

Sistema nervioso entérico y motilidad gastrointestinal

Dr. Jorge Oswaldo Romero-Trujillo,* Dra. Nadine Frank-Márquez,* Dr. Roberto Cervantes-Bustamante,**
Dr. José Francisco Cadena-León,*** Dra. Ericka Montijo-Barrios,*** Dra. Flora Zárate-Mondragón,***
Dra. Josefina Monserrat Cázares-Méndez,*** Dr. Jaime Ramírez-Mayans****

Los autores agradecen a la Dra. Zárate-Mondragón, la Dra. Cázares-Méndez y al Dr. Ramírez-Mayans su colaboración en evaluar la estructura y la referencia bibliográfica en cada uno de los segmentos de esta revisión.

RESUMEN

La motilidad gastrointestinal (GI) se debe a la interacción especializada de varios elementos, integrados como sistema nervioso entérico (SNE). Este es la parte más compleja del sistema nervioso periférico que se origina en las células de la cresta neural y da lugar a dos plexos nerviosos: submucoso de Meissner y mientérico de Auerbach. Dentro de éstos, se encuentra una red organizada de neuronas (neuronas aferentes intrínsecas primarias, neuronas motoras, interneuronas, neuronas intestinofugas), que con las células intersticiales de Cajal, generan los patrones motores que rigen la motilidad gastrointestinal. A pesar de tener la capacidad de generar respuestas coordinadas por sí solo, el sistema nervioso entérico tiene relación estrecha con el sistema nervioso central (SNC). Además, se relaciona con el sistema inmunológico a través de mecanismos de respuesta y neurotransmisores involucrados en ambos. Se revisan el origen, la formación, la estructura y las funciones del sistema nervioso entérico, sus componentes y los efectos que tiene en la motilidad intestinal. **Palabras clave:** Sistema nervioso entérico (SNE), plexo submucoso de Meissner, plexo mientérico de Auerbach, neuronas aferentes intrínsecas primarias, neuronas motoras, interneuronas, neuronas intestinofugas, células intersticiales de Cajal.

ABSTRACT

Intestinal motility is dependent upon a specialized interaction of several elements, integrated in the enteric nervous system (ENS). This is the most complex part of the peripheral nervous system. It originates from the neural crest and it gives rise to two nervous plexuses; the submucosal (Meissner) and the myenteric (Auerbach). These contain an organized network of neurons; intrinsic primary afferent neurons: motor neurons, interneurons, and intestinofugal afferent neurons, which interact with the interstitial cells of Cajal originating motor patterns which regulate intestinal motility. Although ENS can generate coordinated responses by itself, it has a significant interaction with the central nervous system. In addition, there is a relation with the immunologic system, due to the involved mediators. We review the origins, structure, and function of the enteric nervous system, its components and their direct effects on intestinal motility.

Key words: Enteric nervous system (ENS), submucosal plexus (Meissner), myenteric plexus (Auerbach), intrinsic primary afferent neurons, motor neurons, interneurons, intestinofugal afferent neurons, interstitial cells of Cajal.

* Residente del Departamento de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría (INP)

** Jefe de Servicio de Gastroenterología y Nutrición. INP

*** Médico Adscrito del Servicio de Gastroenterología y Nutrición. INP

**** Jefe de Departamento de Gastroenterología y Nutrición. INP

Correspondencia: Dr. Jorge Oswaldo Romero-Trujillo. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Colonia Insurgentes Cuicuilco. Del. Coyoacán. CP: 04530, México, D.F. 10 84 09 00 Extensión: 1516 Celular: 5537502840

Recibido: enero, 2012. Aceptado: junio, 2012.

Este artículo debe citarse como: Romero-Trujillo JO, Frank-Márquez N, Cervantes-Bustamante R, Cadena-León JF y col. Sistema nervioso entérico y motilidad gastrointestinal. Acta Pediatr Mex 2012;33(4):207-214.

La motilidad gastrointestinal es “la propiedad de las paredes intestinales para contraerse y relajarse a fin de que el contenido del intestino vaya de un lugar a otro, favoreciendo la absorción adecuada de nutrientes”.¹ Las estructuras involucradas para realizar esta función son:

1. Sistema nervioso entérico (SNE)
2. Plexos nerviosos: submucoso (Meissner) y mientérico (Auerbach)
3. Las capas musculares (circular y longitudinal)
4. Células intersticiales de Cajal

SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO (SNE)

Es la parte más compleja del sistema nervioso periférico. Está constituido por una gran cantidad de células gliales y neuronas: 80 a 100 millones de neuronas, que son una milésima parte de las que existen en el encéfalo, pero mayor cantidad que las que hay en la médula espinal. El SNE proviene de las células de la cresta neural y dan origen a dos plexos nerviosos: submucoso de Meissner y mientérico de Auerbach ^{1,2,5}.

