

Artículo original

Un ensayo aleatorizado que compara el efecto de la toxina botulínica tipo A frente a la biorretroalimentación para la defecación disinérgica en pacientes con estreñimiento crónico

A randomized trial comparing the effect of botulinum toxin-A vs biofeedback for dyssynergic defecation in patients with chronic constipation

Yolanda Cortés A,* Alfredo Larrosa H,† Héctor A Gómez H,§ Blanca Mendoza M,¶ Fernanda Ruiz-M||

* Departamento de Gastroenterología, Endoscopia Gastrointestinal, Centro Médico Hospital Regional «Valentín Gómez Fariás» (RVGF), ISSSTE, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

† Departamento del Instituto de Nutrición Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Departamento de Clínicas de la Reproducción Humana, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Universidad de Guadalajara. Salvador Quevedo y Zubieta. Guadalajara Jalisco, México.

§ Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

¶ Departamento de Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco, México.

|| Departamento de Clínicas Médicas, Universidad Autónoma de Guadalajara.

RESUMEN

Introducción: la defecación disinérgica (DD) es tratada tradicionalmente por *biofeedback* (BFB). Se ha reportado la efectividad de la toxina botulínica tipo A (BoT-A) inyectada en el músculo puborrectal; sin embargo, aún son pocos los estudios que aborden su uso en pacientes con defecación disinérgica. **Objetivos:** comparar la eficacia intra e intergrupal de la toxina botulínica tipo A inyectada en el músculo puborrectal, frente a la terapia de *biofeedback* en el tiempo de expulsión del balón (BET) y los parámetros manometréticos antes y después de los tratamientos entre grupos en adultos con estreñimiento crónico refractorio asociado a defecación disinérgica. **Material y métodos:** ensayo prospectivo, aleatorizado, no ciego, que evalúa la eficacia de la BoT-A inyectada en el músculo puborrectal versus el tratamiento con biorretroalimentación (BFB). El total de pacientes fue 35, distribuidos en: grupo I: (n = 17)

ABSTRACT

Introduction: dyssynergic defecation (DD), is treated traditionally by *biofeedback* (BFB). The effectiveness of botulinum toxin type A (BoT-A) injected into pubo-rectal muscle has been reported. However, studies addressing their use in patients with dyssynergic defecation are still lacking and there are few. **Objective:** to compare the intra and inter-group efficacy of botulinum toxin type «A» injected in the puborectal muscle vs *biofeedback* therapy on the time of balloon expulsion test (BET) and manometric parameters before and after treatments between groups in adults with refractory chronic constipation associated with dyssynergic defecation. **Material and methods:** prospective, randomized, not blind trial evaluating the efficacy of BoT-A injected into pubo-rectal muscle vs. *biofeedback* (BFB) treatment. Total of patients 35 grouped into: group I: (17) patients treated with injection of BoT-A, group II (18) patients

Recibido: octubre 2023. Aceptado: diciembre 2023.

Correspondencia: **Alfredo Larrosa H**

E-mail: motilidadv@gmail.com,
alfredolarrosaharo@gmail.com

Citar como: Cortés AY, Larrosa HA, Gómez HHA, Mendoza MB, Ruiz-M MF. Un ensayo aleatorizado que compara el efecto de la toxina botulínica tipo A frente a la biorretroalimentación para la defecación disinérgica en pacientes con estreñimiento crónico. Rev Mex Coloproctol. 2023; 19 (2): 56-66. <https://dx.doi.org/10.35366/115699>



sujetos tratados con inyección de BoT-A, grupo II ($n = 18$) pacientes manejados con terapia de biorretroalimentación (BFB). La dosis total de BoT-A administrada por paciente fue de 80 U, dosis única en músculo puborrectal; BFB se estudiaron ocho sesiones. Las edades de los sujetos estuvieron comprendidas entre los 18 y los 90 años. La distribución por género fue 31 (88.6%) mujeres y cuatro (11.4%) hombres. A todos se les realizó manometría anal + BET y se caracterizó en los subtipos I a IV (clasificación de Rao), evaluación clínica de trastornos funcionales de la región anorrectal según criterios de Roma III. Para evaluar las medidas de mejora del mecanismo defecatorio se utilizaron las variables manométricas (reposo, presiones intrarrectales y anales), tiempo de expulsión del balón y variables clínicas. Análisis estadístico: se evaluaron las diferencias estadísticas entre los grupos mediante las pruebas χ^2 y t de Student. **Resultados:** los 35 pacientes incluidos en el presente estudio mostraron BET positivo (respuesta clínica); 93.3% para el grupo I frente a 58.8% para el grupo II ($p = 0.005$). La comparación en la escala clínica de Bristol reflejó un mejor resultado en el grupo tratado con BoT-A, los pacientes presentaron mejoría clínica en la semana 16 y sólo se presentaron dos eventos adversos en pacientes con incontinencia transitoria que se recuperaron. **Conclusiones:** los hallazgos del estudio sugieren que el tratamiento con BoT-A puede ser útil y accesible en pacientes con estreñimiento crónico asociado a defecación disinérgica y en una mejor comprensión de los mecanismos fisiológicos.

Palabras clave: estreñimiento crónico, defecación disinérgica, manometría anorrectal, toxina botulínica tipo A, biofeedback, prueba de expulsión con balón.

biofeedback therapy. The total dose of BoT-A administered per patient was 80 U, single dose in pubo-rectal muscle; BFB (18) patients, eight sessions. The ages of the subjects were between 18 and 90 years old. The gender distribution was 31 (88.6%) women and four (11.4%) men. All underwent anal manometry + BET and characterized in subtypes I to IV (Rao's classification), clinical evaluation for functional disorders of ano-rectal region according to Rome III criteria. To evaluate measures of improving defecatory mechanism we used the manometric variables (rest, intra-rectal and anal pressures), time of balloon expulsion test, and clinical. Statistical analysis: statistical differences between the groups was assessed using the χ^2 test and the student. **Results:** in all, 35 patients included in the present study showed BET positive (clinical response) in 93.3% for group I vs 58.8% for group II ($p = 0.005$). Comparison on Bristol chart was better in the treated group (BoT-A), patients were in clinical improvement at week 16 and adverse events were in two patients with transient incontinence that recovered. **Conclusions:** the findings of the study suggest that treatment with BoT-A may be useful and feasible in the treatment of patients with chronic constipation associated with dyssynergic defecation and better understanding of the physiologic mechanisms.

Keywords: chronic constipation, dyssynergic defecation, ano-rectal manometry, botulinum toxin type A, biofeedback, balloon expulsion test.

Abreviaturas:

ARM = manometría anorrectal.

BET = prueba de expulsión del balón (*balloon expulsion test*).

BFB = *biofeedback*.

BoT-A = toxina botulínica tipo A.

CC = estreñimiento crónico.

CTT = tiempo de tránsito colónico.

DD = defecación disinérgica.

DE = desviación estándar.

PR = *puborectalis*.

