



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



TRABAJO FIN DE GRADO

ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG:

PACIENTES INTERVENIDOS EN EL HCUV EN EL PERIODO 2009-2021

Belén M^a Parra Rodríguez

Dirigido por: Dr. D. Alberto Sánchez Abuín

6^º CURSO. GRADO EN MEDICINA

Curso 2020/2021

Universidad de Valladolid

Índice de contenidos

Resumen	2
Introducción	3
<i>Epidemiología</i>	3
<i>Antecedentes familiares y asociaciones</i>	4
<i>Genética</i>	4
<i>Etiopatogenia</i>	5
<i>Extensión</i>	6
<i>Clínica</i>	7
<i>Diagnóstico</i>	8
<i>Tratamiento</i>	10
<i>Pronóstico</i>	10
Objetivos	12
Material y métodos	12
<i>Diseño del estudio</i>	12
<i>Recogida de datos</i>	13
<i>Metodología del estudio estadístico</i>	14
<i>Implicaciones éticas y legales</i>	15
Resultados	16
<i>Epidemiología</i>	16
<i>Antecedentes familiares y asociaciones</i>	16
<i>Factores genéticos</i>	17
<i>Debut clínico</i>	17
<i>Diagnóstico</i>	18
<i>Tratamiento</i>	19
<i>Complicaciones y función intestinal postquirúrgica</i>	20
Discusión	22
Conclusiones	28
Bibliografía	29

Resumen

Introducción. La enfermedad de Hirschsprung (EH) es una patología congénita, relativamente frecuente, caracterizada por la ausencia de células ganglionares en el plexo mientérico de Auerbach y submucoso de Meissner del recto y otros segmentos del colon en sentido proximal, siendo infrecuente la afectación del intestino delgado. Constituye una de las principales causas de obstrucción intestinal funcional en niños, principalmente en la etapa neonatal.

Dentro de los estudios diagnósticos iniciales se encuentran la radiografía de abdomen y el enema con contraste, siendo la biopsia rectal la prueba que otorga el diagnóstico de confirmación.

Su tratamiento, tras la realización de un minucioso preoperatorio, es fundamentalmente quirúrgico, orientado a reseca la zona aganglionar. El manejo de la enfermedad ha evolucionado enormemente, desarrollándose técnicas que han permitido una disminución de la morbimortalidad y una importante mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos. Estudiar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes intervenidos por enfermedad de Hirschsprung en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 2009-2021, identificar sus complicaciones y su resultado a corto, medio y largo plazo.

Material y métodos. Estudio observacional retrospectivo realizado mediante la revisión de las historias clínicas, tanto en formato físico como electrónico, de todos los pacientes intervenidos por enfermedad de Hirschsprung en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 2009-2021. En todos ellos, el diagnóstico se confirmó por biopsia rectal. Se estudiaron distintas variables, tanto cualitativas como cuantitativas y se comparó la evolución según las diferentes técnicas quirúrgicas.

Resultados. La mayoría de los pacientes presentaron un aganglionismo de segmento corto. El debut clínico más frecuente fue la obstrucción intestinal, seguida del estreñimiento de evolución tórpida y la enterocolitis. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes familiares y una afectación agangliónica extensa. Se apreciaron variaciones entre el tiempo de quirófano y de hospitalización posterior de cada una de las diferentes técnicas quirúrgicas, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas.

La mayor parte de los pacientes presentaron un postoperatorio sin incidencias, consiguiéndose una función intestinal normal en casi el 50% de los casos.

Conclusiones. La mayoría de los pacientes presentan un fenotipo de EH de segmento corto, debutando con clínica de obstrucción intestinal en la etapa neonatal. El principal gen involucrado en la EH es el protooncogén RET, con importante condicionamiento pronóstico por su relación con otros síndromes y enfermedades. Existe una fuerte asociación de casos familiares con un segmento agangliónico largo. El *nursing* constituye un tratamiento médico preoperatorio efectivo hasta la realización de la intervención quirúrgica definitiva, siendo la técnica De la Torre la más utilizada durante el periodo de estudio. Los resultados postoperatorios, tanto a nivel de complicaciones como de función intestinal, son satisfactorios en la amplia mayoría de pacientes.

Palabras clave. Enfermedad de Hirschsprung; megacolon congénito; obstrucción intestinal; enterocolitis; biopsia rectal; descenso endoanal; continencia.

Introducción

La enfermedad de Hirschsprung (EH), también conocida como megacolon congénito, megacolon agangliónico o aganglionosis intestinal congénita, fue descrita por primera vez en 1888 por el pediatra danés Harald Hirschsprung. Se trata de una patología congénita, relativamente frecuente, caracterizada por la ausencia de células ganglionares en el plexo mientérico de Auerbach y submucoso de Meissner del recto y otros segmentos del colon en sentido proximal, siendo infrecuente la afectación del intestino delgado. Esta alteración en el desarrollo del sistema nervioso entérico deriva en una ausencia de movimientos peristálticos, constituyendo una de las principales causas de obstrucción intestinal funcional en niños, principalmente en la etapa neonatal. Actualmente es considerada como uno de los trastornos conocidos como disganglionismos, entre los que se incluyen, asimismo, el hipoganglionismo y la displasia neuronal intestinal. [1,2]

Epidemiología

Su incidencia está estimada, según diversos estudios demográficos, en 1 caso por 5.000 nacidos vivos, siendo variable entre diferentes etnias: 1, 1.5, 2.1 y 2.8 por 10.000 nacidos vivos en población hispánica, caucásica, afroamericana, y asiática, respectivamente. [3,4] La incidencia distribuida con respecto al sexo es variable, dependiendo de la longitud del segmento agangliónico y de la asociación a diversos síndromes, siendo en todos los casos más frecuente en varones.

Existen antecedentes familiares en un 7% de los casos, llegando hasta un 20% en los pacientes con fenotipo de segmento largo. [1]

Antecedentes familiares y asociaciones

La EH se presenta de manera aislada en un 70% de los casos, mostrando la mayoría de ellas fenotipo de segmento corto, mientras que en un 30% aparece asociado a otras anomalías o síndromes congénitos. Dentro de estos últimos, un 12% presenta una cromosomopatía (predominantemente Síndrome de Down), y el 18% restante muestra otras alteraciones sindrómicas o diversas alteraciones aisladas, como malrotación intestinal (la más frecuente), anomalías genitourinarias, cardiopatías y anomalías de los miembros, entre otras. [1,2]

Existen multitud de síndromes asociados a la EH, entre los que destacan especialmente el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) y el cáncer medular de tiroides familiar, por sus repercusiones tanto clínicas como pronósticas. [1]

Se han descrito, a su vez, casos asociados a malformaciones del sistema nervioso central, tales como trastornos de la migración neuronal y defectos en el cierre del tubo neural, que probablemente se deban a alteraciones en el correcto desarrollo de la cresta neural. [5,6]

Resulta fundamental el reconocimiento de todas estas asociaciones en base al pronóstico de la enfermedad, consejo genético y exploración de genes candidatos. [1]

Genética

La EH es un trastorno genéticamente complejo, pudiendo ser causado por diversas mutaciones en múltiples genes. [7]

La EH aislada, la forma más frecuente, parece presentar un patrón de herencia complejo, con una penetrancia baja, y cuya expresión es dependiente de la extensión del aganglionismo. Por otro lado, en las formas asociadas a otros síndromes o malformaciones, se han podido observar todos los perfiles de herencia mendeliana. [1]

Están descritos, hasta la actualidad, once genes distintos, situados en diferentes cromosomas, cuyas alteraciones pueden estar implicadas en la etiopatogenia de la enfermedad. De todos ellos, las mutaciones más importantes y conocidas hasta la fecha son las referentes al protooncogén RET (receptor transmembrana con actividad tirosina cinasa), localizado en el brazo largo del cromosoma 10, y en el que se han identificado más de 20 mutaciones diferentes. [8]

Dichas mutaciones aparecen hasta en la mitad de los casos familiares de la enfermedad, y hasta en un 30% de los casos esporádicos, encontrándose más asociado a una afectación agangliónica extensa. [9]

Incluso en ausencia de mutaciones identificadas en su secuencia codificante, la mayoría de los casos de EH están relacionados con el protooncogén RET, lo que sugiere que las variantes no codificantes de este gen juegan un papel importante en la enfermedad al causar la pérdida de función del receptor transmembrana de la tirosinacinasasa. Dicho receptor parece transducir señales de crecimiento y diferenciación en tejidos en desarrollo, incluidos los derivados de la cresta neural. Se ha demostrado en modelos de ratón que la proteína RET cumple un papel fundamental en la migración, supervivencia, proliferación y diferenciación de las células derivadas de la cresta neural que dan lugar al sistema nervioso entérico, siendo el grado de aganglionosis proporcional a los niveles de expresión de RET. [10]

Otro factor importante en la patogenia es el gen EDNRB (*endothelin receptor type B*), que codifica un receptor acoplado a la proteína G. Se encuentra relacionado con las formas de segmento corto, y mediante su interacción con el protooncogén RET está involucrado en el desarrollo de las células de la cresta neural. [11]

No se han establecido los mecanismos que subyacen a la fuerte asociación entre el síndrome de Down y la EH. Es probable que estén implicados múltiples factores, incluidas variantes específicas de RET y variantes en la región génica del modelo de adhesión celular del síndrome de Down (DSCAM) en el cromosoma 21. [12,13]

Debido a ello, los aspectos genéticos y moleculares implicados en la EH son, actualmente, una vía de investigación en pleno desarrollo, apareciendo de manera reiterada en las publicaciones más recientes.

Etiopatogenia

La etiología, aunque resulta cada vez más conocida, presenta aún numerosas incógnitas. La teoría más aceptada actualmente determina un origen multifactorial de la EH, en la que un ambiente intrauterino adverso, junto con la intervención de diversos mecanismos genéticos y moleculares, produciría una alteración en el proceso de desarrollo, migración y apoptosis de las células del sistema nervioso entérico, interrumpiendo la migración cefalocaudal de los precursores neuronales derivados de la cresta neural. Dicho proceso se inicia a las 4 semanas de gestación y se extiende hasta la 7ª semana, finalizando con la llegada de neuroblastos al extremo distal del colon.

