

# Tratamiento del estreñimiento funcional en pediatría

## Functional constipation treatment in pediatrics

Karen A. Aguirre-Raya<sup>1</sup>, Erick M. Toro-Monjaraz<sup>1,2\*</sup> y Jaime A. Ramírez-Mayans<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica; <sup>2</sup>Unidad de Motilidad y Fisiología Gastrointestinal; <sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

### RESUMEN

El estreñimiento en el paciente pediátrico es un padecimiento frecuente y es una de las principales causas de consulta. El objetivo de esta revisión es presentar la mejor evidencia actual sobre el tratamiento del estreñimiento funcional en pediatría, así como las alternativas que existen en los pacientes que no responden al tratamiento convencional. Una vez realizado un correcto diagnóstico basado en los criterios de Roma IV se establece el tratamiento, que consiste en una etapa de desimpactación y una de mantenimiento. Dentro de los resultados se encuentran medidas farmacológicas y no farmacológicas, se describen diversos fármacos como laxantes osmóticos, estimulantes, lubricantes, agentes serotonínergicos, nuevos agentes como inhibidores de la absorción de ácidos biliares y ácidos biliares, agonistas del receptor de grelina. De los fármacos mejor aceptados, el que tiene mejor tasa de respuesta de acuerdo con los ensayos clínicos aleatorizados y con menos efectos adversos documentados es el polietilenglicol. Sin embargo, el tratamiento se debe individualizar de acuerdo con las necesidades de cada paciente; no se debe suspender el tratamiento de forma inmediata una vez el paciente comienza a evacuar de manera normal y es recomendado que se continúe por al menos de dos a seis meses.

**Palabras clave:** Estreñimiento. Laxante. Evacuación. Tratamiento.

### ABSTRACT

Constipation in the pediatric patient is a common condition and is one of the main causes of consultation. The objective of this review is to present the best current evidence on the treatment of functional constipation in pediatrics, as well as the alternatives that exist in

#### Correspondencia:

\*Erick M. Toro-Monjaraz  
E-mail: emtoromonjaraz@hotmail.com

NeuroGastroLatam Rev. 2020;4:1-15

Received in original form: 10-06-2019

Accepted in final form: 16-11-2020

DOI: 10.24875/NGL.19000039

patients who do not respond to conventional treatment. Once a correct diagnosis is made based on the Rome IV criteria, the treatment consists of a disimpaction and a maintenance stage. Within the results are pharmacological and non-pharmacological measures, various drugs are described as osmotic laxatives, stimulants, lubricants, serotonergic agents, new agents such as bile acid and bile acid absorption inhibitors, ghrelin receptor agonists. Polyethylene glycol is one of the best-accepted drugs with the best response rate according to randomized clinical trials and with the fewest documented adverse effects. However, the treatment should be individualized according to the needs of each patient, the treatment should not be stopped immediately once the patient begins to evacuate normally and it is recommended to continue for at least 2 to 6 months.

**Key words:** Constipation. Laxative. Evacuation. Treatment.

## INTRODUCCIÓN

El estreñimiento funcional infantil es un problema común en la práctica médica diaria. Se pueden identificar los siguientes síntomas: disminución de la frecuencia de las evacuaciones, cambio en la consistencia de las heces a duras y dolorosas, acompañado de incontinencia fecal y dolor abdominal. En la mayoría de los niños no se puede encontrar causa orgánica y son diagnosticados con estreñimiento funcional<sup>1</sup>.

Dentro de la epidemiología se estima que la prevalencia mundial de estreñimiento en pacientes pediátricos es del 0.7 al 29.6%, con predominio en el sexo femenino, relación 1.2:1<sup>2</sup>. En el primer año de vida, su prevalencia es de un 2.9% y en el segundo año de vida es de un 10.1%<sup>3</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en una historia clínica y exploración física adecuadas para excluir causas orgánicas e identificar posibles complicaciones.

La evacuación dolorosa de una masa fecal a menudo lleva al niño a tratar de evitar más evacuaciones; la incontinencia fecal (paso involuntario de materia fecal) puede ocurrir cuando se acumula una gran masa fecal rectal.

El examen físico incluye evaluar el tamaño de la masa fecal rectal, se debe realizar inspección del periné. El uso del tacto rectal, de acuerdo con los criterios Roma IV y las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) se recomienda en casos en los que el paciente no cumpla con todos los criterios, o en los que el médico tenga sospecha de etiología orgánica o un problema anatómico<sup>4</sup> (Tabla 1).

Es importante considerar los signos de alarma para el estreñimiento de origen orgánico: inicio de los síntomas antes del mes de edad, sangre en heces sin fisura anal, expulsión de meconio tardía (más allá de las 48 horas de vida extrauterina), vómito biliar, detención del crecimiento, perfil tiroideo anormal, distensión abdominal grave, fistula perianal, reflejo cremastérico o de extremidades inferiores ausente o disminuido, signos neurológicos

**TABLA 1.** El diagnóstico de estreñimiento funcional se basa en los criterios de Roma IV

Criterios Roma IV para el diagnóstico de estreñimiento funcional	
Niños < 4 años	Niños > 4 años
<p>Dos o más criterios, los cuales deben de estar presentes por lo menos 1 vez/mes en un paciente menor de 4 años:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Dos o menos defecaciones/semanas</li> <li>2) Antecedente de retención excesiva de heces</li> <li>3) Antecedente de evacuaciones dolorosas o duras</li> <li>4) Antecedente de heces de gran tamaño</li> <li>5) Presencia de masa fecal en el recto</li> </ol> <p>En niños que ya no usan pañal, los siguientes criterios pueden aplicar:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6) Por lo menos 1 episodio de incontinencia fecal/semana después de haber dejado el pañal</li> <li>7) Antecedente de heces de gran tamaño que obstruyen el inodoro<sup>5</sup></li> </ol>	<p>Dos o más criterios, los cuales deben estar presentes por lo menos 1 vez/semana por un mínimo de 1 mes, con insuficientes criterios para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Dos o menos evacuaciones/semana en un niño con edad de 4 años en adelante</li> <li>2) Por lo menos 1 episodio de inconstancia fecal/semana</li> <li>3) Antecedente de posturas de retención</li> <li>4) Antecedente de evacuaciones dolorosas o heces duras</li> <li>5) Presencia de masa fecal en el recto</li> <li>6) Antecedente de heces de gran diámetro que obstruyen el inodoro</li> </ol> <p>Después de una evaluación exhaustiva, los síntomas no pueden ser atribuidos a otra condición médica<sup>3</sup></p>

que puedan indicar problemas en médula espinal, miedo extremo ante la inspección anal o cicatrices anales que indiquen una sospecha de abuso infantil<sup>6,7</sup>.

