

Dismotilitatea la pacientul critic

Irina Grecu*

Introducere

Ghidurile actuale ale societăților internaționale (ASPEN, ESPEN(1)) și naționale (ROSPEN(2), AKE, DGEM, BAPEN etc.) de nutriție clinică recomandă nutriția enterală ca primă alegere la pacientul critic, deoarece scade incidența complicațiilor (infecțioase), scade durata de sedere în terapie intensivă și în spital, deși nu are influență asupra mortalității. Din păcate, pacienții din Terapie Intensivă (TI), cu cât sunt mai critici, cu atât probabilitatea de a avea disfuncție intestinală severă este mai mare. Această disfuncție intestinală, destul de greu de definit și de aceea de diagnosticat (cel mai des apreciată după cantitatea rezidului gastric), are o prevalență crescută în TI și împiedică administrarea cu succes a întregului necesar caloric pe cale enterală, chiar și după mai multe zile de la debut. Intoleranța digestivă duce la apariția complicațiilor asociate nutriției enterale, dacă aceasta este administrată cu insistență, dar de cele mai multe ori conduce la încetarea imediată a nutriției enterale și trecerea la cea parenterală totală.

Cauzele disfuncției intestinale sunt multiple, de la operații în sfera abdominală (inclusiv reintervenții multiple), la ileus asociat tratamentului (de ex. opioide, folosite pe scară largă pentru sedare), dar cel mai des, la pacienții cu disfuncții multiple de organ este data de edemul peretelui intestinal și tulburarea de motilitate asociată acestuia.

La ora actuală, există foarte puține studii publicate ce se adresează acestui subiect. Ghidurile disponibile sugerează diverse strategii de administrare a nutriției enterale la pacienții cu reziduu gastric crescut, dar acestea nu sunt validate în practică și de aceea sunt greu acceptate de către clinicieni. Mai mult, unele dintre prokineticele cele mai eficiente în tratamentul disfuncției

* Clinica ATI, Spitalul Clinic de Urgență București, Calea Floreasca nr.8, sector 1, București 014461. e-mail: irina.grecu@rospen.ro, irina.grecu@yahoo.com

intestinale au fost retrase de pe piata (cisapridul), iar altele nu sunt disponibile sub forma indicata in anumite tari (de ex. eritromicina i.v.)

Pe baza intelegerii mecanismelor de reglare a motilitatii gastrointestinale, a fost recent propusa o abordare standardizata a terapiei de combatere a dismotilitatii, in functie de sediul tulburarii de motiliate (3). Principalele mijloace terapeutice de combatere a dismotilitatii disponibile la ora actuala, precum si un algoritm terapeutic "goal-oriented", sunt prezentate in cele ce urmeaza.

Definitie

La ora actuala, nu se poate spune ca exista o definitie bine conturata si universal acceptata a dismotilitatii gastrointestinale (DGI). Acest lucru se datoreaza cel mai probabil complexitatii si diversitatii cauzelor care duc la aparitia sa. Definirea corecta este importanta pentru facilitarea diagnosticului de DGI si a sediului acesteia, stiut fiind faptul ca strategiile terapeutice sunt diferite in functie de segmentul de tub digestiv afectat. De aceea, definitia va fi diferita in functie de sediul tulburarii de motilitate:

- *Gastropareza* sau intarzierea golirii stomacului se defineste ca un reziduu sau aspirat gastric ≥ 500 ml/zi;
- Incetinirea sau absenta peristalticii la nivelul intestinului subtire sau gros (ileus) se traduce clinic prin *constipatie* (absenta tranzitului pentru materii fecale ≥ 3 zile);
- *Diareea* este mai rar intalnita decat constipatia la pacientul critic si se datoreaza cel mai frecvent unor cauze iatrogene (vezi mai jos).

In cele ce urmeaza, se va face referire doar la gastropareza si constipatie, deoarece sunt cele mai frecvente manifestari ale DGI.

