Fisiopatología del estreñimiento

Peter J. Milla

Servicio de Gastroenterología y Autoinmunidad, Instituto UCL de Salud Infantil, Londres, Reino Unido

Palabras clave

Estreñimiento, fisiopatología · Tránsito colónico · Mecanismos patógenos, estreñimiento

Resumen

El estreñimiento es un trastorno extremadamente frecuente en la infancia, responsable de hasta el 25% de todas las consultas gastroenterológicas pediátricas y el 3% de todas las consultas pediátricas ambulatorias. En el 90% de los casos el origen del trastorno es funcional y sólo en un 10% existe un problema orgánico subyacente. Entre las causas orgánicas corrientes del estreñimiento infantil destacan las siguientes: malformaciones congénitas del intestino; patología neurológica, especialmente parálisis cerebral; trastornos de la médula espinal e hipotonía; trastornos endocrinos y metabólicos (hipotiroidismo, fibrosis quística, hipercalcemia, diabetes mellitus, acidosis renal) y el uso de fármacos astringentes, como algunos antiácidos, sucralfato, hierro, medicamentos que contienen codeína, imipramina, fenitoína, etc. El más frecuente de los trastornos congénitos es la enfermedad de Hirschsprung, que presenta una incidencia de 1 caso de cada 4.500 nacimientos vivos en comparación con 1 caso de cada 7.000 nacimientos vivos con malformaciones anorrectales y 1 caso de cada 40.000 con otros trastornos neuromusculares entéricos. Menos del 5% de los niños que acuden por primera vez con estreñimiento presenta una enfermedad orgánica demostrable.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

El estreñimiento es un trastorno extremadamente frecuente en la infancia y es responsable de hasta el 25% de todas las consultas gastroenterológicas pediátricas y el 3% de todas las consultas pediátricas ambulatorias. En el 90% de los casos el origen del trastorno es funcional y sólo en un 10% existe un problema orgánico subyacente. Entre las causas orgánicas corrientes del estreñimiento infantil destacan las siguientes: malformaciones congénitas del intestino; patología neurológica, especialmente parálisis cerebral; trastornos de la médula espinal e hipotonía; trastornos endocrinos y metabólicos (hipotiroidismo, fibrosis quística, hipercalcemia, diabetes mellitus, acidosis renal) y el uso de fármacos astringentes, como algunos antiácidos, sucralfato, hierro, medicamentos que contienen codeína, imipramina, fenitoína, etc. El más frecuente de los trastornos congénitos es la enfermedad de Hirschsprung que presenta una incidencia de 1 caso de cada 4.500 nacimientos vivos en comparación con 1 caso de cada 7.000 nacimientos vivos con malformaciones anorrectales y 1 caso de cada 40.000 con otros trastornos neuromusculares entéricos. Menos del 5% de los niños que acuden por primera vez con estreñimiento presenta una enfermedad orgánica demostrable [1].

Después del periodo neonatal, la causa más frecuente del estreñimiento es el funcional, que también ha recibido el nombre de estreñimiento idiopático, megacolon idiopático o retención fecal funcional. El 40% de los niños con estreñimiento funcional presenta síntomas durante el

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel
0252–8185/07/0652–0055\$23.50/0

Accesible online en:
www.karger.com/ans

Peter J. Milla, MD
Gastroenterology Unit, Institute of Child Health
30 Guildford Street
London WC1N 1EH (UK)
Tel. +44 207 9052 632, Fax +44 207 4391 791, E-Mail pjmilla@onetel.net

primer año de vida. Suele empezar en el momento del adiestramiento del uso del retrete o al iniciar la vida escolar, es más frecuente en los niños que en las niñas [2]. El estreñimiento funcional infantil difiere significativamente del estreñimiento del adulto. La incontinencia fecal es más frecuente en el estreñimiento infantil que en el del adulto y se asocia a un comportamiento retentivo en los niños y a tensión en los adultos. El tratamiento es más satisfactorio en los niños que en los adultos.

