición enteral), y permite clasificar a los niños a las 48 horas de ingreso en la UCIP en alto y bajo riesgo de desarrollar estreñimiento.
4. Esta escala ha demostrado una gran capacidad para identificar pacientes con alto riesgo de estreñimiento. Sin embargo, la sensibilidad del 64,9% hace que casi un tercio de los pacientes que desarrollarán estreñimiento no sean identificados como de alto riesgo.
5. La prueba del eH₂ tras administración de lactulosa no es útil para la medición del tiempo de tránsito gastrocecal en los niños en estado crítico con ventilación

mecánica. Esta prueba crea un estrés importante en los niños en estado crítico con respiración espontánea lo que impide su realización.

6. El tratamiento del estreñimiento en el niño críticamente enfermo con polietilenglicol con iones parece ser efectivo y con pocos efectos secundarios, incluso en menores de 2 años. Sin embargo, el número de pacientes tratados no es suficiente para establecer definitivamente su indicación. Son necesarios estudios controlados aleatorizados que analicen, con un mayor número de pacientes, la eficacia y seguridad de este fármaco en los niños en estado crítico.
7. Estos estudios se han realizado sobre una población de niños críticamente enfermos con un porcentaje muy elevado de pacientes cardiópatas. Para confirmar estos hallazgos y la utilidad de la puntuación de riesgo de estreñimiento es necesario realizar estudios multicéntricos en niños en estado crítico con patología más variada.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Comas Vives A, Polanco Allué I y Grupo de Trabajo español para el Estudio del estreñimiento en la población infantil. *An Esp Pediatr.* 2005; 62:340-45.
2. Juste M, Moya M. Estreñimiento. En Cruz M. *Nuevo tratado de Pediatría.* Ed Oceano/Ergon, Madrid. 2011; 1344-47.
3. Cilleruelo ML, Fernández S. Estreñimiento. En Argüelles F, García MD, Pavón P, Román E, Silva G, Sojo A. *Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNPN.* Ed Ergon, Madrid. 2010; 111-22.
4. Álvarez G, Sánchez C, Tolín M, et al. *Guía de estreñimiento en el paciente pediátrico.* Ed Ergon, Madrid. 2017.
5. Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, et al. Identification of subgroups of functional bowel disorders. *Gastroenterol Int.* 1990; 3:159-72.
6. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45:II60-8.
7. Boccia G, Manguso F, Coccorullo P, Masi P, Pensabene L, Staiano A. Functional defecation disorders in children: PACCT criteria versus Rome II criteria. *J Pediatr.* 2007; 151:394-98, 398.e1.
8. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006; 130:1519-26.

9. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130:1527-37.
10. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2016; 150:1443-55.
11. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology* 2016; 150:1456-68.
12. Fiorino KN, Liacouras CA. Trastornos de la motilidad y enfermedad de Hirschsprung. En Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson. Tratado de Pediatría. Ed Elsevier, Barcelona. 2016: 1893-4.
13. van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: A systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:2401-09.
14. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011; 25:3–18.
15. Koppen IJN, Vriesman MH, Saps M, et al. Prevalence of Functional Defecation Disorders in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2018; 198:121-30.e6.
16. Levy EI, Lemmens R, Vandenplas Y, Devreker T. Functional constipation in children: challenges and solutions. *Pediatric Health Med Ther.* 2017; 8:19-27.
17. Sánchez F, Gilbert JJ, Bedate P, Espín B. Estreñimiento y encopresis. En SEGHNPAEP. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología,

- Hepatología y Nutrición Pediátricas SEGHNPAEP. Ed Ergon, Madrid. 2010: 53-65.
18. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, López-Colombo A, et al. The Mexican consensus on chronic constipation. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018; 83:168-89.
 19. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58:258-74.
 20. Poddar U. Approach to constipation in children. *Indian Pediatr.* 2016; 53:319-27.
 21. Rajindrajith S, Devanarayana NM. Constipation in children: novel insight into epidemiology, pathophysiology and management. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011; 17:35-47.
 22. Di Lorenzo C, Benninga MA. Pathophysiology of pediatric fecal incontinency. *Gastroenterology* 2004; 126:S33-40.
 23. Voskuijl WP, Van Ginkel R, Benninga MA, Hart GA, Taminiau JA, Boeckxstaens G. New insight into rectal function in pediatric defecation disorders: disturbed rectal compliance is an essential mechanism in pediatric constipation. *J Pediatr.* 2006; 148:62-7.
 24. Peeters B, Benninga MA, Hennekam RC. Childhood constipation; an overview of genetic studies and associated syndromes. *Best Practice Res Clin Gastroenterol.* 2011; 25:73-88.
 25. van Dijk M, de Vries GJ, Last BF, Benninga MA, Grootenhuis MA. Parental child-rearing attitudes are associated with functional constipation in childhood. *Arch Dis Child.* 2015; 100:329-33.