RAIR = reflejo inhibitorio recto-anal (*recto-anal inhibitory reflex*).

RIC = rango intercuartílico.

INTRODUCCIÓN

La defecación disinérgica (DD) es un trastorno funcional crónico que se manifiesta con estreñimiento crónico funcional, que afecta a la región anorrectal y se ubica en la clasificación F2 según los criterios Roma III; existe una alteración para expulsar las heces del anorrecto. Excluye enfermedades anatómicas (rectocele, enterocele o sigmoide). Los síntomas de estreñimiento severo, uso crónico de laxantes y maniobras digitales son comunes en pacientes con estreñimiento crónico severo. La principal estructura anatómica afectada es el músculo puborrectal que puede tener una relajación inadecuada o una contracción paradójica principalmente. En 1986, Preston y Lenard-Jones describieron esta condición.¹ La etiología no es bien conocida, no es fácil de diagnosticar y tratar. La prevalencia es de 27

a 59% y de 3 a 5% de la población general, con predominio del sexo femenino.² La discapacidad, el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, la angustia emocional y los altos costos de atención médica se asocian en 6.2 a 40.8%, el uso de múltiples medicamentos en 5.9 a 46.6%, los costos hospitalarios en 6.2 a 40.8%, los costos ambulatorios en 12.7 a más de 50% de los costos totales del estreñimiento crónico.³ Los mecanismos propuestos incluyen⁴ agregación⁵ familiar,⁶⁻⁸ alteraciones neuronales intrínsecas con bajo número de células excitadoras neuronales productoras de sustancia P, células de Cajal y aumento de neuronas inhibidoras productoras de óxido nítrico y péptido intestinal vasoactivo.⁹ En la manometría, la DD se identifica al analizar y caracterizar las presiones en el esfínter rectal y anal; el diagnóstico de trastornos defecatorios muestra la identificación de parámetros como el gradiente recto-anal (índice de defecación), durante la evacuación simulada y la prueba de expulsión de balón rectal tanto en posición sentada como lateral izquierda. En un estudio, más de 80% de los pacientes fueron capaces de expulsar un balón de 50 mL.¹⁰

La DD consta de cuatro subtipos: tipo I, presión rectal normal (> 40 mmHg), con contracción paradójica del esfínter anal; tipo II, presión rectal anormal (< 40 mmHg) con contracción paradójica del esfínter anal; tipo III, presión rectal normal con relajación anormal, ausente o inade-

cuada (< 20%) de relajación del esfínter anal; y tipo IV presión rectal anormal con relajación anormal del esfínter anal, ya sea ausencia o relajación inadecuada del esfínter anal.¹¹ De acuerdo con los criterios de Roma III para la alteración anorrectal, existen cuatro características: antecedentes clínicos de estreñimiento crónico y severo, heces duras, maniobras digitales, uso de laxantes y correlación de la manometría anorrectal con prueba de expulsión del balón (BET).¹² Mediante manometría anorrectal + BET, y tiempo de tránsito colónico (CTT), los pacientes disponen de nueva información relacionada con el mecanismo de su estreñimiento, o para confirmar el diagnóstico y luego cambiar el tratamiento por otro menos invasivo. **Fisiopatología.** Existe una falta de coordinación de los músculos abdominales y pélvicos (coordinación neuromuscular), además de aumento de la tensión muscular exacerbada por el estrés psicológico a nivel anal.¹³

Fisiología. La unidad funcional para la continencia son el músculo puborrectal, el esfínter anal externo y el elevador del ano para una defecación normal.¹⁴ La defecación consiste en la integridad de dos componentes principales, primero las fuerzas propulsoras (presiones rectales) y la resistencia rectal (presiones anales), ambas deben estar coordinadas durante el empuje. Estas presiones rectales y anales deben ser adecuadas para expulsar las heces al exterior. Si la presión rectal es baja, la relajación es incompleta. Los pacientes con estreñimiento de larga duración presentan cambios anátomicos en el colon con agrandamiento en recto y colon, algunos casos necesitan cirugía con estomas lo que afecta la calidad de vida.

Diagnóstico. Valoración clínica: criterios de Roma III con estreñimiento crónico y severo, frecuencia de deposiciones, características de las heces mediante tabla de Bristol, esfuerzo prolongado, evacuación incompleta, uso de maniobras y pacientes que utilizan laxantes crónicos.

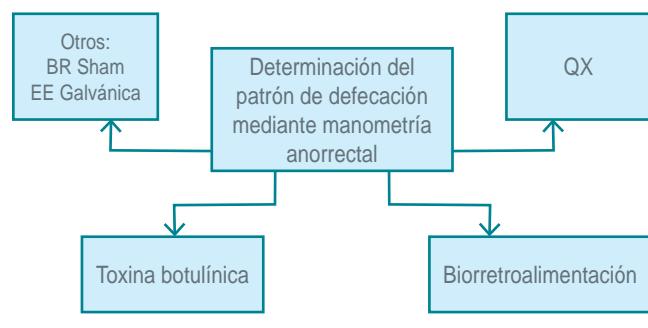
Estudio de tránsito colónico. El tiempo de tránsito colónico (CTT) utiliza veinticuatro marcadores radioopacos, de 2x" mm de dimensión cada uno, (Sitzmarks®) de ingestión en un día. Se toma una radiografía abdominal el primer día y luego diariamente durante cinco días. El CTT se considera positivo si la retención se presenta al tercer o quinto día (5-6 en el hueco pélvico).

Manometría anal. El diagnóstico de DD se realiza mediante la caracterización de cuatro subtipos descritos anteriormente, evaluando las fuerzas propulsoras y su efecto en el esfínter anal. El objetivo es identificar el mecanismo alterado en cada paciente. Mecanismo normal: buena fuerza de empuje (rectal) con relajación del esfínter anal, esto ocurre simultáneamente. Presión intrarectal normal = 40 mmHg.

Prueba de expulsión de balón (BET), defecación simulada con un balón lleno de aire. Esta prueba se utiliza

contando el tiempo para expulsarlo, el rango es de uno a tres minutos, sentado en una silla cómoda o en posición lateral izquierda en privacidad.

Tratamientos. El recomendado es *biofeedback* (BFB), tratamiento estándar de oro actual.^{15,16} Consiste en el entrenamiento del piso pélvico para enseñar al paciente a pujar utilizando la musculatura abdominal, y a relajar la musculatura del piso pélvico al realizar un esfuerzo defecatorio, lo que proporciona características visuales y auditivas en un monitor de manometría. Otro tratamiento que proponemos es la toxina botulínica tipo A (BoT-A) inyectada en el músculo puborrectal como alternativa a la DD.¹⁷ En nuestro contexto médico, requerimos otra estrategia terapéutica con eficacia, sin mayores vínculos con el tratamiento, factibilidad y reproducibilidad. Existen pocos protocolos que evalúen el uso de BoT-A en el músculo puborrectal con diferentes respuestas, pero todos con buenos resultados, por lo que podría ser una buena alternativa para el tratamiento.^{18,19} Estudios previos reportaron que es posible tratar la DD con BoT-A. Los pacientes después de la inyección mejoraron su número de deposiciones semanales sin esfuerzo al pujar.^{20,21} Son pocos los estudios que utilizan BoT-A para pacientes con DD. La experiencia norteamericana reporta una mejoría en la clínica y en las presiones manométricas;²² otros reportan éxito a largo plazo en 50% de los pacientes.²³ Otro estudio demostró relajación manométrica en 75% con prueba de expulsión del balón (BET) positiva en 37.5%.²⁴ Esos estudios tienen diferencias en las dosis de BoT-A y sus resultados podrían explicarse por esto (*Figura 1*).



