

Avances y futuro del tratamiento de la incontinencia fecal

de la Portilla, F.; Jiménez, R.; García, A. M.; Díaz, J. M.; Gollonet, J. L.; Vázquez, J. M.; Sánchez Gil, J. M.

Unidad de Coloproctología. Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción

La incontinencia fecal (IF) supone la incapacidad para retener los gases y/o el material fecal hasta que su expulsión sea socialmente aceptable. Se estima que hasta el 1 al 7,4% en la población general y hasta un 25% en ancianos pueden padecerla.¹⁻³

Por lo tanto, nos encontramos ante un problema no despreciable, muchas veces invalidante y costoso desde el punto de vista económico.

El presente artículo pretende dar una visión práctica del tema. En una primera parte establecemos todos los aspectos y avances etiológicos, diagnósticos y terapéuticos que pueden ser utilizados en la actualidad por poseer suficiente evidencia científica. En la segunda parte, pondremos en jaque algunos de las cuestiones expresadas, fruto de las investigaciones que se están llevando a cabo, e indicaremos el futuro que nos espera.

La incontinencia fecal manejo y avances actuales

Sabemos hasta hoy, que la continencia anal es una función compleja que depende de la interacción de múltiples mecanismos,⁴ entre los que se incluyen: la consistencia y el volumen de las heces, el transporte del contenido fecal del colon al recto, la capacidad, distensibilidad rectal y sensación anorrectal, el complejo esfinteriano así como, la musculatura e inervación del suelo pélvico.⁵ Establecer la etiología exacta de la IF es en ocasiones complejo.

Si atendemos a lo anteriormente expuesto puede ser clasificada en cuatro categorías según esté alterado: el complejo esfinteriano, los nervios y sus vías, la consistencia de las heces o la ampolla rectal (compliance y sensación). Actualmente

las causas más frecuentes son debidas a lesión tras el parto o cirugía anal.⁶

El **diagnóstico** nos debe permitir conocer de forma concreta, no sólo los aspectos clínicos y etiológicos, sino también la severidad de los síntomas y su impacto sobre la calidad de vida.

La *valoración clínica* debe ser exhaustiva, para ello es fundamental que el paciente se sienta cómodo y relajado, y nos realice una descripción detallada de su problema. Se debe realizar una anamnesis dirigida para evaluar fundamentalmente antecedentes personales de otras patologías, etiología y duración de la incontinencia fecal, e intervenciones quirúrgicas previas para su tratamiento. Es importante conocer la historia obstétrica (episiotomía, desgarro, uso de fórceps, peso excesivo del niño en el nacimiento). La coincidencia entre incontinencia fecal y urinaria es muy frecuente.

Para la obtención de información específica acerca de la función intestinal habitual de los pacientes se les debe entregar un *diario evacuatorio* a cumplimentar durante 4 semanas (aunque se puede hacer también sólo 7 días), donde se recogen características de las deposiciones y episodios de incontinencia y urgencia evacuatoria.⁷

—La fusión de la anamnesis con el diario defecatorio permite la clasificación por puntos, del fenómeno de la incontinencia fecal. Estos diferentes sistemas de evaluación relacionan, fundamentalmente, el tipo de heces perdido con el intervalo entre cada episodio de incontinencia.

—Las escalas de valoración del grado de incontinencia son muy numerosas y de complejidad diferente. La escala de la Cleveland Clinic⁸ proporciona de forma objetiva y sencilla, una valoración tanto de las características de las heces como de la frecuencia de los episodios de incontinencia, donde 0 representa la continencia perfecta y 20 el máximo grado de incontinencia. Una escala simple analógica que vaya del 0 (nada de continencia) a 10 (continencia completa) es muy útil, aunque la correlación con la manometría sea baja.⁹ Los sistemas valorativos son muy útiles para clasificar a un paciente,

Correspondencia: Fernando de la Portilla. Cirugía General, Digestiva y Trasplante. Hospital R. U. Virgen del Rocío, Av. Manuel Siurot, s/n, 41013 Sevilla.

pero sobre todo para monitorizar los cambios habidos después de un tratamiento.