Prevalenta, cauzele si consecintele DGI

Tulburarile de motilitate gastrointestinale sunt frecvent intalnite la pacientii critici, avand o prevalenta intre 20% si 80% in studiile publicate (4-7). Cincizeci la suta dintre pacientii ventilati mecanic prezinta gastropareza (8,9).

Gastropareza este multifactoriala la pacientii critici (Tab. 1) si are consecinte negative importante (Tab. 2), dintre care cea mai frecvent intalnita este impiedicarea sau ingreunarea tolerantei nutritiei enterale (10). Se vorbeste despre "tripla injurie" la pacientul critic, ce sta la baza aparitiei refluxului gastroesofagian: hipotensiunea sfincterului esofagian inferior, dismotilitatea la nivelul corpului esofagian si gastropareza (11). Conform majoritatii recomandarilor in vigoare (1,2), calea intragastrica de administrare a nutritiei enterale precoce (in primele 24 de ore de la admisia in TI) este de electie

si la pacientul critic, cu exceptia pacientilor care au suferit o laparotomie recenta (la acestia este indicata insertia unei sonde nazojunale sau a unei jejunostomii de alimentatie la sfarsitul interventiei chirurgicale). In prezenta gastroparezei refractare, este indicata nutritia intrajejunala, ca alternativa la cea intragastrica.

Constipatia este de asemenea multifactoriala (Tab. 1) si are efecte adverse semnificative (Tab. 2), dintre care deloc de neglijat cresterea scorului SOFA, prelungirea duratei de ventilatie mecanica si a internarii in TI (5,12), efecte datorate probabil cresterii bacteriene exagerate in intestinul hipomotil si translocatiei bacteriene consecutive.

Cum aratam mai sus, cele mai frecvente cauze de *diaree* la pacientul critic sunt iatrogene sau preexistente:

- antibioterapia cu spectru larg (*Clostridium difficile*)
- decontaminarea digestiva selectiva (dismicrobism)
- tulburari preexistente de digestie si sau absorbtie, boli inflamatorii intestinale
- administrarea intempestiva de laxative (de ex. lactuloza)
- legate de nutritia enterala: administrarea unor formule enterale hiper- sau hipoosmolare, administrarea nutritiei pe cale jejunala la o rata prea mare, administrarea unor formule alterate, nerespectarea regulilor de igiena.

Aceste cauze pot fi evitate sau tratate de cele mai multe ori. Consecintele diareei sunt, de exemplu, deshidratarea, diselectrolitemia, dismicrobismul intestinal, malnutritia (diareea cronica) si leziunile locale ale tegumentelor. Acestea au influente mult mai reduse asupra prognosticului (morbiditate si mortalitate), fata de gastropareza sau ileus.

Controlul fiziologic al motilitatii gastrointestinale

Reglarea functiei musculaturii gastrointestinale este complexa, fiind guvernata de interactiunea unor factori neuromusculari, hormonali, mecanici, luminali si metabolici (Fig. 1). In principal, reglarea motilitatii gastrointestinale depinde de functionalitatea circuitelor reflexe integrate din sistemul nervos enteric (plexul nervos mienteric), de activitatea celulelor interstitiale ale lui Cajal si de activitatea intrinseca a celulelor musculaturii netede intestinale (13-15).

Tab. 1. Factorii de risc pentru aparitia DGI

Gastropareza	Ileus
<p>Obstructie mecanica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postoperator • Ulcer gastric/duodenal • Stenoza pilorica • Cancer gastric, pseudochist de pancreas 	<p>Ileus acut</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infectii/inflamatii intraabdominale (abces, pancreatita) • Postoperator • Ischemie mezenterica • Diselectrolitemii (↓ K, Ca, Mg, fosfat) • Medicamente (opioide, sedative, anticoli-nergice, agonisti α, blocanti de Ca, cate-colamine) • Trauma pelviana (hematom retroperito-neal)
<p>Non-obstructiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • "stress de TI" (durere, sepsis, MOF, pozitie supina, hipoxie) • Resuscitarea fluidica exagerata (de ex. cristaloid) • Medicamente (opioide, sedative, anticoli-nergice, agonisti α, blocanti de Ca, cate-colamine) • Diselectrolitemii (↓ K, Ca, Mg, fosfat) • Metabolice (hiperglicemie, boli tiroidiene) • Neurologice (trauma craniana, neurochi-rurgie, ↑ presiunii intracraniene) 	<p>Pseudo-obstructie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabet • Boli neuromusculare • Boli metabolice
	<p>Obstructie mecanica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volvulus • Bride, boala aderentiala • Tumori • Corpi straini