26. Philips EM, Peeters B, Teeuw AH, et al. Stressful life events in children with functional defecation disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61:384–92.
27. Soylyu OB. Clinical findings of functional and secondary constipation in children. *Iran J Pediatr.* 2013; 23:353-6.
28. Peeters B, Vriesman MH, Koppen IJN, et al. Parental characteristics and functional constipation in children: a cross-sectional cohort study. *BMJ Paediatr Open.* 2017; 1:e000100.
29. Knowles CH, Farrugia G. Gastrointestinal neuromuscular pathology in chronic constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011; 25:43–57.
30. King SK, Sutcliffe JR, Ong SY, et al. Substance P and vasoactive intestinal peptide are reduced in right transverse colon in pediatric slow-transit constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22:883–92, e234.
31. de Meij TG, de Groot EF, Eck A, et al. Characterization of microbiota in children with chronic functional constipation. *PLoS One.* 2016; 11(10):e0164731.
32. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62:159-76.
33. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics* 2012; 129:950-60.
34. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2005; 146:359-63.
35. Agarwal J. Chronic constipation. *Indian J Pediatr.* 2013; 80:1021-5.

36. O'Donnell LJ, Virjee J, Heaton KW. Pseudo-diarrhea in the irritable bowel syndrome: patients' records of stool form reflect transit time while stool frequency does not. *Gut* 1989; 29:A1455.
37. Parés D, Comas M, Dorcaratto D, et al. Adaptation and validation of the Bristol scale stool form translated into the Spanish language among health professionals and patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009; 101:312-6.
38. Sandhu B, Steer C, Golding J, Emond A. The early stool patterns of young children with autistic spectrum disorder. *Arch Dis Child.* 2009; 94:497–500.
39. Steer CD, Emond AM, Golding J, Sandhu B. The variation in stool patterns from 1 to 42 months: a population-based observational study. *Arch Dis Child.* 2009; 94:231–3.
40. Chumpitazi BP, Lane MM, Czyzewski DI, Weidler EM, Swank PR, Shulman RJ. Creation and initial evaluation of a Stool Form Scale for children. *J Pediatr.* 2010; 157:594–7.
41. Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr.* 2011; 159: 437–41.e1.
42. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; 100:228-32.
43. Tambucci R, Quitadamo P, Thapar N, et al. Diagnostic Tests in Pediatric Constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66:e89-98.
44. Constipation in children and young people: diagnosis and management. NICE Clinical Guideline CG99. Published May 2010. Last updated July 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg99>.

45. Burgers R, de Jong TP, Benninga MA. Rectal examination in children: digital versus transabdominal ultrasound. *J Urol*. 2013; 190:667–72.
46. van der Sijp JR, Kamm MA, Nightingale JM, et al. Radioisotope determination of regional colonic transit in severe constipation: comparison with radio opaque markers. *Gut* 1993; 34:402–8.
47. Lin HC, Prather C, Fisher RS, et al. Measurement of gastrointestinal transit. *Dig Dis Sci*. 2005; 50:989–1004.
48. Bonapace ES, Maurer AH, Davidoff S, Krevsky B, Fisher RS, Parkman HP. Whole gut transit scintigraphy in the clinical evaluation of patients with upper and lower gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:2838–47.
49. Mugie SM, Perez ME, Burgers R, et al. Colonic manometry and colonic scintigraphy as a diagnostic tool for children with severe constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 57:598–602.
50. Maurer AH, Camilleri M, Donohoe K, et al. The SNMMI and EANM practice guideline for small-bowel and colon transit 1.0. *J Nucl Med*. 2013; 54:2004–13.
51. Bouchoucha M, Devroede G, Arhan P, et al. What is the meaning of colorectal transit time measurement? *Dis Colon Rectum* 1992; 35:773-82.
52. Arhan P, Devroede G, Jehannin B, et al. Segmental colonic transit time. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:625–9.
53. Abrahamsson H, Antov S. Accuracy in assessment of colonic transit time with particles: how many markers should be used? *Neurogastroenterol Motil*. 2010; 22:1164–9.

54. Lundin E, Graf W, Garske U, Nilsson S, Maripuu E, Karlbom U. Segmental colonic transit studies: comparison of a radiological and a scintigraphic method. *Colorectal Dis.* 2007; 9:344–51.
55. Southwell BR, Clarke MC, Sutcliffe J, Hutson JM. Colonic transit studies: normal values for adults and children with comparison of radiological and scintigraphic methods. *Pediatr Surg Int.* 2009; 25:559–72.
56. Lee YY, Erdogan A, Rao SS. How to assess regional and whole gut transit time with wireless motility capsule. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014; 20:265–70.
57. Rao SS, Kuo B, McCallum RW, et al. Investigation of colonic and whole-gut transit with wireless motility capsule and radiopaque markers in constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7:537–44.
58. Camilleri M, Thorne NK, Ringel Y, et al. Wireless pH-motility capsule for colonic transit: prospective comparison with radiopaque markers in chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22:874–82, e233.
59. Maqbool S, Parkman HP, FriedenberG FK. Wireless capsule motility: comparison of the SmartPill GI monitoring system with scintigraphy for measuring whole gut transit. *Dig Dis Sci.* 2009; 54:2167–74.
60. Rodriguez L, Sood M, Di Lorenzo C, Saps M. An ANMS-NASPGHAN consensus document on anorectal and colonic manometry in children. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29.
61. Pensabene L, Youssef NN, Griffiths JM, Di Lorenzo C. Colonic manometry in children with defecatory disorders. Role in diagnosis and management. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:1052–7.