Dra. Yolanda Cortés A/Dr. Alfredo Larrosa H. ISSSTE.

La imagen muestra dos grupos para el tratamiento, el paciente del grupo I se colocó en posición lateral izquierda y se ubicó a las 5 y 7 en punto para inyectar BoT-A.

Figura 1: Fluograma de pacientes con defecación disinérgica.

BFB. Para realizar esta técnica es necesario considerar algunos aspectos: primero, el paciente debe estar motivado y, segundo, contar con dispositivos manométricos y médicos especializados con protocolos bien diseñados y estandarizados,²⁵ así como conocimiento del mecanismo de DD en cada paciente para evaluar los cambios después del tratamiento. Se requiere la cooperación del paciente.

BoT-A. Es una potente neurotoxina que inhibe la liberación de acetilcolina en la región presináptica. Se ha utilizado en muchas enfermedades y ha demostrado seguridad. En los pacientes con DD, puede haber mejoría tras su aplicación. Hasta el momento no existen guías ni estudios para el manejo de los trastornos anorrectales y las recomendaciones no son generalizadas. Las ventajas de su uso son menor costo y técnicamente más fáciles que el reentrenamiento de BFB. No requiere la cooperación del paciente. Podría ser una opción cuando no se tiene personal capacitado para BFB.²⁶

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, aleatorizado para recibir 80 U de BoT-A diluidas en 0.5 cm³ de cloruro de sodio a 0.9% inyectado en músculo puborrectal (grupo I, n = 17), o biofeedback (grupo II, n = 18) ocho sesiones. Ensayo no ciego de un solo centro para evaluar la eficacia y seguridad de la BoT-A inyectada en músculo puborrectal bilateral en ubicación cinco y siete horas en posición lateral izquierda y un enema de fosfato una hora antes del estudio. Los pacientes fueron atendidos y tamizados entre enero de 2011 y agosto de 2013 en el Servicio de Gastroenterología y Motilidad del Hospital «Valentín Gómez Farías» del ISSSTE, Universidad de Guadalajara, en Zapopan, Jalisco. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado; el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital con número CIIBH: ET/002/2011.

La DD fue definida con base en un patrón específico (I a IV según la clasificación de Rao) mediante manometría anorrectal + prueba de expulsión del balón (BET) y evaluación clínica.

Fueron incluidos 35 pacientes con edades comprendidas entre 18 y 90 años diagnosticados con DD tipos I a IV (clasificación de Rao) para trastornos funcionales que afectan a la región anorrectal según criterios de Roma III. A todos se les realizó manometría anal + BET. Se excluyeron las embarazadas y pacientes que no aceptaron participar en el estudio. Se recogieron datos demográficos y se evaluó la respuesta clínica, manométrica + BET en la semana 16.

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia intra e intergrupal de la toxina botulínica tipo A inyectada en el músculo puborrectal frente a la terapia de biorretroalimentación en adultos con estreñimiento crónico refractario asociado a defecación disinérgica.

Valoración clínica de la defecación disinérgica. Todos los pacientes presentaban estreñimiento crónico y severo, con inicio de síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico y criterios diagnósticos de constipación funcional; debe incluir dos o más de los siguientes: a) esforzarse durante al menos el 25% de las defecaciones, b) heces grumosas o duras en al menos 25% de las defecaciones, c) sensación de evacuación incompleta en al menos 25% de las defecaciones, d) sensación de obstrucción/bloqueo anorrectal en al menos 25% de las defecaciones, e) maniobras manuales para facilitar al menos 25% de las defecaciones, f) menos de tres defecaciones por semana. La evacuación rara vez se presenta sin el uso de laxantes y sin criterios suficientes para el SII. La evaluación de la función anorrectal mediante manometría anorrectal y BET es obligatoria para el diagnóstico de DD.

Tiempo de tránsito colónico. Se midió en 35 pacientes utilizando veinticuatro marcadores radioopacos, de 2x2 mm de dimensión cada uno (Sitzmarks®), fueron ingeridos un día. El día uno se realizó una radiografía abdominal y luego diariamente durante cinco días. La CTT se consideró positiva si la retención se presentaba al tercer o quinto día (5-6 en el hueco pélvico).

Asignación. Los pacientes se asignaron al azar para tener BoT-A/BFB. La aleatorización se centralizó mediante tablas de permutación en una proporción de 1:1. Un neurogastroenterólogo llevó a cabo el procedimiento en un laboratorio de motilidad; un enema de fosfato fue administrado una hora antes del procedimiento. La manometría anorrectal confirmó y caracterizó los subtipos de DD.

VARIABLES DE SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN. Todos los criterios de valoración, primarios y secundarios, fueron definidos y evaluados *a priori* por el investigador. El criterio principal de valoración fue la capacidad de expulsar el balón en menos tiempo en la semana 16 (mejoría clínica) y los cambios en el patrón manométrico. Las variables secundarias fueron la frecuencia de las deposiciones y las características de las heces.

VARIABLES OPERACIONALES. Los criterios manométricos para el diagnóstico de defecación disinérgica fueron maniobra de squeeze con contracción paradójica, disminución de la presión intrarrectal o relajación inadecuada y prueba negativa de expulsión del balón de 50 cm³ lleno de aire (> 3 minutos) tres intentos durante el pujar en posición lateral izquierda. *Patrón manométrico:* definido como disinergia en el brazo (I-IV). *Mejoría clínica:* músculo relajado.

PRUEBA DE EXPULSIÓN CON BALÓN (BET). Esta prueba de defecación simulada se realizó con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Se colocó un globo inflable en la ampolla rectal y se llenó con 50 cm³ de aire. La prueba consistió en pedir al paciente que expulsara el balón a través de maniobras de evacuación. Se midió y registró el tiempo

en segundos entre la colocación del balón y la expulsión. La expulsión del balón en un plazo de uno a tres minutos se consideró como una prueba «positiva» normal.

Equipo. La manometría anorrectal se realizó en el laboratorio de motilidad con un catéter de motilidad aérea con cuatro sensores espaciados 0.5 cm (Medtronics®, Los Ángeles CA). Al final hay un globo de látex.