No hace mucho que Mínguez y cols. han validado la escala de calidad de vida en la incontinencia fecal (FIQL) de la Sociedad Americana de Cirugía Colorrectal en español. Éste consta de un total de 29 preguntas que, a su vez, están divididas en 4 subescalas: estilo de vida (10 preguntas); comportamiento (9 preguntas); depresión / percepción (7 preguntas), y vergüenza (3 preguntas).¹⁰ La FIQL creemos que es un instrumento muy adecuado para valorar efectividad de un tratamiento determinado mediante la mejora de la puntuación en la calidad de vida.

Tanto las escalas de severidad, como la de calidad de vida, serán herramientas fundamentales para valorar la eficacia del tratamiento aplicado.

La exploración física debe ser sistemática, e incluye inspección y palpación anorrectal, y tacto rectal. La exploración neurológica y de los reflejos también sigue siendo muy útil (8, 11-12).

Además el diagnóstico debe incluir pruebas morfológicas (de imagen) y funcionales. Sin miedo a equivocarnos, pensamos que la *ecografía anal tridimensional* es la es uno de los avances más importantes de los últimos años, siendo hoy en día una de las únicas pruebas imprescindibles en el estudio de estos pacientes; ya que pueden obtenerse imágenes objetivas de los esfínteres anales de mayor calidad que las que se pueden conseguir por otros métodos.¹³⁻¹⁴ Su sensibilidad y especificidad para la detección de defectos esfinterianos está en el orden de un 83 al 100 % en la mayoría de estudios. Aunque la RM se ha mostrado equivalente a la ecografía endoanal en la detección de defectos del esfínter anal externo, no lo es a la hora de valorar el esfínter anal interno, en la que la ecografía endoanal es superior.¹⁵

Se ha llegado incluso a establecer un sistema de gravedad de las lesiones de origen obstétrico utilizando como herramienta la ecografía.¹⁶ Consiste en una puntuación de 0-3, en cada uno de los tres ejes del espacio, y para los dos esfínteres, oscilando la puntuación total entre 0 (sin lesión en el complejo esfinteriano) y la máxima de 16 (lesión máxima en EAI y EAE).

El estudio del funcionalismo esfinteriano, aún se sigue realizando con la *manometría anal*. Los avances en este campo son fruto de la mejora en los catéteres (que han pasado ha ser electrónicos) y en el software empleado; de manera que se obtiene resolución más fiel a la realidad.¹⁷

Como indicamos, la IF es un problema complejo que depende la mayoría de las veces, de la interacción de múltiples causas; por ello, debemos adoptar se debe individualizar el **tratamiento**, de manera que en un mismo paciente puede ser necesario utilizar varios tratamientos de forma simultánea o escalonada. Estas medidas pueden ser clasificadas atendiendo a la agresividad y complejidad de las mismas en tres grandes grupos: conservadoras, mínimamente invasivas e invasivas

La *medidas conservadoras* contemplan tanto medidas básicas como dietéticas, en un intento de modificar el tránsito intestinal y facilitar la continencia o minimizar su deterioro, como higiénicas para disminuir en la medida de lo posible los efectos adversos de la incontinencia.¹⁸

Se debe intentar que el paciente adquiera una rutina horaria en la defecación con el objeto de estar libre durante todo el

día de un eventual episodio de incontinencia. Así como recomendar una dieta rica en fibra, con el fin de aumentar el volumen de las heces y conseguir una mejor continencia. Se deben identificar y retirar los alimentos que puedan desencadenar los episodios (lactosa, etc.).

Los agentes antidiarreicos como el clorhidrato de loperamida, el fosfato de codeína o el difexilato/sulfato de atropina son la base del *tratamiento farmacológico*. La amitriptilina -20 mg- también ha sido citada como útil en el tratamiento de pacientes con incontinencia urinaria y fecal sin evidencia de defectos estructurales o neuropatía.¹⁹ Los enemas y supositorios de Glicerina y Bisacodil son útiles en los pacientes con incontinencia pasiva y ensuciamiento secundario a una incompleta evacuación (incontinencia por retención). Se emplean con el fin de provocar el vaciado completo de la ampolla rectal. Los medicamentos antifatulentos (dimeticona o lactasa, enzima que ayuda a la digestión de los carbohidratos) permiten evitar los escapes de gases al disminuir la formación de los mismos.