62. Whitehead WE, Delvaux M. Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. The Working Team of Glaxo-Wellcome Research, UK. *Dig Dis Sci.* 1997; 42:223–41.
63. Rosen R, Buonomo C, Andrade R, Nurko S. Incidence of spinal cord lesions in patients with intractable constipation. *J Pediatr.* 2004; 145:409–11.
64. Bekkali NL, Hagebeuk EE, Bongers ME, et al. Magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine in children with chronic constipation or non-retentive fecal incontinence: a prospective study. *J Pediatr.* 2010; 156:461–5.
65. Borovitz SM, Cox DJ, Kovatchev B, Ritterband LM, Sheen J, Surphen J. Treatment of childhood constipation by primary care physicians: Efficacy and predictors of outcome. *Pediatrics* 2005; 115:873-7.
66. Bongers MEJ, van Wijk MP, Benninga MA. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics* 2010; 126:e156–62.
67. van den Berg MM, van Rossum CH, de Lorijn F, Reitsma JB, Di Lorenzo C, Benninga MA. Functional constipation in infants: a follow-up study. *J Pediatr.* 2005; 147:700–4.
68. Pijpers MA, Bongers ME, Benninga MA, Berger MY. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50:256–68.
69. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. Constipation in children. *BMJ Clin Evid.* 2010. pii: 0303.
70. Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, Berger MY. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a

- systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. *Arch Dis Child*. 2009; 94:117–31.
71. Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, Benninga MA. Nonpharmacologic treatments for childhood constipation: systematic review. *Pediatrics* 2011; 128:753–61.
 72. Piccoli de Mello P, Eifer DA, Daniel de Mello E. Use of fibers in childhood constipation treatment: systematic review with meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2018. pii: S0021-7557(17)30684-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.014. [Epub ahead of print].
 73. Young RJ, Beerman LE, Vanderhoof JA. Increasing oral fluid in chronic constipation in children. *Gastroenterol Nurs*. 1998; 21:156–61.
 74. Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, et al. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation. *Acta Paediatr*. 1998; 87:836-41.
 75. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:2560-8.
 76. Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis*. 2005; 37:838-49.
 77. Furnari M, Savarino E, Bruzzone L, et al. Reassessment of the role of methane production between irritable bowel syndrome and functional constipation. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2012; 21:157-63.
 78. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6:306-14.

79. Tabbers MM, de Milliano I, Roseboom MG, Benninga MA. Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study. *Nutr J*. 2011; 10:19.
80. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 2010; 157:598-602.
81. Sadeghzadeh M, Rabieefar A, Khoshnevisasl P, Mousavinasab N, Eftekhari K. The effect of probiotics on childhood constipation: a randomized controlled double blind clinical trial. *Int J Pediatr*. 2014: 937212.
82. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:69–75.
83. Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur J Pediatr*. 2017; 176:1155-62.
84. Wegh CAM, Benninga MA, Tabbers MM. Effectiveness of probiotics in children with functional abdominal pain disorders and functional constipation: A systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2018. doi: 10.1097/MCG.0000000000001054. [Epub ahead of print].
85. Gordon M, MacDonald JK, Parker CE, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (8): CD009118.
86. Poddar U, Singh S, Pawaria A, Srivastava A, Yachha SK. Aetiological spectrum, clinical differentiation and efficacy of polyethylene glycol over

- lactulose in children with constipation: Experience of 316 cases. *J Paediatr Child Health*. 2018. doi: 10.1111/jpc.14099. [Epub ahead of print].
87. Koppen IJ, Lammers LA, Benninga MA, Tabbers MM. Management of functional constipation in children: therapy in practice. *Paediatr Drugs*. 2015; 17:349–60.
 88. Benninga MA, Voskuijl WP, Taminiau JM. Childhood constipation: Is there new light in the tunnel? *J Ped Gastroenterol. Nutr*. 2004; 39:448-64.
 89. Mínguez M, López Higuera A, Júdez J. Use of polyethylene glycol in functional constipation and fecal impaction. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016; 108:790-806.
 90. Alper A, Pashankar DS. Polyethylene glycol: a game-changer laxative for children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 57:134–40.
 91. Katelaris P, Naganathan V, Liu K, Krassas G, Gullotta J. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:42.
 92. Savino F, Viola S, Erasmo M, Di Nardo G, Oliva S, Cucchiara S. Efficacy and tolerability of peg-only laxative on faecal impaction and chronic constipation in children. A controlled double blind randomized study vs a standard peg-electrolyte laxative. *BMC Pediatr*. 2012;12:178.
 93. Infante Pina D, Segura Cantón O, Vilalta Casas R, Carnicer de la Pardina J, López Liñam MJ, Molera Busoms C. [Efficacy, tolerance and safety of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for the treatment of functional constipation in children]. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80:278-84.