Procedimiento. La calibración fue de 50 a 100 mmHg. El estudio se realizó después de cuatro horas de ayuno y aplicación de un enema de citrato/fosfato; se dio una explicación detallada del estudio de motilidad y se dedicó más tiempo para el grupo de BFB. Se procedió con un tacto rectal para evaluar la región anal previo al estudio con el paciente en decúbito lateral izquierdo. El catéter se lubricó y se insertó en el anorrecto.

Manometría anorrectal. Las variables estudiadas fueron:

- a) Presión anal en reposo. El paciente relajó los músculos abdominales y pélvicos sin comprimir ni pujar durante un periodo de 20-30 segundos y se registró la presión anal (mmHg).
- b) Presión intrarectal media. El paciente contrae los músculos pélvicos y perineales como si tratara de contener una evacuación durante un periodo de 10 a 20 segundos y se registró la presión anal (mmHg); la maniobra se repitió en tres ocasiones con un intervalo de descanso de 30 segundos. Se calculó y registró la media de las tres mediciones.
- c) Presión anal al pujar. Se le pidió al paciente que hiciera esfuerzo como si estuviera defecando, durante un periodo de 10 a 15 segundos; la maniobra se repitió en tres ocasiones. Se calculó y registró la media de las tres maniobras.
- d) Reflejo inhibitorio anorrectal. El catéter se introdujo 2-3 cm hasta llegar a la zona de mayor presión en reposo. El balón rectal se insufló con volúmenes de 10 a 50 mL con extracción de aire cada cinco segundos. Se observó la relajación del esfínter anal interno, medida en mmHg y registrada.
- e) Sensación de defecación. El balón rectal se insufló con 10 mL de aire y se pidió al paciente que refiriera la sensación rectal del mismo. El volumen de aire se incrementó 20 mL cada 20 segundos hasta llegar a la primera sensación de defecación, la sensación constante y la urgencia de defecar. Se registró el volumen requerido para estas tres condiciones.

Análisis de datos manométricos. Después del examen con el software de Medtronic, se revisaron manualmente los parámetros manométricos identificando las presiones de reposo, anal, rectal y durante las maniobras de pujar y apretar y se llenó una tabla de Excel (*Figura 2*).

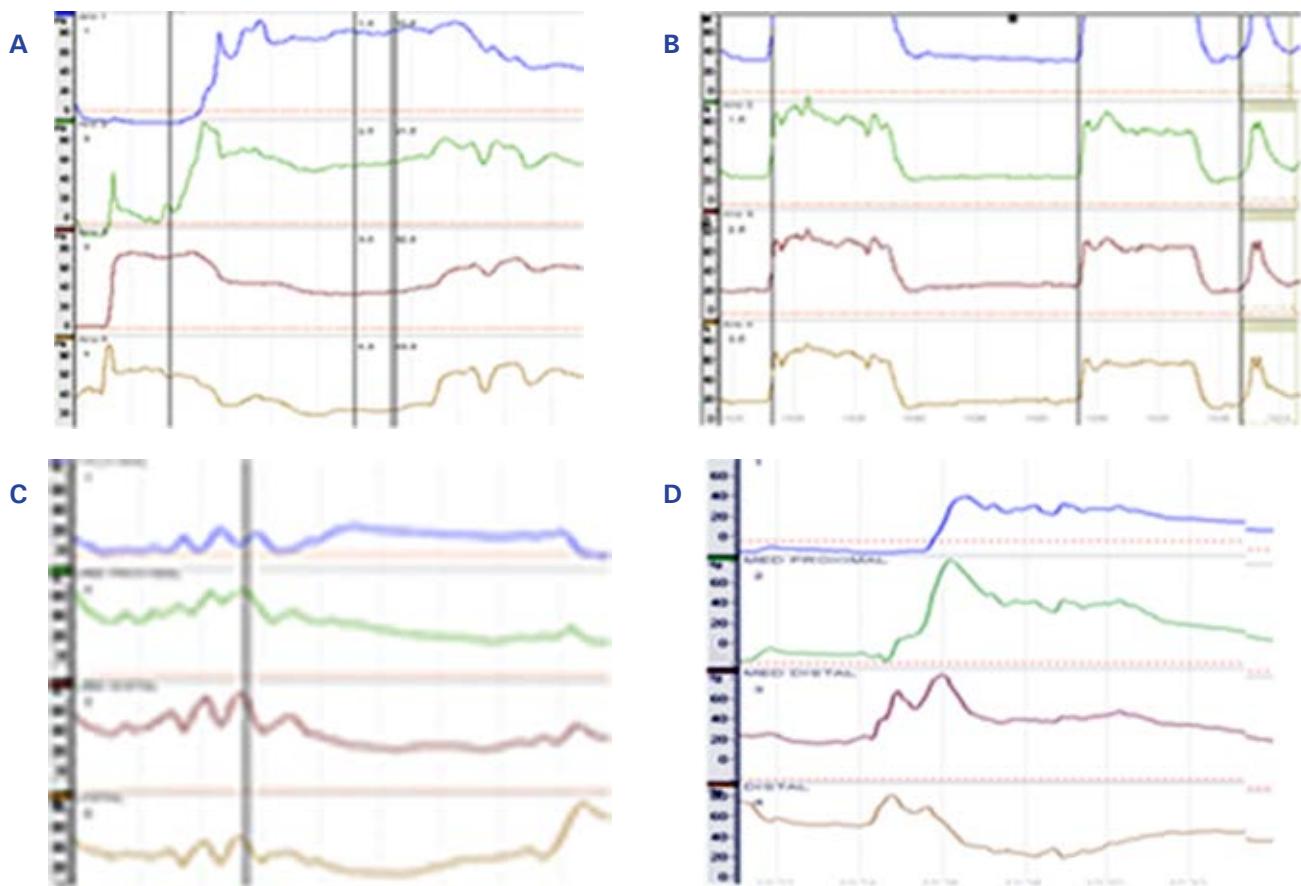
Tratamientos

Grupo BoT-A. Con el paciente en decúbito lateral izquierdo, se diluyeron 80 U de BoT-A (Xeomeen®, vial de 100 U) en 0.5 cm³ de cloruro de sodio a 0.9% para evitar la disseminación a los músculos cercanos, después se inyectaron en el músculo puborrectal con una jeringa de insulina de 13 mm de longitud y 27 G. La BoT-A se dividió en dos dosis de 40 U que se inyectaron en la región anal izquierda y derecha (cinco y siete horas reloj), en posición de decúbito lateral izquierdo. La aguja se dirige al músculo puborrectal que está enganchando entre el pulgar y el índice izquierdos para evitar deslizamiento o movimientos durante la punción, que se realiza con la mano derecha.

Grupo de biorretroalimentación. La intervención consistió en ocho sesiones semanales realizadas durante dos meses. El paciente fue instruido sobre el procedimiento con énfasis en la coordinación de las instrucciones auditivas y visuales, con el fin de contraer y relajar los músculos del recto y el perineo simultáneamente a la observación de los gráficos de motilidad del monitor. El paciente estaba en decúbito lateral izquierdo y cada sesión consistió en cinco intentos de defecación, apretando el recto durante intervalos de 30 segundos.