El *biofeedback* continúa teniendo en la actualidad un papel relevante. Es un método de enseñanza y entrenamiento, que intenta lograr un control sobre los esfínteres y la musculatura pelviana asociada. Utiliza diversos instrumentos eléctricos o de presión para mostrar al paciente los resultados de dicha enseñanza. En diversos estudios se ha mostrado que puede llegar a eliminar los síntomas hasta en un 50 % de los pacientes, tras una cuidadosa selección. Los resultados son superiores si el paciente es mujer, padece síntomas severos y realiza al menos seis sesiones.²⁰

Los grandes avances terapéuticos incorporados en los últimos años al arsenal terapéutico han venido de la mano de las denominadas terapias mínimamente invasivas, en un intento de buscar una buena solución sin muchas complicaciones.

El tratamiento con *aumentadores del volumen* consiste en inyectar una sustancia a nivel del canal anal (en la submucosa o en el espacio interesfinteriano) con el fin de permitir un cierre efectivo del mismo. La sustancia ideal debe ser biocompatible, sin capacidad de migración, no alergénica, no carcinogénica y por último, que sea fácil de inyectar. Aunque existen diversos materiales, los más utilizados en la actualidad son: la silicona, el carbón y el hialurónico. Los buenos resultados 60-70%, que se publicaron inicialmente disminuyen con el tiempo de seguimiento por lo que pueden ser necesarios nuevos implantes para conseguir de nuevo la mejoría. El enfermo idóneo para esta terapia es aquel que tiene un único defecto del esfínter anal interno, debiendo siempre estar el externo indemne.²¹

La Neuroestimulación percutánea del nervio tibial posterior, ampliamente utilizado por los urólogos para tratar la vejiga hiperactiva, resurge en los últimos años, como una alternativa válida para los pacientes con incontinencia fecal. Intenta modular el plexo sacro indirectamente, a través del nervio tibial posterior, el cual contiene fibras sensoriales, motoras y autónomas derivadas de la cuarta a quinta lumbar y de primera a tercera raíces sacras. El tratamiento es ambulatorio, el paciente lo recibe en sesiones de 30 minutos uno o dos días a la semana, durante 3 meses. Las tasas de curación rondan el 50 %, pero es posible que sean necesarios tratamientos de recuerdo en algunos pacientes. En principio se puede utilizar en las mismas indicaciones que la neuromodulación sacra.²²

Tabla 1
Medidas diagnósticas y terapéuticas actuales en la incontinencia fecal

<i>Diagnóstico</i>
Anamnesis
Exploración física
Diario defecatorio, Escalas de Severidad y de Calidad de vida
Ecografía anal
Manometría anorrectal
<i>Medidas Conservadoras</i>
Cambio hábitos dietéticos y defecatorios
Biofeedback
<i>Tratamiento Médico</i>
Loperamida
Codeína
Amitriptilina
Supositorios de glicerina y bisacodil
Antiflatulentos: dimeticona
<i>Tratamiento Mínimamente Invasivas</i>
Aumentadores de volumen
Neumodulación (Tibial posterior o sacra)
<i>Tratamiento Quirúrgico</i>
Esfinteroplastia
Lavado anterógrado de Malone
Colostomía

Precisamente es esta última, la que mejores resultados ha tenido, de todos los tratamientos que han surgido en las dos últimas décadas. Aunque las indicaciones en la actualidad son amplias, el paciente ideal es aquel en la que el esfínter externo está intacto o ha sido reparado. Los pacientes son seleccionados después de un periodo de estimulación transitoria donde se valora la respuesta. Las tasas de curación oscilan entre el 85- 90 %. El mecanismo de funcionamiento es desconocido en profundidad, aunque al igual que en la estimulación periférica, parece que debe intervenir estructuras corticales. Uno de los principales inconvenientes es el alto costo que tiene.²³

Por último los tratamiento más invasivos, que vienen de la mano de la cirugía, y cuyos avances han sido escasos.