94. Treepongkaruna S, Simakachorn N, Pienvichit P et al. A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children. *BMC pediatrics* 2014;153.
95. Constipation in children and young people. NICE Clinical Guideline QS62. Published May 2014. Last updated August 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs62>.
96. Gattuso JM, Kamm MA, Halligan SM, Bartram CI. The anal sphincter in idiopathic megarectum: effects of manual disimpaction under general anesthetic. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:435– 9.
97. Bekkali NL, van den Berg MM, Dijkgraaf MG, et al. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics* 2009; 124:e1108-15.
98. Miller MK, Dowd MD, Friesen CA, Walsh-Kelly CM. A randomized trial of enema versus polyethylene glycol 3350 for fecal disimpaction in children presenting to an emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28:115-9.
99. Youssef NN, Peters JM, Henderson W, Shultz-Peters S, Lockhart DK, Di Lorenzo C. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction. *J Pediatr.* 2002; 141:410–4.
100. Kristensson-Hallström I, Nilstun T. The parent between the child and the professional: some ethical implications. *Child Care Health Dev.* 1997; 23:447–55.
101. Cisaprida. Vademecum.es. Vidal Vademecum Spain <https://www.vademecum.es/principios-activos-cisaprida-A03FA02> Publicado en enero de 2015. Acceso en julio de 2018.

102. Ficha técnica de Resolor[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09581001/FT_09581001.pdf
Última revisión: agosto de 2015. Acceso en julio de 2018.
103. Tegaserod. Vademecum.es. Vidal Vademecum Spain
<https://www.vademecum.es/principios-activos-tegaserod-A06AX06>
Publicado en enero de 2015. Acceso en julio de 2018.
104. Ficha técnica de Amitiza[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/79875/FT_79875.html
Última revisión: enero de 2016. Acceso en julio de 2018.
105. European Medicines Agency web site
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000245-PIP01-08-M04/pip_000697.jsp&mid=WC0b01ac058001d129
Publicado en marzo de 2018. Acceso en julio de 2018.
106. Aloe + estimulante de secreción biliar. Vademecum.es. Vidal Vademecum Spain
<https://www.vademecum.es/principios-activos-aloe+%2B+estimulante+de+secrecion+biliar-a06ax+p1> Publicado en enero de 2015. Acceso en julio de 2018.
107. European Medicines Agency web site
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001484-PIP01-13-M01/pip_001148.jsp&mid=WC0b01ac058001d129
Publicado en junio de 2016. Acceso en julio de 2018.
108. Chedid V, Camilleri M. Relamorelin for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26:1189-97.
109. Webster LR. Opioid-Induced Constipation. *Pain Med.* 2015; 16:S16-21.

110. Ficha técnica de Moventig[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114962001/FT_114962001.pdf Última revisión: diciembre de 2014. Acceso en julio de 2018.
111. European Medicines Agency web site
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001146-PIP01-11-M03/pip_000902.jsp&mid=WC0b01ac058001d129
Publicado en febrero de 2018. Acceso en julio de 2018. Ficha técnica de
112. Relistor[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/08463001/P_08463001.pdf Última revisión: mayo de 2013. Acceso en julio de 2018.
113. López J, Fernández SN, Santiago MJ, et al. Methylnaltrexone for the treatment of constipation in critically ill children. *J Clin Gastroenterol*. 2016; 50:351-2.
114. Kissling KT, Mohassel LR, Heintz J. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in a pediatric oncology patient. *J Pain Symptom Manage*. 2012; 44:e1-3.
115. Lee JM, Mooney J. Methylnaltrexone in treatment of opioid-induced constipation in a pediatric patient. *Clin J Pain* 2012; 28:338-41.
116. Siminas S, Losty PD. Current Surgical Management of Pediatric Idiopathic Constipation: A Systematic Review of Published Studies. *Ann Surg*. 2015; 262:925-33.
117. Levitt MA, Pena A. Surgery and constipation: when, how, yes, or no? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41:S58-60.

118. Rintala RJ, Pakarinen MP. Other disorders of the anus and rectum, anorectal function. En: Coran AG, Scott Adjick N, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger RC, Caldamone AA. *Pediatric Surgery*. Ed Elsevier Saunders, Philadelphia. 2012: 1312–5.
119. Kesthgar AS, Ward HC, Clayden GS. Transcutaneous needle-free injection of botulinum toxin: a novel treatment of childhood constipation and anal fissure. *J Pediatr Surg*. 2009; 44:1791–8.
120. Ahmadi JA, Azary S, Ashjaei B, et al. Intrasphincteric botulinum toxin injection in treatment of chronic idiopathic constipation in children. *Iran J Pediatr*. 2013; 23:574–8.
121. Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med*. 2012; 38:384-94.
122. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med*. 2001; 29:1955-61.
123. Mostafa SM, Bhandari S, Ritchie G, Gratton N, Wenstone R. Constipation and its implication in the critically ill patient. *Br J Anaesth*. 2003; 91:815-9.
124. Nassar AP Jr, da Silva FM, de Cleva R. Constipation in intensive care unit: incidence and risk factors. *J Crit Care* 2009; 24:630.e9-12.
125. López-Herce J. Gastrointestinal complications in critically ill patients: what differs between adults and children? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12:180-5

