



# Enfermedad de Hirschsprung: actualización en diagnóstico y tratamiento

Hirschsprung's disease: update in diagnosis and treatment



<sup>1</sup>**Dra. Mariana Boschini Páez**

Psicomed, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-3997-0867>

<sup>2</sup>**Dra. Mary Paz Vargas Hernández**

Área de salud Florencia, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-7238-4478>

<sup>3</sup>**Dra. Lisa Miranda Solís**

Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-4864-373X>

RECIBIDO

24/02/2020

CORREGIDO

27/03/2020

ACEPTADO

02/04/2020

## RESUMEN

La enfermedad de Hirschsprung es un trastorno congénito, caracterizado por la ausencia de células del sistema nervioso entérico en la parte más distal del intestino, cuya manifestación clínica más frecuente es el retraso de la salida del meconio. Hay varias formas de presentación de la enfermedad, siendo la más frecuente la rectosigmoidea. La historia clínica, el examen físico, el enema de contraste y la radiografía de abdomen son útiles para orientar la sospecha diagnóstica, pero el diagnóstico definitivo se realiza mediante la toma adecuada de biopsias. El tratamiento de la enfermedad sin asociación de complicaciones es principalmente quirúrgico y la técnica de elección dependerá de la forma de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad de Hirschprung; enfermedades del colon; biopsia rectal.

## ABSTRACT

Hirschsprung's disease is a congenital disorder, characterized by the absence of cells of the enteric nervous system in the most distal part of the intestine, the most frequent clinical manifestation of which is the delay in the exit of meconium. There are several forms of presentation of the disease,

<sup>1</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Medicas (UCIMED).

Cod. [MED16326](#).  
[mboschinipaez@gmail.com](mailto:mboschinipaez@gmail.com)

<sup>2</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Medicas (UCIMED).

Cod. [MED16380](#).  
[pazvaher@hotmail.com](mailto:pazvaher@hotmail.com)

<sup>3</sup> Médica especialista en Anatomía patológica, patología pediátrica, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cod. [MED9572](#).  
[liza.miranda@gmail.com](mailto:liza.miranda@gmail.com)

the most frequent being the rectosigmoid variant. The clinical history, physical examination, contrast enema, and abdominal radiography are useful to guide the diagnostic suspicion, but the definitive diagnosis is made by taking adequate biopsies. The treatment of the disease without association of complications is mainly surgical and the technique of choice will depend on the form of the disease.

**KEYWORDS:** Hirschsprung disease; colonic diseases; rectal biopsy.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hirschsprung (EH) fue descrita por primera vez en 1886 por Harald Hirschsprung. Es un trastorno congénito que se manifiesta por la ausencia de células ganglionares del sistema nervioso entérico (ENS) en la zona más distal del intestino. Lo anterior resulta en la pérdida de la motilidad del colon afectado y en la ausencia de la relajación involuntaria del esfínter anal interno, lo que conduce a una obstrucción intestinal de tipo funcional (1,2). Por lo general, la aganglionosis se extiende desde el ano y recto, los cuales siempre están comprometidos, hasta zonas más proximales del colon, de forma variable. Se observa una zona de transición histológica entre la región aganglionica y región con inervación normal (3).

La EH tiene una incidencia de 1/5000 recién nacidos y predomina en hombres, en una relación 4:1. Además se asocia con otros síndromes genéticos, especialmente con la trisomía 21. La mortalidad por EH y sus complicaciones ha ido disminuyendo a través del tiempo, actualmente corresponde a un 3% (1). Según estudios de cohorte, la tasa de recurrencia familiar en EH va del 1 al 10% (4). Es una patología prevalente, y su importancia radica en que el diagnóstico temprano previene la

morbilidad secundaria a la enfermedad, por lo que reconocer los signos y síntomas para la sospecha diagnóstica es clave. No se encuentran muchas revisiones en idioma español sobre los avances recientes en dicha enfermedad, por lo que el objetivo de esta investigación es revisar las publicaciones más actualizadas y completas sobre esta patología, para dar una perspectiva actual enfocándose en el diagnóstico y tratamiento de esta.

## MÉTODO

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos Pubmed y Cochrane, utilizando palabras clave como “Hirschsprung”, “aganglionico” y “enterocolitis”. Se seleccionaron los artículos publicados entre los años 2014 y 2019. Hubo restricción en cuanto al idioma de las publicaciones, se utilizaron únicamente las escritas en inglés. Se eliminaron los duplicados. Adicionalmente se hizo una búsqueda manual en las listas de referencias de los artículos inicialmente escogidos para ampliar la información disponible. Se revisaron las publicaciones seleccionadas mediante el análisis del resumen y texto completo y se identificaron las más relevantes y sobresalientes.