El *tratamiento quirúrgico* de la incontinencia fecal se centra fundamentalmente en reparar el complejo esfintérico dañado a través de la realización de una plastia esfintérica o, menos frecuentemente y cuando el daño esfinteriano es muy extenso, a su sustitución por colgajos autólogos de músculo esquelético o el implante de un esfínter artificial.

La *esfinteroplastia* o superposición de los extremos del esfínter dañado junto con la plicatura del músculo puborectales es la intervención frecuentemente realizada en defectos esfinterianos menores de 120°. ²³

Otros tratamientos, que hace una década eran muy utilizados, en pacientes con graves daños estructurales del complejo esfinteriano (como la graciloplastia o la implantación de un esfínter anal artificial neumático), hoy tiene indicaciones excepcionales.

El *lavado anterógrado de Malone*, en determinados casos adecuado para niños, consiste en la realización de una cecostomía a través de la base apendicular y la instilación de enemas periódicos a través de ella.²⁴

En contadas ocasiones y determinados pacientes la *colostomía* puede ser una solución satisfactoria para restaurar la calidad de vida cuando no ha sido posible realizar otras técnicas o ha existido fracaso de las mismas (tabla 1 y figura 1).

Una visión de futuro del problema

En los últimos años, gracias a la existencia de grupos con especial dedicación a esta patología, son muchos los estudios y líneas de investigación emprendidas, no sólo orientadas a conocer nuevos tratamientos, sino también la epidemiología, etiopatogenia y diagnóstico integral.

Efectivamente, aunque se disponen de datos sobre incidencia, aún hoy en día no existe porcentajes precisos, que nos permitan conocer su verdadera *epidemiología*. Por ello se intenta conocerla por grupos de edad y sexo, analizando los diversos factores y eventos que pueden influir a lo largo del tiempo, y su trascendencia en la calidad de vida.²⁵ Otros estudios prestan su atención en saber en qué momento la continencia fecal alcanza su plena madurez y cuándo empieza su decadencia²⁶ o simplemente conocer cuál es el costo económico actual de esta enfermedad.²⁷

Son también varios los grupos que estudian de forma especial la incidencia de la IF tras el parto obstétrico, de manera que en los próximos años asistiremos a la asunción de varios



Fig. 1.— Algoritmo manejo de la incontinencia fecal

trabajos al respecto, que sin duda tendrán implicación en nuestra práctica diaria. Bharucha.²⁸

Asistimos ya, a una verdadera revolución en el entendimiento etiopatogénico de la IF. Se conoce poco sobre la disfunción del esfínter a nivel molecular. Por ejemplo, varias hipótesis apuestan sobre el papel de la edad y el estrés mecánico, desde este punto de vista.

Se han encontrado en el músculo elevador del ano de personas de mujeres mayores múltiples cambios miogénicos, consistente en: aparición de fibrosis, variaciones en el diámetro de las fibras, pequeñas angulaciones y en el tipo de agrupación de las mismas. También se ha descrito en el esfínter uretral externo de conejas viejas múltiples, una disminución selectiva en el volumen de las fibras musculares tipo 2 (rápida), la conversión de tipo 2 a el tipo 1 (lento), o ambas. El envejecimiento puede alterar la expresión de genes estructurales y afectar el crecimiento celular y la muerte. Hay también fenómenos de isquemia-reperusión que pueden afectar a la función mitocondrial en el tracto urinario. En definitiva, observamos que el entendimiento actual de por qué se provoca la IF y urinaria, está muy alejado de la concepción que se tendrá en el futuro, pudiendo entender muchas de las cosas que hoy en día no explicamos con la visión morfológica y funcional simplista que actualmente manejamos.²⁹