126. van der Spoel JI, Schultz MJ, van der Voort PH, de Jonge E. Influence of severity of illness, medication and selective decontamination on defecation. *Intensive Care Med.* 2006; 32:875-80.
127. Guerra TL, Mendonça SS, Marshall NG. Incidence of constipation in an intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25:87-92.
128. Ladopoulos T, Giannaki M, Alexopoulou C, Proklou A, Pediaditis E, Kondili E. Gastrointestinal dysmotility in critically ill patients. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31:273-81.
129. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53:318-24.
130. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med.* 1999; 27:1447-53.
131. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119:1222-41.
132. Reintam Blaser A, Poeze M, Malbrain ML, et al. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med.* 2013; 39:899-909.
133. Ukleja A. Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach. *Nutr Clin Pract.* 2010; 25:16-25.
134. Solana MJ, Sánchez C, López-Herce J, et al. Multichannel intraluminal impedance to study gastroesophageal reflux in mechanically ventilated children in the first 48 h after PICU admission. *Nutrition* 2013; 29:972-6.

135. Kölbel CB, Rippel K, Klar H, Singer MV, van Ackern K, Fiedler F. Esophageal motility disorders in critically ill patients: a 24-hour manometric study. *Intensive Care Med.* 2000; 26:1421-7.
136. Reintam A, Parm P, Kitus R, Starkopf J, Kern H. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2008; 12:R90.
137. de Jonge WJ, van den Wijngaard RM, The FO, et al. Postoperative ileus is maintained by intestinal immune infiltrates that activate inhibitory neural pathways in mice. *Gastroenterology* 2003; 125:1137-47.
138. Chapman M, Fraser R, Vozzo R, et al. Antro-pyloro-duodenal motor responses to gastric and duodenal nutrient in critically ill patients. *Gut* 2005; 54:1384-90.
139. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, Chapman M, Holloway RH. Diminished functional association between proximal and distal gastric motility in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008; 34:1246-55.
140. Luttikhoud J, de Ruijter FM, van Norren K, et al. Review article: the role of gastrointestinal hormones in the treatment of delayed gastric emptying in critically ill patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38:573-83.
141. Toumadre JP, Barclay M, Fraser R, et al. Small intestinal motor patterns in critically ill patients after major abdominal surgery. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:2418-26.
142. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al. The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008; 36:1469-74.
143. Itoh Z. Motilin and clinical application. *Peptides* 1997; 18:593-608.

144. Rostas JW 3rd, Mai TT, Richards WO. Gastric motility physiology and surgical intervention. *Surg Clin North Am.* 2011; 91:983-99.
145. Björnsson ES, Urbanavicius V, Eliasson B, Attvall S, Smith U, Abrahamsson H. Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29:1096-104.
146. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth.* 2002; 89:622-32.
147. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1812-8.
148. Fink MP. Effect of critical illness on microbial translocation and gastrointestinal mucosa permeability. *Semin Respir Infect.* 1994; 9:256-60.
149. Wells CI, O'Grady G, Bissett IP. Acute colonic pseudo-obstruction: A systematic review of aetiology and mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2017; 23:5634-44.
150. Delgado-Aros S, Camilleri M. Pseudo-obstruction in the critically ill. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17:427-44.
151. Nguyen T, Frenette AJ, Johanson C, et al. Impaired gastrointestinal transit and its associated morbidity in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2013; 28:537.e11-7.
152. Montejo JC, Estébanez B. [Gastrointestinal complications in critically ill patients]. *Nutr Hosp.* 2007; 22:55-61.

153. Gacouin A, Camus C, Gros A, et al. Constipation in long-term ventilated patients: associated factors and impact on intensive care unit outcomes. *Crit Care Med.* 2010; 38:1933-38.
154. Petrillo-Albarano T, Pettignano R, Asfaw M, Easley K. Use of a feeding protocol to improve nutritional support through early, aggressive, enteral nutrition in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2006; 7:340-4.
155. Nind G, Chen WH, Protheroe R, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in critically ill mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 2005; 128:600-6.
156. Landzinski J, Kiser TH, Fish DN, Wischmeyer PE, MacLaren R. Gastric motility function in critically ill patients tolerant versus intolerant to gastric nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32:45-50.
157. Husebye E. The patterns of small bowel motility: physiology and implications in organ disease and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 1999; 11:141-61.
158. Cohen J, Aharon A, Singer P. The paracetamol absorption test: a useful addition to the enteral nutrition algorithm? *Clin Nutr* 2000; 19:233-6.
159. O'Meara D, Mireles-Cabodevila E, Frame F, et al. Evaluation of delivery of enteral nutrition in critically ill patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2008; 17:53-61.
160. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309:249-56.