Los pacientes que cumplen con los criterios de Roma IV para estreñimiento funcional no requieren, en general, de pruebas diagnósticas. Los estudios auxiliares se reservan para los casos en que el interrogatorio o la exploración física revelan datos sugestivos de enfermedad orgánica y para pacientes refractarios a un tratamiento adecuado y bien cumplido.  
Figura 1

## TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento consisten en restaurar la confianza del niño en sí mismo, retornar el hábito defecatorio no doloroso con heces pastosas, eliminar la impactación fecal cuando exista, lograr evacuaciones de frecuencia y consistencia cercanas a las normales y esperadas para la edad del paciente: de 0 a 3 meses, tres evacuaciones por día en niños alimentados con leche materna y dos en

niños alimentados con fórmula; de 6 a 12 meses, dos por día; de 1 a 3 años, 1.4 por día; y, finalmente, niños mayores de 3 años, una por día<sup>6</sup>.

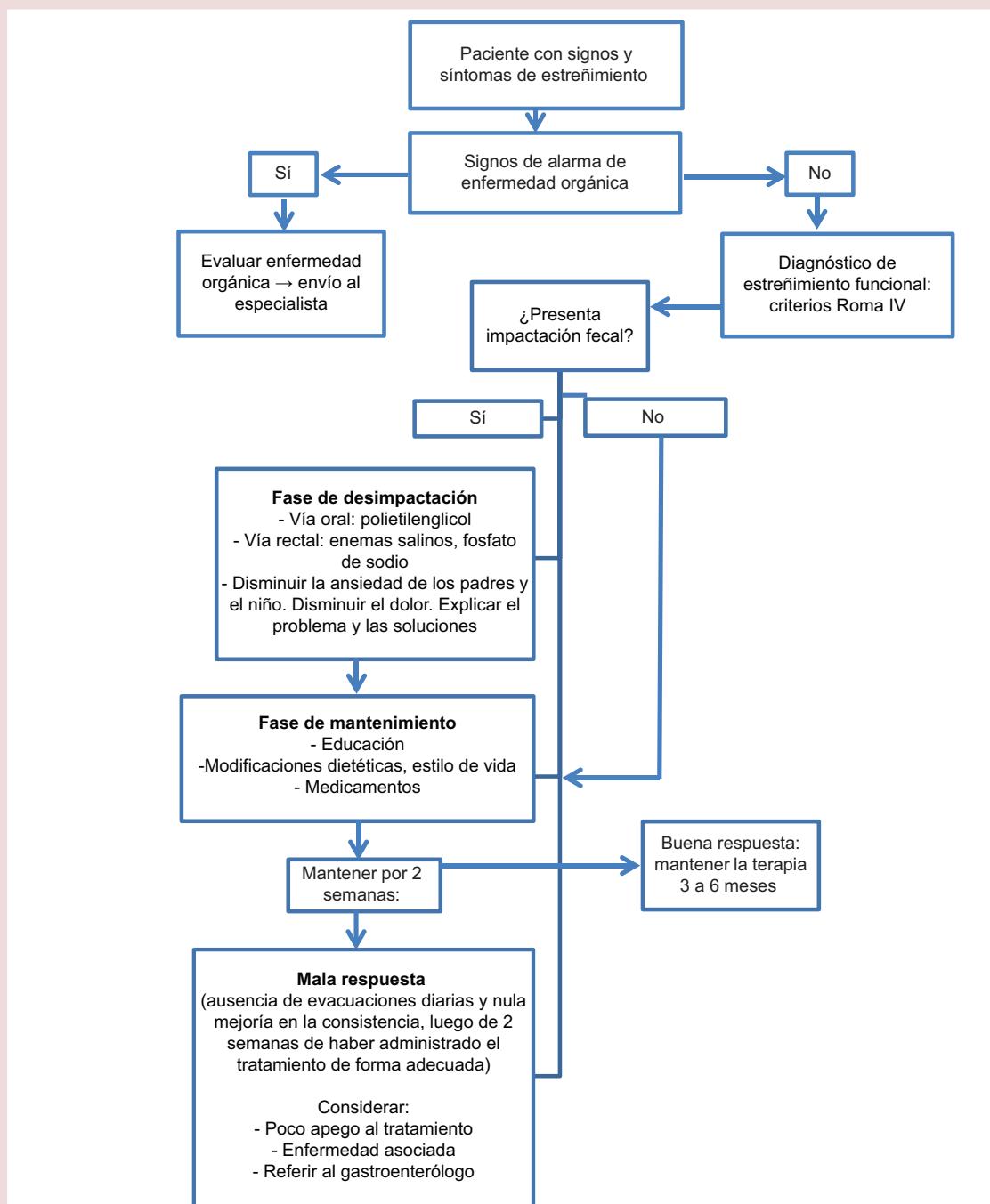
El tratamiento lo podemos dividir en no farmacológico y farmacológico.

### Tratamiento no farmacológico

#### FIBRA

Se deberá recomendar una dieta equilibrada, suficiente, adecuada, rica en frutas, una ingesta importante de agua e incremento en la actividad física, aunque escasamente documentado en la literatura, sin embargo, es importante promover estos hábitos en niños con estreñimiento<sup>10,11</sup>.

Si se cumplen las medidas antes mencionadas el paciente no requerirá un aporte de fibra extra, solo en caso necesario se deberá indicar un aporte de fibra dietética en cantidad suficiente para cubrir las recomendaciones acordes a su edad y sexo.



**FIGURA 1.** Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en estreñimiento en niños (*adaptada de Ramírez, et al., 2009<sup>8</sup> y Biggs, et al., 2006<sup>9</sup>*).