## CLÍNICA

A diferencia de algunas malformaciones anatómicas intestinales, la EH muy rara vez se logra diagnosticar en el periodo prenatal. En algunas ocasiones, los estigmas de una neurocristopatía o un intestino ecogénico visto por resonancia magnética o ecografía hacen sospechar una EH, sin embargo, en la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza en el periodo postnatal por sus manifestaciones clínicas (3).

Al ser la EH una condición congénita, los niños presentan la aganglionosis intestinal desde el nacimiento, por lo que se esperaría que los síntomas sean evidentes al nacer y sus manifestaciones sean uniformes, sin embargo, existen varias presentaciones de la enfermedad (2).

En aquellos casos en los que los síntomas se evidencian desde el nacimiento, la ausencia del paso del meconio en las primeras 24 - 48 horas de vida es uno de los signos cardinales de esta patología y está presente en 80 - 90% de los lactantes con EH. Además, pueden asociar distensión abdominal, estreñimiento con megacolon y signos de obstrucción intestinal.

En niños, en apariencia sanos al nacer, los síntomas de la enfermedad por lo general inician durante los primeros 6 meses de vida, pero en algunos casos, son evidentes hasta que los niños son mayores. Solo el 50% son diagnosticados durante el primer año de vida. En niños mayores, son característicos el estreñimiento, la distensión abdominal y los vómitos no biliosos. La desnutrición y la falta del crecimiento pueden sumarse a la presentación en niños con EH de

segmento corto, diagnosticada más adelante en la vida (1-3).

La literatura menciona la triada clásica de la EH, la cual está conformada por: paso tardío de meconio, distensión abdominal y vómitos, sin embargo, la presencia de esta no es necesaria para la evaluación y el diagnóstico (5). En la **TABLA 1** se resumen las principales manifestaciones clínicas de la EH (2).

La enterocolitis asociada a la EH es una sepsis fulminante que se presenta clínicamente con distensión abdominal, fiebre y diarrea. También pueden incluir dentro de su amplio espectro de signos y síntomas: vómitos, sangrado rectal, letargo, constipación y heces blandas. Los casos más leves pueden asemejar una gastroenteritis viral (fiebre, diarrea y distensión leve) y los casos más graves podría manifestarse como una perforación del ciego o el apéndice (3,6,7).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EH se establece mediante historia clínica, examen físico, estudios de imagen, manometría anal y es confirmado por biopsia rectal (1,3). La EH cuenta con un espectro clínico muy amplio. Las formas leves de la enfermedad pueden presentarse con sintomatología similar a la de una gastroenteritis viral, lo que hace que su diagnóstico sea difícil y por lo tanto en la literatura se reporta una amplia variabilidad en la incidencia de la enfermedad.

Debido a la dificultad para establecer el diagnóstico definitivo sumado a la alta morbilidad de la enfermedad, se prefiere que ante la sospecha diagnóstica se inicie el tratamiento (6,8).

**TABLA 1.** Manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad de Hirschsprung

Manifestación	Características	Síntomas
<b>Perforación intestinal neonatal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5% de niños con enfermedad de Hirschsprung</li> <li>Raro en mayores de 2 meses de edad.</li> <li>Más frecuente en ciego, colon ascendente o apéndice</li> <li>Sospechar enfermedad de segmento largo o aganglionosis total del colon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vómitos</li> <li>Estreñimiento</li> <li>Letargo</li> <li>Mala alimentación</li> <li>Distensión abdominal</li> <li>Diarrea</li> </ul>
<b>Obstrucción intestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obstrucción tipo funcional.</li> <li>Recién nacidos o niños mayores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distensión abdominal (57-93%)</li> <li>Vómitos biliosos (19-37%).</li> </ul>
<b>Retraso en paso del meconio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>50% de niños con enfermedad de Hirschsprung</li> <li>El paso de meconio en el primer día de vida no excluye la enfermedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin evacuaciones intestinales durante más de 48 horas después de nacer</li> </ul>
<b>Estreñimiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicia en los primeros 6 meses de vida</li> <li>Sospechar si hay dependencia de enemas o supositorios para defecar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estreñimiento refractario a 6 meses de terapia</li> </ul>
<b>Falta de crecimiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variable, de profunda a leve</li> <li>Algunos niños no la presentan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resulta de una ingesta reducida de nutrientes</li> <li>Asocia distensión abdominal marcada.</li> </ul>
<b>Enterocolitis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicio rápido</li> <li>Cambio brusco de síntomas en varias horas</li> <li>Puede ser fatal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrea explosiva sanguinolenta.</li> <li>Distensión abdominal.</li> <li>Letargo.</li> <li>Fiebre.</li> <li>Sepsis.</li> </ul>

**Fuente:** Heuckeroth RO. Hirschsprung disease - Integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. Nat Rev Gastroenterol Hepatol.