Cuanto más temprana es la interrupción de la migración, mayor es la extensión de la EH, por lo que es considerada una neurocristopatía. [1,14]

La incapacidad de las células para llegar al colon distal ocasiona que ese segmento permanezca agangliónico y, por lo tanto, no funcional, lo que da lugar a la EH. Por otro lado, defectos en la diferenciación de los neuroblastos en células ganglionares y la destrucción de las células ganglionares en el intestino pueden, asimismo, contribuir al trastorno. [15]

Otras teorías incluyen alteraciones a nivel molecular de la pared intestinal, así como alteraciones en la inervación de su musculatura, como posibles factores implicados en la etiopatogenia de la enfermedad.

En todo caso, la estimulación de la contracción del intestino producida por los nervios extrínsecos, al no encontrarse con la acción opuesta de las células ganglionares, produce una contracción tónica constante que ocasiona una obstrucción funcional del segmento afectado. En consecuencia, el intestino proximal a la región agangliónica comienza a dilatarse e hipertrofiarse debido, por un lado, a la acumulación de gases y heces y, por otro, a un peristaltismo de lucha orientado a vencer la obstrucción intestinal distal. [1]

Extensión

El límite inferior de la región agangliónica en la EH es siempre constante, situado en el esfínter anal interno. Por ello, es el margen superior el que delimita la extensión del aganglionismo y sirve para clasificar la enfermedad.

Aproximadamente, el 80% de los pacientes presentan una afectación limitada a la región rectosigmoidea, denominándose EH de *segmento corto*. Un pequeño porcentaje de este tipo se clasifican como EH de *segmento ultracorto* o yuxtanales, en los que únicamente se encuentra afectada la zona distal del recto, localizada inferiormente al suelo pélvico. El resto de los casos (20%), denominados EH de *segmento largo*, se extienden a regiones más amplias, proximales al colon sigmoide, llegando en un 5-10% de los pacientes a afectar al colon por completo (EH *colónica total*) o al intestino (EH *intestinal*). [1,2,16]

Las presentaciones parcheadas o *skip lesion*, donde se observa una región colónica agangliónica proximal a un segmento sano, son muy controvertidas y pueden llevar a error diagnóstico y terapéutico. A día de hoy, existen muy pocos casos publicados con este tipo de afectación. [17,18]

Clínica

La sintomatología es variable, dependiendo de la edad del paciente, el grado de extensión de la enfermedad y la aparición de complicaciones. No obstante, el síntoma principal es el estreñimiento de aparición temprana en recién nacidos a término, que permite establecer la sospecha diagnóstica de manera precoz con su consiguiente tratamiento. El 90% de los pacientes de EH eliminan el meconio después de las 24 horas de vida, y el 60% después de las 48 horas. Sin embargo, la meconiorrexis durante el primer día de vida no excluye el diagnóstico. [19,20]

La clínica predominante es de obstrucción intestinal, con un paulatino aumento de la distensión abdominal que mejora con la aplicación de enemas o la realización de estimulación rectal, todo ello asociado a vómitos biliosos. [21] En ocasiones, principalmente en neonatos y en pacientes con Síndrome de Down, la forma de debut clínico es un cuadro de enterocolitis, una enfermedad potencialmente mortal consistente en fiebre, diarrea, distensión abdominal y letargia, establecida tras un estreñimiento no demasiado llamativo. Esto es debido a que la dilatación progresiva del intestino eleva la presión intraluminal, disminuyendo así la perfusión sanguínea de la pared intestinal. Esto provoca una alteración de la mucosa y sus mecanismos de barrera y transporte, favoreciendo el sobrecrecimiento bacteriano (especialmente de *Clostridium difficile*); pudiendo evolucionar rápidamente hacia una situación de sepsis y perforación intestinal, siendo responsable del 30% de mortalidad de la EH. [22]

Una parte importante de los pacientes muestran alguno de los síntomas descritos durante los primeros meses de vida, asociado o no a una eliminación tardía del meconio. No obstante, en pacientes cuyo cuadro clínico se limita a un estreñimiento moderado, con historia de dificultad progresiva para la defecación y la presencia de abdomen distendido, el diagnóstico será más tardío. En aproximadamente el 10% de los individuos, la EH se diagnostica después de los tres años, y suelen ser pacientes afectos de EH de segmento corto. [23] En todo caso de estreñimiento no atribuible a causa mecánica, refractario a medidas dietéticas, ablandadores fecales y laxantes, debe sospecharse la existencia de un aganglionismo. [1]

Diagnóstico

Dado el riesgo que presenta la EH de derivar en complicaciones graves, el diagnóstico precoz resulta fundamental, debiendo diferenciarse de situaciones de estreñimiento funcional.

Una vez establecida la sospecha diagnóstica en base a la clínica, el estudio radiológico permite guiar el proceso diagnóstico, desaconsejando algunos expertos la realización de tacto rectal ya que puede interferir en la interpretación de las pruebas radiológicas. Los métodos diagnósticos utilizados dependerán del nivel de sospecha de EH, la edad del niño, si existe sospecha de enterocolitis (que requiere manejo de emergencia), los recursos disponibles y la preferencia clínica e institucional. [24]

1. **Radiología simple de abdomen:** primera prueba de imagen a realizar en la mayoría de ocasiones pero de utilidad limitada, ya que únicamente muestra signos sugerentes e inespecíficos de obstrucción distal, con ausencia de aire en el recto y dilatación de las asas intestinales proximales a la región agangliónica. [1] En ocasiones, una revisión cuidadosa de la radiografía simple puede revelar la zona de transición incluso cuando no es visible en el enema opaco. [25]
2. **Enema opaco:** a pesar de que su sensibilidad (70%) y especificidad (83%) son inferiores a otros métodos diagnósticos, aporta información muy valiosa al cirujano al permitirle delimitar la zona de transición y determinar la longitud del segmento afectado. Debe ser realizado de manera metódica y sin preparación previa, con el fin de evitar falsos negativos. [26]

Algunos de los signos característicos de EH presentes en el enema opaco son:

- Identificación de la “zona de transición”, donde se aprecia la variación de calibre entre la zona agangliónica afectada (con un diámetro normal o estrecho) y la región dilatada proximal a la misma. Es prácticamente patognomónica de la EH, pero resulta difícil de visualizar en neonatos y en pacientes con EH de afectación extensa. [1]
- Inversión del índice rectosigma (entendida como la relación entre el diámetro del recto y el del colon sigmoide), que en estos pacientes es menor de 1. Aunque es un hallazgo menos frecuente que la visualización de una zona de transición, es un signo útil en lactantes y niños mayores. [27]

- Visualización del segmento agangliónico, identificable gracias a su estrecho calibre y su apariencia dentada, debido a la presencia de contracciones no peristálticas. [1]
- Eliminación de contraste retardada, razón por la cual debe realizarse un control postevacuación a las 24 horas en los diagnósticos dudosos. [28]

Cabe destacar que, en aquellos casos en los que se sospeche la presencia de enterocolitis, debe evitarse la realización de enema por el posible riesgo de perforación. Asimismo, el enema opaco no es suficiente para descartar el diagnóstico, especialmente en recién nacidos o pacientes con alta sospecha clínica de EH. [29]

- 3. Manometría rectal:** está especialmente indicada en los fenotipos de segmento ultracorto, dada su alta sensibilidad (91%) y especificidad (94%). Debido a una contracción mantenida de la región afectada, se manifiesta como una abolición del reflejo anal inhibitorio. Su utilidad como prueba de detección radica en que un estudio manométrico claramente normal excluye el diagnóstico de EH. No obstante, es menos precisa en pacientes neonatos y en aquellos con estreñimiento crónico de larga duración. [30,31]
- 4. Biopsia rectal:** permite establecer el diagnóstico de confirmación. La técnica patrón-oro es la biopsia quirúrgica de espesor total (incluyendo la capa muscular), ya que su sensibilidad y especificidad son del 100%. No obstante, en la práctica clínica es habitual la realización de biopsia por succión (en la que se aspira mucosa y submucosa rectal), ya que permite evitar la anestesia general y las suturas y disminuye el número de complicaciones (como infección, sangrado y perforación). [1,2]

El diagnóstico se confirma en base a la ausencia de células ganglionares en los plexos submucoso y/o mientérico, asociado a la presencia de fibras colinérgicas hipertróficas con aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa. No obstante, esto último dato no resulta útil en prematuros y neonatos, en los que la inmadurez de su plexo submucoso puede derivar en falsos negativos. Otros hallazgos que apoyan el diagnóstico incluyen la ausencia de fibras inmunorreactivas a la calretinina en la lámina propia. [32,33] Una biopsia rectal normal, siempre que la muestra sea adecuada, excluye el diagnóstico de EH. [24]

Tratamiento

El tratamiento de la EH es fundamentalmente quirúrgico. Tras la realización de un minucioso preoperatorio, se procede a la resección del segmento agangliónico afectado y al desplazamiento del intestino sano hasta el ano, tratando de preservar la función del esfínter anal interno y, por tanto, la continencia. El manejo de la enfermedad ha evolucionado enormemente desde las primeras intervenciones con éxito realizadas en 1948, ya que durante estos más de 70 años se han ido desarrollando y perfeccionando numerosas técnicas quirúrgicas que han permitido una importante disminución de la morbimortalidad y una importante mejora en la calidad de vida de los pacientes, a través de intervenciones cada vez menos agresivas y más resolutivas. [1]

Resulta fundamental la realización de una correcta preparación preoperatoria mediante irrigaciones de suero salino y maniobras de dilatación anal, evitando así posibles episodios de enterocolitis. El procedimiento quirúrgico puede variar en función de las preferencias del cirujano, siempre basándose en la situación clínica del paciente y la extensión del segmento afecto. [22] Es importante que, en aquellos casos con gran dilatación del colon o en pacientes recuperados de un episodio de enterocolitis, el primer paso a realizar sea una colostomía de descarga, en espera de la corrección quirúrgica definitiva. El desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas laparoscópicas ha permitido realizar dicha corrección en un único tiempo quirúrgico, con resultados a largo plazo muy similares a las técnicas clásicas, que requerían de varias intervenciones. [34]

Actualmente se está iniciando la investigación con células madre autólogas con el fin de colonizar el colon agangliónico de los pacientes de EH, y en un futuro se prevé la utilización de la terapia génica. [35]

Pronóstico

La aparición de complicaciones, tanto inmediatas como tardías, es superior al 50%, reflejando un pronóstico más sombrío que en otras patologías quirúrgicas pediátricas. No obstante, la calidad de vida posterior a la cirugía es, por lo general, buena. [36,37]

Por orden de frecuencia, las complicaciones postoperatorias inmediatas más frecuentes son excoriaciones perianales, íleo prolongado, dehiscencias de anastomosis, obstrucción intestinal e infecciones.