En esta revisión comentaremos los mecanismos normales del tránsito colónico y la defecación, seguido de los conocidos mecanismos patógenos cuyo resultado es el estreñimiento.

Tránsito colónico normal y motilidad colónica

Tránsito colónico

El tránsito del contenido luminal a través del intestino dura unas 36 a 48 horas en personas sanas. El tiempo varía en los diferentes segmentos digestivos, siendo de segundos a minutos en el esófago, 30 min a 2 h en el estómago y 1 a 4 h en el intestino delgado; el tiempo restante corresponde al tránsito a través del colon. Por lo tanto, el tránsito por todo el intestino proporciona una indicación correcta del tiempo de tránsito colónico. El colon es un órgano del tracto gastrointestinal responsable de la recuperación de agua, calorías y electrolitos desde el contenido intestinal, seguido de la excreción de la digesta agotada. En consecuencia, es beneficioso que el tiempo durante el cual el contenido luminal transita por el colon sea prolongado. Varios factores influyen sobre la motilidad colónica, el tiempo de tránsito y la frecuencia de las defecaciones. La ingesta elevada de fibra, la personalidad extrovertida y el género masculino se correlacionan con un tiempo de tránsito más rápido y una mayor frecuencia de deposiciones [3, 4].

Se ha utilizado un cierto número de métodos diferentes para medir el tránsito colónico, entre los que destacan el centellobarrido de las deposiciones o del abdomen y el tiempo que invierte un marcador no absorbido para transitar por todo el intestino. Estos últimos métodos, basados en píldoras radiopacas o un colorante como el rojo carmesí que puede observarse fácilmente en las deposiciones, son los más profusamente utilizados en la práctica clínica. El rojo carmesí mide el tiempo que invierte la fase líquida en transitar por el intestino y las píldoras radiopacas miden la fase sólida. El método descrito por Metcalf y cols. [5] es uno de los más útiles y detecta fácilmente la obstrucción de la salida rectal, bien sea debida a

una retención funcional o a una enfermedad que afecta a la función del esfínter anal a partir de un estreñimiento por tránsito lento o una inercia colónica. En pocas palabras, en este método se administran por vía oral píldoras de tres formas diferentes en tres días consecutivos, una forma diferente cada día, y el cuarto día se realiza una radiografía abdominal simple. Seguidamente, se determina la posición de las diferentes formas en el colon. En personas sanas, todas las píldoras del primer día tienen que haber sido expulsadas. Utilizando este tipo de método y un medio analítico modificado, puede determinarse el tiempo invertido por la digesta en transitar por todo el colon en niños normales. Existe un amplio margen de $30,7 \pm 17,5$ h, que es similar en niños mayores y en adultos. Utilizando píldoras radiopacas y un método de análisis segmentario se ha estimado que el tiempo transcurrido en el colon derecho, el colon izquierdo y el recto sigmoide es de $8,9 \pm 6,4$ h, $8,7 \pm 8,7$ h y $13,0 \pm 9,9$ h, respectivamente. En la obstrucción de la salida rectal, todas las píldoras se encontrarán en el recto y en el estreñimiento por tránsito lento, las píldoras se distribuirán en torno al colon, tal como se ilustra en la figura 1.

El contenido luminal intestinal es impulsado a lo largo del colon por su actividad motora o motilidad. Durante la mayor parte del tiempo la actividad motora colónica se caracteriza por el estado de reposo o la amplitud baja de las contracciones segmentarias, que no están coordinadas entre los diferentes segmentos del colon [6]. Estas contracciones segmentarias mezclan el contenido colónico, poniéndolo en contacto con la mucosa para facilitar la absorción de agua y nutrientes epiteliales como acetato y butirato. Las contracciones segmentarias son responsables del movimiento del contenido colónico en direcciones tanto anterógrada como retrógrada, facilitando de este modo la exposición máxima del contenido a la mucosa.