En el diagnóstico, se están intentando mejorar aún más, las imágenes que nos aporta la ecografía, sobre todo en la fibrosis esfinteriana, utilizando la elastografía. Esta nueva técnica de imagen está basada en las diferencias existentes en las señales de radiofrecuencia según las diferentes propiedades elásticas del tejido u órgano a estudiar. Los resultados hasta el momento no ha sido todo lo que realmente se esperaba.³⁰

Más esperanzas tenemos con la incorporación de los potenciales evocados somatosensoriales en el diagnóstico de la IF y aún más como determinante pronóstico de los pacientes tratados con neuromodulación. Nuestro grupo trabaja intensamente en esta línea, con el deseo de aportar en los próximos años alguna información que den peso a lo anteriormente expuesto.

Aparecerán fármacos, algunos ya están en ensayos Fase III, que ayudarán al tratamiento de los pacientes con incontinencia fecal leve o moderada. Estos fármacos se basan en el mejor conocimiento de los receptores del complejo esfinteriano. Por ejemplo la fenilefrina (y otros como la L-eritrometoxamina o el Racemato) permiten un aumento del tono del esfínter anal interno, y aunque ya había sido utilizada para el tratamiento de pacientes con IF, hoy se ensayan otras vías de aplicación más efectivas, diferentes a la tópica.³¹

En un intento de buscar el agente aumentador volumen ideal, se están estudiando varias moléculas que puedan ser susceptibles de su inyección, evitando los inconvenientes de las existentes en la actualidad.

La neuromodulación seguirá teniendo un papel relevante, aún más con la construcción de dispositivos más pequeños, recargables y con capacidad de ser microimplantados.³²

Se sigue investigando nuevos esfínteres artificiales, que permitan rebajar las tasas de explantaciones registradas con los existentes. En este sentido, existe una experiencia limitada con el denominado esfínter anal magnético, pero todavía hace

falta estudios multicéntricos y con seguimientos largos, para poder definir el papel que tendrá en el futuro.³³

En Alemania se ha diseñado otro tipo de esfínter telemétrico y de bajo voltaje —*The German Artificial Sphincter System (GASS) II*—, basado en la deformación de las placas piezoeléctricas debido al efecto piezoelectricidad.³⁴

Como en otras ramas de la medicina, la Terapia Celular también tendrá un papel relevante, al menos de forma teórica en el tratamiento de la IF. La hipótesis es sencilla, inyectamos células madre con el objetivo de regenerar lo que no existe, en este caso el músculo esfinteriano.

Se han dado los primeros pasos en animales de experimentación, demostrando su éxito a la hora de regenerar la función del esfínter anal dañado de forma experimental, mediante una evaluación clínica, histológica y electromiográfica. Hay estudios realizados con células madres mesenquimales procedentes de *médula ósea* en un modelo murino,³⁴ y también existe un interesante trabajo en conejos utilizando células madres mesenquimales de *cordón umbilical humano y de médula ósea*.³⁶ Todos han arrojado resultados favorables, tanto histológicos como funcionales.

En esta misma línea existe experiencia preclínica con las células mesenquimales en un modelo experimental (más de 160 ratas) el efecto de las éstas para el tratamiento de la incontinencia fecal estructural. En este estudio se utilizó tanto células autólogas como alogénicas, sin haber encontrado eventos adversos relacionables y cuyos resultados de eficacia fueron muy alentadores.³⁷

Recientemente se ha registrado un ensayo clínico en la que se estudia la seguridad de CMMad autólogas en el esfínter anal (Safety Study of Autologous Cultured Adipose -Derived Stem Cells for the Incontinence. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01011686). Hay también publicado un estudio piloto observacional, con *células mioblásticas* autólogas en el esfínter anal externo con el fin de tratar a 10 mujeres con incontinencia fecal por daño obstétrico. Los autores concluyen que la inyección es segura y los síntomas de incontinencia fecal mejoran significativamente.³⁸

Nuestro grupo trabaja en este campo de forma intensa, tanto a nivel preclínico con células extraídas de músculo; como a nivel clínico con células procedentes de grasa abdominal, aún por validar por la Agencia Española del Medicamento.

