

Factores de riesgo asociados al desarrollo de enterocolitis en la enfermedad de Hirschsprung

M.I. Romo Muñoz¹, A. Martínez de Aragón², V. Núñez Cerezo¹, C. Udaondo³, M. Sellers³, S. Barrena¹, M. De Ceano³, M. López Santamaría¹, L. Martínez Martínez¹

¹Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil La Paz, Madrid. ²Estudiante. Universidad Autónoma de Madrid.

³Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital Infantil La Paz, Madrid.

RESUMEN

Objetivo. La enterocolitis (EC) asociada a la enfermedad de Hirschsprung (EdH) es una entidad de etiopatogenia desconocida y potencialmente mortal. Nuestro objetivo es identificar los factores implicados en el desarrollo de EC en una cohorte de pacientes con EdH tratados en el nuestro centro.

Métodos. Se revisaron los pacientes tratados por EdH en el periodo 2000-2016. Se incluyeron 94 pacientes, recogiendo de las historias clínicas variables demográficas y todas las relacionadas con la enfermedad. Se realizó un estudio de riesgo uni y multivariado usando como variable dependiente la existencia de un cuadro de enterocolitis. Los resultados se presentan con riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza al 95%.

Resultados. De los 94 pacientes estudiados, 27 (28,7%) sufrieron algún episodio de EC. Ninguno falleció por esta causa. La afectación intestinal extensa, la necesidad de una ostomía de descarga en el proceso diagnóstico, la cirugía abierta y el diagnóstico anterior a los 7,2 meses de vida se asociaron en el análisis univariante a un mayor riesgo de desarrollar EC. En el multivariante, tan solo el diagnóstico precoz y la cirugía abierta quedaron como variables asociadas al riesgo de EC.

Conclusiones. La EC sigue siendo una complicación habitual en la EdH, especialmente en las formas más largas y complejas. La identificación de los factores que la favorecen permitiría un mayor control, una mejor prevención secundaria ante el comienzo de los síntomas y un tratamiento más precoz, lo que lograría disminuir su morbilidad.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Hirschsprung; Enterocolitis; Fisiopatología; Factores de riesgo.

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF ENTEROCOLITIS IN HIRSCHSPRUNG'S DISEASE

ABSTRACT

Objectives. Hirschsprung's-associated enterocolitis (HAEC) is a life-threatening complication that remains badly understood. Our objective is to identify the risk factors related to the development of HAEC in the cohort of patients with Hirschsprung's disease (HD) treated in our center.

Correspondencia: Dra. Martha Isabel Romo Muñoz. Hospital Infantil La Paz. Pº Castellana, 261. 28035 Madrid.
E-mail: march3x@gmail.com

Trabajo presentado en el LVI Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Madrid, 2017.

Recibido: Mayo 2017

Aceptado: Enero 2018

Methods. We reviewed the patients treated for HD between 2000 and 2016. Ninety four patients were included, and the clinical details related to the disease were evaluated. Our primary outcome measure was the development of HAEC. Relative risks are presented with 95% confidence intervals.

Results. Twenty seven patients out of the ninety four (28.7%) suffered HAEC. None of them died from this complication. The extended aganglionosis, the need of a preoperative stoma, a transabdominal surgery and the diagnosis before the age of 7.2 months were related to a higher risk of suffering HAEC.

Conclusions. HAEC remains a common complication in patients suffering from HD, especially those with complex forms. The identification of the risk factors could result in a better control of the HAEC, which lead to a faster diagnosis and treatment, reducing the morbidity related to HAEC.

KEY WORDS: Hirschsprung's disease; Enterocolitis; Physiopathology; Risk factors.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hirschsprung (EdH) es la causa más común de obstrucción intestinal en el periodo neonatal⁽¹⁾ y tiene una incidencia aproximada de 1 cada 5.000 recién nacidos⁽²⁾ con una prevalencia 4 veces mayor en niños⁽³⁾ y también una mayor incidencia en pacientes con patología sindrómica, como en la trisomía 21⁽⁴⁾.