La mayor parte del SNE deriva de células precursoras de la cresta neural vagal a nivel de las somitas 1-7, que migran a lo largo de todo el tubo digestivo aproximadamente en la cuarta semana de gestación en humanos. Las células de la región troncal anterior de la cresta neural, contribuyen en pequeña proporción al desarrollo del SNE. Estas células migran de la región rostral a la caudal, para ir colonizando de manera secuencial, el intestino anterior (esófago, estómago, duodeno), el intestino medio (intestino delgado, ciego, colon ascendente, apéndice y segmento proximal de colon transverso) y el intestino posterior (porción distal de colon transverso, sigmoides, colon descendente y recto). Este proceso se completa luego a las siete semanas de gestación en humanos. ^{2,3,6}

Para formar células nerviosas maduras y funcionales, que provienen de la cresta neural, no sólo deben migrar en todo el trayecto del intestino, sino deben proliferar y diferenciarse en una amplia gama de variantes neuronales y células gliales; asimismo, lograr supervivencia y convertirse en células activas y funcionales. Numerosos estudios de biología molecular se han hecho en múltiples organismos, principalmente ratones, peces, pollos y humanos; también se han realizado análisis genéticos en pacientes con patologías que cursen con aganglionosis como la enfermedad de Hirschsprung, y se han identificado una variedad de moléculas y genes necesarios o involucrados de alguna manera, en el desarrollo del sistema nervioso entérico. Los genes más estudiados son los que codifican para las moléculas RET, GDNF y endotelina ^{3 2-4}.

El SNE tiene dos componentes principales. Uno de ellos, el plexo submucoso (Meissner), situada entre la capa interna de la capa muscular circular y la submucosa; está más desarrollado en el intestino delgado y colon. Su función principal es la regulación de funciones de digestión y absorción a nivel de la mucosa y de los vasos sanguíneos, de acuerdo a la estimulación producida

por los nutrientes. El segundo, es el plexo mientérico (Auerbach), situado entre las capas musculares, circular y longitudinal, a lo largo de todo el tubo digestivo. Su función principal es la coordinación de la actividad de las capas musculares ^{1,9}.

El sistema nervioso entérico se conforma por:

- **Neuronas aferentes intrínsecas primarias (NAIP):** Estas neuronas responden a estímulos mecánicos y químicos y regulan las funciones fisiológicas del tubo digestivo, transmitiendo la información a otras neuronas. No conducen información sensorial; esta función se lleva a cabo a través de las células enterocromafines, localizadas en el epitelio entérico y funcionan como transductores sensoriales. Las NAIP se encuentran en ambos plexos nerviosos y son neuronas colinérgicas ^{1,9}.
- **Neuronas motoras:** Estas neuronas inervan las capas musculares del tubo digestivo, vasos sanguíneos y las glándulas. Los cuerpos celulares se encuentran en los ganglios mientéricos, pero puede haber algunos en los ganglios submucosos. De acuerdo a su función pueden dividirse en excitatorias o inhibitorias. Los principales neurotransmisores relacionados con las neuronas excitatorias son: acetilcolina, taquicinas (sustancia P y neuroquininas). Las neuronas inhibitorias utilizan un espectro más amplio de transmisores: óxido nítrico, (péptido intestinal vasoactivo) PIV, (ácido gamma-aminobutírico) GABA, , ATP, monóxido de carbono. Hay un subgrupo de estas células encargadas de regular la secreción de agua y electrolitos (neuronas secretomotoras) y del flujo sanguíneo (vasomotoras) ^{1,9}.
- **Interneuronas:** Son las encargadas de integrar la información generada por las NAIP y de enviar la información a las neuronas motoras. Se clasifican en ascendentes o descendentes, de acuerdo a la dirección de las señales que emiten (oral – caudal). Se han descrito diversos tipos, siendo las ascendentes principalmente colinérgicas, se proyectan a otras neuronas mientéricas. Las descendentes tienen mayor complejidad neuroquímica; también inervan el plexo submucoso ^{1,9}.
- **Neuronas intestinofugas:** Sus cuerpos celulares se hallan en el plexo mientérico; envían prolongaciones fuera del tubo digestivo y forma sinapsis

con los ganglios mesentérico superior e inferior y con el ganglio celiaco, formando el ganglio prevertebral. Conducen señales eferentes y funcionan como mecanorreceptores que detectan cambios en el volumen intestinal. Algunas de estas neuronas transmiten señales directamente al ganglio prevertebral sin sinapsis intermedias ^{1,9}.