### Manometría rectoanal

Esta técnica consta de la valoración del reflejo recto anal inhibitorio (RRAI).

El RRAI es la relajación del esfínter anal interno en respuesta a la dilatación del recto. La ausencia de este reflejo es sugestiva de la EH (2). Este reflejo se establece a partir de la semana 26 de gestación y está presente bajo sedación, por lo cual puede ser evaluable incluso en pacientes no cooperadores. Hay aproximadamente un 25% de falsos

positivos y falsos negativos, relacionados a errores técnicos. Este estudio cuenta con especificidad y sensibilidad altas, entre 90-94% (3). A pesar de esto en la actualidad, la manometría rectoanal se considera innecesaria pues el RRAI puede ser valorado mediante el enema de contraste modificado (1).

### Estudios de imagen

El estudio de imagen de elección es el enema con contraste, en muchos casos

lo precede una radiografía simple de abdomen donde se observará dilatación intestinal generalizada con ausencia de gas a nivel distal (3). En el enema con contraste se encontrará estrechamiento del recto, cono rectosigmoideo y dilatación del colon a nivel proximal. El cono rectosigmoideo corresponde a la zona de transición entre el colon sano y el segmento enfermo, donde la relación entre el diámetro del recto y el diámetro del colon sigmoideo será menor de 1 (1,3). En la presentación EH del segmento largo, la zona de transición es predominantemente proximal, mientras que en aganglionosis total del colon, el colon tiene una flexión esplénica acortada con asa sigmoidea que da imagen en signo de interrogación, en ambas la relación rectosigmoidea podría estar conservada y la zona de transición ser larga (3).

## Biopsia

La biopsia es el estándar de oro diagnóstico para la EH, con una sensibilidad y especificidad entre 97-99% (1). El estudio de las biopsias se realiza con dos objetivos, establecer la ausencia de células ganglionares y establecer la zona de transición, es decir, delimitar el nivel más distal de inervación normal. Una biopsia adecuada debe incluir submucosa y debe de ser tomada al menos a 2 cm de la línea dentada para evitar falsos positivos debido a la zona hipoganglionar fisiológica de este segmento (3).

Actualmente las biopsias se analizan en dos modalidades, la rutina y tradicional con la tinción de hematoxilina - eosina y técnicas especiales como la histoquímica de acetilcolinesterasa e inmunohistoquímica de calretinina, esta

última ha venido a suplantar la anterior por su practicidad. La tinción de acetilcolinesterasa resalta las fibras parasimpáticas anormales que surgen de los troncos nerviosos submucosos. La calretinina es una proteína de unión al calcio que se encuentra expresada en las células ganglionares, en condiciones normales se expresa en los filetes nerviosos de la pared intestinal y en las dendritas de la lámina propia, lo que la hace útil inclusive en la valoración de muestras equívocas (3,5).

## Genética

A pesar de que la mayoría de los casos de EH son de origen de esporádico, se considera una enfermedad de etiología multifactorial, y se sugiere que de 5-20% de los pacientes tienen asociación familiar, aunque los genes involucrados son más de 10, en los últimos años se ha encontrado una mutación del gen RET hasta en un 25% de los casos esporádicos y en 60% de los casos con asociación familiar (9,10). La segunda mutación involucrada de forma más frecuente en la génesis de la EH está ubicada en el sitio 13q22 del gen EDNRB, que codifica para la óxido nítrico sintetasa (11). Debido al costo de los estudios genéticos y a la poca especificidad de los mismos, son poco rentables por lo que no se recomienda su realización como método de tamizaje (3).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la EH es quirúrgico, sin embargo, previo a la cirugía hasta el 50% de los pacientes pueden desarrollar enterocolitis asociada a enfermedad de Hirschsprung (EAEH), y hasta un 35% de los pacientes posterior al procedimiento

quirúrgico (8). La mayoría de los casos de EAEH son de causa desconocida por lo que su tratamiento es empírico y dirigido al alivio de los síntomas, la conducta terapéutica está basada en la gravedad de los mismos (6).