Dentro de las complicaciones tardías, cuya importancia radica en su condicionamiento de la calidad de vida del paciente, destacan:

- 1. Enterocolitis:** su incidencia varía entre un 5-42% dependiendo del estudio, siendo una causa importante de morbilidad postoperatoria y la mayor responsable de mortalidad en la EH. [38] Suele aparecer durante el primer año tras la reparación quirúrgica, y se encuentra relacionada con la presencia de estenosis anastomóticas, malnutrición perioperatoria, EH de segmento largo, enterocolitis previa a la intervención y malformaciones asociadas, siendo frecuente en pacientes con síndrome de Down. [1] Actualmente se están realizando estudios para comprobar si la administración postoperatoria de probióticos reduce la incidencia de enterocolitis. [39]
- 2. Incontinencia fecal:** es habitual en el postoperatorio inmediato debido a la disfunción del esfínter y a la disminución de superficie absortiva tras la resección colónica. En el 75-95% de los casos tiende a normalizarse entre los 6 meses y el año posterior a la cirugía. Es la complicación que mayor impacto produce en la calidad de vida del paciente. [40,41] Algunos pacientes pueden presentar problemas persistentes de *soiling* o ensuciamiento, caracterizado por una pérdida indeseada de heces, a menudo relacionada con los movimientos intestinales. [42] En un estudio a largo plazo, el 42% de los pacientes presentaba *soiling* ocasionalmente y el 12% se ensuciaba con frecuencia. [43]
- 3. Estreñimiento:** en el 10-30% de los pacientes aparece, durante los meses posteriores a la intervención, estreñimiento o síntomas obstructivos persistentes, siendo más frecuente en aquellos en los que se realizaron técnicas quirúrgicas que conservan mayor cantidad de tejido agangliónico, como la técnica de Duhamel. Inicialmente debe ser manejado con tratamiento conservador con laxantes orales o enemas de limpieza. En casos refractarios suele ser necesaria la realización de nuevo estudios complementarios y, en función de los resultados, aplicar maniobras terapéuticas que van desde dilataciones forzadas, inyecciones de toxina botulínica, miomectomía o revisión quirúrgica. [1,44]
- 4. Enuresis:** suele considerarse una complicación poco frecuente, a pesar de que estudios recientes muestran afectación en un 5-26% de los pacientes. Es producida por lesión quirúrgica de la inervación pélvica o a neuropatías, por lo que el empleo de laparoscopia y el abordaje transanal reducen el riesgo de sufrir esta complicación. [1,45]

De este modo, un reducido número de pacientes requieren reintervención. No obstante, si bien son numerosas las complicaciones asociadas, un adecuado seguimiento postoperatorio por un equipo multidisciplinar (pediatra, cirujano pediátrico, psicólogo, fisioterapeuta pediátrico) permite que la gran mayoría de los pacientes presenten una buena continencia en la edad adulta, siendo excepcional la presencia de impotencia sexual en los varones. [1]

Objetivos

Analizar la evolución clínica de los pacientes intervenidos de enfermedad de Hirschsprung en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) durante el periodo 2009-2021, en base a la información recogida en las historias clínicas de los mismos.

Como objetivos específicos, destacan:

1. Caracterizar a los pacientes en estudio.
2. Estudiar la epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la EH en base a los datos obtenidos.
3. Analizar y comparar las diferentes técnicas quirúrgicas utilizadas para el tratamiento de esta patología, así como sus resultados a corto, medio y largo plazo.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico de una muestra de 16 pacientes en edad pediátrica, de 0 a 18 años, cuyo diagnóstico principal fue codificado como enfermedad de Hirschsprung de acuerdo a las siguientes consideraciones:

- Desde el año 2009 hasta 2015, los pacientes fueron catalogados según la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificada (CIE-9-MC), en la que el diagnóstico de EH corresponde a la codificación 751.3.
- A partir del año 2016, y hasta la actualidad, se ha empleado el sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Edición (CIE-10), encontrándose codificada la EH como Q43.1.

Se incluyeron aquellos pacientes cuyo diagnóstico fue confirmado mediante biopsia rectal y que fueron intervenidos en el HCUV por el Servicio de Cirugía Pediátrica durante el periodo 2009-2021. Se excluyeron los pacientes que, a pesar de figurar dicho diagnóstico en su historia clínica, finalmente fue descartado en base a los resultados de la biopsia rectal, al igual que los pacientes que fueron intervenidos en otro centro hospitalario o finalmente no se sometieron a tratamiento quirúrgico.

Los pacientes fueron evaluados por un pediatra y un cirujano pediátrico siguiendo el protocolo de estudio habitual ante la sospecha de EH, que incluye la realización de:

- Anamnesis y exploración física
- Estudio radiológico mediante radiología simple de abdomen y enema opaco
- Estudio anatomopatológico a través de biopsia rectal
- Estudios genéticos tanto del paciente índice como de sus familiares, incluyendo valoración de patrones de herencia, penetrancia, riesgo de recurrencia e implicaciones clínicas de las alteraciones genéticas detectadas.

En base a la ORDEN SAN/1288/2010, de 16 de septiembre del Boletín oficial de Castilla y León (BOCYL), por la que se desarrolla la ordenación de los centros y servicios de referencia en atención especializada, la población pediátrica de la Comunidad de Castilla y León con patología subsidiaria de intervención quirúrgica recibirá asistencia de la unidad de Cirugía Pediátrica del centro de referencia que le corresponda según el área de salud al que pertenece.

La Unidad de Cirugía Pediátrica del HCUV presta asistencia a las Áreas de Salud de Valladolid Este, Valladolid Oeste, Palencia y Segovia. Todos los datos demográficos utilizados para cálculos de incidencias poblacionales han sido obtenidos de las tarjetas sanitarias vigentes en la Comunidad de Castilla y León, pertenecientes al SACYL.

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, como proyecto de investigación para la elaboración de un trabajo final de grado (PI 21-2178 TFG).

Recogida de datos

Los datos codificados de los pacientes de la muestra a estudio se obtuvieron mediante el Conjunto Mínimo Básico de Datos de hospitalización (CMBD-AH), utilizado como sistema de información para el conocimiento de la morbilidad hospitalaria.

En él, se incluyen los episodios de hospitalización atendidos en el HCUV con internamiento, que dan lugar a la admisión de un paciente en una unidad de hospitalización, con la consiguiente ocupación de una cama y la emisión de un alta hospitalaria en cualquiera de sus modalidades. La unidad de registro del CMBD de hospitalización es el alta, incluyendo en Castilla y León los casos con cero días de estancia.

Las variables epidemiológicas, clínicas, radiológicas y quirúrgicas se obtuvieron mediante la revisión sistemática de las historias clínicas de los pacientes, tanto en papel como en formato electrónico, realizándose esto último a través del programa de Gestión de Historias Clínicas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

En todos los casos, y tras recibir la información pertinente, los padres o tutores legales de los pacientes firmaron un consentimiento informado autorizando, por un lado, la intervención quirúrgica requerida y, por otro, la utilización de sus datos para la realización de estudios clínicos y de investigación.

Se estudiaron 28 variables a partir de la información presente en las historias clínicas, entre las que se incluyeron: sexo, peso al nacimiento, edad gestacional, antecedentes familiares de EH, síndromes o malformaciones asociadas, resultados del estudio genético (en el caso de haberse realizado), evacuación de meconio, debut clínico y edad a la que se produjo, la presencia de enterocolitis asociada, exploración rectal, hallazgos de la radiología de abdomen y del enema opaco, extensión del aganglionismo, tipo de biopsia realizada, resultados anatomopatológicos, edad al diagnóstico, aplicación de *nursing* y su efectividad, realización de colostomía y su carácter temporal o permanente, edad a la intervención quirúrgica, tipo de cirugía realizada, minutos de quirófano, días de hospitalización, complicaciones postoperatorias, necesidad de reintervención y función intestinal postquirúrgica (considerándose alterada ante la presencia de estreñimiento, incontinencia fecal o *soiling* en los últimos informes clínicos disponibles del paciente). Dichos datos se recogieron en una base de datos a través el programa informático Microsoft Office Excel Versión 365.

Metodología del estudio estadístico

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el programa informático IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows.

Se realizó un análisis tanto descriptivo como comparativo de las 28 variables a estudio. Para ello, las variables cuantitativas se presentaron principalmente como la media \pm desviación estándar (Standard Deviation, SD).

Las comparaciones de los valores cuantitativos se realizaron mediante la prueba T de Student para muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Por su parte, las variables cualitativas fueron presentadas en forma de porcentajes y tablas de contingencia. El análisis estadístico de dichas variables se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. En el caso de que las condiciones de validez de la primera no fueran verificadas (siendo que a lo sumo un 20% de las frecuencias esperadas sea menor que 5 y ninguna inferior a 1), se ha utilizado el test exacto de Fisher o el test de razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías.

Asimismo, se ha empleado el test de Kolmogorov–Smirnov para la constatación de la normalidad. En todos los análisis realizados se consideró un resultado estadísticamente significativo en los casos en los que el p-valor correspondiente mostró un valor menor o igual a 0,05 ($p \leq 0,05$). [46]

Implicaciones éticas y legales

Durante el desarrollo del presente trabajo se han recogido parámetros de la anamnesis, examen físico y pruebas diagnósticas realizadas dentro de la práctica clínica habitual, no realizándose, en ningún caso, intervenciones o pruebas adicionales con motivo de la realización del estudio.