PATRONES DE MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

1. Peristalsis: Ondas de contracción que se propagan a lo largo del tubo digestivo y que mezclan y promueven el movimiento del contenido alimenticio hacia la región distal. Estos movimientos son iniciados por estímulos químicos y mecánicos generados por la presencia del bolo alimenticio intraluminal. La secuencia de activación se realiza de la siguiente manera:

NAIP → Interneuronas → Neuronas motoras

La activación de las neuronas excitatorias situadas frente al contenido alimenticio produce la contracción del músculo liso intestinal; la activación de las neuronas inhibitorias causa su relajación, de manera que propicia un movimiento progresivo hacia la región distal del tubo digestivo. La ritmicidad de los movimientos peristálticos está determinada por la actividad eléctrica de las células intersticiales de Cajal (células mesenquimales localizadas entre los nervios entéricos y las células musculares lisas, con cuerpos celulares pequeños y prolongaciones elongadas). Este patrón motor no se ve afectado por vagotomía o simpatectomía, lo que confirma que se genera exclusivamente en el SNE ¹.

2. Segmentación: Constituye un grupo de contracciones que no son propulsivas y cuya función principal es la mezcla adecuada del quimo con jugos digestivos, de manera que al ser expuesto a la mucosa, promueva una absorción adecuada de nutrientes, agua y electrolitos ^{1,3}.

3. Complejo motor migratorio interdigestivo (CMMI): Es un patrón específico de actividad motora que se produce en el músculo liso del estómago y del intestino, durante los períodos de ayuno (interdigestivos). Estos movimientos limpian el estómago e intestino de residuos alimenticios e impiden el sobrecrecimiento bacteriano. Es una actividad periódica que dura 1.5 a 2 horas. Puede dividirse en cuatro fases:

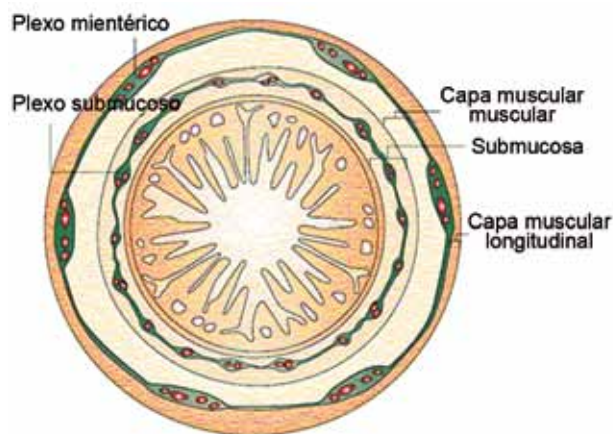


Figura 1. Representación esquemática de un corte transversal del intestino. Las neuronas entéricas están organizadas en ganglios (verde), agrupadas en dos plexos. Un plexo mientérico externo se desarrolla primero y se ubica entre las capas musculares circular y longitudinal. Un plexo interno submucoso se desarrolla posteriormente. Imagen tomada de 3

- Fase I (Fase quiescente): Dura 45 a 60 minutos, durante la cual hay escasos potenciales de acción y de contracciones, que aumentan en frecuencia progresivamente.
- Fase II: Fase irregular de 30 minutos caracterizada por actividad al azar, es decir, se generan potenciales de acción intermitentes que no causan contracciones.
- Fase III: Fase activa en la cual las ondas lentas generan potenciales de acción que crean contracciones de mayor duración y amplitud. Dura 5 a 15 minutos.
- Fase IV: Período breve de actividad irregular entre las fases III y I.

Los estímulos extrínsecos pueden modular el CMMI, pero no son indispensables para su inicio y propagación. La progresión de la fase activa es resultado de una activación secuencial de un grupo especializado de interneuronas descendentes que se localizan en el fondo gástrico ^{1,8,9}.

4. Motilidad colónica: Es irregular y compleja; el control neuronal de los patrones de motilidad colónica aún no están bien determinados. El patrón basal es de actividad contráctil irregular. Otro patrón consiste en contracciones de gran amplitud que frecuentemente, conduce el contenido a lo largo de los segmentos del colon y se le ha asociado con la necesidad de defecar. Estas contracciones no están reguladas por ondas lentas. La actividad eléctrica en este segmento del tubo digestivo no está bien delineada ⁹.