Recomendaciones de la Academia Nacional de Ciencias Americana<sup>12</sup>:

- 1 a 3 años: (E = 1,372 kcal): 19 g/día fibra total.

- 4 a 8 años: (E = 1,759 kcal): 25 g/día fibra total.
- 9 a 13 años: hombres 31 g/día, mujeres 26 g/día.

- 14 a 18 años: hombres 38 g/día, mujeres 26 g/día.

Donde E es la ingesta calórica media y teniendo en cuenta que 14 g suponen 1,000 kcal.

El papel de la fibra en el tratamiento del estreñimiento requiere una evaluación adicional; ya que existen estudios en donde no hay diferencia significativa en el éxito terapéutico entre fibra (glucomanano) y placebo, como en el estudio doble ciego, aleatorizado y controlado realizado por Chmielewska, en donde 80 niños recibieron glucomanano o placebo por cuatro semanas. Setenta y dos participantes completaron el estudio, 20 niños en el grupo con glucomanano tuvieron éxito ( $\geq 3$  deposiciones por semana), en comparación con 21 niños en el grupo con placebo<sup>13,14</sup>.

Sin embargo, estudios recientes orientados a aumentar la ingesta de fibra en la dieta resultan en una mejoría clínica, sobre todo en aquellos niños que presentan un tránsito colónico lento y aquellos que ya estaban tomando laxantes se beneficiaron de la adición de fibra<sup>15</sup>.

## **PROBIÓTICOS**

En el caso de los probióticos para el tratamiento del estreñimiento en niños, estos se han utilizado ya que se dice que mejoran el vaciamiento gástrico, el tránsito intestinal, disminuyen el pH colónico por producción de ácidos orgánicos, estimulan la motilidad de colon y promueven la digestión de la lactosa<sup>16,17</sup>. Sin embargo, en una revisión sistemática y estudios aleatorizados que se presentan más adelante se llegó a la conclusión de que los probióticos no son efectivos<sup>18,19</sup> (Tabla 2).

Otro ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado en 94 niños menores de 5 años con estreñimiento funcional evaluó la efectividad de *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35* (Lcf35) frente a placebo, en donde el primero como único tratamiento no fue más efectivo que el placebo, por lo que no apoyan el uso de probióticos en el tratamiento del estreñimiento infantil<sup>20,25</sup>. Una revisión sistemática que incluyó siete ensayos clínicos aleatorizados con un total de 515 participantes llegó a la conclusión de que los probióticos no son efectivos para el manejo del estreñimiento funcional en niños en términos de éxito del tratamiento, frecuencia de incontinencia fecal y frecuencia de dolor abdominal<sup>26</sup>.

## **Tratamiento farmacológico**

Para iniciar el tratamiento se debe determinar si el paciente tiene impactación fecal o no. Es esencial primero resolver la impactación fecal para poder iniciar la etapa de mantenimiento.

Es importante controlar la ansiedad del niño y de los padres mediante la explicación, en términos sencillos, del problema, las soluciones y que el tratamiento será prolongado, sobre todo si existen fecalomás impactados con gran dilatación del recto.

Los laxantes pueden clasificarse de acuerdo con su mecanismo de acción y propiedades químicas como se explica a continuación.

## **LAXANTES OSMÓTICOS**

Son un grupo de iones o moléculas con actividad osmótica que se absorben en escasa

**TABLA 2.** Principales ensayos clínicos realizados para el tratamiento de estreñimiento

Autor	Terapia utilizada	Tamaño de muestra	País	Resultados
Loening-Baucke, et al., 2004 <sup>13</sup>	Fibra Glucomanano 100 mg/kg hasta 5 g/día, con 50 ml de líquido por cada 500 mg de fibra vs. placebo durante 4 semanas	31 niños Edades: 4.5 y 11.7 años (media: 7 ± 2 años)	Italia	Los niños que tuvieron menos de tres evacuaciones por semana y dolor abdominal fue significativamente menor con la fibra en comparación con el placebo (< 3 evacuaciones semanales: 19% con fibra vs. 52% con placebo, p < 0.05; dolor abdominal: 10% con fibra vs. 42% con placebo; p < 0.05) <sup>11</sup>
Bekkali, et al., 2007 <sup>17</sup> Coccorullo, et al., 2010 <sup>18</sup>	Probióticos <i>Lactobacillus reuteri</i> vs. placebo	44 lactantes mayores de 6 meses	Italia	Los bebés que recibieron <i>L. reuteri</i> (DSM 17938) tuvieron una frecuencia significativamente mayor de movimientos intestinales en la semana 2 (p = 0.042), la semana 4 (p = 0.008) y la semana 8 (p = 0.027). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la consistencia de las heces y los episodios de llanto inconsolable
Thomson, et al., 2007 <sup>20</sup> Nurko, et al., 2008 <sup>21</sup>	Polietilenglicol	51 103	Reino Unido EE.UU.	Aumento significativo en los movimientos intestinales, aumento de las deposiciones Seguro y eficaz
Cao, et al., 2018 <sup>22</sup>	Lactulosa	100	China	A las 6 semanas de tratamiento, mostró mejores resultados en la frecuencia diaria de deposiciones (p < 0.01) y la consistencia de las deposiciones (p < 0.01), excepto el dolor abdominal (p = 0.24) y la flatulencia (p = 0.44), en comparación con el placebo
Kamm, et al., 2011 <sup>23</sup> Mueller-Lissner, et al., 2010 <sup>24</sup>	Bisacodilo Picosulfato de sodio	368 367	Reino Unido Alemania	Superior al placebo (p < 0.0001) Mejora la función intestinal, los síntomas y la calidad de vida y es bien tolerado

medida en el intestino y que incrementan la secreción de agua hacia la luz intestinal para mantener la isotonicidad con el plasma, es decir, reblandecen y favorecen la eliminación de la materia fecal.

## Polietilenglicol

Las guías clínicas recomiendan el uso de polietilenglicol (PEG) con o sin electrolitos como tratamiento farmacológico de primera línea para el tratamiento del estreñimiento funcional en niños en lugar de solo intervenciones dietéticas<sup>7</sup>.