El trabajo se ha realizado mediante la revisión de historias clínicas y bases de datos del hospital, sin introducir, modificar, o suprimir dato alguno en los sistemas de información.

Se ha trabajado con datos anónimos, para lo cual se ha diseñado una base de datos en la que se ha asignado un código de caso a cada paciente, incluyendo únicamente los datos estrictamente necesarios para alcanzar la finalidad del trabajo, de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre) y el reglamento que la desarrolla.

No se ha recibido financiación para la realización del estudio por parte de ninguna institución o empresa, pública o privada. No existe conflicto de intereses, ni patrocinio por parte de empresas farmacéuticas.

Resultados

Epidemiología

De los 23 pacientes en edad pediátrica codificados con diagnóstico principal de EH en el HCUV entre el 2009-2021, se excluyeron 7 pacientes: 4 cuyo diagnóstico fue descartado por biopsia rectal; uno cuyo diagnóstico se codificó de manera errónea; un paciente que no se sometió a intervención quirúrgica y uno que se intervino en otro centro hospitalario. Por tanto, finalmente se analizaron los datos de 16 pacientes. Dentro del periodo de tiempo en el que se enmarca nuestro estudio (en el que únicamente se disponen de datos estadísticos oficiales hasta el primer semestre de 2020), se registraron 74.243 nacimientos (<https://estadistica.jcyl.es>) en las Áreas de Salud a las que presta asistencia la Unidad de Cirugía Pediátrica del HCUV, lo que representa una incidencia de EH en esta región de 1,89 por cada 10.000 nacidos vivos.

Los resultados demostraron un predominio de afectación del sexo masculino (9 pacientes, 56,3%) con una media de edad al diagnóstico de 10,74 meses \pm 24,79 y una mediana de 3,5 meses (rango 7 días – 8,33 años). El 87,5% de los pacientes fueron recién nacidos a término. Dentro del grupo de pacientes pretérmino, un 50% nació con una edad gestacional inferior a las 34 semanas.

Se detectó un embarazo gemelar bicorial biamniótico, en el que ambos gemelos resultaron afectados de EH, pero únicamente uno de ellos cumplía con los criterios de inclusión en el estudio. Todas las gestaciones realizaron un seguimiento adecuado, no detectándose en ninguno de los controles ecográficos ningún signo sugestivo de EH. El peso medio al nacimiento fue de 3127 \pm 840,94 g, presentando un 6,3% de los pacientes bajo peso al nacimiento.

Antecedentes familiares y asociaciones

El 93,8% de nuestra muestra está constituida por formas esporádicas de EH. Se registró una presentación familiar de la enfermedad, con afectación de dos hermanos gemelos (uno de ellos fue excluido de la muestra al no ser intervenido en el HCUV).

Se observó una relación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes familiares y una afectación agangliónica extensa ($p < 0,05$) (Tabla 1).

Con respecto a las asociaciones encontradas, en el 68,8% de nuestra serie la EH se de forma aislada, mientras que el 31,2% presentaron formas sindrómicas. Entre ellos, 4 pacientes mostraron afectación cardiológica (3 foramen oval permeable y un ductus arterioso persistente), y otro fue diagnosticado de Síndrome Mayer-Rokitansky. No se registraron otras malformaciones asociadas.

	LONGITUD SEGMENTO AGANGLIÓNICO	
	Segmento corto	Segmento largo
EH Esporádica	13	2
EH Familiar	0	1
TOTAL	13	3
	Chi-cuadrado de Pearson	p
	4,622	0,032

Tabla 1. Relación entre la presencia de antecedentes familiares y la longitud del segmento agangliónico.

Factores genéticos

Se realizó estudio genético en el 62,5% de los pacientes, de los cuales un 50% mostró mutaciones en el protooncogén RET. Un 30% de los pacientes analizados mostró la variante *Enhancer* c.73+9277T>C en el intrón 1, un 10% la mutación c.1907C>T en el exón 11 y un 10% la mutación c.2906G>A en el exón 17. No se detectaron mutaciones en ningún otro gen asociado a la etiopatogenia de la EH.

La forma de aparición más frecuente fue la mutación *de novo* (60%). Se identificaron 2 mutaciones heredadas, una por vía paterna (20%) y otra por vía materna (20%).

Debut clínico

La presentación clínica más habitual fue la obstrucción intestinal (50%), junto con el estreñimiento de evolución tórpida (31,3%) y la enterocolitis (18,7%). De estos últimos, un 66% asoció perforación intestinal. El 75% de los pacientes debutó clínicamente durante el periodo neonatal, siendo la edad media de presentación de la enfermedad 65,14 días \pm 169,83 (rango 1 día - 1,92 años). El 31,3% de los pacientes presentaron uno o más episodios de enterocolitis en el preoperatorio.

La distribución de la serie atendiendo a la longitud del segmento agangliónico se expone en la Figura 1. Se identificó un caso de aganglionismo total que, al no ser intervenido quirúrgicamente en el HCUV, no cumplió los criterios de inclusión y, por tanto, no se incorporó a la muestra a estudio.

El 50% de los pacientes presentó una meconiorrexis posterior a las 24 horas de vida, suponiendo en el 41,6% de los casos un retraso superior a las 48 horas.

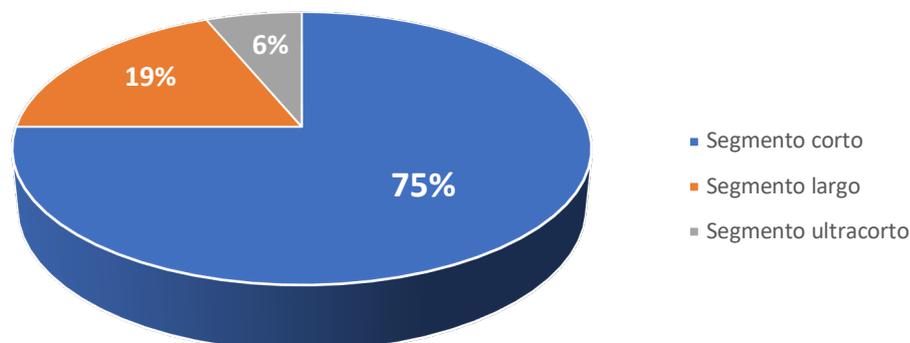


Figura 1. Distribución del fenotipo de EH en base a la extensión del aganglionismo.

Diagnóstico

El protocolo diagnóstico habitual en el HCUV ante sospecha de EH implica la realización de radiografía de abdomen, enema de contraste y biopsia rectal (por succión o de espesor total).

Dentro del examen físico inicial, únicamente se le practicó tacto rectal a un 12,6% de los pacientes. De ellos, un 50% presentó una exploración normal del canal anal, mientras que el 50% restante mostraron un esfínter hipertónico.

La radiografía de tórax se realizó en el 81,3% de los casos, objetivándose en todos ellos, a excepción de un caso que se informó como normal, una dilatación difusa de asas intestinales.

El diagnóstico de sospecha, establecido mediante enema opaco, se obtuvo en el 81,3% de los pacientes, mostrando un resultado patológico en el 92,3% de ellos. La zona de transición característica pudo identificarse en 9 pacientes (69,2%), mientras que en los restantes se detectaron otros hallazgos, entre los que destacan una relación rectosigmoidea menor de 1 o una eliminación de contraste retardada.

El diagnóstico de confirmación se estableció, en todos los casos, en base a la ausencia de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso en la biopsia rectal. Por tanto, el diagnóstico definitivo se obtuvo en la etapa neonatal en el 31,3% y en un 87,5% durante el primer año de vida. La edad media al diagnóstico fue de 10,74 meses \pm 24,80 (rango 7 días – 8,33 años).

En el 31,3% de los pacientes se realizó biopsia por succión, mientras que en el 68,7% restante el diagnóstico se obtuvo mediante biopsia de espesor total.

Tratamiento

El 62,5% de los pacientes de la serie fueron manejados mediante *nursing* hasta la cirugía definitiva. En el 90% de los casos, este tratamiento fue eficaz para evacuar con facilidad el contenido fecal, evitar la necesidad de ostomía, garantizar un estado nutricional adecuado y prevenir la enterocolitis. Un 37,5% de los pacientes, bien por ineficacia del tratamiento médico o por la presencia de enterocolitis grave, requirieron la realización de una ostomía, siendo ninguna de ellas permanente. De los 6 pacientes portadores de ostomía, 4 presentaron afectación de segmento corto, 1 de segmento ultracorto y 1 de segmento largo.

La media de edad en el momento de la intervención definitiva fue de 14,94 meses \pm 20,14 (rango 1 mes – 6,92 años). Las técnicas quirúrgicas empleadas fueron: descenso endoanal De la Torre (50%), técnica de Georgeson (25%), técnica de Swenson (12,5%), y técnica de Duhamel (12,5%) (Tabla 2). No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la técnica quirúrgica escogida y la longitud del segmento agangliónico.

	TÉCNICA QUIRÚRGICA CON RESPECTO AL SEGMENTO AGANGLIÓNICO				TOTAL	
	ULTRACORTO	CORTO	LARGO	TOTAL		
DE LA TORRE		7	1	8	50%	
DUHAMEL		1	1	2	12,5%	
GEORGESON	1	2	1	4	25%	
SWENSON	1	1		2	12,5%	
TOTAL	2	11	3	16		
		Chi-cuadrado de Pearson		p		
		9,167		0,164		

Tabla 2. Análisis de las diversas técnicas quirúrgicas en función a la extensión del segmento agangliónico.

La duración media de la intervención quirúrgica fue de 350 minutos \pm 101,91 (Figura 2), siendo el tiempo medio de hospitalización posterior de 11 días \pm 7,95 (rango 4 – 37 días) (Figura 3).