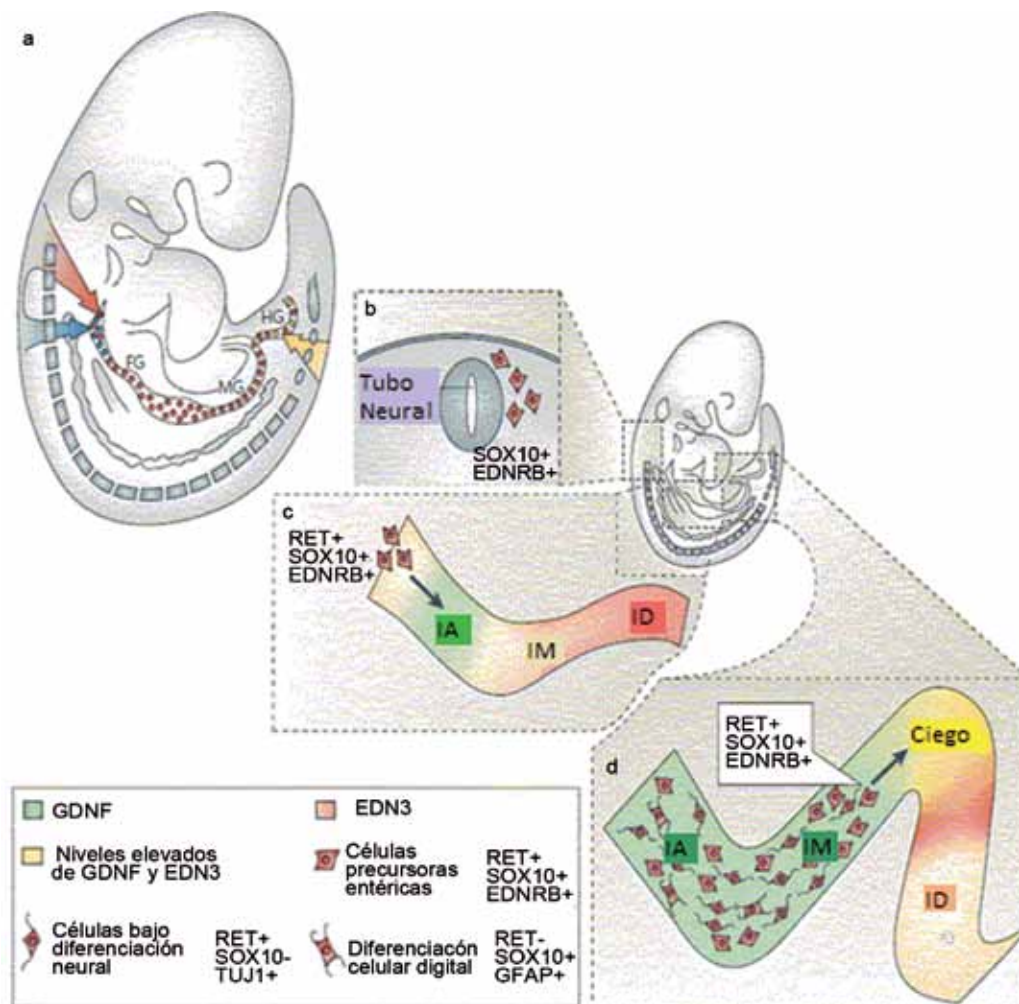


Figura 2. Fuentes, rutas migratorias y expresión genética en las células de la cresta neural que contribuyen al desarrollo del SNC. A) En la semana cuatro de la gestación, las células de la cresta neural vagal (flecha roja) invaden el intestino anterior (IA) y migran en dirección caudal hacia el intestino medio (IM) y el intestino distal (ID). Algunas células de la región troncal anterior de la cresta neural contribuyen en pequeña proporción al desarrollo del SNE (flecha azul). Finalmente, las células de la cresta neural sacra (flecha amarilla) contribuyen en una etapa gestacional posterior a la colonización del colon. b) Se inicia la migración de las principales moléculas expresadas por las células SRY-box 10 (SOX10) y el receptor B de endotelina (EDNRB). C) Al llegar al intestino anterior (IA) se inicia la expresión de la molécula RET y el factor neurotrófico de las células gliales (GDNF) (verde) y la endotelina 3 (EDN3) se expresa en el intestino medio y en el posterior. D) En el ciego, también se expresan la GDNF y la endotelina 3. Imagen tomada de 3

5. *Reflejo gastrocólico:* Después de la ingestión de alimentos, 40 a 60 minutos aproximadamente, aumentan las contracciones haustrales del colon; son intensas y a veces seguidas de contracciones segmentarias.

6. *Reflejo enterogástrico:* Son señales provenientes del intestino delgado y el colon que inhiben la motilidad y la secreción gástrica.

7. *Reflejo ileocólico:* Sus señales provienen del colon e inhiben el vaciamiento del contenido ileal.

INTERACCIÓN CON EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El SNE es un complejo sistema de neuronas y células de sostén capaces de generar información, integrarla y producir una respuesta. Sin embargo, tiene conexiones con el SNC, lo cual crea respuestas de tipo aferente y eferente e intercambia información entre ambos sistemas. Las neuronas aferentes envían información de tres tipos al SNC: El contenido químico intraluminal, el estado mecánico de

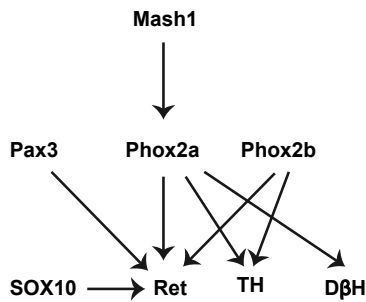


Figura 3. Algunas de las moléculas principalmente descritas en el proceso de proliferación y diferenciación son:

RET

- Coreceptor GFRa 1
- Colingando GDNF
- Endotelina 3

Los factores principales de transcripción: Phox2b, Sox10, Pax-3, Mash1, Hox11L1, Sip1.