Varias veces al día se genera una onda peristáltica de alta presión que recorre una longitud considerable del colon impulsando el contenido colónico por delante de la misma. Las contracciones peristálticas de gran amplitud (CPGA) fueron observadas por vez primera por Cannon hace más de 100 años en estudios radiológicos del colon en animales y humanos [7]. Las ondas peristálticas pueden generarse en lugares variables del intestino grueso, desde el ciego hasta el colon distal. Constituyen el fenómeno motor principal, responsable del transporte del contenido colónico. En un estudio realizado en 14 voluntarios sanos se monitorizó la actividad motora colónica en el colon transversal, el colon descendente y el colon sigmoide. Las CPGA se identificaron fácilmente por su

Fig. 1. Radiografía abdominal simple de estudios del tránsito de píldoras radiopacas. **a** Retención rectal mostrando la acumulación de píldoras en el recto. **b** Estreñimiento por tránsito lento con las píldoras distribuidas a lo largo de todo el colon.

amplitud característicamente elevada <200 mm Hg, su duración >10 s, su propagación a lo largo de por lo menos 30 cm y su falta de solapamiento con otras contracciones [6]. En adultos, las CPGA aparecen 4 a 6 veces al día en un colon que ha sido limpiado con agentes catárticos [8, 9] y más infrecuentemente (no más de dos veces al día) en un colon normal, no preparado [10]. En niños se registra una reducción relacionada con la edad de la frecuencia de las CPGA [11]. Después de una comida se ha observado que la amplitud y la frecuencia de las contracciones segmentarias se incrementan conjuntamente con un aumento de la actividad de las CPGA.

Además de los fenómenos contráctiles discontinuos, el colon presenta una variación en el tono muscular que también aumenta después de una comida y disminuye durante el sueño [12]. El recto también parece presentar un patrón bien diferenciado de contracciones, descritas previamente como ‘complejos motores rectales’ [13, 14], que también aumentan después de una comida.

Defecación normal

Tal vez sorprendentemente, la pauta de fenómenos motores que aparece durante la defecación no ha sido bien estudiada. En uno de los estudios en que la defecación se indujo por el bisacodilo introducido en el colon izquierdo, aparecieron ondas peristálticas de gran amplitud y procedencia distal, conjuntamente con una elevación de la presión rectal. El esfínter anal interno se relajó simultáneamente con el inicio de la peristalsis en la parte alta del colon izquierdo y permaneció relajado hasta que la onda de presión alcanzaba el ano y se había evacuado la deposición. Estos datos dan a entender que la pauta motora necesaria para la defecación consiste en peristalsis colónica, contracción rectal y relajación anal temprana. Esta pauta coordinada de actividad motora es similar a los fenómenos que aparecen en el esófago durante la peristalsis inducida por deglución, asociada a una relajación temprana del esfínter esofágico inferior.

Durante la defecación se vacía una cantidad variable del colon en función de dónde se inician las CPGA en el órgano. El colon puede vaciarse tanto como máximo el colon transverso distal a tan poco como mínimo solamente el recto. Cuando la defecación se suprime ocurre el movimiento retrógrado del contenido colónico.

Control de la función motora colónica

El control de la función motora colónica reside en los nervios extrínsecos (neuronas corticales y espinales), los nervios intrínsecos dentro del colon, las células intersticiales de Cajal, que actúan como células marcapasos, y las propiedades de las células musculares lisas propias del colon. La innervación extrínseca actúa como facilitadora o inhibidora de las contracciones colónicas. Aunque la defecación obedece al control cortical, un centro de regulación principal se sitúa en el tejido conectivo [15]. En estudios efectuados en pacientes con patología espinal, se ha dejado entrever que dentro de la médula espinal la vía para el control de la defecación se sitúa en la columna lateral, en estrecha proximidad de las vías importantes para el control de la micción [16]. Los nervios intrínsecos de los plexos mientérico y submucoso coordinan la entrada sensitiva a partir de la luz colónica y la salida motora, y puede considerarse que contienen los 'programas' responsables de las pautas de la actividad contráctil.