Tab. 2. Consecintele DGI

Gastropareza	Constipatia
<ul style="list-style-type: none"> • Intoleranta nutritiei enterale (reziduu gastric > 500 ml/zi) • Risc de aspiratie traheobronsica (pneu-monie de aspiratie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intarzie golirea gastrica si tranzitul intesti-nului subtire • ↑ bacteriana intraluminala si translocatie bacteriana (intestinul – promotor al sepsi-sului) • ↑ incidentei sepsisului, MODS si MOF • ↑ duratei de ventilatie mecanica • ↑ duratei de spitalizare in TI si in spital
<ul style="list-style-type: none"> • Tulburari de absorbtie a nutrientilor si drogurilor administrate enteral • Intarzierea reluarii alimentatiei orale 	

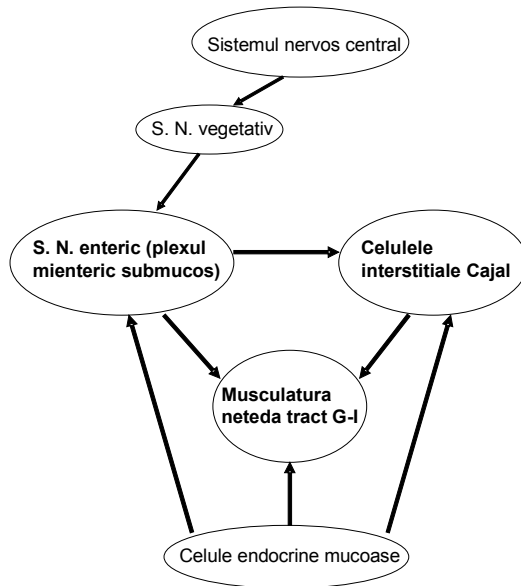


Fig. 1. Contr

Complexele motorii migratorii (MMC) propulsive, caracteristice intestinului subțire, sunt influențate de mai mulți factori:

- Neuropeptide și hormoni: motilina este stimulantul principal al MMC, somatostatina și enkefalinele stimulează propagarea contracțiilor, serotonina este de asemenea stimulată, prin creșterea eliberării de acetilcolina, dopamina inhibă MMC (14);
- Alimentația orală inhibă MMC și mișcările propulsive (16);
- Compoziția alimentelor: lipidele inhibă cel mai mult timp MMC, proteinele cel mai puțin (17);
- Calea de administrare a nutriției: administrarea parenterală de lipide și glucoza hipertona inhibă peristaltica, în timp ce infuzia de aminoacizi stimulează secreția gastrică și pancreatică și peristaltica (18). Cu toate acestea, administrarea intravenoasă a unei soluții hipertone de aminoacizi scade peristaltica intestinului subțire (19).

Prokineticele

Dat fiind controlul complex al motilității gastrointestinale, ar fi nerealist să credem că un singur medicament poate remedia dismotilitatea și promova peristaltica de-a lungul întregului tract digestiv. Beneficiul terapeutic al drogurilor prokinetice este determinat de abilitatea acestora de a stimu-

la, direct sau indirect, contractia musculaturii netede intestinale. Cu toate acestea, simpla stimulare a contractilitatii nu este suficienta, intrucat miscarile propulsive caracteristice peristalticii intestinale nu apar decat atunci cand exista o coordonare a contractiei si relaxarii musculare de-a lungul tractului digestiv (de ex., contractii propulsive intestinale concomitent cu relaxare sfincteriana).