la pared intestinal (tensión o relajación) y la condición en la que se hallan los tejidos (inflamación, ph, frío, calor). Las neuronas eferentes transmiten información del SNC

al SNE. Tanto las vías aferentes como las eferentes siguen dos vías principales: espinal y vagal ^{1,2}.

a) *Vías extrínsecas eferentes:* El principal neurotransmisor que se genera en las neuronas simpáticas postganglionares que inervan el tubo digestivo es la norepinefrina. Las neuronas eferentes provienen de los ganglios prevertebrales y paravertebrales. La mayoría de los cuerpos celulares que se encuentran en el ganglio paravertebral controlan el flujo de los vasos sanguíneos gastrointestinales. Las otras clases de neuronas, cuyos cuerpos se encuentran en el ganglio prevertebral, controlan la motilidad y la secreción. Funciones importantes como la relajación del fondo gástrico y la secreción gástrica y pancreática son mediadas a través de neuronas vagales. En contraste a lo que sucede en el tubo digestivo superior, el colon distal y el recto están inervados por nervios pélvicos, no por fibras vagales. En general, la estimulación vagal inhibe la actividad motora, la secreción gastrointestinal, la

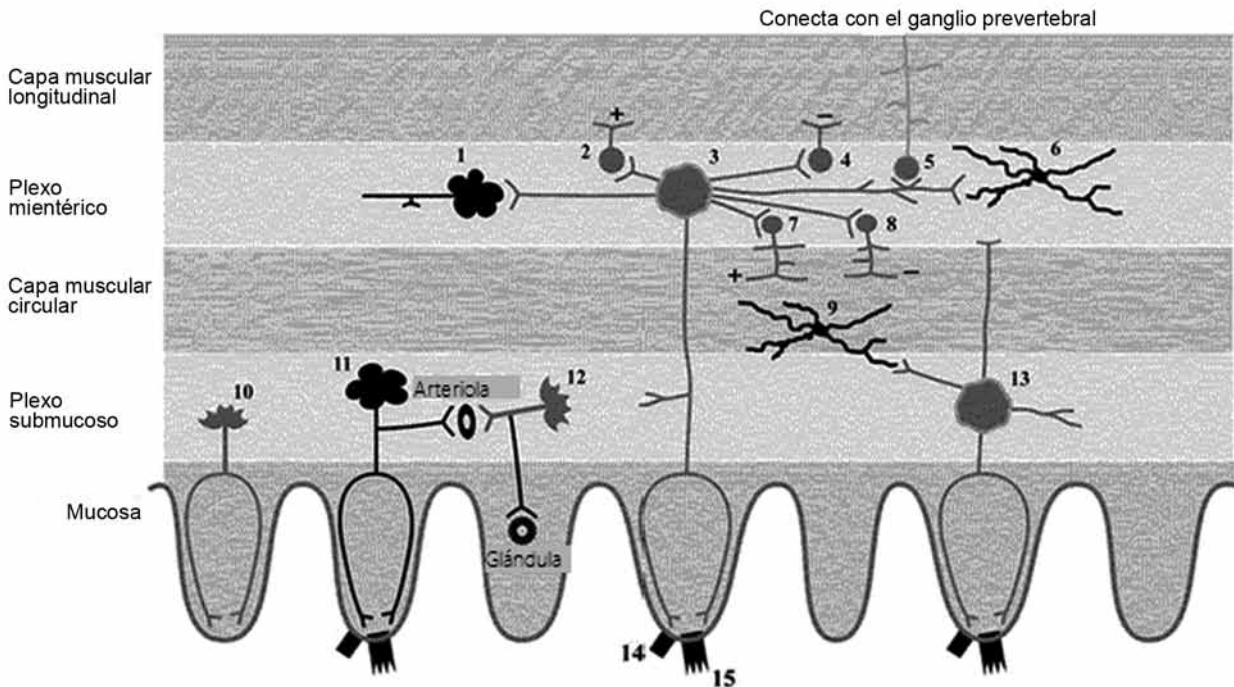


Figura 4. Tipos de neuronas en SNE: 1. Interneurona. 2. Neurona motora muscular excitatoria longitudinal. 3. Neurona aferente intrínseca primaria mientérica. 4. Neurona motora muscular inhibitoria longitudinal. 5. Neurona intestinofugal. 6. Célula intersticial de Cajal. 7. Neurona motora muscular excitatoria circular. 8. Neurona motora muscular inhibitoria circular. 9. Célula intersticial de Cajal. 10. Neurona secretomotora colinérgica (no vasodilatadora). 11. Neurona secretomotora colinérgica. 12. Neurona vasomotora no colinérgica. 13. Neurona aferente intrínseca primaria submucosa. 14. Célula mucosa. 15. Célula enterocromafín. PVG: ganglio prevertebral. Imagen tomada de 1