Una capa especializada de células marcapasos, las células intersticiales de Cajal, están presentes a lo largo de la superficie submucosa del músculo circular, en las estructuras septales entre los haces musculares del músculo circular y asociadas a las neuronas mientéricas [17]. Estas células son cruciales para la propagación de las ondas lentas, la organización de las contracciones segmentarias y la frecuencia de las CPGA.

Trastorno de la motilidad colónica en el estreñimiento

Estudios de tránsito

Los marcadores radiopacos para medir el tiempo de tránsito en todo el intestino, tal como se ha descrito anteriormente, pueden utilizarse para diferenciar la enfermedad colónica generalizada de la obstrucción de la salida. En el estreñimiento funcional, los marcadores se hallan habitualmente en el recto en el curso de 36 h. En el estreñimiento por tránsito lento o las enfermedades neuromusculares colónicas, los marcadores se dispersan a lo

largo de todo el colon durante varios días, con un tiempo de tránsito superior a 84 h en todo el intestino. En este caso, las biopsias de espesor total o los estudios de manometría colónica pueden diferenciar entre neuropatía y miopatía.

Pautas del trastorno de la motilidad

Motilidad colónica

Los estudios preliminares de la motilidad colónica en pacientes estreñidos a menudo involucraban únicamente al colon distal y eran de corta duración. Demostraban un incremento de la actividad segmentaria.

No obstante, en el estreñimiento idiopático grave, la anomalía más importante de la actividad colónica motora es una reducción de la frecuencia y la duración de los movimientos de la masa fecal. En uno de los estudios se investigaron los movimientos de masa en 14 mujeres con estreñimiento crónico utilizando una sonda manométrica insertada colonoscópicamente [18]. Las pacientes mostraban una media de 2,6 movimientos de masa en 24 h en comparación con una media de 6,1 en los controles. Aunque se observó una ausencia de movimientos de masa durante las 24 horas en cuatro pacientes, no se observó este dato en ninguno de los controles. La duración de los movimientos de masa se redujo en las pacientes desde una media de 14,1 hasta 8,2 s. En consecuencia, en las pacientes, los movimientos de masa progresaban a una distancia menor a lo largo del colon, dado que la velocidad de propagación era la misma en ambos grupos (1 cm/s).

La respuesta colónica a la ingestión de comida también está deteriorada en pacientes con estreñimiento grave. Se estudió la respuesta colónica a una comida estándar en 15 pacientes con estreñimiento de tránsito lento y en 29 voluntarios sanos [9]. Tras la ingestión de una comida, los pacientes presentaron una menor duración de la actividad contráctil y menores contracciones propagadas de gran amplitud en el colon transverso, el colon descendente y el colon sigmoide, en comparación con sujetos sanos.

Aunque los pacientes con estreñimiento idiopático grave muestran una reducción de la frecuencia de las CPGA, parece que el programa neural para la peristalsis y la capacidad colónica para contraerse permanecen intactos. En un estudio de la peristalsis colónica en mujeres con estreñimiento grave, se indujeron CPGA frecuentes utilizando el estimulante bisacodilo [19]. Las CPGA progresaron distalmente para inducir contracción rectal, relajación anal y evacuación efectiva, similar a la que ocurre en sujetos sanos [20].

En el estreñimiento funcional, la motilidad colónica es normal, con presencia de CPGA tras el despertar o la ingestión de una comida, y se registra un incremento del índice de motilidad tras una comida. Se ha descrito una reducción de la frecuencia de las CPGA en adultos con inercia colónica [9] y en niños con neuropatías que afectaban al colon [21]. Se han utilizado estudios prolongados de motilidad colónica acoplada a registros del intestino delgado para pronosticar el éxito de la cirugía en adultos con estreñimiento grave [22, 23]. La manometría colónica puede identificar el segmento de colon con función motora anormal y también proporciona datos sobre la decisión de reconectar o no un colon derivado. El tratamiento de elección en lactantes con síntomas indicativos de pseudoobstrucción colónica consiste en la práctica de una ileostomía de descompresión. Después de que el niño haya crecido y los síntomas hayan mejorado, la decisión de reconectar el colon puede basarse en los resultados de estudios de motilidad del colon derivado y el conocimiento de la actividad de la enfermedad neuromuscular entérica subyacente [24, 25]. La manometría colónica es también útil para aclarar el mecanismo de la incontinencia fecal en niños que han sido sometidos a cirugía por enfermedad de Hirschsprung y presentan ensuciamiento a pesar de una función favorable del esfínter anal. Las CPGA repetitivas que se propagan al neorecto justamente por encima de los esfínteres anales (en lugar de detenerse por encima del suelo pélvico) pueden vencer la resistencia generada por los esfínteres anales interno y externo y ocasionar el tránsito involuntario de heces.