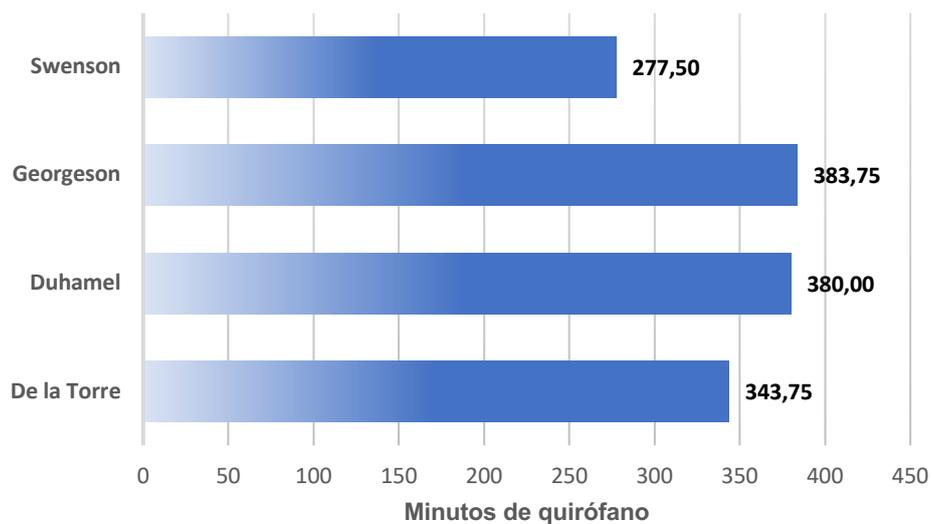


Figura 2. Comparativa de la media de minutos de quirófano entre las diferentes técnicas quirúrgicas.

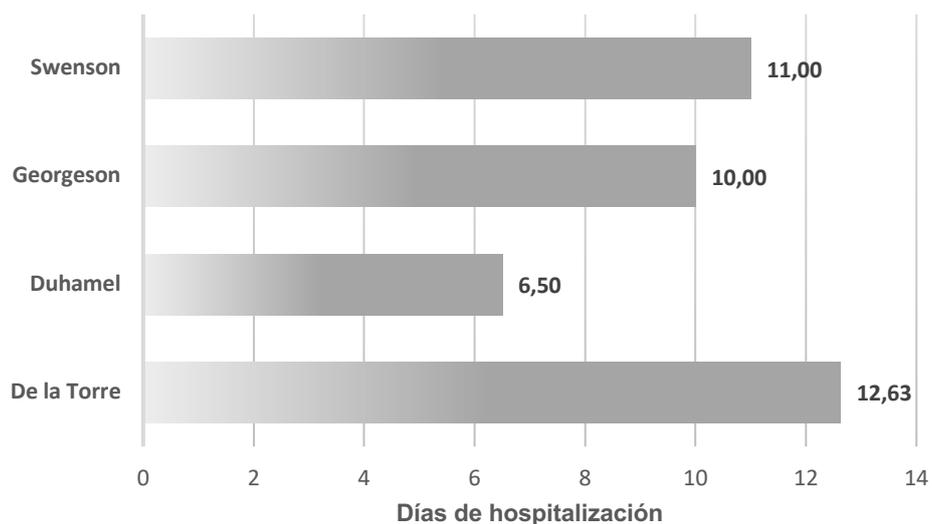


Figura 3. Comparativa de la media de días de hospitalización entre las diferentes técnicas quirúrgicas.

Complicaciones y función intestinal postquirúrgica

Se registraron complicaciones postoperatorias en el 43,7% de los pacientes, entre las que destacan: estenosis de anastomosis (3 casos), dehiscencia de anastomosis (2 casos), acalasia del esfínter anal interno (1 caso) y perforación intestinal (1 caso) (Figura 4). Varios pacientes presentaron más de una complicación durante el periodo de seguimiento postoperatorio, requiriéndose reintervención en el 37,5% de los casos.

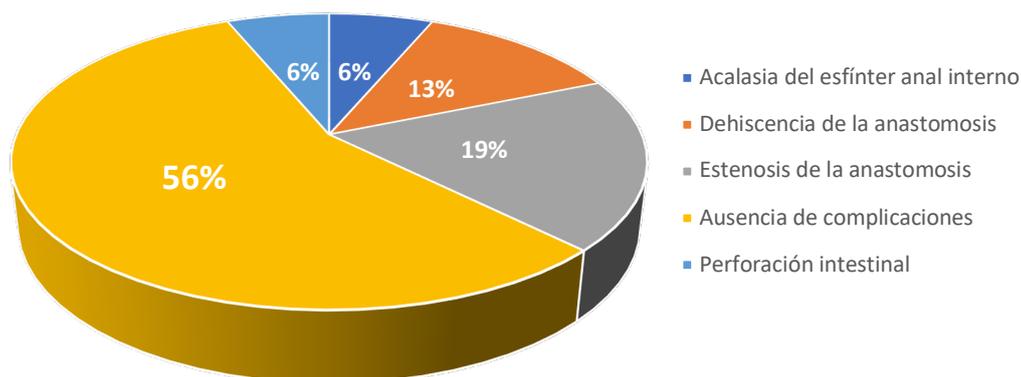


Figura 4. Complicaciones postoperatorias.

Todos los pacientes incluidos en el estudio han mantenido un seguimiento clínico posterior, permitiendo la valoración de la función intestinal postoperatoria. Un 43,8% de los pacientes conservó una función intestinal normal, mientras que un 18,8% padece de estreñimiento, un 12,5% de *soiling* y un 12,5% de incontinencia fecal (Figura 5). No pudo valorarse la función intestinal en 2 pacientes, uno de ellos por no tener continencia fisiológica debido a su edad (menores de 24 meses) y otro por haber sido intervenido recientemente.

La alteración de la función intestinal en función de la técnica quirúrgica utilizada se expone en la Tabla 3. No se produjo ningún fallecimiento durante el intervalo de tiempo comprendido en el estudio. Todos los sujetos presentaron autonomía digestiva a la finalización del estudio. Ningún paciente ha requerido nutrición parenteral domiciliar ni ha sido valorado para la realización de trasplante intestinal.

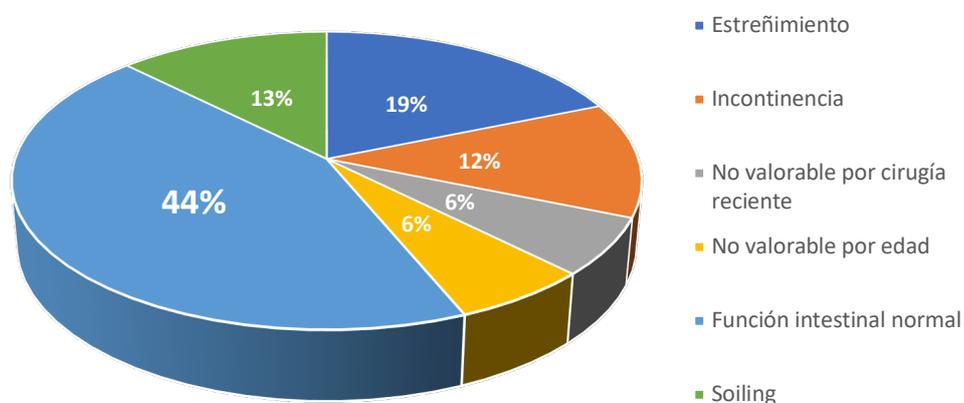


Figura 5. Función intestinal postoperatoria.

	De la Torre	Duhamel	Georgeson	Swenson	Total
Función intestinal normal	5	0	2	0	7
	62,5%	0,0%	50,0%	0,0%	43,8%
Función intestinal alterada	3	2	2	2	9
	37,5%	100,0%	50,0%	100,0%	56,3%
Total	8	2	4	2	16
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 3. Afectación de la función intestinal en base a la técnica quirúrgica empleada.

Discusión

La incidencia de EH está estimada en 1 por cada 5000 nacidos vivos. Sin embargo, esta cifra varía significativamente entre diferentes grupos étnicos, siendo una patología más frecuente entre la población asiática (2,8/10.000) [47]. En el rango temporal en el que se enmarca el presente estudio (2009-2021), se ha observado en las Áreas de Salud atendidas por la Unidad de Cirugía Pediátrica del HCUV (Valladolid, Segovia y Palencia) un aumento significativo de la incidencia (1,89 casos por cada 10.000) en comparación con lo reflejado en la literatura, lo que puede estar asociado a la tendencia ascendente de la prevalencia de la enfermedad que describen otros autores. [3,4,48] Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para determinar si se trata de una tendencia real o si este aumento se debe a una mejora en el diagnóstico.

Los resultados obtenidos confirman una mayor afectación del sexo masculino, aunque en menor proporción que en otros estudios [47], siendo varones el 56,3% del total (9 pacientes) y mujeres el 43,7% (7 pacientes).

También comprobamos en nuestra serie el sesgo concerniente al sexo y a la longitud del segmento agangliónico descrito por la literatura [16,47], de modo que para las formas de segmento largo la proporción hombre:mujer es significativamente mayor (2:1) que para las formas cortas y ultracorta (1,16:1). La distribución de nuestra población según el sexo y el fenotipo de EH se muestra en la Figura 6.

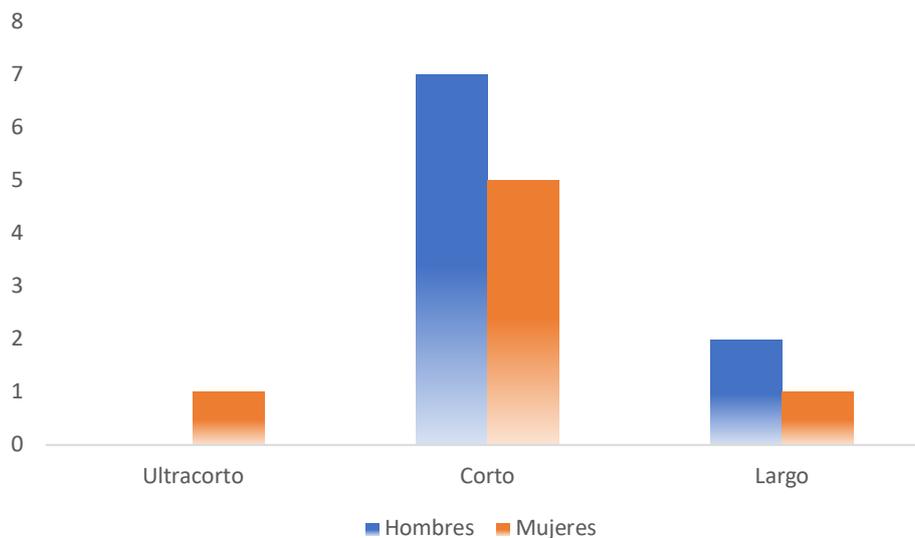


Figura 6. Distribución de la longitud del segmento agangliónico según el sexo.