Según la clínica, el examen físico y los hallazgos radiográficos, la EAEH se clasifica en: posible EAEH, EAEH definitivo o EAEH severa, como se describe en la **TABLA 2**. Según el grado se han establecido las conductas terapéuticas a seguir, como se resume en la **TABLA 3**.

La antibioticoterapia está dirigida a la cobertura de gérmenes anaerobios, en especial *Clostridium difficile*, que está muy asociado a EAEH, el tratamiento de elección es el metronidazol y está indicado en todos los grados de la EAEH. Los grados II y III deben recibir tratamiento de amplio espectro con ampicilina más gentamicina intravenoso (6). El tratamiento para la EH sin asociación de complicaciones es la cirugía electiva posterior a la preparación intestinal, los principios de la cirugía son: escisión completa de la zona aganglionar y mapeo de la zona de transición. Actualmente los procedimientos más empleados son: la técnica de Duhamel y el DERTA (descenso endorectal transanal). Aunque la evidencia es subóptima, la técnica de Duhamel parece estar asociada a una menor incidencia de estenosis en la anastomosis, sin embargo, la relación de ambos procedimientos con otras complicaciones como el estreñimiento y la enterocolitis aún no están claras (1,2,12).

La mayoría de los casos de EH son recto-sigmaideos para los cuales se prefiere el DERTA y evitar la laparotomía, en los casos de EH del

segmento largo está indicada laparotomía y asistencia laparoscópica para la movilización del colon. Los casos de aganglionosis total del colon se manejan en dos tiempos quirúrgicos, primero se realiza ileostomía nivelatoria preliminar con un periodo para que el íleon distal se adapte a la función absorbiva y posteriormente se realiza un procedimiento de Duhamel convencional (3).

## COMPLICACIONES

Al menos el 60% de los pacientes presentan complicaciones tras la reparación quirúrgica de la enfermedad, cerca de la mitad de los pacientes presentan diarrea no asociada a obstrucción en el postoperatorio inmediato y que dura varios meses en resolver. En ese periodo muchos niños pueden presentar excoriación perineal severa, cuyo tratamiento preventivo se realiza con una crema de barrera como el óxido de zinc (1,13). A largo plazo, entre un 8-30% de los pacientes pueden presentar complicaciones obstructivas como estenosis anastomótica, acalasia del esfínter, aganglionosis residual que se manifiesta clínicamente con estreñimiento, incontinencia fecal o enterocolitis recurrente (1,13,14).

Aunque la acalasia del esfínter anal interno es una complicación sumamente rara de la enfermedad, se han reconocido dos alternativas terapéuticas, la inyección intraesfínteriana con toxina botulínica, que ofrece una solución temporal, y la miotomía del esfínter que presenta resultados satisfactorios (3). Las complicaciones obstructivas son más frecuentes en pacientes con trisomía 21 y pacientes con enfermedad de

**TABLA 2.** Guía diagnóstica y clasificatoria para la enterocolitis asociada a enfermedad de Hirschsprung

Grado	Clínica	Examen físico	Hallazgos radiográficos
<b>I Possible EAEH</b>	Anorexia, diarrea.	Distención abdominal leve - moderada	Normal o con leve acumulo de gas en ileon.
<b>II EAEH Definitiva</b>	Antecedente de EAEH, diarrea explosiva, fiebre, letargia.	Fiebre, taquicardia, distención abdominal, heces o gases explosivos tras tacto rectal.	Gas ileal, niveles hidroáreos, dilatación de asas intestinales.
<b>III EAEH Severa</b>	Obnubilación	Disminución de la perfusión perineal, hipotensión, alteración del estado mental, distención abdominal marcada, peritonitis	Neumatosis, neumoperitoneo

**Fuente:** 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(5):517-21.

**TABLA 3.** Guía para el manejo de enterocolitis asociada a enfermedad de Hirschsprung basada en el grado de severidad

Grado	Manejo	Dieta	Antibióticos	Irrigación rectal
<b>I Possible EAEH</b>	Ambulatorio	Hidratación VO	Metronidazol VO	Considerar irrigación rectal
<b>II EAEH Definitiva</b>	Ambulatorio o Intrahospitalario	Líquidos claros o NVO, Hidratación IV	Metronidazol VO o IV Considerar AB de amplio espectro	Irrigación rectal
<b>III EAEH Severa</b>	Intrahospitalario	NVO, hidratación IV	Metronidazol IV. AB de amplio espectro	Irrigación rectal

**Abreviaturas:** VO: Vía oral, IV: Intravenoso, NVO: Nada vía oral, AB: Antibiótico

**Fuente:** 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(5):517-21.

segmento largo, también se ha asociado la incontinencia urinaria a los síntomas, la cual mejora tras la corrección de la obstrucción gastrointestinal (13).