En enfermedades neuromusculares colónicas, en ausencia de dilatación colónica generalizada, los niños cuyas contracciones no aumentan después de una comida y/o no generan CPGA pueden presentar una neuropatía colónica o un trastorno inflamatorio del colon en el que también participa la neuromusculatura. Es más probable que los niños con ausencia completa de contracciones colónicas presenten una miopatía que suele asociarse a un colon dilatado.

Motilidad anorrectal

La manometría anorrectal se ha utilizado extensamente para diagnosticar la enfermedad de Hirschsprung y estudiar el estreñimiento funcional. Aunque en la enfermedad de Hirschsprung la ausencia de reflejo inhibidor rectoanal en el momento de la distensión rectal ha sido considerada diagnóstica, existe un subgrupo considerable de niños con pseudoenfermedad de Hirschsprung, en quienes el reflejo inhibidor rectoanal es anor-

mal o, incluso, está ausente, demostrando que la manometría anorrectal no es específica para la enfermedad de Hirschsprung y que para establecer un diagnóstico sólido la biopsia por succión o la biopsia rectal de espesor total es crucial. Los estudios del estreñimiento funcional son contradictorios y a menudo se duda si las anomalías manométricas representan un trastorno primario o son secundarias a la retención fecal crónica y la retención voluntaria [26].

La ecografía anal y la defecografía se han utilizado sólo en raras ocasiones para la evaluación de la disfunción infantil del tracto gastrointestinal inferior.

Etiología de la motilidad anormal

Es probable que los trastornos de la motilidad colónica y la motilidad anorrectal se basen en mecanismos diferentes en distintos tipos de estreñimiento. Aunque en pacientes con mega-recto, o megacolon, se presentará una contracción muscular defectuosa, en menos del 10% de los niños será debida a enfermedades orgánicas que afectan a la neuromusculatura colónica [1].

Estreñimiento funcional

En la mayoría de los niños, el origen del estreñimiento será funcional. Los lactantes pueden ser incapaces de evacuar deposiciones debido a una ingestión insuficiente de agua o alimento. A medida que el colon retiene agua, las deposiciones llegan a ser duras y difíciles de evacuar y, en consecuencia, la defecación se inhibe. A veces, los bebés amamantados no evacúan durante varios días debido a una notable disminución del residuo no absorbible. En estos casos, la adición de zumos de frutas a la alimentación y un incremento de la ingestión de líquidos es suficiente para ablandar las heces e incrementar la frecuencia de las deposiciones.

Cuando los padres reaccionan exageradamente al esfuerzo del niño para defecar, la ansiedad de los padres, asociada a cada intento, llega a ser perturbadora para el niño. El niño puede responder al impulso para defecar con intentos de retención, contrayendo el esfínter anal y los músculos glúteos para evitar la defecación. El recto se adapta a la masa fecal y el impulso para defecar se desvanece. Con el paso del tiempo, este comportamiento llega a ser una respuesta automática aprendida. La evacuación de una deposición de volumen muy abundante, que dilata dolorosamente el esfínter anal, refuerza la idea de que la defecación debe ser evitada. A medida que la pared rectal se dilata, el esfínter anal se relaja inapropiadamente y puede aparecer 'ensuciamiento' fecal, lo que enoja a los padres y aterra al niño. Un cierto