- En la etapa de desimpactación el PEG oral se inicia a una dosis de 1-1.5 g/kg/día por

3 a 6 días (Tabla 3). Debe ser por vía oral idealmente. Si la respuesta no es adecuada, se podrá emplear la administración, con precaución, de enemas evacuantes salinos, de aceite mineral o fosfatos<sup>28</sup>.

- Etapa de mantenimiento: PEG 0.5-1 g/kg/día por > 2 meses. La dosis es guiada por la respuesta en la consistencia de las heces y la frecuencia de la evacuación. Induce la retención de agua por la materia fecal, que hace que esta aumente de volumen, se reblanzece y facilite su eliminación<sup>20,29</sup>. Un metaanálisis Cochrane mostró una diferencia media de 2.61 deposiciones por semana (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.15-4.08)<sup>21</sup>.

La eficacia del PEG también se ha comparado con otros laxantes. Un metaanálisis, que incluyó

**TABLA 3.** Fármacos utilizados para el tratamiento d el estreñimiento en pediatría

Laxantes	Dosis	Mecanismo de acción	Efectos adversos	Notas
Osmóticos Polietilenglicol (PEG)	Desimpactación: 1-1.5 g/kg/día por 3 a 6 días Mantenimiento: (0.5-1 g/kg/día) por > 2 meses	Polímero orgánico que no es metabolizado ni degradado por las bacterias colónicas, e interactúa con agua en solución para aumentar la presión osmótica	Flatulencias, dolor abdominal, náuseas, diarrea y cefalea	Mejor aceptación
Lactulosa	1-3 ml/kg una o dos veces/día	Disacárido sintético que aumenta la actividad osmótica y la acidificación del contenido colónico que hace que se incremente el contenido acuoso de las deposiciones y la motilidad colónica	Flatulencia, cólicos; hipernatremia a altas dosis	Bien tolerado a largo plazo Acelera el vaciamiento del colon ascendente
Leche hidróxido de magnesia	1-3 ml/kg/día	Libera colecistoquinina que estimula la secreción gastrointestinal y la motilidad. Incrementa la motilidad colónica	Lactantes susceptibles a intoxicación por magnesio Sobredosis: hipermagnesemia hipofosfatemia e hipocalcemia	Se debe usar con cuidado en casos de daño renal
Enema salino Enema con solución de fosfatos	5-10 ml/kg < 2 años: evitarla > 2 años: 6 ml/kg hasta 135 ml		Traumatismo rectal, distensión abdominal o vómito Hiperfosfatemia, hipocalcemia con tetania	La mayoría de los efectos adversos ocurre en niños con insuficiencia renal o enfermedad de Hirschsprung
Estimulantes				
Bisacodilo	3-10 años: 5 mg/día; > 10 años: 5-10 mg/día Para desimpactación en niños mayores: 1 a 3 grageas/día	Éster ácido diacético que es hidrolizado en el intestino delgado por esterasas endógenas a su forma libre, estimulando el movimiento peristáltico	Dolor abdominal, diarrea e hipocalcemia, proctitis, urolitiasis	
Picosulfato sódico	Solo para desimpactación en niños > 5 años: 2 a 6 gotas/día	Estimula las terminaciones nerviosas sensibles que producen reflejos parasympáticos con aumento de la contracción peristáltica del colon.	Dolor abdominal, diarrea Fenómeno de rebote con uso prolongado	
Senósidos	2-6 años: 4-7 mg 1-2 veces/día; 6-12 años: 7-15 mg/día; > 12 años: 15-20 mg/día Desimpactación: 15 a 30 mg/dosis	Partículas derivadas de antracenos tricíclicos, no absorbidas en intestino delgado y activadas en colon por la microbiota En colon aumentan la motilidad	Dolor abdominal. hepatitis idiosincrática, melanosis coli, osteoartropatía hipertrófica, neuropatía	Causan daño a la mucosa con la consecuente liberación de mediadores y daño al sistema nervioso entérico
Lubricantes				
Aceite mineral	Desimpactación:15 a 30 ml/año(máximo 240 ml/día) Mantenimiento 1 a 3 ml/kg/día (en 1 a 2 fracciones 1 hora después de las comidas)	Abla las heces y disminuye la absorción de agua.	Reacción a cuerpo extraño en la mucosa intestinal, y neumonía lipoidea si se aspira	No se recomienda en menores de un año y en pacientes con vómito importante El escurrimento anal indica dosis muy altas o necesidad de limpiar el colon

Adaptada de Worona Dibner, 2013<sup>27</sup>.

seis estudios y un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que compararon la eficacia de PEG y lactulosa, mostró un número significativamente mayor de deposiciones por semana con PEG (diferencia de medias: 0.70; IC 95%: 0.10-1.31)<sup>21,30</sup>. Tres estudios compararon PEG con leche de magnesia y mostraron que la frecuencia de defecación por semana fue significativamente mayor con PEG (diferencia de medias: 0,69; IC 95%: 0.48-0.89), aunque este efecto se consideró pequeño y la relevancia clínica era incierta. Dos estudios compararon parafina líquida (aceite mineral) con PEG, pero no mostraron diferencia estadísticamente significativa en el número de deposiciones por semana (diferencia de medias: 0.35; IC 95%: -0.24 a 0.95).

Otro estudio que comparó PEG y fibra dietética no mostró una diferencia significativa en la frecuencia de defecación<sup>31,32</sup>.

Las tasas de efectos secundarios leves generalmente fueron menores en comparación con otros agentes, por eso se sigue considerando como el laxante de primera elección. Los efectos secundarios comunes incluyen flatulencia, dolor abdominal, náuseas, diarrea y cefalea<sup>33</sup>.

## Lactulosa

La lactulosa (1-3 ml/kg una o dos veces/día) es una alternativa disponible y útil para el tratamiento del estreñimiento en niños. La evidencia actual recomienda su uso<sup>22,34</sup> (Tabla 2).

## Leche de magnesia

La leche de magnesia (1-3 ml/kg/día) tiene efecto osmótico, lo que incrementa la motilidad

colónica. Un estudio publicado en *Pediatrics* comparó dos laxantes, PEG 3350 sin electrolitos y leche de magnesia, evaluando la eficacia, seguridad, aceptación y resultados a un año. Fueron igualmente efectivos; el PEG fue mejor aceptado por los niños que la leche de magnesia<sup>35</sup>. En pacientes sin respuesta adecuada puede indicarse con algún otro laxante, por períodos cortos debido al riesgo de trastornos electrolíticos.