La existencia de sospecha prenatal de la EH es, por lo general, infrecuente, aunque se han descrito casos aislados. [49] Actualmente, el valor de la ecografía fetal para confirmar o excluir el aganglionismo se considera muy reducido. [50,51] En nuestra muestra no existieron indicios ecográficos prenatales en ningún caso, de forma similar a lo referido en otros estudios. [48]

No obstante, con respecto al diagnóstico de confirmación (obtenido mediante biopsia rectal), únicamente el 31,3% se diagnosticó en periodo neonatal, mientras que el 87,5% obtuvo el diagnóstico definitivo de EH en el primer año de vida, no encontrándose grandes diferencias con los estudios publicados. [52] La obtención de un diagnóstico precoz resulta determinante para poder realizar el tratamiento quirúrgico definitivo a edades tempranas, antes de la adquisición del control de esfínteres, lo que facilita el manejo por parte de los padres y del equipo sanitario.

La EH suele aparecer de forma esporádica, tal como se evidenció en gran parte de los sujetos del estudio (93,75%), en los que no existía historia familiar previa. El porcentaje de casos familiares observado (6,25%), coincide con lo referido por la mayoría de estudios publicados, en los que se estima un rango entre el 5-15% [53–55], al igual que constata que los pacientes con antecedentes familiares tienen más probabilidades de padecer enfermedades más extensas que los casos esporádicos. Se estima que la presencia de historia familiar de EH es hasta 10 veces más frecuente entre los aganglionismos muy extensos que en las formas de segmento corto. [56]

La EH se presentó en el 68,8% de los pacientes de nuestra muestra como una patología aislada, sin otras manifestaciones clínicas adicionales, mientras que en el 31,2% restante este fenotipo se mostró en el contexto de un síndrome, asociado a otras malformaciones congénitas o bien a otros desórdenes genéticos adicionales, coincidiendo con lo reportado en otros estudios. [1,47,57] En concreto, la EH apareció relacionada a una cromosomopatía en un 6,3% de los casos, concretamente al síndrome de Mayer-Rokitansky, siendo una asociación no descrita previamente en la literatura.

No se han registrado pacientes portadores de síndrome de Down, que aparece entre un 10-15% en la mayoría de las series conocidas, [58,59] debido probablemente al pequeño tamaño muestral.

El protooncogén RET codifica para un receptor tirosín-cinasa que se expresa en una amplia variedad de neuronas del sistema nervioso periférico (neuronas entéricas, sensoriales y simpáticas), el sistema nervioso central y el sistema excretor durante el desarrollo embrionario. [60] Por ello, resulta lógico que mutaciones en este gen estén involucradas en la aparición de diferentes enfermedades, como los síndromes de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2A y MEN2B), el carcinoma medular de tiroides familiar y la enfermedad de Hirschsprung.

Asimismo, la presencia de alteraciones en el gen RET observada en las formas esporádicas (13,33%) coincide con la previamente reflejada en la literatura, entre el 7 y el 20%. [47] Dentro de los casos con agregación familiar se identificó una frecuencia mutacional del 100%, mayor a la descrita por otros autores, que posiblemente sea consecuencia del reducido tamaño muestral.

Pese a que el protooncogén RET es el principal factor genético implicado en la EH, el porcentaje de pacientes en los que se identifican mutaciones en su secuencia codificante es limitado. Debido a ello, se han iniciado multitud de investigaciones enfocadas en la identificación otros mecanismos genéticos implicados en la enfermedad, pudiendo tratarse de genes alternativos o de mutaciones en secuencias no codificantes.

Este desarrollo de la investigación genética ha permitido identificar un dominio conservado con potencial función reguladora de la transcripción, situado entre las kilobases 9 y 10 del intrón 1. Dentro de este dominio, la variante *Enhancer* c.73+9277T>C (rs2435357) ha mostrado ser un factor de susceptibilidad genético con una contribución a la aparición de EH 20 veces mayor que las mutaciones codificantes [61], y cuya asociación a la EH ha sido comprobada en numerosos estudios poblacionales. [62] En nuestra serie, la variante *Enhancer* fue detectada en el 30% de los casos.

Una meconiorrexis tardía constituye una de las características clínicas primordiales de la EH. En el 95% de los recién nacidos a término sin patologías asociadas, la evacuación meconial ocurre en las primeras 24 horas de vida, elevándose el porcentaje hasta el 99% en las primeras 48 horas. [63,64] Sin embargo, menos del 10% de los neonatos afectados de EH evacúan meconio en el primer día de vida.

Estos porcentajes varían en los recién nacidos pretérmino, en los que más del 34% de los menores de 32 semanas no evacúan meconio hasta pasadas las 48 horas de vida. [65] En nuestra serie, la totalidad de pacientes nacieron fruto de una gestación superior a las 32 semanas. El 50% presentaron una meconiorrexis posterior a 24 horas, situándose en el 31,3% por encima de 48 horas. Por ello, es importante destacar que el retraso meconial no es constituye un signo específico de EH, pero su presencia debe considerarse sugestiva. Por tanto, ante un retraso en la evacuación de meconio sin otros signos ni síntomas asociados, estaría indicado el despistaje de EH. [66]

La EH suele manifestarse clínicamente en forma de obstrucción intestinal, estreñimiento de larga evolución o enterocolitis [67], siendo muy variable en función de la edad de aparición. El prototipo de pacientes afectados son neonatos varones, nacidos a término con un peso adecuado para su edad gestacional, que debuta con rechazo de la alimentación, vómitos y distensión abdominal. No obstante, en niños más mayores, la EH puede manifestarse en forma de estreñimiento crónico de evolución desfavorable. Independientemente de la extensión del aganglionismo, el debut clínico más frecuente es en el contexto de obstrucción intestinal funcional, más temprano cuanto mayor sea el segmento afectado.

Nuestra experiencia coincide con lo reflejado en la literatura, dado que la obstrucción intestinal fue la forma de presentación de la mitad de los pacientes (50%), seguido del estreñimiento de evolución tórpida (31,3%) y la enterocolitis (18,7%), siendo esta última la presentación minoritaria aunque de mayor gravedad, como reflejan otros estudios. [68] En total, un 31,3% de los pacientes padeció uno o varios episodios de enterocolitis preoperatorios, similar a lo referido por la bibliografía, donde la frecuencia se estima entre un 28,5 y 58%. [69,70]

Habitualmente la EH se considera una patología propia del paciente neonato, habiéndose descrito que hasta un 80-90% de los pacientes debutan clínicamente en el primer mes de vida. [71] Nuestros resultados coinciden con estos estudios, ya que un 75% de los pacientes debutó clínicamente en periodo neonatal. Únicamente un 6,25% presentó síntomas después del año de vida, mostrando principalmente estreñimiento crónico, conforme a lo descrito por distintos estudios. [72]

Otro de los apartados valorados en nuestro estudio fue el tratamiento preoperatorio y su efectividad. Un amplio porcentaje de los pacientes (62,5%) recibió tratamiento médico mediante irrigaciones rectales o *nursing* tras el diagnóstico, alcanzando una efectividad del 90% para eliminar el contenido fecal, asegurar un estado nutricional apropiado, evitar la necesidad de ostomía, y prevenir la aparición de complicaciones.

Un 37,5% de los pacientes, bien por ineficacia del tratamiento médico o por la gravedad del cuadro clínico, requirieron la realización de una ostomía de descarga, porcentaje ligeramente inferior al referido en otros estudios. [73]

Con respecto a la extensión del aganglionismo, los resultados obtenidos se asemejan a lo descrito en la literatura, con un predominio del fenotipo de segmento corto (correspondientes al fenotipo ultracorto y corto, 81,3%) frente a las formas de segmento largo (18,7%). [9]

Además de la radiografía de tórax y de la biopsia rectal como pruebas diagnósticas fundamentales, suele realizarse también un estudio mediante enema opaco para discernir el grado de extensión del aganglionismo de manera previa a la cirugía. Dicha prueba radiológica se realizó en el 81,3% de los pacientes de nuestra serie. La de clásica zona de transición fue identificada en el 69,2% de los pacientes, un porcentaje ligeramente inferior a lo reportado en otros estudios, lo que asociamos a, como los mismos autores recalcan, la mayor dificultad para identificar la zona de transición en los neonatos, los cuales conforman el 75% de nuestra muestra. [29,74]

Otros hallazgos radiológicos sugestivos de EH detectados en nuestra serie fueron la presencia de un índice rectosigmoideo invertido y una evacuación del contraste retardada, coincidiendo con lo reflejado en la literatura. [75]

El tratamiento definitivo de la EH consiste en la resección del segmento agangliónico y la anastomosis del intestino sano al ano, tratando de preservar los mecanismos de la continencia fecal.

Durante la última década, la técnica de De La Torre ha sido la elección preferente en el HCUV para el tratamiento de la EH. Supone una técnica muy conveniente debido a las múltiples ventajas derivadas de su abordaje transanal, suponiendo un tiempo de hospitalización menor, reducción de las molestias postoperatorias y una disminución del riesgo de infección y bridas. Según los resultados obtenidos, congruentes con otros estudios [36,76,77] , el resultado funcional postoperatorio es muy satisfactorio.