número de factores adicionales también desempeñan un papel adicional. Los intentos para consumir el adiestramiento del retrete a una edad inadecuadamente temprana (menos de 2,5 años) y la presión excesiva para lograr una defecación diaria perfecta desencadenan una lucha de poder entre los padres y el niño, haciendo que el niño retenga sus heces en el recto. El inicio de la vida escolar es otro periodo en el que pueden comenzar las dificultades con la defecación debido a las ansiedades de separación y a la mala acogida de los lavabos escolares. La distracción ocasionada por el juego con amigos, o el uso de la televisión, puede persuadir a los niños a posponer la defecación repetidamente, induciendo de este modo el estreñimiento [2].

Trastornos nerviosos extrínsecos

La enfermedad neurológica, bien sea central en el cerebro o en la innervación espinal, es tal vez la siguiente causa más frecuente del trastorno de la defecación. El colon parece depender de la innervación extrínseca para mantener su función normal, con respecto a lo cual el colon distal recibe innervación directa de las raíces S2 a S4 [27]. La enfermedad neurológica es subestimada tanto en adultos como en niños. En una revisión de 31 millones de diagnósticos en el momento del alta en adultos de edad avanzada, se encontró que el mayor grupo de enfermedades asociadas al estreñimiento se relacionaban con enfermedades neurológicas y psiquiátricas [28]. Aunque no se dispone de datos similares en niños, los pediatras también se enfrentan frecuentemente con estos problemas. Los niños afectados representan una población muy heterogénea con diferentes mecanismos importantes en distintos grupos de niños. En niños alimentados por sonda, la falta de fibra alimenticia ocasiona heces duras. La ausencia de tono y coordinación de la musculatura esquelética normal resultará en un esfuerzo defecatorio ineficaz. Los fármacos que se administran frecuentemente en niños con enfermedad neurológica, como opiáceos, anticonvulsivos y medicamentos con propiedades anticolinérgicas, causan un deterioro adicional de la motilidad colónica. En un estudio en niños con parálisis cerebral, se demostró el retraso en el tránsito en el colon izquierdo de los niños estreñidos [29]. La motilidad colónica y rectal es modulada por nervios extrínsecos que se componen de fibras nerviosas parasimpáticas y simpáticas. El colon proximal recibe la innervación colinérgica del vago y, el colon distal recibe la entrada colinérgica de los nervios pélvicos sacros (raíces S2 a S4) [27]. Los nervios espláncnicos, con cuerpos neurales en el ganglio mesentérico supe-

rior, proporcionan innervación adrenérgica al colon proximal, y los nervios lumbares, con cuerpos neurales en los ganglios mesentéricos inferiores, proporcionan innervación al colon distal. La lesión de los nervios extrínsecos y, por lo tanto, la pérdida de la entrada inhibidora al intestino, resulta en motilidad colónica y anorrectal anormal. En niños con lesión de la médula espinal o disrafismo, se produce una pérdida de la respuesta gastrocolónica; aunque el reflejo inhibitorio rectoanal suele estar conservado, el esfínter externo es a menudo paralítico y el impulso de defecar puede no estar presente. En consecuencia, los niños con mielomeningocele pueden presentar tanto estreñimiento como incontinencia fecal [30].

Enfermedad neuromuscular intrínseca

Menos del 10% de los niños con estreñimiento presentan una enfermedad congénita o adquirida, que afecta a la neuromusculatura entérica [1]. La más frecuente de las malformaciones congénitas es la enfermedad de Hirschsprung, cuya incidencia es de 1 caso por cada 4.500 nacidos vivos, en comparación con 1 caso de cada 7.000 nacidos vivos con malformaciones anorrectales y 1 caso de cada 40.000 nacidos vivos con otros trastornos neuromusculares entéricos. Escapa al alcance de este artículo revisar las numerosas enfermedades neuromusculares diferentes, por lo que se remite a los lectores interesados a una revisión reciente [31].