## LAXANTES ESTIMULANTES

Son difenilmetanos que alteran el transporte neto de líquidos y electrolitos y tienen un efecto promotor directo de la motilidad intestinal.

### Bisacodilo

El bisacodilo (3-10 años: 5 mg/día; > 10 años: 5-10 mg/día) actúa directamente estimulando el movimiento peristáltico por medio de irritación de la mucosa; de este modo aumenta la motilidad. Los estudios recientes sugieren que promueve la evacuación del colon alterando la absorción intestinal de fluidos y de electrolitos, que hace que se acumule fluido intestinal y produzca efecto laxante<sup>23</sup>.

### Picosulfato sódico

El picosulfato sódico (1 mes-4 años: 2.5-10 mg/día; 4-18 años: 2.5-20 mg/día) Es hidrolizada a su forma libre por enzimas bacterianas, por lo que se vuelve activo en el colon después de que la microbiota gastrointestinal lo transforma en la misma molécula activa que el bisacodilo.

En la literatura encontrada en tres estudios se realizó una evaluación global de la efectividad después de cuatro semanas de tratamiento. En dos estudios controlados con placebo, los investigadores y los pacientes realizaron evaluaciones mediante una escala de 4 puntos (1 = bueno, 2 = satisfactorio, 3 = no satisfactorio y 4 = malo). En ambos estudios, el bisacodilo y el picosulfato de sodio fueron superior al placebo ( $p < 0.0001$ ).

En el estudio de Kienzle-Horn, et al. las evaluaciones se hicieron únicamente por los investigadores utilizando una escala ordinal de 4 ítems ligeramente diferente (mejorada significativamente, algo mejorada, sin cambios o empeorada). Al comparar el bisacodilo y el picosulfato de sodio, no se encontraron diferencias significativas en la evaluación global de la eficacia<sup>24,36-39</sup>.

## Senósidos

Los senósidos (2-6 años: 4-7 mg 1-2 veces/día; 6-12 años: 7-15 mg/día; > 12 años: 15-20 mg/día) son laxantes naturales que estimulan el plexo nervioso. Con el consumo prolongado se ha reportado pérdida de la inervación intrínseca y atrofia de la capa muscular lisa<sup>40-42</sup>.

## LAXANTES LUBRICANTES

### Aceite mineral

Estos hidrocarburos lubrican el contenido intestinal y ablandan las deposiciones. Son de acción local, aunque pueden absorberse pequeñas cantidades, que se depositan en el hígado, bazo, nódulos linfáticos y otros tejidos.

No se recomienda indicarlo a lactantes, ni a pacientes con daño neurológico, o habitualmente vomitadores, por el riesgo de aspiración pulmonar<sup>40</sup>. Una revisión sistemática concluye que su efectividad suscita controversia, sobre todo al compararlo con PEG o senósidos<sup>41</sup>.

Dentro de los efectos adversos puede ocurrir reacción a cuerpo extraño en la mucosa intestinal y neumonía lipoidea si se aspira.

Las dosis descritas en el presente artículo sirven como guía, la dosificación será guiada por la respuesta a la dosis en la consistencia y la frecuencia de las heces, y la mejoría de la sintomatología. Para la duración de la terapia de mantenimiento no ha sido bien establecida, por lo tanto se debe individualizar en cada paciente; es importante mencionar que no se debe suspender el tratamiento de forma inmediata una vez que el paciente comienza a evacuar normal y se recomienda que se continúe por al menos dos meses<sup>42,43</sup> (Tabla 2).

## Otros medicamentos descritos

### **AGENTES SEROTONINÉRGICOS. TEGASEROD**

Es un agonista no selectivo que actúa en los receptores 4 de serotonina (5-HT4) incrementando el tránsito intestinal, estimulando la secreción intestinal e inhibiendo las respuestas aferentes intestinales.

Se ha demostrado eficacia del tegaserod en adultos. En niños existe un estudio del uso de tegaserod en el cual 72 pacientes con una mediana de edad de 10 años y mediana de seguimiento de 11.3 meses mejoraron los

síntomas gastrointestinales funcionales como estreñimiento, dispepsia y enfermedad inflamatoria intestinal, aunque se necesitan más ensayos clínicos controlados aleatorizados para ampliar la información de este fármaco en la etapa pediátrica<sup>44</sup>.

Actualmente este fármaco ha sido retirado del mercado por los potenciales efectos adversos cardiológicos. No se recomienda su uso en niños<sup>45</sup>.

## Nuevas terapias en el tratamiento del estreñimiento

### PRUCALOPRIDA

Es un agonista del receptor 5-HT4 de alta afinidad, procinético. Causa movimientos de masa colónica y proporciona la fuerza propulsora principal para la defecación.

En niños, la evidencia del uso de prucaloprida es contradictoria. En un estudio piloto no controlado pediátrico, en 37 niños con estreñimiento, el tratamiento con prucaloprida durante ocho semanas tuvo un efecto favorable sobre la frecuencia de evacuación intestinal, la consistencia de las heces y la frecuencia de incontinencia fecal<sup>46</sup>.

Sin embargo, un ensayo controlado y aleatorizado doble ciego multicéntrico en 213 niños con estreñimiento mostró que la prucaloprida no fue más efectiva para aumentar la frecuencia de la evacuación intestinal (definido como  $\geq 3$  evacuaciones intestinales espontáneas por semana) o disminución de la frecuencia de incontinencia fecal ( $\leq 1$  episodio por 2 semanas) en comparación con placebo<sup>47</sup>.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados incluyen dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal y diarrea<sup>48</sup>.

Actualmente, nuevos agonistas selectivos del receptor 5-HT4 están siendo investigados en ensayos de fase II: velusetrag, naronaprida, YKP10811 y TD-8954<sup>49,50</sup>.

### AGENTES PROSECRETORES

Promueven la secreción intestinal de fluidos, ablandando así las heces y mejorando el volumen de las heces, lo que aumenta la distensión intestinal e induce un efecto procinético.