## PREVENCIÓN

Se ha descrito que los probióticos consumidos en adecuadas cantidades confieren beneficio preventivo y terapéutico para el huésped en la diarrea viral y la enterocolitis necrotizante, y

que promueven la producción de mucina que está disminuida en la EAEH, no obstante, es necesario aclarar que el mecanismo exacto de acción de la terapia con probióticos para EAEH no se conoce completamente. Varios estudios, en los últimos años han sugerido que esta terapia disminuye las citoquinas proinflamatorias y aumenta las antiinflamatorias, aunque se han documentado algunos casos de sepsis asociada al uso de probióticos sobre todo en recién nacidos prematuros. Son

necesarios más estudios para comprender mejor el rol de la microbiota en el desarrollo de la EAEH y poder comprender los potenciales efectos beneficiosos de los probióticos en su prevención (14,15). Algunos estudios han sugerido que las irrigaciones rectales de rutina en pacientes postoperados han mostrado cierta eficacia en la prevención de EAEH (14).

## CONCLUSIONES

El manejo y el diagnóstico de la EH han evolucionado en los últimos años, con herramientas disponibles para un diagnóstico más certero y preciso, con

tratamiento temprano que ayude a reducir la morbilidad de la enfermedad. Las técnicas quirúrgicas han evolucionado a su vez, con la realización cada vez más a menudo de DERTA en casos no complicados. Las complicaciones médicas de la enfermedad también se manejan de forma innovadora, con la inclusión de posibles tratamientos a futuro como los probióticos. Si bien en este momento la evaluación genética de los pacientes no es rutina por su costo y falta de practicidad, este podría tratarse del futuro del diagnóstico, incluso llegando en un futuro al diagnóstico prenatal de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Green HL, Rizzolo D, Austin M. Surgical management for Hirschsprung disease: A review for primary care providers. *J Am Acad Physician Assist.* 2016;29(4):24-9. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000481397.68475.41>
2. Heuckerth RO. Hirschsprung disease - Integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(3):152-67. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.149>
3. Das K, Mohanty S. Hirschsprung Disease — Current Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr.* 2017;84(8):618-23. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2371-8>
4. Mc Laughlin D, Puri P. Familial hirschsprung's disease: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(8):695-700. <https://doi.org/10.1007/s00383-015-3730-z>
5. Muise ED, Cowles RA. Rectal biopsy for Hirschsprung's disease: a review of techniques, pathology, and complications. *World J Pediatr.* 2016;12(2):135-41. <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0068-5>
6. 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(5):517-21. <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4065-8>
7. Gunadi, Ningtyas HH, Simanjaya S, Febrianti M, Ryantono F, Makmudi A. Comparison of pre-operative Hirschsprung-associated enterocolitis using classical criteria and Delphi method: A diagnostic study. *Ann Med Surg.* 2020;51(1):37-40. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.01.007>

8. Nakamura H, Lim T, Puri P. Inflammatory bowel disease in patients with Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2018;34(2):149-54. <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4182-4>
9. Wester T, Granström AL. Hirschsprung disease—Bowel function beyond childhood. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2017;26(5):322-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.09.008>
10. Tam PKH. Hirschsprung's disease: A bridge for science and surgery. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016;51(1):18-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.021>
11. Moore SW. Total colonic aganglionosis and Hirschsprung's disease: a review. *Pediatr Surg Int*. 2014;31(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s00383-014-3634-3>
12. Mao Y Zhong, Tang S Tao, Li S. Duhamel operation vs. transanal endorectal pull-through procedure for Hirschsprung disease: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2018;53(9):1710-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.10.047>
13. Langer JC, Rollins MD, Levitt M, Gosain A, de la Torre L, Kapur RP, et al. Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(5):523-6. <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4066-7>
14. Soh HJ, Nataraja RM, Pacilli M. Prevention and management of recurrent postoperative Hirschsprung's disease obstructive symptoms and enterocolitis: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2018;53(12):2423-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.08.024>
15. Nakamura H, Lim T, Puri P. Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2018;34(2):189-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4188-y>