Las enfermedades adquiridas tienen un origen casi siempre inflamatorio y pueden presentarse con estreñimiento intratable grave o episodios recurrentes de pseudoobstrucción [32, 33]. A menudo existen mecanismos autoinmunes que responden al tratamiento con fármacos inmunodepresores [32, 34]. En otros, especialmente en los atópicos, el estreñimiento puede ser consecutivo a una alergia alimentaria [35].

También ha llegado a admitirse que alteraciones en el ámbito de la neuromusculatura, bien sea por trastornos inflamatorios o por el entorno hormonal circulante, pueden producir un efecto directo sobre la función colónica. Se han examinado hormonas esteroides en mujeres jóvenes con estreñimiento idiopático grave [36]. Se compararon las hormonas en las fases folicular y luteínica en 23 mujeres sanas y 26 pacientes con estreñimiento idiopático. Las pacientes estreñidas presentaron una reducción uniforme de la concentración de la mayoría de las hormonas esteroides en ambas fases del ciclo; no se registró anomalía alguna en las hormonas hipofisiarias, ni en la globulina que se une a las hormonas sexuales. Aunque no se han emprendido estudios de esta índole en chicas adoles-

centes estreñidas, no hay motivos para creer que los resultados fuesen diferentes.

También se han evaluado hormonas gastrointestinales circulantes en pacientes con estreñimiento por tránsito lento, idiopático y grave [37]. Se evaluó la respuesta hor-

monal a una comida estándar en 12 mujeres con estreñimiento y 12 controles. La somatostatina estaba elevada en las mujeres estreñidas; no se aclaró si se trataba de una anomalía primaria o secundaria.