Inicialmente descrita por el pediatra danés Härold Hirschsprung, se trata de una patología que cursa con un megacolon congénito debido a la falta de desarrollo de una parte del sistema nervioso entérico (plexo mucoso/submucoso o de Meissner y el mientérico o de Auerbach). En el 80% solo existe afectación del recto-sigma, sin embargo pueden encontrarse casos de aganglionosis total. Su síntoma principal es el estreñimiento debido a la falta de desplazamiento de las heces por el tramo de colon no inervado^(5,6). Previo al desarrollo de las técnicas quirúrgicas, esta patología tenía un índice de mortalidad aproximado del 88% dependiendo de la longitud del segmento afectado⁽⁷⁻⁹⁾. Actualmente, la EdH sigue siendo una causa significativa de morbi-mortalidad infantil asociada

a formas muy extensas de la enfermedad^(10,11), a cuadros de obstrucción intestinal o a infecciones intestinales con repercusión sistémica, conocidas genéricamente como enterocolitis asociada a la EdH (EC)⁽⁸⁾.

La EC es una de las complicaciones más temidas de la EdH. Su etiología es desconocida y, aunque es más frecuente en pacientes no operados, también ocurre en otros tras su corrección quirúrgica⁽¹²⁾. La EC en la EdH se caracteriza por un cuadro de sepsis de origen abdominal con repercusión radiológica y analítica⁽¹³⁾. Hasta hace pocos años, además, no existían criterios universales para su diagnóstico, hecho que ha contribuido sin duda a la peor caracterización de esta enfermedad. Por estos motivos, en el año 2008, con ocasión del 39 Congreso Americano de Cirugía Pediátrica, se presentó un análisis Delphi⁽¹³⁾ en el que participaron un panel de expertos en EdH y donde se establecieron unos criterios precisos para el diagnóstico de la EC que se exponen en la Tabla I.

La incidencia de EC en la EdH varía ampliamente, desde un 6 a 60% según las diferentes series; dada la alta morbimortalidad^(14,15), sería de gran interés poder identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollarla para establecer pautas de prevención. Hasta la fecha, algunos de estos factores asociados a una mayor tasa de EC han sido la longitud del tramo afectado, el tipo de técnica quirúrgica empleada o, incluso, la microbiota presente en el intestino de los pacientes⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

OBJETIVOS

Nuestro centro es referencia nacional para el tratamiento y seguimiento de los pacientes con EdH. Sin embargo hasta el momento no se han analizado cuáles son, en nuestra serie, los factores asociados al desarrollo de EC. El objetivo de este trabajo es identificar, en la cohorte de nuestros pacientes con EdH, cuáles son los factores implicados en el desarrollo de la EC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tras la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro, se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en el que se analizaron las historias clínicas de los pacientes tratados por EdH entre el 2000 y 2016.

El criterio de definición de EdH fue el hallazgo de una prueba histológica positiva. Se analizaron en las historias datos demográficos generales, la edad al diagnóstico, la edad a la que se realizó la cirugía, el tipo de técnica quirúrgica asociada (incluyendo la realización de una ostomía previa o no), el segmento intestinal afectado y la existencia de asociación familiar. Se buscaron en cada paciente, específicamente episodios sospechosos o catalogados como enterocolitis, revisando en ellos si cumplían o no los criterios diagnósticos (Tabla I) para clasificarlos como tales. Los valores de las variables cualitativas o cuantitativas discretas se presentan

Tabla I. Puntuación para el diagnóstico de EC asociada a EdH según criterios de Pastor et al (Pastor 2009). Un resultado mayor o igual a 10 puntos es diagnóstico de EC.

• Cuadro clínico:	
– Diarrea con deposición explosiva	2
– Diarrea con mal olor	2
– Diarrea sanguinolenta	1
– Historia previa de enterocolitis	1
• Exploración física:	
– Expulsión explosiva de heces y gases al tacto rectal	2
– Distensión abdominal	2
– Mala perfusión periférica	1
– Letargia	1
– Fiebre	1
• Radiología:	
– Niveles hidroaéreos múltiples	1
– Distensión de asas intestinales	1
– Edema mucoso, imagen en dientes de sierra	1
– Defecto de replección rectosigmoideo, sin gas distal	1
– Neumatosis	1
• Exámenes de laboratorio	
– Leucocitosis	1
– Desviación izquierda	1
• TOTAL	20

en valores absolutos o porcentajes y las continuas en forma de media±desviación estándar.

Se escogió como variable dependiente el haber presentado un cuadro de EC y como variables independientes, todas las demás recogidas en el análisis de las historias clínicas, elegidas tras el estudio de la mejor evidencia científica disponible en el momento.