De manera paralela a la evolución de las técnicas quirúrgicas, la elección del momento de la intervención también ha variado con el paso del tiempo. Hasta la década de los 90, la cirugía correctora definitiva se realizaba alrededor del año de edad. Sin embargo, actualmente es posible programarla a partir de los tres meses, gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas, anestesia y cuidados intensivos. [77,78] En nuestra serie, la media de edad en el momento de la intervención quirúrgica correctora fue de 14,94 meses \pm 20,14. Ninguno de los pacientes fue intervenido antes del primer mes de vida lo que, acorde a la bibliografía consultada, es una opción más segura que la cirugía durante el periodo neonatal. [79]

El 43,7% de los pacientes presentó alguna complicación postoperatoria (estenosis de anastomosis, dehiscencia de anastomosis, acalasia de esfínter anal interno o perforación intestinal), porcentaje similar al comunicado en otros estudios. [77]

En cuanto a la ocurrencia de complicaciones en el postoperatorio según la técnica quirúrgica realizada, se evidenció que con la técnica endoanal de De La Torre un 12,5% de los pacientes presentaron estenosis de la anastomosis, mientras que en la literatura se menciona una frecuencia del 5%. [2,80] No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar las complicaciones y función intestinal postoperatoria de los distintos procedimientos.

Respecto a la función intestinal postoperatoria, la incidencia de estreñimiento y *soling* en nuestra serie (18,8% y 12,5% respectivamente) también se asemeja a la referida por otros autores, sin encontrar diferencias entre las distintas técnicas quirúrgicas aplicadas. [73,81]

Esta evolución es esperable en este tipo de pacientes en los que, a pesar de todo, los resultados con respecto a la función intestinal y continencia son buenos en la mitad de los casos, coincidiendo con otras series publicadas. [82]

Todas las ostomías pudieron ser cerradas y en el momento actual todos los pacientes mantienen autonomía digestiva. En conjunto, podemos reafirmar que los resultados clínicos postoperatorios mejoran durante la infancia y pubertad, siendo el periodo de seguimiento máximo que ha cubierto nuestro estudio, y que concuerda con lo reflejado por otros autores. [73] Sería interesante realizar estudios posteriores que permitieran evaluar el pronóstico a largo plazo y la calidad de vida en pacientes adultos.

Las principales limitaciones del presente trabajo se basan, fundamentalmente, en el pequeño tamaño muestral, dada la baja incidencia poblacional de la EH. Aplicar la metodología expuesta en una población mayor podría permitirnos establecer asociaciones entre los diversos factores que conforman la etiopatogenia de la EH, así como diferencias significativas entre las diversas técnicas quirúrgicas y sus resultados. Otra limitante a destacar del estudio es su diseño retrospectivo con base en la recolección de información de expedientes, con las desventajas que esto confiere, ya que no permite analizar otras variables que resultarían interesantes para comparar los resultados y enriquecerían la calidad de la investigación. Por último, cabe resaltar, como dificultad añadida, la ausencia de datos en algunos expedientes, lo que impidió analizar determinadas variables en los pacientes afectados.

Conclusiones

- La mayoría de los pacientes presentan un fenotipo de EH de segmento corto, debutando con clínica de obstrucción intestinal en la etapa neonatal.
- El principal gen involucrado en la EH es el protooncogén RET, con importante condicionamiento pronóstico por su relación con otros síndromes y enfermedades.
- Existe asociación entre los casos familiares y las formas de afectación extensa de la enfermedad.
- El *nursing* constituye un tratamiento médico preoperatorio efectivo hasta la realización de la intervención quirúrgica definitiva.
- La técnica más utilizada durante el periodo de estudio fue el descenso endoanal De la Torre.

- La correcta elección de técnica quirúrgica permite minimizar las complicaciones postoperatorias, obteniéndose en la mayor parte de los pacientes intervenidos una función intestinal normal.

Bibliografía

1. de Manueles J, de la Rubia L. Enfermedad de Hirschsprung. En: Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Madrid: Ergón; 2010. p. 47-52.
2. Carro G, Ormaechea M, Silva ED, Juambeltz C. Enfermedad de Hirschsprung: resultados del tratamiento quirúrgico en el Hospital Pediátrico Pereira Rossell. Arch. Pediatría Urug. 2018;89:158-64.
3. Kenny SE, Tam PKH, Garcia-Barcelo M. Hirschsprung's disease. Semin. Pediatr. Surg. 2010;19:194-200.
4. Best KE, Addor M-C, Arriola L, Balku E, Barisic I, Bianchi F, et al. Hirschsprung's disease prevalence in Europe: a register based study. Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2014;100:695-702.
5. Espinosa R, Alonso Calderón JL. Neural crest disorders and Hirschsprung's disease. Cirugia Pediatr. Organo Of. Soc. Espanola Cirugia Pediatr. 2009;22:25-8.
6. J Langer. Hirschsprung disease. En: Pediatric surgery. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2012. página 1265-78.
7. Tilghman JM, Ling AY, Turner TN, Sosa MX, Krumm N, Chatterjee S, et al. Molecular Genetic Anatomy and Risk Profile of Hirschsprung's Disease. N. Engl. J. Med. 2019;380:1421-32.
8. Fitze G, Cramer J, Ziegler A, Schierz M, Schreiber M, Kuhlisch E, et al. Association between c135G/A genotype and RET proto-oncogene germline mutations and phenotype of Hirschsprung's disease. Lancet Lond. Engl. 2002;359:1200-5.
9. Moore SW, Zaahl M. Clinical and genetic differences in total colonic aganglionosis in Hirschsprung's disease. J. Pediatr. Surg. 2009;44:1899-903.
10. Uesaka T, Nagashimada M, Yonemura S, Enomoto H. Diminished Ret expression compromises neuronal survival in the colon and causes intestinal aganglionosis in mice. J. Clin. Invest. 2008;118:1890-8.
11. Sánchez-Mejías A, Fernández RM, López-Alonso M, Antiñolo G, Borrego S. New roles of EDNRB and EDN3 in the pathogenesis of Hirschsprung disease. Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet. 2010;12:39-43.
12. Moore SW. Advances in understanding the association between Down syndrome and Hirschsprung disease (DS-HSCR). Pediatr. Surg. Int. 2018;34:1127-37.
13. Jannot A-S, Pelet A, Henrion-Caude A, Chaoui A, Masse-Morel M, Arnold S, et al. Chromosome 21 scan in Down syndrome reveals DSCAM as a predisposing locus in Hirschsprung disease. PloS One 2013;8:e62519.

14. Fu M, Tam PKH, Sham MH, Lui VCH. Embryonic development of the ganglion plexuses and the concentric layer structure of human gut: a topographical study. *Anat. Embryol. (Berl.)* 2004;208:33-41.
15. McKeown SJ, Stamp L, Hao MM, Young HM. Hirschsprung disease: a developmental disorder of the enteric nervous system. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2013;2:113-29.
16. Badner JA, Sieber WK, Garver KL, Chakravarti A. A genetic study of Hirschsprung disease. *Am. J. Hum. Genet.* 1990;46:568-80.
17. Raghunath BV, Shankar G, Babu MN, Kini U, Ramesh S, Jadhav V, et al. Skip segment Hirschsprung's disease: a case report and novel management technique. *Pediatr. Surg. Int.* 2014;30:119-22.
18. Erten EE, Çavuşoğlu YH, Arda N, Karaman A, Afşarlar ÇE, Karaman I, et al. A rare case of multiple skip segment Hirschsprung's disease in the ileum and colon. *Pediatr. Surg. Int.* 2014;30:349-51.
19. Klein MD, Coran AG, Wesley JR, Drongowski RA. Hirschsprung's disease in the newborn. *J. Pediatr. Surg.* 1984;19:370-4.
20. Bradnock TJ, Knight M, Kenny S, Nair M, Walker GM, British Association of Paediatric Surgeons Congenital Anomalies Surveillance System. Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: incidence and anomalies. *Arch. Dis. Child.* 2017;102:722-7.
21. Khan AR, Vujanic GM, Huddart S. The constipated child: how likely is Hirschsprung's disease? *Pediatr. Surg. Int.* 2003;19:439-42.
22. Lall A, Gupta DK, Bajpai M. Neonatal Hirschsprung's disease. *Indian J. Pediatr.* 2000;67:583-8.
23. Arshad A, Powell C, Tighe MP. Hirschsprung's disease. *BMJ* 2012;345:e5521.
24. de Lorijn F, Kremer LCM, Reitsma JB, Benninga MA. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006;42:496-505.
25. Pratap A, Gupta DK, Tiwari A, Sinha AK, Bhatta N, Singh SN, et al. Application of a plain abdominal radiograph transition zone (PARTZ) in Hirschsprung's disease. *BMC Pediatr.* 2007;7:5.
26. De Lorijn F, Reitsma JB, Voskuijl WP, Aronson DC, Ten Kate FJ, Smets AMJB, et al. Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests. *J. Pediatr.* 2005;146:787-92.
27. Garcia R, Arcement C, Hormaza L, Haymon ML, Ward K, Velasco C, et al. Use of the recto-sigmoid index to diagnose Hirschsprung's disease. *Clin. Pediatr. (Phila.)* 2007;46:59-63.
28. Lourenção PLT de A, Valerini FG, Cataneo AJM, Ortolan EVP, Silveira GL da, Piva MFL, et al. Barium Enema Revisited in the Workup for the Diagnosis of Hirschsprung's Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019;68:e62-6.