Bibliografía

- Milla PJ: Endothelins, pseudo-obstruction and Hirschsprung's disease. *Gut* 1999;44: 148-149.
- Hyman PE, Fleisher D: Functional fecal retention. *Pract Gastroenterol* 1992;16:29-37.
- Tucker DM, Sanstead HH, Logan GM, et al: Dietary fibre and personality factors as determinants of stool output. *Gastroenterology* 1981;81:879-883.
- Davies GJ, Crowder M, Reid B, Dickerson JWT: Bowel function measurements of individuals with different eating patterns. *Gut* 1986;27:164-169.
- Metcalfe AM, Phillips SF, Zinmeister AR, et al: Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987;92:40-47.
- Narducci F, Bassotti G, Gaburri M, Morelli A: Twenty four hour manometric recording of colonic motor activity in healthy man. *Gut* 1987;28:969-973.
- Cannon WB: The movements of the intestines studied by means of roentgen rays. *Am J Physiol* 1901;6:251-277.
- Bassotti G, Imbimbo BP, Betti C, et al: Impaired colonic response to eating in patients with slow transit constipation. *Am J Gastroenterol* 1992;87:504-508.
- Bassotti G, Gaburri M: Manometric investigation of high amplitude propagated contractile activity of the human colon. *Am J Physiol* 1988;255:G660-G664.
- Crowell MD, Bassotti G, Cheskin LJ, et al: Method for prolonged ambulatory monitoring of high-amplitude propagated contractions from colon. *Am J Physiol* 1991;261: G263-G268.
- Di Lorenzo CA, Flores F, Hyman PE: Age-related changes in colon motility. *J Pediatr* 1995;127:593-596.
- Steadman CJ, Phillips SF, Camilleri M, et al: Variations of muscle tone in the human colon. *Gastroenterology* 1991;101:373-381.
- Kumar D, Williams NS, Waldron D, Wingate DL: Prolonged manometric recording of anorectal motor activity in ambulant human subjects: evidence of periodic activity. *Gut* 1989;30:1007-1011.
- Orkin BA, Hanson RB, Kelly KA: The rectal motor complex. *J Gastrointest Motil* 1989;1: 5-8.
- Weber J, Denis PL, Mihout B: Effect of brain stem lesion on colonic and anorectal motility. *Dig Dis Sci* 1985;30:419-425.
- Nathan PW, Smith MC: Spinal pathways subserving defaecation and sensation from the lower bowel. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953;16:245-256.
- Sanders KM, Stevens R, Burke E, Ward SM: Slow waves actively propagate at submucosal surface of circular layer in canine colon. *Am J Physiol* 1990;259:G258-G263.
- Bassotti G, Gaburri M, Imbimbo BP, et al: Colonic mass movements in idiopathic chronic constipation. *Gut* 1988;29:1173-1179.
- Kamm MA, van der Sijp JRM, Lennard-Jones JE: Observations on the characteristics of stimulated defaecation in severe idiopathic constipation. *Int J Colorect Dis* 1992;7: 197-201.
- Kamm MA, van der Sijp J, Lennard-Jones JE: Colorectal and anal motility during defaecation. *Lancet* 1992;339:820.
- Di Lorenzo C, Flores FA, Reddy SN, et al: Colonic motility in symptomatic children after surgery for Hirschsprung's disease: abnormalities in 'healthy' colon. *Gastroenterology* 1991;100:A437.
- Bassotti G, Betti C, Felli MA, et al: Extensive investigation of colonic motility with pharmacological testing is useful for selecting surgical options in patients with inertia colica. *Am J Gastroenterol* 1992;87:143-147.
- Redmond JM, Smith GW, Barofsky I, et al: Physiological tests to predict long-term outcome of total abdominal colectomy for intractable constipation. *Am J Gastroenterol* 1995;90:748-753.
- Heneyke S, Smith VV, Spitz L, Milla PJ: Chronic intestinal pseudo-obstruction: treatment and long term follow up of 44 patients. *Arch Dis Child* 1999;81:21-27.
- Ordein JJ, Di Lorenzo C, Flores AE, et al: Diversion colitis in children with severe gastrointestinal motility disorders. *Am J Gastroenterol* 1992;87:88-90.
- Meunier P, Marechal JM, de Beauge MJ: Rectoanal pressures and rectal sensitivity studies in chronic childhood constipation. *Gastroenterology* 1979;77:330-336.
- Varma JS, Binnie N, Smith AN, et al: Differential effects of sacral anterior root stimulation on anal sphincter and colorectal motility in spinally injured man. *Br J Surg* 1986;73: 478-482.
- Johanson JF, Sonnenberg A, Koch TR, et al: Association of constipation with neurologic diseases. *Dig Dis Sci* 1992;37:179-186.
- Staiano AM, Del Giudice E: Colonic transit and anorectal manometry in children with severe brain damage. *Pediatrics* 1994;94: 169-173.
- Wald A: Use of biofeedback in fecal incontinence in patients with meningomyelocele. *Pediatrics* 1981;68:45-49.
- Smith VV, Milla PJ: Developmental disorders; in Spiller R, Grundy SD (eds): *Pathophysiology of the Enteric Nervous System: A Basis for Understanding Functional Diseases*. Oxford, Blackwell, 2004, pp 47-60.
- Smith VV, Gregson N, Foggensteiner L, et al: Acquired intestinal aganglionosis and circulating autoantibodies without neoplasia or other neural involvement. *Gastroenterology* 1997;112:1366-1371.
- Schappi MG, Smith VV, Milla PJ, Lindley KJ: Eosinophilic myenteric ganglionitis is associated with functional intestinal obstruction. *Gut* 2003;52:752-755.
- Ruuska TH, Karikoski R, Smith VV, Milla PJ: Acquired myopathic intestinal pseudo-obstruction may be due to autoimmune enteric leiomyositis. *Gastroenterology* 2002; 122:1133-1139.
- Shah N, Lindley K, Milla P: Cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1999;340:891-892.
- Kamm MA, Farthing MJG, Lennard-Jones JE, et al: Steroid hormone abnormalities in women with severe idiopathic constipation. *Gut* 1991;32:80-84.
- van der Sijp JRM, Kamm MA, Nightingale JM, et al: Abnormal circulating somatostatin and pancreatic glucagon levels in patients with severe idiopathic constipation. *Gastroenterology* 1993;104:A593.