Para estimar la magnitud de la asociación de los posibles marcadores de riesgo de EC se realizaron modelos de regresión logística univariante y multivariante. Se obtuvieron estimadores del efecto (Riesgo Relativo) crudos y ajustados. Se llevaron a cabo dos modelos multivariantes. En el primero, se mantuvieron las variables asociadas con la variable resultado al nivel $p < 0,20$, siguiendo un método no automático para la introducción de las variables. En el segundo, se mantuvieron todas las variables relevantes de acuerdo con el conocimiento causal previo.

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS15.0 para Windows. Todas las variables se convirtieron en dicotómicas para un análisis más sencillo, estableciendo los límites de cada una de ellas según las evidencias disponibles en la literatura médica. Se realizaron técnicas de *Chi-cuadrado* con test exacto de Fisher para la comparación univariante de las variables independientes frente a la dependiente, considerando como significativo un p -valor menor de 0,05. Al tratarse de un estudio de cohortes, el estadístico a usar fue el riesgo relativo (RR), que se presenta con su intervalo de confianza al 95%.

Tabla II. Descripción de la serie de 94 pacientes analizados.

- Sexo: 62 V, 32 M
- Antecedentes familiares de EdH: 10 (10,6%)
- Hirschsprung clásico: 69 (73,4%)
- Derivación previa a cirugía definitiva: 36 (38,3%)
- Tipo de cirugía:
 - Laparotomía 54 (57,4%)
 - Transanal 25 (26,6%)
 - Otra 15 (16%)
- Edad al diagnóstico: 7,2 (0 a 19,1) meses
- Edad media a la que se realizó cirugía: 10,8 (1,2-23,5) meses
- Tiempo medio de seguimiento: 115,3 (10,7-200) meses
- Pacientes con al menos un episodio de EC: 27 (28,7%)

RESULTADOS

Se analizaron inicialmente las historias de 100 pacientes con EdH diagnosticados en el periodo indicado. Se excluyeron 6 que no habían sido tratados ni seguidos en nuestro centro y de los que no se podía obtener una información válida.

1. Descripción de la serie (Tabla II)

Se incluyeron en el estudio un total de 94 pacientes, el 66% de ellos varones. En un 10,6% de los casos existían antecedentes familiares de primer grado de EdH, en alguno con más de un miembro familiar afecto por la enfermedad. El 73,4% de los pacientes presentaban una enfermedad clásica o de segmento corto, en un 14,9% la afectación superaba el ángulo esplénico del intestino y en un 11,7% la afectación comprometía al menos la totalidad del intestino grueso. La media de edad al diagnóstico fue de 7,2 (0 a 19,1) meses, y en un 38,3% se tuvo que realizar una ostomía de descarga en el momento inicial. La edad media a la que se realizó la cirugía correctora fue de 10,8 (1,2-23,5) meses. La técnica correctora en cada caso fue seleccionada en función de la experiencia del cirujano. El abordaje transabdominoperineal se realizó en el 73,4% (Swenson 27%, Soave 38%, Duhamel 4%) y 26,6% fueron intervenidos con técnica transanal. Tras un seguimiento

medio de 115 meses, un 28,7% de los pacientes habían padecido al menos un episodio de EC. Ningún paciente de la serie falleció por esta causa.

2. Estadística analítica. Análisis de riesgo relativo (Fig. 1)

El análisis univariado demostró que algunas de las variables independientes recogidas se asociaron a la presencia de enterocolitis.

La afectación extensa de la EdH frente a la variante clásica demostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de EC con un RR de 2,21 (1,20-4,05). También, la realización de una ostomía de descarga antes de la cirugía definitiva se correlacionó con un mayor riesgo de EC con un RR de 2,01 (1,07-3,80). La cirugía abierta frente a la técnica quirúrgica transanal fue otro factor de riesgo para desarrollar EC con un RR de 3,70 (1,23-11,16).

También se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para el desarrollo de EC entre los pacientes diagnosticados antes de los 6 meses (RR 4,05, IC95% 1,04-15,80) y antes de los 7,2 meses que fue elegido como límite por ser la edad media de diagnóstico de los pacientes de la serie (RR 7,48, IC95% 1,08-51,91).

Ni el sexo, ni la existencia de antecedentes familiares ni la intervención quirúrgica correctora antes de los 6 meses de vida se asociaron a un mayor o menor riesgo de padecer enterocolitis (Tabla III).