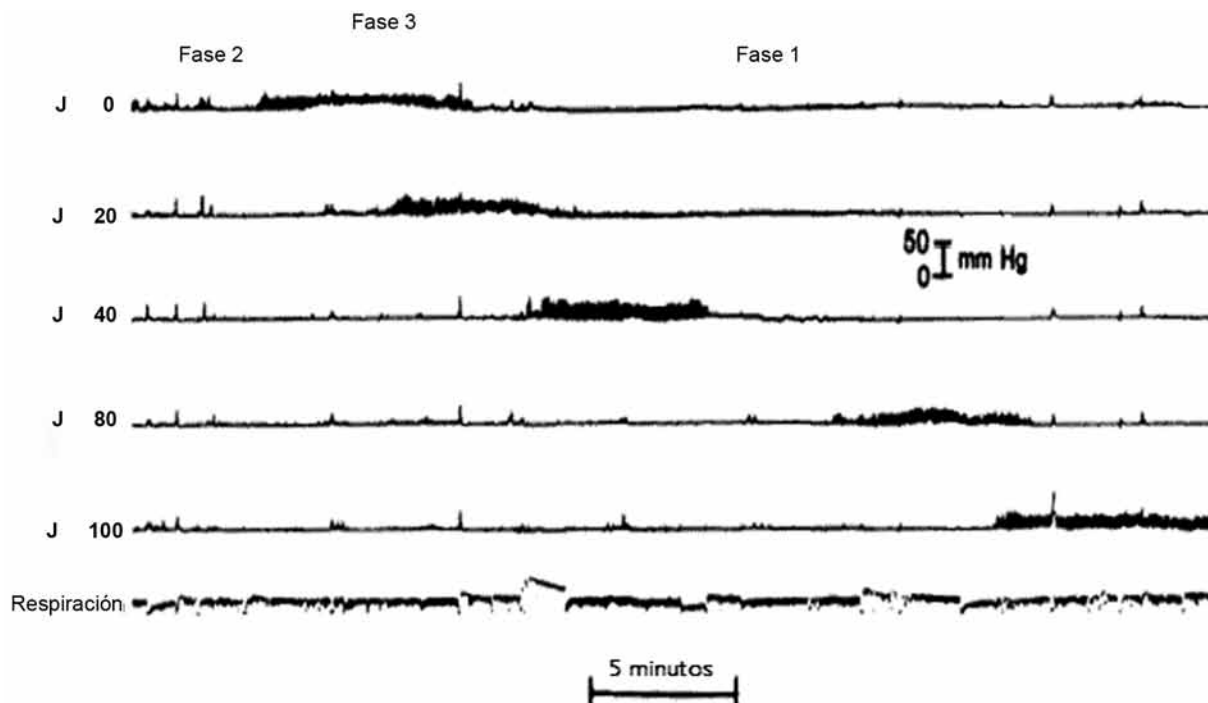


Figura 5. Representación de las fases del complejo motor migratorio.

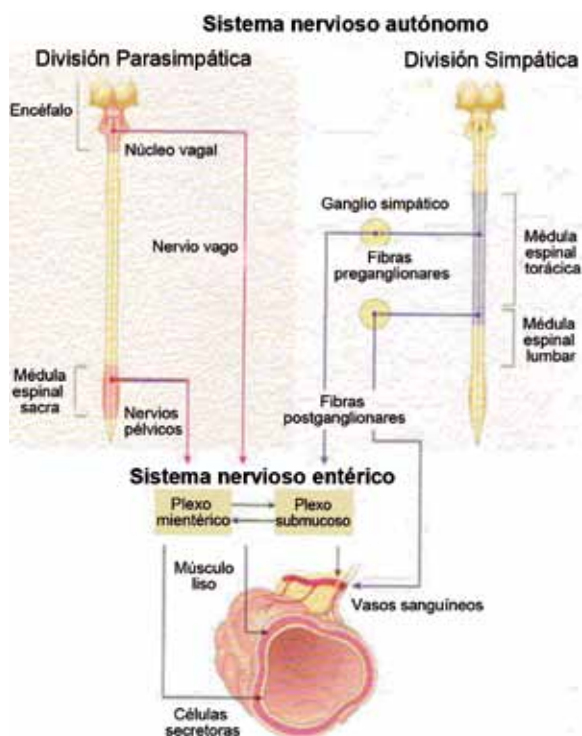


Figura 6. Representación esquemática de la relación entre el SNE y el sistema simpático y parasimpático (vía espinal y vagal involucrada).

contracción de esfínteres y el flujo sanguíneo. Al contrario, la estimulación espinal estimula estas actividades ^{1,3}.

b) *Vías extrínsecas aferentes*: La inervación aferente transmite información sensorial del tubo digestivo al SNC y activa los reflejos espinales y vagales. Las neuronas vagales aferentes primarias tienen sus cuerpos celulares en el ganglio nodoso y yugular y se proyectan medialmente al encéfalo, mientras que los cuerpos neuronales espinales se encuentran en las raíces de los ganglios dorsales. Las vías vagales transmiten información acerca del estado fisiológico de los órganos digestivos (saciedad, náusea) y regulan respuestas inflamatorias, mientras que las vías espinales transmiten los impulsos dolorosos ^{1,3}.