161. Hurt RT, McClave SA. Gastric residual volumes in critical illness: what do they really mean? *Crit Care Clin.* 2010; 26:481-90.
162. McClave SA, Lukan JK, Stefater JA, et al. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2005; 33:324-30.
163. Tarling MM, Toner CC, Withington PS, Baxter MK, Whelpton R, Goldhill DR. A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med.* 1997; 23:256-60.
164. McClave SA, Snider HL. Clinical use of gastric residual volumes as a monitor for patients on enteral tube feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002; 26:S43-8.
165. Poulard F, Dimet J, Martin-Lefevre L, et al. Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010; 34:125-30.
166. Tume LN, Bickerdike A, Latten L, et al. Routine gastric residual volume measurement and energy target achievement in the PICU: a comparison study. *Eur J Pediatr.* 2017; 176:1637-44.
167. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33:277-316.

168. Medhus AW, Lofthus CM, Bredesen J, Husebye E. Gastric emptying: the validity of the paracetamol absorption test adjusted for individual pharmacokinetics. *Neurogastroenterol Motil.* 2001; 13:179-85.
169. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al. The relationship between gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY in critically ill patients. *Crit Care* 2007; 11:R132.
170. Lee JS, Camilleri M, Zinsmeister AR, Burton DD, Kost LJ, Klein PD. A valid, accurate, office based non-radioactive test for gastric emptying of solids. *Gut* 2000; 46:768-73.
171. Ghos YF, Maes BD, Geypens BJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993; 104:1640-7.
172. Chapman MJ, Besanko LK, Burgstad CM, et al. Gastric emptying of a liquid nutrient meal in the critically ill: relationship between scintigraphic and carbon breath test measurement. *Gut* 2011; 60:1336-43.
173. D'Angelo G, Di Rienzo TA, Scaldaferrri F, et al. Tricks for interpreting and making a good report on hydrogen and ¹³C breath tests. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17:90-8.
174. Pizzoferrato M, Del Zompo F, Mangiola F, et al. Specific ¹³C functional pathways as diagnostic targets in gastroenterology breath-tests: tricks for a correct interpretation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17:45-50.
175. Ritz MA, Fraser R, Edwards N, et al. Delayed gastric emptying in ventilated critically ill patients: measurement by ¹³C-octanoic acid breath test. *Crit Care Med.* 2001; 29:1744-9.

176. Couturier O, Bodet-Milin C, Querellou S, Carlier T, Turzo A, Bizais Y. Gastric scintigraphy with a liquid-solid radiolabelled meal: performances of solid and liquid parameters. *Nucl Med Commun.* 2004; 25:1143-50.
177. Reintam Blaser A, Jakob SM, Starkopf J. Gastrointestinal failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22:128-41.
178. Scarpellini E, Abenavoli L, Balsano C, Gabrielli M, Luzza F, Tack J. Breath tests for the assessment of the orocecal transit time. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17:39-44.
179. Bond JH Jr, Levitt MD, Prentiss R. Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H₂) measurements. *J Lab Clin Med.* 1975; 85:546-55.
180. Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, Garagnani B, Malaguti P. Lactulose hydrogen breath test in orocecal transit assessment. Critical evaluation by means of scintigraphic method. *Dig Dis Sci.* 1994; 39:1505-10.
181. Caride VJ, Prokop EK, Troncale FJ, Buddoura W, Winchenbach K, McCallum RW. Scintigraphic determination of small intestinal transit time: comparison with the hydrogen breath technique. *Gastroenterology* 1984; 86:714-20.
182. Madsen JL, Larsen NE, Hilsted J, Worning H. Scintigraphic determination of gastrointestinal transit times. A comparison with breath hydrogen and radiologic methods. *Scand J Gastroenterol.* 1991; 26:1263-71.
183. Miller MA, Parkman HP, Urbain JL, et al. Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of orocecal transit: lactulose accelerates small bowel transit. *Dig Dis Sci.* 1997; 42:10-8.

184. van de Putte P, Perlas A. Ultrasound assessment of gastric content and volume. *Br J Anaesth.* 2014; 113:12–22.
185. Simonian HP, Maurer AH, Knight LC, et al. Simultaneous assessment of gastric accommodation and emptying: studies with liquid and solid meals. *J Nucl Med.* 2004; 45:1155-60.
186. Holt S, Cervantes J, Wilkinson AA, Wallace JH. Measurement of gastric emptying rate in humans by real-time ultrasound. *Gastroenterology* 1986; 90:918-23.
187. Irvine EJ, Tougas G, Lappalainen R, Bathurst NC. Reliability and interobserver variability of ultrasonographic measurement of gastric emptying rate. *Dig Dis Sci.* 1993; 38:803-10.
188. Schwizer W, Steingoetter A, Fox M. Magnetic resonance imaging for the assessment of gastrointestinal function. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41:1245-60.
189. Darwiche G, Almér LO, Björgell O, Cederholm C, Nilsson P. Measurement of gastric emptying by standardized real-time ultrasonography in healthy subjects and diabetic patients. *J Ultrasound Med.* 1999; 18:673-82.
190. Marciani L, Young P, Wright J, et al. Antral motility measurements by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil.* 2001; 13:511-8.
191. Moreira TV, McQuiggan M. Methods for the assessment of gastric emptying in critically ill, enterally fed adults. *Nutr Clin Pract.* 2009; 24:261-73.
192. McPeake J, Gilmour H, MacIntosh G. The implementation of a bowel management protocol in an adult intensive care unit. *Nurs Crit Care* 2011; 16:235-42.

193. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1201-09.
194. Smalley N, Vangaveti V. Assessing the bowel function of critically ill children: a pilot study. *Crit Care Resusc.* 2014; 16:202-5.
195. Fukuda S, Miyauchi T, Fujita M, et al. Risk factors for late defecation and its association with the outcomes of critically ill patients: a retrospective observational study. *J Intensive Care* 2016; 4:33.
196. Dorman BP, Hill C, McGrath M, et al. Bowel management in the intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs.* 2004; 20:320-9.
197. Patanwala AE, Abarca J, Huckleberry Y, Erstad BL. Pharmacologic management of constipation in the critically ill patient. *Pharmacotherapy* 2006; 26:896-902.
198. van der Spoel JI, Oudemans-van Straaten HM, Kuiper MA, van Roon EN, Zandstra DF, van der Voort PH. Laxation of critically ill patients with lactulose or polyethylene glycol: a two-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2007; 35:2726-31.
199. Asai T. Constipation: does it increase morbidity and mortality in critically ill patients? *Crit Care Med.* 2007; 35:2861-2.
200. Smonig R, Wallenhorst T, Bouju P, et al. Constipation is independently associated with delirium in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2016; 42:126-7.
201. Lopes de Souza T, Sotero S, Guimarães N. Incidence of constipation in an intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25:87-92.

202. Dive A, Foret F, Jamart J, Bulpa P, Installé E. Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive Care Med.* 2000; 26:901-7.
203. Frantzides CT, Cowles V, Salaymeh B, Tekin E, Condon RE. Morphine effects on human colonic myoelectric activity in the postoperative period. *Am J Surg.* 1992; 163:144-8.
204. López J, Botrán M, García A, et al. Constipation in the critically ill child: Frequency and related factors. *J Pediatr.* 2015; 167:857-61.
205. Morad M, Nelson NP, Merrick J, Davidson PW, Carmeli E. Prevalence and risk factors of constipation in adults with intellectual disability in residential care centers in Israel. *Res Dev Disabil.* 2007; 28:580-6.
206. Guardiola B, Llompart-Pou JA, Ibáñez J, Raurich JM. Prophylaxis versus treatment use of laxative for paralysis of lower gastrointestinal tract in critically ill patients. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50:e13-8.
207. Oczkowski SJW, Duan EH, Groen A, Warren D, Cook DJ. The use of bowel protocols in critically ill adult patients: A systematic review and meta-análisis. *Crit Care Med.* 2017; 45:e718-26.
208. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (7):CD007570.
209. Mehta N, O'Connell K, Giambrone GP, Baqai A, Diwan S. Efficacy of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis and systematic review. *Postgrad Med.* 2016; 128:282-9.

210. Jones R, Prommer E, Backstedt D. Naloxegol: A novel therapy in the management of opioid-induced constipation. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33:875-80.
211. Siemens W, Gaertner J, Becker G. Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation - a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16:515-32.
212. Aghadavoudi O, Abbasi S, Kashefi P, Golparvar M, Habibzade M, Kazemi S. Evaluation of intravenous neostigmine infusion on tolerance of enteral nutrition in Intensive Care Unit patients. *J Res Med Sci.* 2013; 18:750-4.
213. González R, López-Herce J, García A, Botrán M, Solana MJ, Urbano J. Neostigmine in the treatment of refractory constipation in critically ill children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53:224-6.
214. Ficha técnica de Movicol Pediátrico[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67853/FT_67853.html Última revisión: noviembre de 2015. Acceso en agosto de 2018.
215. Ficha técnica de Movicol[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61494/FT_61494.html Última revisión: noviembre de 2015. Acceso en agosto de 2018.
216. Vajro P, Silano G, Longo D, Staiano A, Fontanella A. Orocecal transit time in healthy and constipated children. *Acta Paediatr Scand.* 1988; 77:583-6.
217. Soares AC, Lederman HM, Fagundes-Neto U, de Morais MB. Breath hydrogen test after a bean meal demonstrates delayed oro-cecal transit time in children with chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41:221-4.