En la primera sesión se enseñó al paciente a relacionar los cambios en las líneas del monitor con los movimientos voluntarios del canal anal (líneas ascendentes cuando los músculos se contraen y descendentes cuando los músculos se relajan). Se instruyó al paciente para que distinguiera la presión abdominal de la presión del canal anal, identificando los datos en la pantalla en el dispositivo de manometría anorrectal hasta identificar la presión rectal y anal en la pantalla. Posteriormente, con volúmenes fijos de 50 mL en el balón rectal o el volumen necesario para detectar en forma continua el deseo de defecar, se indujeron maniobras de expulsión del balón y se reforzaron con maniobras de apoyo verbal que mejor mostraron el efecto deseado, que es la relajación del canal anal durante el aumento de la presión rectal. En algunos pacientes, la etapa de aprendizaje pasó por dos fases. En la primera aprendieron a realizar la maniobra sin adquirir simultáneamente la expulsión del globo; en la segunda, aprendieron a hacerlo con relajación. La BFB se consideró satisfactoria cuando la expulsión y relajación del balón se produjo sin ayuda médica.

El seguimiento inicial se realizó una vez a la semana durante cuatro semanas para ambos grupos de estudio. El segundo mes, los pacientes fueron atendidos cada dos semanas; después de esto, las visitas fueron mensuales durante dos ocasiones más hasta el punto final del estudio de 16 semanas. En cada visita, los datos clínicos relacionados con el patrón de defecación con manometría anorrectal se registraron en una hoja de Excel. Se realizó una segunda



Cuatro patrones manométricos en pacientes con estreñimiento crónico y defecación disinérgica. **A)** Deserción normal con fuerza propulsora y relajación adecuada. **B)** Contracción del paradojal. **C)** Fuerza propulsora anormal con relajación incompleta. **D)** Fuerza propulsora con relajación incompleta.

Caracterizado por Manometría Anorrectal con sistema de Aire.

Laboratorio de motilidad. Dra. Y. Cortés, ISSSTE.

Figura 2: Patrones manométricos caracterizados por manometría anorrectal.

manometría anorrectal y prueba de expulsión con balón a las 16 semanas del inicio.

Procedimientos específicos y diseño. Evaluación basal. En 35 pacientes con DD, 31 mujeres y cuatro hombres; edad media, 18 a 90 años; 17 pacientes en el grupo BoT-A y 18 en el grupo BFB. Se midió la función anorrectal mediante: perfil de presión con manometría anorrectal Sierra, catéter de aire, cuatro sensores y balón lleno a 50 cm³ de aire en posición decúbito lateral izquierdo. Con el catéter intrarrectal y el balón en la punta del catéter, se midió: presión basal, contracción máxima, pujar, reflejo de tos, reflejo inhibitorio recto-anal (RAIR, por sus siglas en inglés) y tiempo de expulsión del balón (BET, por sus siglas en inglés). Todas las medidas se repitieron tres veces separadas por intervalos de 10 segundos o cuando la actividad anal desapareció.

Aspectos éticos. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital «Dr. Valentín Gómez Farías» número CIIBH: ET/002/2011. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Análisis estadístico. A pesar del tamaño de la muestra, la mayoría de las variables tuvieron una distribución normal por lo que se manejaron con estadística paramétrica: media, desviación estándar (DE) y prueba t de Student para muestras relacionadas e independientes. Cuando fue necesario, los datos se presentaron como medianas o rango intercuartílico (RIC) y las pruebas estadísticas fueron Wilcoxon y Mann-Whitney U. El análisis se realizó en SPSS versión 17 y Epi-Info 3.5.4. Las diferencias estadísticas entre los grupos se evaluaron mediante las pruebas χ^2 y t de Student. La significación se definió como $p < 0.05$. Se calculó estadística descriptiva (media y DE), prueba t

de Student y se utilizó χ^2 para comparar las diferencias estadísticas entre los grupos. La significancia se definió como $p < 0.05$.

Tamaño de la muestra. Se realizó a partir de los datos obtenidos de BET de un estudio clínico²⁰ en pacientes con estreñimiento crónico y severo que fueron comparados en el uso de BoT-A vs BFB. Se utilizó la fórmula para la comparación de medias: $n = 2 (Z\alpha + Z\beta)^2 * S^2 d^2$. Los valores utilizados para el cálculo fueron:

- Z de α (dos colas): 1.96
- $Z \beta$ (potencia de 20%): 0.842
- SD: 45
- Diferencia mínima que se pretende encontrar entre grupos: 7
- Tamaño de la muestra: siete casos por grupo

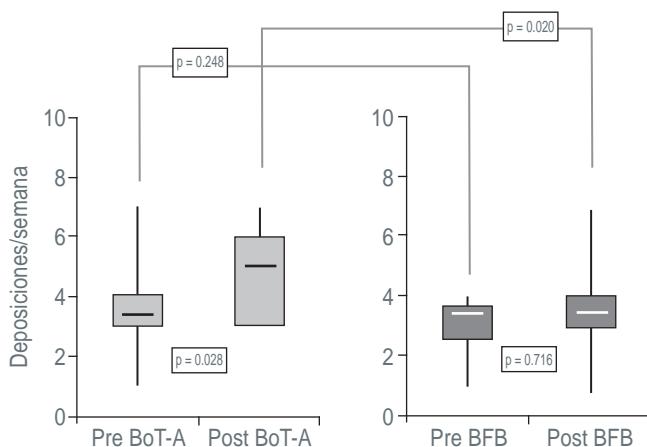


Figura 3: Frecuencia de las deposiciones por semana.
BoT-A = toxina botulínica tipo A. BFB = biofeedback.

RESULTADOS

Demografía. Un total de 35 pacientes adultos con estreñimiento crónico refractario estudiados en una clínica de motilidad de referencia desde enero de 2016 hasta diciembre de 2018 fueron diagnosticados con patrón disinérgico: 20 (57.14%) casos tipo I, dos (5.71%) tipo II, nueve (25.71%) tipo III y cuatro (11.42%) tipo IV; 31 (88.6%) mujeres y cuatro (11.4%) hombres. La edad media fue 48.4 años (rango 34-58). Mediana de edad fue 49 años para las mujeres (rango 34-56) y 65 años para los hombres (rango 50-77 años), sin diferencia estadística ($p = 0.708$). Dieciocho se sometieron a BoT-A (grupo I) y 17 para BFB (grupo II).

La mediana de tiempo de estreñimiento en el grupo general fue de 13 años (RIC 8-18). La mediana de la frecuencia basal de deposiciones/semana en el grupo global fue de tres (RIC 3-4), y en el grupo BFB también fue de tres (RIC 2-4), sin diferencia estadística entre ellos ($p = 0.335$). La morfología y consistencia de las heces fue de 1-3 según la clasificación de Bristol (Bristol 1: ocho casos, 22.9%; Bristol 2: 17 casos, 48.6%; y Bristol 3: 10 casos, 28.6%). La comparación basal de las características de las heces según la escala de Bristol entre los grupos de estudio no mostró diferencia estadística ($p = 0.386$).