En el análisis multivariante, tan solo el diagnóstico precoz y la cirugía abierta quedaron como variables asociadas al riesgo de EC

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos logrado señalar algunos posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de EC en la EdH dentro de nuestra serie. Estos factores, que van desde el tipo de enfermedad a la edad de la cirugía, permitirán en el futuro identificar a aquellos pacientes con EdH que tendrán prospectivamente mayor riesgo de desarrollar una EC, lo que puede favorecer la implantación de políticas de prevención.

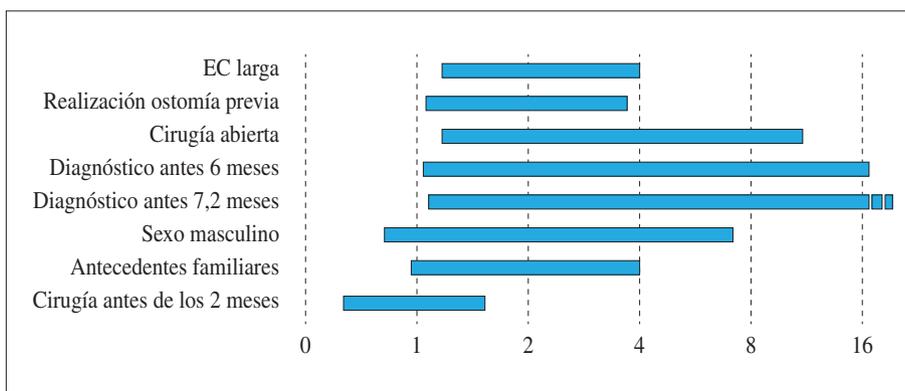


Figura 1. Representación gráfica de las variables independientes analizadas. Se muestra el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza al 95%. La línea discontinua que marca el RR=1 se considera ausencia de riesgo. Las variables cuyos IC queden a la derecha del 1 se consideran factores de riesgo, mientras que aquellos que queden a la izquierda se considerarán factores protectores. Las variables cuyo IC incluya el valor 1 no alcanzan significación estadística.

Tabla III. Valores estadísticos de contraste de las distintas variables independientes.

Variable	RR	IC 95%	Chi-cuadrado	Valor p	
EC larga	2,208	1,205	4,046	6,182	0,020
Realización ostomía previa	2,014	1,067	3,800	4,774	0,036
Cirugía abierta	3,704	1,230	11,156	7,996	0,005
Diagnóstico antes de los 6 meses	4,049	1,038	15,798	5,966	0,017
Diagnóstico antes de los 7,2 meses	7,479	1,078	51,914	7,583	0,005
Sexo masculino	1,475	0,698	3,114	1,111	0,343
Antecedentes familiares	1,909	0,933	3,907	2,474	0,144
Cirugía antes de los 6 meses	0,646	0,325	1,287	1,629	0,253

La EC asociada a la EdH es un cuadro de etiología desconocida y con una morbimortalidad significativa⁽¹⁵⁾, puede ocurrir tanto antes como después de la corrección quirúrgica de la enfermedad, por lo que no puede culparse solamente a la existencia de un tramo intestinal aganglónico⁽¹⁹⁾.

Aunque no se conoce su causa, trabajos muy recientes culpan a diversos factores locales como alteraciones en la composición de la mucosa intestinal⁽²⁰⁾, una inadecuada secreción de IgA⁽²¹⁾, variaciones en los canales de ATP sensibles a potasio⁽²²⁾ o una microbiota intestinal anormal⁽²³⁾. Probablemente todos ellos estén relacionados entre sí, sin que además sepamos si son primarios o secundarios a un primer episodio de EC. Otros factores más específicos, como una predisposición genética a padecer EC, están también en estudio⁽¹⁵⁾, lo que explicaría una mayor incidencia de EC en pacientes con antecedentes familiares de EdH, hecho que no hemos podido demostrar en nuestra serie.

Respecto al estudio de los factores de riesgo asociados a la EC, hemos observado que las formas extensas de la enfermedad (las que afectan a tramos proximales al ángulo esplénico) tienen mayor riesgo de desarrollarla, al igual que otros autores⁽¹⁷⁾. En el mismo sentido, encontramos que la necesidad de una derivación intestinal en el momento del diagnóstico aumentó el riesgo de EC, factor que probablemente está relacionado con el anterior⁽²⁴⁾.