### Lubiprostona

La lubiprostona es un derivado de la prostaglandina E1 que activa el subtipo de canal de cloruro 2, mejorando la secreción de fluido intestinal rico en cloruro.

En un estudio piloto multicéntrico pediátrico ( $n = 127$ ) con diferentes dosis de lubiprostona durante cuatro semanas, se observó el aumento significativo de la frecuencia de movimientos intestinales y estuvo bien tolerado en niños y adolescentes con estreñimiento funcional. Los efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal<sup>51</sup>.

### Linaclotida

Otro fármaco es la linaclotida, péptido sintético que activa los receptores luminales de guanilina en los enterocitos, lo que induce la secreción de fluidos.

Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados en adultos muestran un efecto positivo en la frecuencia de movimientos intestinales en pacientes con estreñimiento y síndrome de intestino irritable<sup>52-54</sup>. No hay ensayos clínicos publicados en niños para evaluar la eficacia de la linaclotida en el tratamiento de estreñimiento funcional. No está autorizado su uso en menores de 8 años debido a los riesgos observados en estudios de animales.

## Plecanatida

La plecanatida es un agonista de la guanilato ciclasa-C. Se está investigando en ensayos de fase III como tratamiento para pacientes adultos con estreñimiento<sup>55</sup>.

## INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

Son otras estrategias terapéuticas novedosas que están bajo investigación. Las sales biliares desconjugadas tienen el potencial para funcionar como laxantes endógenos al aumentar la motilidad colónica y la secreción de fluidos.

En un subgrupo de niños con estreñimiento funcional, el metabolismo del ácido biliar ácido quenodesoxicólico (ácido biliar primario) se encontró que estaba alterado, lo que llevó a una disminución de la actividad secretora, lo que sugiere que el metabolismo del ácido biliar puede desempeñar un papel en la fisiopatología del estreñimiento en algunos niños<sup>56</sup>.

Otro enfoque terapéutico que afecta el metabolismo de la sal biliar es la inhibición de los transportadores de ácido biliar ileal, que

conduce a un aumento de la afluencia de bilis en el colon. El elobixibat es un agente con tal potencial y se ha demostrado que aumenta las evacuaciones intestinales en adultos; está bajo investigación en ensayos de fase III en adultos.

## AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GRELINA

Los receptores de grelina (antes conocidos como receptores de secretagogos de la hormona del crecimiento) representan otro objetivo potencial para el tratamiento del estreñimiento. Dado que la grelina aumenta la motilidad gastrointestinal, los agonistas de los receptores de grelina podrían usarse potencialmente como agentes procinéticos. En un estudio controlado y aleatorizado en 48 mujeres adultas con estreñimiento crónico se administró relamoreolina (agonista selectivo del receptor 1a de grelina) vía subcutánea durante 14 días e indujo un aumento en la frecuencia de movimientos intestinales, con mejoría en la facilidad de evacuar las heces en comparación con el placebo<sup>57</sup>.

La administración subcutánea podría ser una limitación para el uso en niños, sin embargo, si demuestra ser un tratamiento eficaz, se evitarían tratamientos invasivos en niños con estreñimiento severo intratable (Tabla 2).

## ALTERNATIVAS NO FARMACOLÓGICAS

### Educación y cambios de hábitos

La educación para los padres y los niños con edad y condición suficientes para comprender

es un componente importante del tratamiento del estreñimiento funcional. Se debe explicar que el mecanismo de la incontinencia fecal en estos casos es involuntario, asociado a la retención fecal excesiva y que su resolución dependerá del tratamiento exitoso del estreñimiento. Deben recomendarse cambios en hábitos de la defecación, lo cual implica educación para sentarse en el baño de 5 a 10 minutos, preferentemente después de las comidas, aprovechando el reflejo gastrocólico<sup>58,59</sup>.

Se llevará un calendario con registro de las evacuaciones y de los accidentes en la ropa con reforzamientos positivos. En preescolares, el reacondicionamiento del hábito intestinal se realizará una vez que el niño tenga un patrón normal de evacuaciones y haya perdido el miedo al baño<sup>60</sup>.

## Biorretroalimentación

Se han estudiado dos tipos de biorretroalimentación: mediante manometría y mediante electromiografía. En ambos el objetivo es hacer consciente al niño de la mecánica anormal de la defecación, comparándola con los patrones normales y el niño practica para replicar dichos patrones.

Los datos disponibles sugieren que la biorretroalimentación no provee ningún beneficio adicional al tratamiento convencional para el manejo de la incontinencia fecal funcional.

Los estudios reportados sugieren que los niños con disinergia del piso pélvico (anismo) que reciben biorretroalimentación adquieren más frecuentemente dinámicas de la defecación normales a corto plazo. Sin embargo,

esta adquisición no se asocia con una mejoría clínica en el estado de la continencia y la evidencia indica que no se mantiene a largo plazo<sup>61</sup>.

## Riego colónico

En casos severos de estreñimiento, cuando los tratamientos farmacológicos han fallado, la irrigación colónica anterógrada o retrógrada puede resultar eficaz.

Durante la irrigación colónica retrógrada, el agua se infunde en el colon a través de un dispositivo de inserción rectal para el lavado mecánico de heces.

En niños previamente incontinentes el dispositivo más utilizado y estudiado para lograr esta forma de riego es el sistema de irrigación anal Peristeen®. Aunque en general las poblaciones de estudio han sido pequeñas, se ha demostrado que el riego es efectivo en el manejo de incontinencia fecal por estreñimiento en niños con trastornos de la defecación neuromotora (p. ej., espina bifida o enfermedad de Hirschsprung), malformaciones anorrectales y estreñimiento funcional<sup>62</sup>.

## Toxina botulínica

La aplicación de toxina de *Clostridium botulinum* a nivel del esfínter anal interno ha mostrado ser un tratamiento eficaz y seguro en niños con estreñimiento funcional crónico, secundario a disinergia fecal, hipertonia del esfínter e incluso independientemente de la dinámica del esfínter anal<sup>63</sup>.