Tantos los estudios preclínicos como clínicos en incontinencia urinaria (que presenta grandes similitudes con la fecal) y los preclínicos en incontinencia fecal, nos hacen pensar que las células madre mesenquimales de tejido adiposo pueden ser adecuadas para el tratamiento de los pacientes con incontinencia fecal por daño del complejo esfinteriano; ya que al menos de **forma teórica** podríamos recuperar el tejido fibroso periesfinteriano, restituir el músculo y regenerar las vías nerviosas dañadas.

El objetivo principal de nuestro estudio fase I/II, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y comparativo en dos grupos, es evaluar la seguridad y la factibilidad de la terapia con células troncales mesenquimales autólogas procedente de grasa en el tratamiento de la incontinencia fecal estructural, a través de la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el

producto en investigación hasta los 12 meses post-administración intralesional. La sustancia control es Ringer Lactato.

El objetivo secundario es evaluar la posible eficacia de la terapia con células madre mesenquimales autólogas procedentes de grasa preferentemente abdominal en el tratamiento de la incontinencia fecal estructural en 16 pacientes. Para ello se medirá el cambio a los 6 y los 12 meses respecto al nivel basal en las siguientes variables: número de episodios de incontinencia fecal de heces sueltas o sólidas (según datos del diario defecatorio del paciente), score de Wexner y FIQL (escala de calidad de vida de incontinencia fecal).

La evaluación de los objetivos se realizará: comparando los resultados post-administración celular con los basales y comparando los resultados en el grupo experimental con los valores obtenidos en el grupo control.

¿Por qué elegimos tejido adiposo? El tejido adiposo contiene sólo un 40% a 60% adipocitos maduros, pero también se compone de la fracción vascular estromal (FVE). Este consiste en fibroblastos, macrófagos, mastocitos, células endoteliales, células hematopoyéticas y preadipocitos. Este último tipo de célula es considerado como el precursor de los adipocitos maduros. Una vez cultivadas, estas células se llaman células madre derivadas de tejido adiposo (ASC).

Numerosos estudios han demostrado la naturaleza pluripotente (capaces de diferenciarse en células de la capa de germen de lo mismo), o incluso la naturaleza multipotente (capaces de diferenciarse en células de otra capa de germen) de células ASC, capaz de adquirir *in vitro* células, musculares, condrocitos, neuronales, epiteliales, musculares lisas, macrofagos e incluso fenotipos hepáticos. Por otra parte, estudios recientes de animales han puesto de relieve el interés potencial de la ASC o células de FVE en terapia celular, en particular para la reparación de tejidos mesodérmicos y en la revascularización.

Teniendo en cuenta lo anterior y de forma más precisa el interés potencial de las células de FVE para el tratamiento de la incontinencia urinaria y el nuestro en la fecal se ve apoyada por muchas otras características de estas células que se describen a continuación.

1) Las células de la FVE contienen un gran número de fibroblastos capaces de secretar colágeno, así como, la capacidad de las ASC para segregar y organizar sustancias endógenas de la matriz extracelular ya se ha puesto de relieve y el gran potencial para la fabricación de tejido conjuntivo.

2) Por otro lado, varios estudios han demostrado claramente que las células mesenquimatosas del tejido adiposo tiene el potencial de diferenciarse en células de músculo liso o estriado. En lo que se refiere a *músculo estriado*, varios estudios han reiterado el potencial de la ASC.

Hace años que se publicaron los primeros intentos en animales de experimentación de realizar un trasplante anorrectal, con cierto éxito.³⁹ Esta línea de investigación quizás haya quedado frenada, en el momento que la Bioingeniería Tisular declara que puede aportar lo mismo en el futuro (40,41).

Nuestro grupo estudia también a nivel preclínico, la posibilidad de construir un esfínter *in Vitro*, para implantarlo posteriormente.