218. de Azevedo RP, Machado FR. Constipation in critically ill patients: much more than we imagine. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25:73-4.
219. Hall GR, Karstens M, Rakel B, Swanson E, Davidson A. Managing constipation using a research-based protocol. *Medsurg Nurs*. 1995; 4:11-20.
220. Knowles S, McInnes E, Elliott D, Hardy J, Middleton S. Evaluation of the implementation of a bowel management protocol in intensive care: effect on clinician practices and patient outcomes. *J Clin Nurs*. 2014; 23:716-30.
221. Masri Y, Abubaker J, Ahmed R. Prophylactic use of laxative for constipation in critically ill patients. *Ann Thorac Med*. 2010; 5:228-31.
222. Richmond JP, Wright ME. Review of the literature on constipation to enable development of a constipation risk assessment scale. *Clin Effect Nurs*. 2004; 8:11-25.
223. Şendir M, Büyükiylmaz F, Aştı T, Gürpınar Ş, Yazgan İ. Postoperative constipation risk assessment in Turkish orthopedic patients. *Gastroenterol Nurs*. 2012; 35:106-13.
224. Vazquez Roque M, Bouras EP. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2015; 10:919-30.
225. Azevedo RP, Freitas FG, Ferreira EM, Machado FR. Intestinal constipation in intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva* 2009; 21:324-31.
226. Sawh SB, Selvaraj IP, Danga A, Cotton AL, Moss J, Patel PB. Use of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in critical care patients. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87:255-9.
227. Bishop S, Young H, Goldsmith D, Buldock D, Chin M, Bellomo R. Bowel motions in critically ill patients: a pilot observational study. *Crit Care Resusc*. 2010; 12:182-5.

228. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29:1-49.
229. Benninga MA, Büller HA, Tytgat GN, Akkermans LM, Bossuyt PM, Taminiu JA. Colonic transit time in constipated children: does pediatric slow-transit constipation exist? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23:241-51.
230. Ruzsanyi V, Heinz-Erian P, Entenmann A, et al. Diagnosing lactose malabsorption in children: difficulties in interpreting hydrogen breath test results. *J Breath Res.* 2016; 10:016015.
231. Martinez EE, Douglas K, Nurko S, Mehta NM. Gastric dysmotility in critically ill children: Pathophysiology, diagnosis and management. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16:828-36.
232. Soares AC, Tahan S, Morais MB. Effects of conventional treatment of chronic functional constipation on total and segmental colonic and orocecal transit times. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85:322-8.
233. Infante JR, Rayo JI, Serrano J, Dominguez ML, Garcia L, Moreno M. Functional fecal retention visualized by (111)In-DTPA colon transit scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2015; 40:e331-3.
234. Chen SL, Cai SR, Deng L, et al. Efficacy and complications of polyethylene glycols for treatment of constipation in children: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e65.
235. Dziechciarz P, Wojtyniak K, Horvath A, Szajewska H. Enema versus polyethylene glycol for the management of rectal faecal impaction in children

- with constipation – a systematic review of randomised controlled trials. *Prz Gastroenterol.* 2015; 10:234-8.
236. Voskuijl W, de Lorijn F, Verwijs W, et al. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut* 2004; 53:1590-4.
237. Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter comparison of polyethylene glycol laxative and tegaserod in treatment of patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:1964-71.
238. Freedman SB, Thull-Freedman J, Rumantir M, Eltorki M, Schuh S. Pediatric constipation in the emergency department: evaluation, treatment, and outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59:327-33.

XIV. ANEXOS

XIV.1. TRABAJOS PUBLICADOS

XIV.1.1. ARTÍCULOS EN REVISTAS INTERNACIONALES

1. López J, Botrán M, García A, et al. Constipation in the critically ill child: Frequency and related factors. *J Pediatr.* 2015; 167:857-61.
2. López J, Fernández SN, Santiago MJ, et al. Methylnaltrexone for the treatment of constipation in critically ill children. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50:351-2.
3. López J, Sánchez C, Fernández SN, et al. Is hydrogen breath test with lactulose feasible for measuring gastrocecal transit in critically ill children? Pilot study about modification of the technique. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:5878659.

XIV.1.2. CAPÍTULOS DE LIBROS

1. López J, Solana MJ, Urbano J, et al. Complicaciones digestivas en el niño críticamente enfermo. En López-Herce J, Calvo C, Rey C, Rodríguez A, Baltodano A. *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos.* Ed. Publimed, Madrid. 2013; 503-8.
2. Butragueño L, Manrique G, López J. Características y manejo del estreñimiento en el niño crítico. En Álvarez G, Sánchez C, Tolín M, Pérez J. *Guía de estreñimiento en el paciente pediátrico.* Ed. Ergon, Majadahonda (Madrid). 2017; 91-7.

XIV.1.3. OTROS

1. Giesen C, López E, de Miguel M, Philbrick CS. Validación de una puntuación para el diagnóstico precoz del estreñimiento en el niño en estado crítico. Trabajo de fin de grado en Medicina con nivel de Máster. Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Junio 2017.

XIV.2. TRABAJOS EN FASE DE PUBLICACIÓN

1. López J, Sánchez C, Fernández SN, et al. Development and validation of a clinical score for early diagnosis of constipation in critically ill children.
2. López J, Barba MG, Fernández SN, et al. Efficacy and safety of a treatment protocol for constipation in critically ill children using polyethylene glycol 3350 with electrolytes.