## Estimulación nerviosa

La estimulación del nervio sacro se ha utilizado para tratar el tratamiento estreñimiento refractario tanto en adultos como en niños<sup>64</sup>.

La estimulación de los nervios sacros ayuda al control neuronal extrínseco del intestino grueso y modula los reflejos inhibitorios<sup>65</sup>.

La estimulación eléctrica ha demostrado mejorar la calidad de vida y aumentar la frecuencia del movimiento intestinal en niños con estreñimiento por tránsito intestinal lento<sup>66</sup>.

Sin embargo, efectos beneficiosos duran menos de seis meses en un tercio de los pacientes y faltan estudios a largo plazo.

## Cirugía

En casos severos de estreñimiento funcional intratable en los que la alteración de la motilidad colónica es irreversible, la cirugía puede resultar beneficiosa, considerando las posibles complicaciones. Los procedimientos aplicados son miectomía, apendicostomía, cecostomía, colectomía y colostomía. Siminas, et al. publicaron una revisión sistemática sobre las diferentes intervenciones quirúrgicas actuales<sup>67,68</sup>.

## CONCLUSIÓN

En el estreñimiento funcional es importante no interrumpir el tratamiento de forma abrupta una vez que el paciente comienza a evacuar de manera normal, sino disminuir la dosis poco a poco con vigilancia estrecha del

paciente y sus registros diarios de evacuaciones, pues es muy probable la recurrencia.

El PEG con o sin electrolitos como tratamiento farmacológico de primera línea ha mostrado tener un alto grado de seguridad con resultados excelentes en lugar de solo intervenciones dietéticas. En caso de no haber respuesta, se sugiere agregar un laxante estimulante.

Se debe tener en cuenta que las dosis sirven como guía, y la dosificación será guiada por la dosis-respuesta de la consistencia y la frecuencia de las heces. La duración de la terapia de mantenimiento no ha sido bien establecida; sin embargo, se recomienda que se continúe por al menos 2 a 6 meses.

## FINANCIAMIENTO

El presente artículo no tuvo financiamiento de ningún tipo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-79.
2. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(1):3-18.
3. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: Children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1456-68.
4. Constipation in children and Young people: diagnosis and management. Clinical guideline [CG99] [Internet]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence [última actualización: 13 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg99>
5. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James RI, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443-55.
6. Nurko S, Zimmerman LA. Evaluation and treatment of constipation in children and adolescents. *Am Fam Physician*. 2014;90(2):82-90.
7. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NAS-PGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2): 258-74.
8. Ramírez MJ, Cervantes R, Bacarreza D, Montijo E, Mousa H, Velasco R, et al. Guía mexicana para el diagnóstico y tratamiento de la constipación funcional en niños. *Acta Pediatr Mex*. 2009;30(Supl 1):S1-S19.
9. Biggs WS, Dery WH. Evaluation and treatment of constipation in infants and children. *Am Fam Physician*. 2006;73:669-77.
10. Auth MK, Vora R, Farrelly P, Baillie C. Childhood constipation. *BMJ*. 2012;345:e7309.
11. Howarth LJ, Sullivan PB. Management of chronic constipation in children. *Paediatr Child Health*. 2016;26(10):415-22.
12. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(10):1716-31.
13. Loening-Baucke V, Miele E, Staiano A. Fiber (glucomannan) is beneficial in the treatment of childhood constipation. *Pediatrics*. 2004;113(3):e259-e264.
14. Chmielewska A, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Glucomannan is not effective for the treatment of functional constipation in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Clin Nutr*. 2011;30(4):462-8.
15. Castillejo G, Bulló M, Anguera A, Escrivano J, Salas-Salvadó J. A controlled, randomized, double-blinded trial to evaluate the effect of a supplement of cocoa husk that is rich in dietary fiber on colonic transit in constipated pediatric patients. *Pediatrics*. 2006;118(3):e641-648.
16. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(5):454-75.
17. Bekkali NL, Bongers ME, Van der Berg MM, Liem O, Benninga MA. The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutr J*. 2007;6:17.
18. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 2010;157(4):598-602.
19. Tabbers MM, Benninga MA. Constipation in children: fibre and probiotics. *BMJ Clin Evid*. 2015;3:303.
20. Thomson MA, Jenkins HR, Bisset WM, Heuschkel R, Kalra DS, Green MR, et al. Polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for chronic constipation in children: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Arch Dis Child*. 2007;92(11):996-1000.
21. Nurko S, Youssef NN, Sabri M, Langseder A, McGowan J, Cleveland M, et al. PEG3350 in the treatment of childhood constipation: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2008;153(2):254-61.e1
22. Cao Y, Liu SM. Lactulose for the treatment of Chinese children with chronic constipation. A randomized controlled trial. *Medicine*. 2018;97(52):e13794.
23. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(7):577-83.
24. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):897-903.
25. Wojtyniak K, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in the management of functional constipation in children: A randomized trial. *J Pediatr*. 2017;184:101-5.e1.
26. Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur J Pediatr*. 2017;176(9):1155-62.
27. Worona Dibner L. Constipación en pediatría. En: Madrazo de la Garza JA, de León Fraga J, editores. Nutrición y gastroenterología pediátrica. México: McGraw-Hill Intewramerican; 2013. pp. 408-421.
28. Ramírez Mayans J, Cervantes R, Montijo E, Bacarreza D, Hayat M, Velasco R, et al. Guía Mexicana para el Diagnóstico y Tratamiento de la Constipación Funcional Crónica en Niños. *Acta Pediatr Mex*. 2009;30(Supl 1):S1-S19.
29. Koppen IJN, Broekaert IJ, Wilschanski M, Papadopoulou A, Ribes-Koninckx C, Thapar N, et al. Role of polyethylene glycol in the treatment of functional constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):361-3.
30. Voskuijl W, de Lorijn F, Verwijs W, Hogeman P, Heijmans J, Makel W, et al. PEG3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: A double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut*. 2004;53:1590-4.31
31. 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;17(8):CD009118.
32. Quitadamo P, Coccorullo P, Giannetti E, Romano C, Chiaro A, Campanozzi A, et al. A randomized, prospective, comparison study of a mixture of acacia fiber, psyllium fiber, and fructose vs. polyethylene glycol 3350 with electrolytes for the treatment of chronic functional constipation in childhood. *J Pediatr*. 2012;161(4):710-5.e1.
33. Nimrouzi M, Sadeghpour O, Imanieh MH, Shams Ardekani M, Salehi A, Minaei MB, et al. Flixweed vs. polyethylene glycol in the treatment of childhood functional constipation: A randomized clinical trial. *Iran J Pediatr*. 2015;25(2):e42.
34. Salminen S, Salminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(sup222):45-8.
35. Loening-Baucke V, Pashankar, DS. A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics*. 2006;118(2):528-35.
36. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Jordan C, Kamm M. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(4):691-9.
37. Wald A. Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the colon? *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):386-9.
38. Remes Troche JM, Chávez BJA, González OB, Heller RS, Montijo BE, Velasco LM, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en México. D) Evaluación y tratamiento del estreñimiento en población pediátrica. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;2(76):155-68.
39. De la Torre ML, Hernández VG. Estreñimiento funcional en pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2014;35(5):411-22.