En conclusión no cabe la menor duda que asistiremos en los próximos años a cambios significativos en este campo de la coloproctología. *Lo que hoy es dogma el mañana será historia.*

Bibliografía

1. Drossman DA, Sandler RS, Broom CM, Mc Kee DC. Urgency and fecal soiling in people with bowel dysfunction. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 1221-5
2. Enck P, Bielefeldt K, Rathmann W, Purman, Tchope D, Erckenbrech Jf. Epidemiology of fecal incontinence in selected patients groups. *Int J Colorect Dis* 1991; 6: 143-6
3. Thomas TM, Egan M, Walgrove A, Mead TW. The prevalence of faecal and double incontinence. *Community Medicine* 1984; 6: 216-20
4. Duthie HL. Anal continence. *Gut* 1971; 12: 844-52
5. Henry MM. Pathogenesis and management of fecal incontinence in the adult. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16: 35-45
6. Papaconstantinou HT. Evaluation of Anal Incontinence: Minimal Approach, Maximal Effectiveness. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 2005; 18: 9-16
7. Cheetham MJ, Malouf AJ, Kamm MA. *Fecal incontinence*. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 115-30
8. Jorge JMN, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 77-97
9. Rao SSC, Singaram V, Ozturk R, Stessman M, Zimmerman B. *Simple VAS Versus St. Mark's Grading for the Assessment of Fecal Incontinence*. *Gastroenterol* 2004; 126: M1584
10. Minguez M, Garrigues V, Soria MJ, Andreu M et al. Adaptation to Spanish language and validation of the fecal incontinence quality of life scale. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49: 490-9
11. Rao SSC, Sun WM. Current techniques of assessing defecation dynamics. *Dig Dis* 1997; 15: 64-77
12. Felt-Bersma RJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Anorectal function investigations in incontinent and continent patients. Differences and discriminatory value. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 479-85
13. Schaffer A, Enck P, Furst G, Kahli TH, Frieling T, Lubke HJ. Anatomy of the anal sphincters. Comparison of anal endosonography to magnetic resonance imaging. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 777-81
14. Alós R, Roig JV. Utilidad y limitaciones de la ecografía anorrectal. *Rev Sdad Valenciana Patol Dig* 1999; 18: 56-67
15. de la Portilla F. Principios Prácticos de Ecografía anal y rectal. Madrid, Ed. Diaz de Santos, 2004
16. Starck M, Bohe M, Valentin L. The extent of endosonographic anal sphincter defects after primary repair of obstetric sphincter tears increases over time and is related to anal incontinence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(2): 188-97.
17. Lee TH, Lee JS. High-resolution Anorectal Manometry and Anal Endosonographic Findings in the Evaluation of Fecal Incontinence. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012 Oct; 18(4): 450-1.
18. Brown SR, Wadhawan H, Nelson RL. Surgery for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 8; (9): CD001757.
19. Sun W, Donnelly TC. Effects of loperamide oxide on gastrointestinal transit time and anorectal function in patients with chronic diarrhea and faecal incontinence. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 34-8.
20. Heymen S, Scarlett Y, Jones K, Ringel Y, Drossman D, Whitehead WE. Randomized controlled trial shows biofeedback to be superior to pelvic floor exercises for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1730-7
21. de la Portilla F, Fernández A, León E, Rada R, Cisneros N, Maldonado VH, Vega J, Espinosa E. Evaluation of the use of PTQ implants for the treatment of incontinent patients due to internal anal sphincter dysfunction. *Colorectal Dis* 2008; 10: 89-94