El tipo de intervención quirúrgica correctora también se ha mostrado en este estudio asociada al riesgo de padecer EC. La intervención clásica mediante laparotomía se demostró como un factor de riesgo comparada con la intervención transanal, menos invasiva y tan solo utilizable en formas clásicas de EdH. Aunque este hallazgo ha sido descrito por otros autores⁽¹⁶⁾, creemos que es prematuro otorgar cualidades protectoras a este tipo de intervención.

El último factor asociado a la EC en nuestro estudio fue la edad al diagnóstico. Como ocurre en otras series⁽²⁵⁻²⁷⁾, un diagnóstico más temprano favorece el desarrollo de EC, lo que puede explicarse por una mayor susceptibilidad en neonatos o lactantes a desarrollar cuadros de infección intestinal. Entre nuestros pacientes, tanto una edad inferior a los 6 como a los 7,2 meses (elegida por ser la media de diagnóstico en la serie), se asociaron significativamente a un mayor riesgo de EC.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que hay que destacar. La primera es la limitación de la información recogida en las historias clínicas (estudio retrospectivo). No siempre el cuadro catalogado como EC cumplía criterios diagnósticos y algunos pacientes de otras provincias tuvieron un seguimiento desigual. Hemos intentado analizar todos los cuadros sospechosos y revisar exhaustivamente a aquellos pacientes con seguimientos más discontinuos. Otro factor limitante es el tipo de análisis, pues algunas de las variables independientes están relacionadas entre sí, lo que sin duda introduce sesgos de confusión entre ellas, como lo es por ejemplo, el diagnóstico precoz de la EdH donde detecciones más precoces se asocian a mayor sintomatología, y detecciones más tardías probablemente a segmentos afectados más cortos con sintomatología más benigna. Al realizar el análisis multivariante tan solo el diagnóstico precoz y la cirugía abierta quedaron como variables asociadas al riesgo de EC, esto siendo posiblemente explicado porque el diagnóstico precoz y el abordaje transabdominal sucede en pacientes con afectación extensa.

La identificación de los factores de riesgo asociados a EC debe permitir establecer políticas de profilaxis y tratamiento de esta entidad en los pacientes con EdH. Aproximaciones como el uso de probióticos⁽²⁸⁾, dietas especiales o enemas de limpieza preventivos^(3,29) aún no han demostrado eficacia. Es probablemente más realista advertir a los padres y pacientes con más factores de riesgo asociados, de la necesidad de una consulta precoz ante el menor síntoma de sospecha de una EC. Esta actitud permitirá un tratamiento más eficaz y una menor morbimortalidad en esta entidad.

Como se ha comentado anteriormente, se ha realizado un intento de estandarizar el diagnóstico mediante un sistema de puntuación para delimitar los criterios para EC en la EdH⁽¹³⁾, que ha sido de guía para clasificar a los pacientes en este trabajo, sin embargo se ha realizado recientemente un nuevo consenso basado en una cohorte multicéntrica de pacientes con EC, donde se han reducido los criterios diagnósticos de 10 a 4⁽³⁰⁾. Los hallazgos en este estudio informan que al disminuir el número de los criterios para el diagnóstico de EC en la EdH, puede aumentar la sensibilidad de un 41,9% a un 83,7%, siendo esto especialmente importante para el impacto que pueda tener en otros estudios por el aumento significativo su diagnóstico⁽³⁰⁾.

CONCLUSIONES

La EC continúa siendo una causa de gran morbi-mortalidad entre los pacientes con EdH. A día de hoy, se siguen desconociendo los mecanismos etiopatogénicos exactos que la causan y los tratamientos actuales no consiguen evitar por completo su desarrollo.