Datos clínicos postratamiento. La frecuencia de deposiciones por semana a los tres meses de la intervención con BoT-A aumentó significativamente ($p = 0.028$). Esta variable se mantuvo estadísticamente sin cambios en el grupo BFB. La comparación entre grupos mostró una mayor frecuencia de deposiciones ($p = 0.020$) en los pacientes tratados con BoT-A (Figura 3).

Características de las heces. Las características de las heces antes y después de la intervención con BoT-A o BFB según el test de Bristol se presentan en la Tabla 1. En el

Tabla 1: Características de las heces según la escala de Bristol en 35 pacientes adultos con estreñimiento refractario.

Escala de Bristol	Toxina botulínica «A»		Biofeedback	
	Basal n (%)	16 semanas n (%)	Basal n (%)	16 semanas n (%)
1 Separado con grumos duros	4 (23.5)	1 (5.9)	4 (22.2)	2 (11.1)
2 Grumoso y parecido a una salchicha	10 (58.8)	5 (29.4)	7 (38.9)	9 (50.0)
3 Una salchicha con grietas en la superficie	3 (17.6)	11 (64.7)	7 (38.9)	7 (38.9)
4 Como una salchicha o serpiente lisa y suave	0	0	0	0
5 Manchas blandas con bordes claros	0	0	0	0
6 Piezas esponjosas con bordes irregulares	0	0	0	0
7 Acuoso, sin trozos sólidos, completamente líquido	0	0	0	0

Los datos se presentan como frecuencias y porcentajes antes y después de la intervención con toxina botulínica tipo A ($N = 17$) y con biofeedback ($N = 18$). La comparación intragrupo se realizó con la prueba de χ^2 y la comparación intergrupal con la prueba de Kruskal-Wallis.

Tabla 2: Test de expulsión basal y postintervención con balón realizado en 35 pacientes adultos con estreñimiento intestinal refractario.

Variables de intervención	Prueba	Prueba		p
		Positiva n (%)	Negativa n (%)	
Pre-intervención de BoT-A	Positiva	7 (46.7)	8 (53.3)	0.005
Post-intervención BoT-A	Negativa	14 (93.3)	1 (6.7)	
Pre-intervención BFB	Positiva	6 (35.3)	11 (64.7)	0.169
Post-intervención BFB	Negativa	10 (58.8)	7 (41.2)	

Quince fueron tratados con inyección de toxina botulínica tipo A (BoT-A) en el puborrectal y 17 tratados con *biofeedback* (BFB). La prueba del balón se consideró positiva cuando el tiempo de expulsión se produjo entre uno y tres minutos. Los resultados se expresan como frecuencias y porcentajes.

Estadística: χ^2 .

grupo BoT-A se observó una mayor frecuencia significativa de deposiciones Bristol 2 y 3 después de la intervención. En el grupo BFB, dos casos pasaron de Bristol 1 a Bristol 2, pero esto no fue significativo. La comparación a los cuatro meses de la terapia fue mayor en el grupo tratado con BoT-A con diferencia estadística. En el grupo con intervención BFB no hubo diferencia a los tres meses (*Tabla 1*). Estadística χ^2 , $p = 0.223$.

Prueba de expulsión con balón. En la *Tabla 2* se presentan los resultados de las frecuencias de las pruebas de expulsión con balón positivas y negativas basales y postintervención. La comparación basal de la prueba del balón entre los grupos no fue significativa ($p = 0.513$), pero la proporción de casos con prueba positiva fue mayor en el grupo BoT-A ($p = 0.024$).

Los resultados del tiempo basal y de expulsión del balón postintervención se presentan en la *Figura 4*. En el grupo BoT-A, el tiempo de expulsión basal fue de 112.5 segundos (76.6 DE) y a los cuatro meses de la inyección de toxina botulínica fue de 30.4 segundos (39.5 DE); la diferencia de medias fue de 82.1 ($p = 0.003$). En el grupo BFB el tiempo de expulsión basal fue de 132.9 segundos (67.5 DE) y el tiempo de expulsión postintervención fue de 98.8 segundos (68.7 DE), sin diferencia estadística ($p = 0.114$).

El tiempo de expulsión basal entre los grupos de estudio registró diferencia estadística ($p = 0.430$), pero la evaluación a los cuatro meses de la intervención mostró un menor tiempo de expulsión en el grupo BoT-A ($p = 0.003$).

Los resultados del tiempo basal y de expulsión del balón postintervención se presentan en la *Figura 4*. En el grupo BoT-A el tiempo de expulsión basal fue de 112.5 segundos (76.6 DE) y a los tres meses de la inyección de toxina botulínica fue de 30.4 segundos (39.5 DE); la diferencia de medias fue de 82.1 ($p = 0.003$). En el grupo BFB el tiempo de expulsión basal fue de 132.9 segundos (67.5 DE) y el

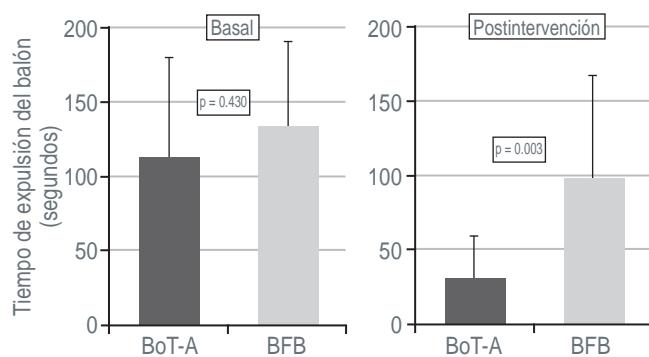


Figura 4: Resultados del tiempo de expulsión del globo (en segundos) antes y después de la intervención.
BoT-A = toxina botulínica tipo A. BFB = *biofeedback*.

tiempo de expulsión postintervención fue de 98.8 segundos (68.7 DE), sin diferencia estadística ($p = 0.114$). El tiempo de expulsión basal entre los grupos de estudio mostró diferencia estadística ($p = 0.430$), pero la evaluación a los cuatro meses de la intervención mostró un menor tiempo de expulsión en el grupo BoT-A ($p = 0.003$).

Manometría anorrectal

Grupo I (BoT-A): la comparación entre las mediciones basales y postintervención mostró una disminución significativa de la presión en reposo y del volumen del balón rectal (cm^3) necesario para registrar la primera sensación, la sensación constante y la sensación de urgencia para defecar. El índice de defecación aumentó con significación estadística. Otros valores como la presión intrarectal media, apretar, la presión residual y los valores de aumento de presión, contracción voluntaria, así como fuerza y duración de la contracción también disminuyeron, pero sin significancia estadística (*Tabla 3*).