RELACIÓN DEL SNE Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El sistema inmune afecta la motilidad gastrointestinal. La comunicación entre ambos sistemas modula numerosas funciones intestinales: motilidad, transporte iónico y permeabilidad de la mucosa. El papel del sistema inmune es reconocer sustancias y organismos extraños y potencialmente nocivos, para limitar su acceso a la pared

Neurotransmisores	Funciones en el SNA
Óxido nítrico (NO)	Parasimpático –importante en la erección y vaciado gástrico. Activa la guanilato ciclasa
Péptido intestinal vasoactivo	Parasimpático –coliberación con la acetilcolina, afecta la salivación Importante en el tracto gastrointestinal
Adenosina trifosfato (ATP)	Simpático –vasos sanguíneos Coliberación con las catecolaminas
Neuropéptido Y (NYP)	Simpático –facilita el efecto de la noradrenalina (coliberación) Causa vasoconstricción prolongada
Serotonina (5HT)	Neuronas entéricas (peristaltismo)
Ácido gamma-amino butírico (GABA)	Neuronas entéricas
Dopamina	Posible mediación de vasodilatación renal
Hormona liberadora de gonadotropina	Cotransmisor con la acetilcolina en los ganglios simpáticos
Sustancia P	Ganglios simpáticos, neuronas entéricas

Figura 7. Principales neurotransmisores que actúan en el SNE.

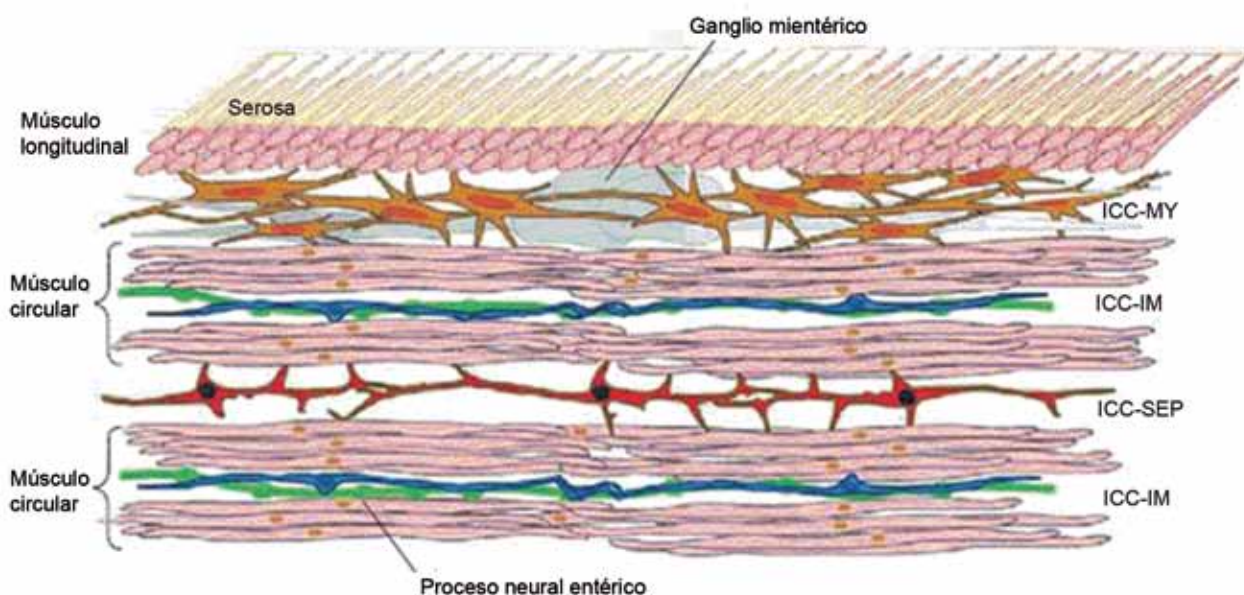


Figura 8. Representación esquemática de los diversos subgrupos de las células intersticiales de Cajal. Imagen tomada de 7

intestinal. El SNE bajo ciertas condiciones puede actuar como una extensión del sistema inmunológico. La motilidad GI y todos los mecanismos involucrados son sujetos de modulación por el sistema inmune; se ha demostrado que las sustancias generadas ejercen un efecto directo en la excitabilidad del músculo liso, en los nervios entéricos periféricos y en los centrales. La discriminación entre comensales y patógenos potencialmente nocivos es una función primordial de las células inmunológicas, para mantener un equilibrio entre el proceso de activación

y tolerancia. Las interacciones neuroinmunes se han asociado con la fisiopatología de la diarrea infecciosa y mediada por enterotoxinas ^{1,8,9}.