29. Putnam LR, John SD, Greenfield SA, Kellagher CM, Austin MT, Lally KP, et al. The utility of the contrast enema in neonates with suspected Hirschsprung disease. *J. Pediatr. Surg.* 2015;50:963-6.
30. Tang Y-F, Chen J-G, An H-J, Jin P, Yang L, Dai Z-F, et al. High-resolution anorectal manometry in newborns: normative values and diagnostic utility in Hirschsprung disease. *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* 2014;26:1565-72.
31. Meinds RJ, Trzpis M, Broens PMA. Anorectal Manometry May Reduce the Number of Rectal Suction Biopsy Procedures Needed to Diagnose Hirschsprung Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018;67:322-7.
32. Schofield DE, Devine W, Yunis EJ. Acetylcholinesterase-stained suction rectal biopsies in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1990;11:221-8.
33. Barshack I, Fridman E, Goldberg I, Chowers Y, Kopolovic J. The loss of calretinin expression indicates aganglionosis in Hirschsprung's disease. *J. Clin. Pathol.* 2004;57:712-6.
34. Sulkowski JP, Cooper JN, Congeni A, Pearson EG, Nwomeh BC, Doolin EJ, et al. Single-stage versus multi-stage pull-through for Hirschsprung's disease: practice trends and outcomes in infants. *J. Pediatr. Surg.* 2014;49:1619-25.
35. Theocharatos S, Kenny SE. Hirschsprung's disease: current management and prospects for transplantation of enteric nervous system progenitor cells. *Early Hum. Dev.* 2008;84:801-4.
36. Neuvonen MI, Kyrklund K, Rintala RJ, Pakarinen MP. Bowel Function and Quality of Life After Transanal Endorectal Pull-through for Hirschsprung Disease: Controlled Outcomes up to Adulthood. *Ann. Surg.* 2017;265:622-9.
37. Thakkar HS, Bassett C, Hsu A, Manuele R, Kufeji D, Richards CA, et al. Functional outcomes in Hirschsprung disease: A single institution's 12-year experience. *J. Pediatr. Surg.* 2017;52:277-80.
38. Gosain A, Frykman PK, Cowles RA, Horton J, Levitt M, Rothstein DH, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Pediatr. Surg. Int.* 2017;33:517-21.
39. El-Sawaf M, Siddiqui S, Mahmoud M, Drongowski R, Teitelbaum DH. Probiotic prophylaxis after pullthrough for Hirschsprung disease to reduce incidence of enterocolitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J. Pediatr. Surg.* 2013;48:111-7.
40. Stensrud KJ, Emblem R, Bjørnland K. Anal endosonography and bowel function in patients undergoing different types of endorectal pull-through procedures for Hirschsprung disease. *J. Pediatr. Surg.* 2015;50:1341-6.
41. Coran AG, Teitelbaum DH. Recent advances in the management of Hirschsprung's disease. *Am. J. Surg.* 2000;180:382-7.

42. Ieiri S, Nakatsuji T, Akiyoshi J, Higashi M, Hashizume M, Suita S, et al. Long-term outcomes and the quality of life of Hirschsprung disease in adolescents who have reached 18 years or older--a 47-year single-institute experience. *J. Pediatr. Surg.* 2010;45:2398-402.
43. Neuvonen MI, Kyrklund K, Lindahl HG, Koivusalo AI, Rintala RJ, Pakarinen MP. A population-based, complete follow-up of 146 consecutive patients after transanal mucosectomy for Hirschsprung disease. *J. Pediatr. Surg.* 2015;50:1653-8.
44. Langer JC, Rollins MD, Levitt M, Gosain A, Torre L de la, Kapur RP, et al. Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. *Pediatr. Surg. Int.* 2017;33:523-6.
45. Versteegh HP, Johal NS, de Blaauw I, Stanton MP. Urological and sexual outcome in patients with Hirschsprung disease: A systematic review. *J. Pediatr. Urol.* 2016;12:352-60.
46. Van Belle G, Fisher L. *Biostatistics: a methodology for the health sciences.* Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2010.
47. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J. Med. Genet.* 2007;45:1-14.
48. Best KE, Glinianaia SV, Bythell M, Rankin J. Hirschsprung's disease in the North of England: Prevalence, associated anomalies, and survival. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2012;94:477-80.
49. Meyers ML, Crombleholme T. Prenatal MRI Diagnosis of Hirschsprung's Disease at 29 Weeks' Gestational Age in a Fetus with Heterotaxy and Polysplenia Syndrome. *Fetal Diagn. Ther.* 2016;40:235-40.
50. Belin B, Corteville JaneE, Langer JacobC. How accurate is prenatal sonography for the diagnosis of imperforate anus and Hirschsprung's disease? *Pediatr Surg Int* 1995;10.
51. Jakobson-Setton A, Weissmann-Brenner A, Achiron R, Kuint J, Gindes L. Retrospective analysis of prenatal ultrasound of children with Hirschsprung disease: Prenatal ultrasound of children with Hirschsprung disease. *Prenat. Diagn.* 2015;35:699-702.
52. Stewart CL, Kulungowski AM, Tong S, Langer JC, Soden J, Sømme S. Rectal biopsies for Hirschsprung disease: Patient characteristics by diagnosis and attending specialty. *J. Pediatr. Surg.* 2016;51:573-6.
53. Moore SW, Albertyn R, Cywes S. Clinical outcome and long-term quality of life after surgical correction of Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Surg.* 1996;31:1496-502.
54. Yanchar NL, Soucy P. Long-term outcome after Hirschsprung's disease: Patients' perspectives. *J. Pediatr. Surg.* 1999;34:1152-60.
55. Suita S, Taguchi T, Ieiri S, Nakatsuji T. Hirschsprung's disease in Japan: analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years. *J. Pediatr. Surg.* 2005;40:197-202.

56. Moore S, Rode H, Millar AJ, Albertyn R, Cywes S. Familial Aspects of Hirschsprung's Disease. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1991;1:97-101.
57. Kessmann J. Hirschsprung's disease: diagnosis and management. *Am. Fam. Physician* 2006;74:1319-22.
58. Moore SW, Johnson AG. Hirschsprung's Disease: Genetic and Functional Associations of Down's and Waardenburg Syndromes. *Semin. Pediatr. Surg.* 1998;7:156-61.
59. Hackam DJ, Reblock K, Barksdale EM, Redlinger R, Lynch J, Gaines BA. The influence of Down's syndrome on the management and outcome of children with Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Surg.* 2003;38:946-9.
60. Asai N, Fukuda T, Wu Z, Enomoto A, Pachnis V, Takahashi M, et al. Targeted mutation of serine 697 in the *Ret* tyrosine kinase causes migration defect of enteric neural crest cells. *Development* 2006;133:4507-16.
61. Emison ES, McCallion AS, Kashuk CS, Bush RT, Grice E, Lin S, et al. A common sex-dependent mutation in a RET enhancer underlies Hirschsprung disease risk. *Nature* 2005;434:857-63.
62. Emison ES, Garcia-Barcelo M, Grice EA, Lantieri F, Amiel J, Burzynski G, et al. Differential contributions of rare and common, coding and noncoding Ret mutations to multifactorial Hirschsprung disease liability. *Am. J. Hum. Genet.* 2010;87:60-74.
63. Bekkali N, Hamers SL, Schipperus MR, Reitsma JB, Valerio PG, Van Toledo L, et al. Duration of meconium passage in preterm and term infants. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F376-9.
64. Núñez-Ramos R, Fabbro MA, González-Velasco M, Núñez Núñez R, Romanato B, Vecchiato L, et al. Determination of the anal position in newborns and in children with chronic constipation: comparative study in two European healthcare centres. *Pediatr. Surg. Int.* 2011;27:1111-5.
65. Weaver LT, Lucas A. Development of bowel habit in preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 1993;68:317-20.
66. Zarabozo EE, Núñez RN, Velasco RA, Muñoz IV. La manometría anorrectal en el diagnóstico neonatal de la enfermedad de Hirschsprung. *Cir. PEDIÁTRICA* 2010;23:6.
67. Langer JC. Hirschsprung disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 2013;25:368-74.
68. Demehri FR, Halaweish IF, Coran AG, Teitelbaum DH. Hirschsprung-associated enterocolitis: pathogenesis, treatment and prevention. *Pediatr. Surg. Int.* 2013;29:873-81.
69. Kwendakwema N, Al-Dulaimi R, Presson AP, Zobel S, Stevens AM, Bucher BT, et al. Enterocolitis and bowel function in children with Hirschsprung disease and trisomy 21. *J. Pediatr. Surg.* 2016;51:2001-4.
70. Luis LA, Encinas JL, Avila LF, Andrés AM, Burgos L, Fernández A, et al. Enfermedad de Hirschsprung: enseñanzas de los últimos 100 casos. *Cir. Pediátrica* 2006;19:5.

71. Guo W, Zhang Q, Chen Y, Hou D. Diagnostic Scoring System of Hirschsprung's Disease in the Neonatal Period. *Asian J. Surg.* 2006;29:176-9.
72. Gfroerer S. Pediatric intestinal motility disorders. *World J. Gastroenterol.* 2015;21:9683.
73. Pini Prato A, Gentilino V, Giunta C, Avanzini S, Parodi S, Mattioli G, et al. Hirschsprung's disease: 13 years' experience in 112 patients from a single institution. *Pediatr. Surg. Int.* 2008;24:175-82.
74. Taxman TL. How Useful Is the Barium Enema in the Diagnosis of Infantile Hirschsprung's Disease? *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1986;140:881.
75. Alehossein M, Roohi A, Pourgholami M, Mollaeian M, Salamati P. Diagnostic Accuracy of Radiologic Scoring System for Evaluation of Suspicious Hirschsprung Disease in Children. *Iran J Radiol* 2015;12.
76. De La Torre L, Langer JC. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung disease: technique, controversies, pearls, pitfalls, and an organized approach to the management of postoperative obstructive symptoms. *Semin. Pediatr. Surg.* 2010;19:96-106.
77. Chen Y, Nah SA, Laksmi NK, Ong CCP, Chua JHY, Jacobsen A, et al. Transanal endorectal pull-through versus transabdominal approach for Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Pediatr. Surg.* 2013;48:642-51.
78. Juliá V, Castañón M, Tarrado X, Pinzón JC, Morales L. Descenso endorectal transanal exclusivo para el tratamiento de la enfermedad de Hirschsprung. *Cir. Pediatr.* 2004;17:4.
79. Singh SJ, Croaker GDH, Manglick P, Wong CL, Athanasakos H, Elliott E, et al. Hirschsprung's disease: the Australian Paediatric Surveillance Unit's experience. *Pediatr. Surg. Int.* 2003;19:247-50.
80. Martínez-Criado Y, Cabrera R, Moya MJ, Valladares JC, López-Alonso M, De Agustín Asensio JC. Resultados del descenso endorrectal transanal en la enfermedad de Hirschsprung. *Cir. Esp.* 2015;93:561-6.
81. Menezes M, Corbally M, Puri P. Long-term results of bowel function after treatment for Hirschsprung's disease: a 29-year review. *Pediatr. Surg. Int.* 2006;22:987-90.
82. Wildhaber BE, Teitelbaum DH, Coran AG. Total colonic Hirschsprung's disease: a 28-year experience. *J. Pediatr. Surg.* 2005;40:203-7.