40. Sharif F, Crushell E, O'Driscoll K, Bourke B. Liquid paraffin: a reappraisal of its role in the treatment of constipation. *Arch Dis Child.* 2001;85(2):121-4.
41. Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, Berger MY. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidenced based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. *Arch Dis Child.* 2009;94(2):117-31.
42. Rowan-Legg A; Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee. Managing functional constipation in children. *Paediatr Child Health.* 2011;16(10):661-70.
43. Phatak UP, Pashankar DS. Role of polyethylene glycol in childhood constipation. *Clin Pediatr (Phila).* 2014;53(10):927932.
44. Liem O, Mousa HM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Tegaserod use in children: a single-center experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):54-8.
45. Coccorullo C, Quitadamo P, Martinelli M, Staiano A. Novel and alternative therapies for childhood constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(Suppl 2):104-6.
46. Winter HS, Di Lorenzo C, Benninga MA, Gilger MA, Kearns GL, Hyman PE, et al. Oral prucalopride in children with functional constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(2):197-203.
47. Mugie SM, Korczowski B, Boddy P, Green A, Kerstens R, Ausma J, et al. Prucalopride is no more effective than placebo for children with functional constipation. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1285-95.e1.
48. Diederens K, Mugie SM, Benninga MA. Efficacy and safety of prucalopride in adults and children with chronic constipation. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(3):407-16.
49. Koppen IJ, Di Lorenzo C, Saps M, Dinning PG, Yacob D, Levitt MA, et al. Childhood constipation: finally something is moving!. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(1):141-55.
50. Mozaffari S, Didari T, Nikfar S, Abdollahi M. Phase II drugs under clinical investigation for the treatment of chronic constipation. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014;23(11):1485-97.
51. Hyman PE, Di Lorenzo C, Prestridge LL, Youssef NN, Ueno R. Lubiprostone for the treatment of functional constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(3):283-91.
52. Lembo AJ, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology.* 2010;138(3):886-95.e1.
53. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XD, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med.* 2011;365(6):527-36.
54. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(11):1702-12.
55. Shailubhai K, Comiskey S, Foss JA, Feng R, Barrow L, Comer GM, et al. Plecanatide, an oral guanylate cyclase C agonist acting locally in the gastrointestinal tract, is safe and well-tolerated in single doses. *Dig Dis Sci.* 2013;58 (9):2580-6.
56. Hofmann AF, Loening-Baucke V, Lavine JE, Hagey LR, Steinbach JH, Packard CA, et al. Altered bile acid metabolism in childhood functional constipation: inactivation of secretory bile acids by sulfation in a subset of patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(5):598-606.
57. Acosta A, Camilleri M, Kolar G, Iturrino J, Szarka LA, Boldingh A, et al. Relamorelin relieves constipation and accelerates colonic transit in a phase 2, placebo-controlled, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(13):2312-9.e1.
58. Plunkett A, Phillips CP, Beattie RM. Management of chronic functional constipation in childhood. *Pediatr Drugs.* 2007;9(1):33-46.
59. Sánchez RF, Gilbert JJ, Bedate P, Espín B. Estreñimiento y encopresis. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Asociación Española de Pediatría, editores. *Protocolos diagnósticos-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica.* Madrid: Ergon; 2010. pp. 53-65.
60. Brazelli M, Griffiths PV, Cody JD, Tappin D. Behavioural and cognitive intervention with or without other treatments for the management of fecal incontinence in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7(2):CD002240.
61. Pacilli M, Pallot D, Andrews A, Downer A, Dale L, Willetts I. Use of Peristeen® transanal colonic irrigation for bowel management in children: a single-center experience. *J Pediatr Surg.* 2014;49(2):269-72.
62. Ahmadi J, Azary S, Ashjaei B, Paragomi P, Khalifeh-Soltani A. Intrasphincteric botulinum toxin injection in treatment of chronic idiopathic constipation in children. *Iran J Pediatr.* 2013;23(5):574-8.
63. Zar-Kessler C, Kuo B, Belkind-Gerson J. Botulinum toxin injection for childhood constipation is safe and can be effective regardless of anal sphincter dynamics. *J Pediatr Surg.* 2018;53(4):693-7.
64. Thomas GP, Dudding TC, Rahbour G, Nicholls RJ, Vaizey CJ. Sacral nerve stimulation for constipation. *Br J Surg.* 2013;100(02):174-81.
65. Ismail KA, Chase J, Gibb S, Clarke M, Catto-Smith AG, Robertson VJ, et al. Daily transabdominal electrical stimulation at home increased defecation in children with slow-transit constipation: a pilot study. *J Pediatr Surg.* 2009;44(12):2388-92.
66. Clarke MC, Chase JW, Gibb S, Hutson JM, Southwell BR. Improvement of quality of life in children with slow transit constipation after treatment with transcutaneous electrical stimulation. *J Pediatr Surg.* 2009;44(6):1268-72.
67. Siminas S, Losty PD. Current surgical management of pediatric idiopathic constipation: a systematic review of published studies. *Ann Surg.* 2015;262(6):925-33.
68. Cheng LS, Goldstein AM. Surgical management of idiopathic constipation in pediatric patients. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018;31(2):89-98.