22. de la Portilla F, Rada R, Vega J, González CA, Cisneros N, Maldonado VH. Evaluation of the use of posterior tibial nerve stimulation for the treatment of fecal incontinence: preliminary results of a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1427-33
23. Matzel KE, Kamm MA, Stosser M, Baeten CG, Christiansen J, Madoff R, Mellgren A, Nicholls RJ, Rius J, Rosen H. Sacral spinal nerve stimulation for fecal incontinence: multicentre study. *Lancet* 2004; 363: 1270-6
24. Altomare DF, De Fazio M, Giuliani RT, Catalano G, Cuccia F. Sphincteroplasty for fecal incontinence in the era of sacral nerve modulation. *World J Gastroenterol* 2010; 16(42): 5267-71
25. Shah BJ, Chokhavatia S, Rose S. Fecal Incontinence in the Elderly: FAQ. *Am J Gastroenterol*. 2012 Sep 11.
26. Kyrklund K, Koivusalo A, Rintala RJ, Pakarinen MP. Evaluation of bowel function and fecal continence in 594 Finnish individuals aged 4 to 26 years. *Dis Colon Rectum*. 2012 Jun; 55(6): 671-6
27. Xu X, Menees SB, Zochowski MK, Fenner DE. Economic cost of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2012 May; 55(5): 586-98
28. AE, Fletcher JG, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR. Obstetric trauma, pelvic floor injury and fecal incontinence: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jun; 107(6): 902-11
29. Feki A, Faltin DL, Lei T, Dubuisson JB, Jacob S, Irion O. Sphincter incontinence: is regenerative medicine the best alternative to restore urinary or anal sphincter function?
30. Allgayer H, Ignee A, Dietrich CF. Endosonographic elastography of the anal sphincter in patients with fecal incontinence. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 30-8
31. Baek C, Han M, Min J, Prausnitz MR, Park JH, Park JH. Local transdermal delivery of phenylephrine to the anal sphincter muscle using microneedles. *J Control Release*. 2011 Sep 5; 154(2): 138-47.
32. Groen J, Amiel C, Bosch JL. Chronic pudendal nerve neuromodulation in women with idiopathic refractory detrusor overactivity incontinence: results of a pilot study with a novel minimally invasive implantable mini-stimulator. *Neurourol Urodyn*. 2005; 24(3): 226-30.
33. Wong MT, Meurette G, Wyart V, Lehur PA. Does the magnetic anal sphincter device compare favourably with sacral nerve stimulation in the management of faecal incontinence? *Colorectal Dis*. 2012 Jun; 14(6): e323-9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.02995.x
34. Ruthmann O, Richter S, Seifert G, Karcz W, Goldschmidboing F, Lemke T, Biancuzzi G, Woias P, Schmidt T, Schwarzbach S, Vodermayr B, Hopt U, Schrag HJ. The first teleautomatic low-voltage prosthesis with multiple therapeutic applications: a new version of the German artificial sphincter system. *Artif Organs*. 2010 Aug; 34(8): 635-41.
35. Lorenzi B PF, Lorenzoni P, Urbani S, Vernillo R, Sgaragli G, Gerli R, Mazzanti B, Bosi A, Saccardi R, Lorenzi M. Treatment of Experimental Injury of Anal Sphincters with Primary Surgical Repair and Injection of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 411-420.
36. Aghae-Afshar M, M Rezaadehkermani, A Asadi, R Malekpour-Afshar, A Shahesmaeili and SN Nematollahi-mahani. Potential of human umbilical cord matrix and rabbit bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of surgically incised rabbit external anal sphincter. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1753-61.
37. Garcia-Olmo D, M Garcia-Arranz, LG Garcia, ES Cuellar, IF Blanco, LA Prianes, JA Montes, FL Pinto, DH Marcos and L Garcia-Sancho. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 451-4.
38. Frudinger A, D Kolle, W Schwaiger, J Pfeifer, J Paede and S Halligan. Muscle-derived cell injection to treat anal incontinence due to obstetric trauma: pilot study with 1-year follow-up. *Gut* 2010; 59: 55-61.
39. O'Bichere A, Shurey S, Sibbons P, Green C, Phillips RK. Experimental model of anorectal transplantation. *Br J Surg*. 2000 Nov; 87(11): 1534-9.
40. Raghavan S, Miyasaka EA, Hashish M, Somara S, Gilmont RR, Teitelbaum DH, Bitar KN. Successful implantation of physiologically functional bioengineered mouse internal anal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Aug; 299(2): G430-9.
41. Hashish M, Raghavan S, Somara S, Gilmont RR, Miyasaka E, Bitar KN, Teitelbaum DH. Surgical implantation of a bioengineered internal anal sphincter. *J Pediatr Surg*. 2010 Jan; 45(1): 52-8.