Grupo II (biofeedback): se observó una disminución significativa de la presión en reposo y del volumen de balón rectal requerido para obtener la primera sensación, la sensación constante y la sensación de urgencia para defecar. En otras variables como el índice de defecación, mejoró, pero sin diferencia estadística promedio de presión intrarrectal, apretar, presión residual, contracción voluntaria, fuerza de contracción y duración. Se observaron valores de volumen de presión residual más bajos en la medición posterior a la intervención, pero sin diferencia estadística.

Grupo I vs II: la comparación de los resultados de la manometría anorrectal de ambos grupos de estudio en la medición basal y a las 16 semanas después de la intervención (datos presentados en las *Tablas 3 y 4*) no mostró diferencia estadística.

DISCUSIÓN

Este estudio fue el primer ensayo aleatorizado en el Hospital Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco,

Tabla 3: Comparación intragrupo de variables manometrías anorrectales en 17 pacientes con estreñimiento refractario tratados con inyección de toxina botulínica A en el músculo puborrectal.

Manometría anorrectal	Basal*	Después de la intervención*	p
Longitud anal (cm)	4.34 ± 1.1	4.31 ± 1.1	1.0
Presión en reposo (mmHg)	47.5 ± 16.8	43.5 ± 9.5	0.026
Presión intrarrectal promedio (mmHg)	54.1 ± 15.3	49.4 ± 16.7	0.211
Presión residual de apretar (mmHg)	31.8 ± 8.9	26.7 ± 10.9	0.862
Índice de defecación	1.6 ± 0.8	2.0 ± 0.8	0.028
Primera sensación (cm ³)	92.6 ± 48	88 ± 39.3	0.003
Sensación constante (cm ³)	134.4 ± 75.7	120.1 ± 47.1	< 0.001
Sensación de urgencia de la defecación (cm ³)	188.7 ± 96.9	167.4 ± 65.6	0.001
Aumento de la presión (mmHg)	79.3 ± 52.2	56.7 ± 21.7	0.146
Contracción voluntaria (mmHg)	107.8 ± 54.2	86.9 ± 32.0	0.180
Fuerza de contracción (mmHg)	55 ± 40.2	37.9 ± 15.8	0.948
Duración de la contracción (seg)	9.8 ± 3.3	7.9 ± 3.5	0.499

* Los resultados se presentan como media ± desviación estándar.

Estadística: t de Student para muestras relacionadas.

Tabla 4: Comparación intragrupo de variables manometría anorrectales realizadas en 18 pacientes con estreñimiento refractario antes y después del tratamiento con Biofeedback.

Manometría anorrectal	Basal*	Después de la intervención*	p
Longitud anal (cm)	4.5 ± 1.2	4.5 ± 1.2	1.00
Presión en reposo (mmHg)	62.4 ± 15.2	51.1 ± 15.4	0.10
Presión intrarrectal promedio (mmHg)	65.9 ± 24.2	57.4 ± 11.7	0.163
Comprimir la presión anal (mmHg)	36.7 ± 14.7	29.6 ± 16.9	0.215
Índice de defecación	1.9 ± 1.6	2.4 ± 1.6	0.615
Primera sensación (cm ³)	98.1 ± 59.9	88.5 ± 42.7	< 0.001
Sensación constante (cm ³)	149.3 ± 84.1	141.5 ± 73.3	0.209
Sensación de urgencia de la defecación (cm ³)	171.5 ± 104.1	172.6 ± 79.3	0.130
Aumento de la presión (mmHg)	172.7 ± 79.6	82.6 ± 66.4	0.117
Contracción voluntaria (mmHg)	123.9 ± 74.6	116.5 ± 48.1	0.388
Fuerza de contracción (mmHg)	44.5 ± 29.2	35.1 ± 20.3	0.286
Duración de la contracción (seg)	9.4 ± 7.3	8.1 ± 3.3	0.657

* Los resultados se presentan como media ± desviación estándar.

Estadística: t de Student para muestras relacionadas.

Méjico, en el manejo de pacientes con una alternativa de tratamiento BoT-A. Hay estudios que demuestran el efecto en pacientes con fistulas anales y obstrucción de salida con mejoría de 29.2-100% y eventos adversos en 0-70%.²⁷ Otros estudios informaron tasas de fracaso con incontinencia anal en 0-33%, y también con calidad de evidencia baja, por lo que se necesitan más estudios para la validez externa e interna.²⁸

El objetivo de tratar a los pacientes con defecación disinérgica es ayudar a restaurar el mecanismo de defecación, el estándar de oro es BFB, pero no es fácil de aplicar en centros sin personal capacitado y trabajo asistencial con los pacientes. El objetivo primario de 16 semanas fue asignado por el investigador debido a que en otros estudios previos la eficacia fue similar debido al efecto bioquímico de la BoT-A.

Los resultados del presente estudio son diferentes en dosis, dilución y método de aplicación. La dilución utilizada sugiere que el efecto es en los puntos de aplicación sin difusión de la toxina botulínica (menos dilución/menor difusión), y con ello se reducen complicaciones como la incontinencia, los dos pacientes que la presentaron recuperaron la función debido a la farmacocinética.

Otras diferencias entre los estudios realizados en ese momento fueron la definición de las variables de intervención para la variable resultado de eficacia a las 12 semanas. La técnica digital que permitía fijar el músculo puborrectal con los dedos, es fácil con una baja curva de aprendizaje y sin requerir de otras técnicas guiadas como la ecografía o la electromiografía, que no tenemos, y además nos permite reducir costos.

Las explicaciones alternativas para el efecto mantenido en pacientes con BoT-A son resultado de la medicación, la motivación y la comprensión del mecanismo defecatorio en los pacientes que se informaron durante el tratamiento. Estos hallazgos sugieren que posiblemente la mejoría observada tenga mecanismos de tipo placebo dada la motivación de los pacientes, lo que abre una ventana de oportunidades para el estudio y tratamiento del estreñimiento crónico severo asociado a disineria.

El tratamiento convencional no es fácil en nuestro plantel clínico debido a la falta de personal especializado, a la alta carga de trabajo asistencial en los hospitales públicos, por lo que requerimos métodos que consuman menos tiempo. La terapia de inyección con BoT-A para nosotros es más accesible debido a que el músculo se relaja gracias al mecanismo de acción de la neurotoxina al inhibir la liberación de acetilcolina en la sinapsis presináptica que tiene el efecto de reducir la contracción muscular en la región. Ello nos permite brindar atención a un mayor número de pacientes con defecación disinérgica. Este estudio llevado a cabo

con BoT-A ha mostrado mejoría clínica y ha demostrado ser reproducible.