Este trabajo, junto con otros, permite al clínico identificar que pacientes tienen un riesgo mayor de desarrollar EC, y así poder adoptar una mayor vigilancia para anticiparse al desarrollo de esta complicación. Los protocolos de prevención secundaria deberán incluir estos factores de riesgo para mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tam PK. Hirschsprung's disease: A bridge for science and surgery. *J Pediatr Surg.* 2016; 51: 18-22.
2. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, et al. Hirschsprung Disease Consortium. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet.* 2008; 45: 1-14.
3. Burkardt DD, Graham JM Jr, Short SS, Frykman PK. Advances in Hirschsprung disease genetics and treatment strategies: an update for the primary care pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* 2014; 53: 71-81.
4. Morabito A, Lall A, Gull S, Mohee A, Bianchi A. The impact of Down's syndrome on the immediate and long-term outcomes of children with Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2006; 22: 179-81.
5. Swenson O. Congenital megacolon. *Pediatr Clin North Am.* 1967; 14: 187-96.
6. Swenson O. How the cause and cure of Hirschsprung's disease were discovered. *J Pediatr Surg.* 1999; 34: 1580-1.
7. Bandré E, Kaboré RA, Ouedraogo I, Soré O, Tapsoba T, Bambara C, Wandaogo A. Hirschsprung's disease: management problem in a developing country. *Afr J Paediatr Surg.* 2010; 7: 166-8.
8. Pini Prato A, Rossi V, Avanzini S, Mattioli G, Disma N, Jasonni V. Hirschsprung's disease: what about mortality?. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27: 473-8.
9. Laughlin DM, Friedmacher F, Puri P. Total colonic aganglionosis: a systematic review and meta-analysis of long-term clinical outcome. *Pediatr Surg Int.* 2012; 28: 773-9.
10. Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, Wales PW, Balint J, Venick R, et al; Pediatric Intestinal Failure Consortium. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium. *J Pediatr.* 2012 Oct; 161(4): 723-8.
11. Chang HK, Kim SY, Kim JI, Kim SI, Whang JK, Choi JY, et al. Ten-year experience with bowel transplantation at Seoul St. Mary's Hospital. *Transplant Proc.* 2016; 48: 473-8.
12. Austin KM. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21: 319-27.
13. Pastor AC, Osman F, Teitelbaum DH, Caty MG, Langer JC. Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: a Delphi analysis. *J Pediatr Surg.* 2009; 44: 251-6.
14. Pontarelli EM, Ford HR, Gayer CP. Recent developments in Hirschsprung's-associated enterocolitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013; 15: 340.
15. Gosain A. Established and emerging concepts in Hirschsprung's-associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2016; 32: 313-20.
16. Ruttenstock E, Puri P. Systematic review and meta-analysis of enterocolitis after one-stage transanal pull-through procedure for Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2010; 26: 1101-5.
17. 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.
18. Wang X, Li Z, Xu Z, Wang Z, Feng J. Probiotics prevent Hirschsprung's disease-associated enterocolitis: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis.* 2015; 30: 105-10.
19. Estevão-Costa J, Fragoso AC, Campos M, Soares-Oliveira M, Carvalho JL. An approach to minimize postoperative enterocolitis in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 1704-7.
20. Yildiz HM, Carlson TL, Goldstein AM, Carrier RL. Mucus barriers to microparticles and microbes are altered in Hirschsprung's disease. *Macromol Biosci.* 2015; 15: 712-8.
21. Demehri FR, Halaweish IF, Coran AG, Teitelbaum DH. Hirschsprung-associated enterocolitis: pathogenesis, treatment and prevention. *Pediatr Surg Int.* 2013; 29: 873-81.
22. Tomuschat C, O'Donnell AM, Coyle D, Dreher N, Kelly D, Puri P. Altered expression of ATP-sensitive K(+) channels in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2016; 51: 948-52.
23. Frykman PK, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, Hui TT, Granström AL, Cheng Z, et al; HAEC Collaborative Research Group (HCRG). Characterization of bacterial and fungal microbiome in children with Hirschsprung disease with and without a history of enterocolitis: A multicenter study. *PLoS One.* 2015; 10: e0124172.
24. Frykman PK, Short SS. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21: 328-35.
25. Vieten D, Spicer R. Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2004; 13: 263-72.
26. Lee CC, Lien R, Chiang MC, Yang PH, Chu SM, Fu JH, Lai JY. Clinical impacts of delayed diagnosis of Hirschsprung's disease in newborn infants. *Pediatr Neonatol.* 2012; 53: 133-7.
27. Vega Mata N, Álvarez Muñoz V, López López AJ, Montalvo Ávalos C, Oviedo Gutiérrez M, Raposo Rodríguez L. Enterocolitis episodes in patients who have previously undergone Hirschsprung disease surgery. *Cir Pediatr.* 2014; 27: 84-88.
28. 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.
29. Núñez R, Torres A, Agulla E, Moreno C, Marín D, Santamaría JI. Rectal irrigation and bowel decontamination for the prevention of postoperative enterocolitis in Hirschsprung's disease. *Cir Pediatr.* 2007; 20: 96-100.
30. Frykman PK, Kim S, Wester T, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, Hui TT, et al; HAEC Collaborative Research Group (HCRG). Critical evaluation of the Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) score: A multicenter study of 116 children with Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg.* 2017 [En prensa]. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.07.009