En el intestino delgado, el tejido linfóide asociado al intestino (GALT por sus siglas en inglés) consiste en estructuras organizadas (nódulos linfáticos mesentéricos, placas de Peyer) y grupos difusamente distribuidos de linfocitos B y T. Los antígenos extraños son transportados a las placas de Peyer, en donde se encuentran múltiples células presentadoras de antígenos (células dendríticas,

macrófagos y células B), las cuales inician las respuestas de la mucosa. La naturaleza de estas células determina si el antígeno induce tolerancia o protección inmune; las células dendríticas son las que tienen un papel predominante. En condiciones fisiológicas, los antígenos (comida, proteínas, comensales) son reconocidos por células dendríticas quiescentes, que propician el desarrollo de tolerancia. Cuando aparecen estímulos inflamatorios, se activan las células dendríticas locales y se generan células T que inician la respuesta inmune ^{1,8}.

La respuesta humoral se caracteriza por la producción de inmunoglobulinas. La IgA es el isotipo más abundante en las secreciones mucosas y su transporte a la región luminal representa la primera línea en contra de los patógenos. Las placas de Peyer son el sitio principal de inducción de IgA en respuesta a los antígenos que se presentan en la luz intestinal.

Los mastocitos también son mediadores importantes en las interacciones neuroinmunes. Están presentes en la lámina propia. En la región ileocecal en particular, aumenta la infiltración de los mastocitos durante la inflamación. Existe gran cercanía entre los nervios y los mastocitos, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Los mastocitos liberan mediadores en respuesta a ciertos neuropéptidos; se producen reacciones cruzadas a nivel de la pared intestinal. Existen algunas moléculas involucradas en estos procesos como: histamina, somatostatina, adenosina, IL-6, óxido nítrico y prostaglandinas. Aunque previamente se consideraba a las células gliales como células de soporte, estudios recientes han demostrado que juegan un papel adicional importante en la protección de la mucosa, la respuesta inflamatoria y la transducción de señales ¹.

CÉLULAS INTERSTICIALES DE CAJAL

Son células mesenquimales, localizadas entre los nervios entéricos y las células musculares lisas, con cuerpos celulares pequeños y prolongaciones elongadas. Se les clasifica de acuerdo a su distribución ^{1,7}:

a) ICC-MY: Red celular localizada entre las capas musculares (circular y longitudinal) en la región mientérica, de la mayor parte de regiones del tubo digestivo. Esta subclase se encuentra en gran cantidad en el cuerpo y antro gástricos así como en el intestino delgado.

b) ICC-IM: Segunda capa localizada en la región intramuscular.

c) ICC-DMP: Red celular localizada entre la porción más interna y externa de las células musculares circulares. Hay pocas en la capa longitudinal.

Existe una estrecha relación entre las neuronas entéricas y las células intersticiales de Cajal. Muchos estudios han mostrado la función de estas células como marcapasos y como reguladoras de la actividad eléctrica, ya que causan despolarizaciones regulares que se conocen como ondas lentas; éstas son transmitidas de forma pasiva al músculo liso y controlan el cronotropismo y el inotropismo. El mecanismo exacto de generación de este proceso no ha sido dilucidado ^{1,7}.

La actividad de las células intersticiales de Cajal es influida por las neuronas motoras. La estimulación colinérgica aumenta la frecuencia de las ondas lentas o disminuye su frecuencia, pero eleva la duración de la onda. Existen dos formas en la cual los nervios entéricos regulan la actividad muscular. Una es por contacto directo y otra a través de las CIC. Estas células pueden funcionar como mecanorreceptores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mazzone A, Farrugia G. Evolving Concepts in the Cellular Control of Gastrointestinal Motility *Neurogastroenterology and Enteric Sciences*. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:499–513.
2. Burns A, Roberts R, Bornstein JC. Development of the enteric nervous system and its role in intestinal motility during fetal and early postnatal stages. *Semin Pediatr Surg* 2009;18:196-205.
3. Heanue T, Pachnis V. Enteric nervous system development and Hirschsprung's disease: advances in genetic and stem cell studies. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:466-79.
4. Mayer E. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:453-65.
5. Newgreen ND, Young HM. Enteric Nervous System: Development and Developmental Disturbances—Part 1. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:224–47.
6. Newgreen D, Young HM. Enteric Nervous System: Development and Developmental Disturbances—Part 2. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:329–49.
7. Randa M, Yasser M, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal: the Maestro in health and disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(26):3239-48.
8. Barret K. Intestinal Motility. En: Barret, K. *Gastrointestinal Physiology*, Lange. California: McGrawHill; 2007. p. 153-67.
9. Navarro X. Fisiología del Sistema Nervioso Autónomo. *Rev Neurol* 2002;35(6):553-62.
10. Montedonico S. Constipación Crónica y Desórdenes de los Plexos Entéricos. *Rev Med Clin Condes* 2009;20(6):805–15.