Las fortalezas del estudio consistieron en la obtención de un método que agiliza la atención al paciente, el interés en el uso de neurotoxinas que ya ha sido probado con eventos adversos menores. Las limitaciones consistieron principalmente en incluir varios grupos etarios dada la prevalencia del problema, y que tanto el diagnóstico como el tratamiento fueron realizados por el médico tratante dadas las características de la atención médica y la necesidad de realizar estudios de mayor escala en nuestro país. Finalmente, el método que permitió caracterizar el patrón disinérgico utilizado (sistema de aire) fue efectivo y la expulsión con balón, al ser el método de evaluación de la defecación simulada, justifica el estudio en pacientes con defecación disinérgica.

REFERENCIAS

- Preston DM, Lennard-Jones JE. Estreñimiento crónico severo de mujeres jóvenes: estreñimiento idiopático de tránsito lento. *Tripa*. 1986; 27: 41-48.
- Bharucha. WA, Enck P, Rao SS. Trastornos anorrectales funcionales. Drossman DA, Editor. Roma III, Los trastornos gastrointestinales funcionales. México: Pharmaconsult SA de CV; 2008, 639-685.
- Nellesen D, Yee K; Chawla, A, Edelman B, Lewis, Carson R. Revisión sistemática de la carga económica y humanística de la enfermedad en el síndrome del intestino irritable y el estreñimiento crónico. *Revista de Farmacia de Atención Administrada*. 2013; 19: 55-764.
- Rao SS. Terapia de biorretroalimentación para el estreñimiento en adultos. *Mejor Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25 (1): 159-166.
- Reiner CS, Tutuian R, Solopova AE, Pohl D, Marincek B, Weishaupt D. Defecografía por RM en pacientes con defecación disinérgica: espectro de hallazgos imagenológicos y valor diagnóstico. *Hno J Radiol*. 2011; 84: 136-144.
- Chan AO, Hui WM, Lam KF et al. Agregación familiar en sujetos estreñidos en un centro terciario de referencia. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 149-152.
- Ostwani W, Dolan J, Elitsur Y. Agrupamiento familiar del estreñimiento habitual: un estudio prospectivo en niños de Virginia Occidental. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50:287-289.
- García-Estrada, A Larrosa-Haro A, Huesca-Jiménez C, Macías-Rosales R, Velasco-Ruiz L et al. Agregación familiar para estreñimiento en familias de niños con estreñimiento crónico funcional. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010; 75 (Supl. 2): 316.
- Buonavolonta R, Coccoccillo P, Turco R, Boccia G, Greco L, Staiano A. Agregación familiar en niños afectados por trastornos gastrointestinales funcionales. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50: 500-505.

10. Ratuapli S, Bharucha A, Harvey DR, Zinsmeister A. Comparación de la prueba de expulsión rectal con balón en posición sentada y lateral izquierda. *Neurogastroenterol Motil.* 2013; 25 (12): 1-14.
11. Grossi U, Carrington EV, Bharucha AE, Horrocks EJ, Scott SM, Knowles CH. Diagnostic accuracy study of anorectal manometry for diagnosis of dyssynergic defecation. *Gut.* 2016;65:447-55.
12. Declaración de la Posición Médica de la Asociación Americana de Gastroenterología sobre el Estreñimiento. *Gastroenterología* 2013;144:211-217.
13. Rao SC, Barhucha A, Chiarioni G, Felt R, Knowles C, Malcolm A, Wald A. Trastornos anorrectales. *Gastroenterología.* 2016; 150: 1430-1442.
14. Grundy D, Al-Chaer E, Quasim A, Collins S, Meiyun Ke Taché Y, Wood D. Fundamentos de neurogastroenterología: fundamentos básicos de neurogastroenterología: ciencia básica. *Gastroenterología.* 2006; 130: 1391-1411.
15. Rao E, Benninga MA, Bharucha AE, Chiarioni G, Di Lorenzo C, Whitehead WE. Documento de posición de ANM-ESN y directrices de consenso sobre la terapia biofeedback para los trastornos anorrectales. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; (27): 594-560.
16. Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA. Manejo del estreñimiento funcional en niños y adultos. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17 (1): 21-39. doi: 10.1038/s41575-019-0222-y.
17. Rao SS, Paulson J, Mata M, Zimmerman B. Ensayo clínico: efectos de la toxina botulínica en el síndrome de Levatorani: un estudio doble ciego controlado con placebo. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 985-991.
18. Hallan A, Melling B, Womack A, Williams A, Waldron A, Morrison C. Tratamiento del anismo en el estreñimiento intratable con toxina botulínica A. *The Lancet.* 1988; 332: 714-717.
19. Zhang Y, Wang ZN, He L, Gao G, Zhai Q, Yin ZT, Zeng XD. Inyección de toxina botulínica tipo A para tratar a pacientes con anismo intratable que no responden al entrenamiento simple de biorretroalimentación. *Mundo J Gastroenterol.* 2014; 20 (35): 12602-12607.
20. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Albanese A. Toxina botulínica en el tratamiento del estreñimiento por obstrucción de salida causado por el síndrome puborrectal. *Dis Colon Recto.* 2000; (43):376-380.
21. Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A. Comparación de la toxina botulínica y la solución salina para el tratamiento de la fisura anal crónica. *N Engl J Med.* 1998; 338: 217-220.
22. Joo JS, Agachan F, Wolff B, Nogueras JJ, Wexner SD. Experiencia inicial en América del Norte con toxina botulínica tipo A para el tratamiento del anismo. *Dis Colon Recto.* 1996; 39: 1107-1111.
23. Maria G, Cadeddu F, Brandara F, Marniga G, BrisindaG. Experiencia con toxina botulínica tipo A para el tratamiento del estreñimiento de salida. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2570-2575.
24. Ron Y, Avni Y, Lukovetski A et al. Toxina botulínica tipo A en el tratamiento de pacientes con anismo. *Dis ColonRectum.* 2001; 44: 1821-1826.
25. Whitehead WE, Bharucha AE. Diagnosis and treatment of pelvic floor disorders: what's new and what to do. *Gastroenterology.* 2010; 138 (4): 1231-1235.
26. Sameh H, Hossam AI, Hosam G et al. Eficacia y seguridad de la toxina botulínica en el tratamiento del anismo: una revisión sistemática. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016; 7 (3): 453-462.
27. Chaichanavichkij P, Vollebregt PF, Scott SM, Knowles CH. Toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la defecación disinérgica en adultos: una revisión sistemática. *Colorrectal Dis.* 2020; 22 (12): 1832-1841.
28. Mohajir WA, Khurana S, Singh K, Chong RW, Bhutani MS. Uso de la toxina botulínica A en el tracto gastrointestinal: una reevaluación después de tres décadas. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2023; 19 (4): 198-212.

Conflicto de intereses: los autores no recibieron apoyo financiero para la autoría y/o publicación de este artículo. El Hospital Gómez Farías, ISSSTE proporcionó el fármaco del estudio. No todos los investigadores tienen intereses contrapuestos. Los investigadores tuvieron pleno acceso a los datos y la responsabilidad final de la decisión de enviar el manuscrito para su publicación, el apoyo estadístico central y el análisis de los datos.