Majoritatea prokineticelor actioneaza la nivelul tractului digestiv superior, ameliorand gastropareza. Mecanismul lor de actiune este stimularea eliberarii de acetilcolina, fie direct (cisaprid, eritromicina), fie indirect, prin stimularea receptorilor serotoninergici 5-HT₄ si 5-HT₃ (cisaprid, metoclopramid), sau prin blocarea receptorilor dopaminergici DA₁ si DA₂ (metoclopramid, domperidon). Un alt mecanism de actiune este stimularea eliberarii de motilina si cresterea consecutiva a tonusului sfincterului esofagian inferior (eritromicina).

Inhibitorii de acetilcolinesteraza (de ex. neostigmina) cresc cantitatea de acetilcolina la receptorilor si sunt demult folositi in ileusul postoperator, desi utilitatea lor in aceasta situatie este controversata (20). Neostigmina s-a dovedit utila insa in pseudoobstructia acuta de colon (21-23).

Prokineticele in practica clinica

Desi utilizarea prokineticelor in practica clinica dateaza de mai multe decenii (cel mai folosit pana acum, in ultimii 30 de ani, este metoclopramidul), studiile clinice randomizate si metaanalizele la pacientii critici, ce ar putea permite elaborarea unor recomandari bazate pe evidente clinice, sunt putine si neconcludente (3). La ora actuala este publicata o singura recenzie sistematica asupra utilizarii prokineticelor la pacientul critic (24), pe baza careia ghidurile ESPEN privind nutritia enterala la pacientul critic (1) recomanda impotriva administrarii de rutina a prokineticelor, dar la pacientii cu gastropareza dovedita clinic se poate administra metoclopramid sau eritromicina i.v. Aceasta recenzie sistematica (24) include doar 18 studii publicate pe o perioada de 20 de ani, studiile fiind impartite in 3 categorii, in functie de obiectivul primar si de medicamentul studiat. Concluziile acestei recenzii sunt ca prokineticele, ca o clasa de medicamente, par a avea ceva efecte benefice la pacientul critic, dar ca, datorita efectelor adverse in comparatie cu lipsa unor beneficii clare asupra evolutiei clinice, nu se pot face recomandari clare de utilizare a acestora. In particular, o doza de eritromicina pare a facilita insertia sondei de alimentatie transpiloric, in timp ce metoclopramidul nu are acest efect; eritromicina stimuleaza golirea gastrica si amelioreaza toleranta la nutritia enterala. Cel mai eficient prokinetic din punct de vedere al ameliorarii tolerantei digestive s-a dovedit a fi cisapridul, dar acesta a fost din pacate

retras de pe piata in 2000, din cauza unor efecte adverse letale legate de prelungirea intervalului QT (24). Un singur studiu inclus in recenzie a investigat efectul administrarii de metoclopramid asupra incidentei pneumoniei, si acesta nu a putut demonstra vreo diferenta semnificativa statistic (25).

Alte 3 studii clinice referitoare la utilitatea prokineticelor in terapie intensiva au fost publicate ulterior si de aceea nu au fost incluse in metanaliza de mai sus. Doua dintre acestea (26,27) au demonstrat utilitatea eritromicinei in combaterea gastroparezei postoperatorii, iar al treilea nu a putut demonstra niciun beneficiu al metoclopramidului la pacientii cu trauma craniana severa (28).

Utilizarea laxativelor la pacientul critic

Ratiunea utilizarii precoce a laxativelor la pacientul critic este ameliorarea balantei fluidice intestinale prin promovarea secretiei intraluminala de apa, concomitent cu prevenirea absorbtiei excesive de apa din intestin (3,29).

Actiunile laxativelor la nivelul intestinului sunt:

- cresterea retentiei lichidului intraluminal, prin mecanisme hidrofile si osmotice;
- scaderea absorbtiei nete a fluidelor, prin impiedicarea transportului transmembranal al fluidelor si electrolitilor la nivelul intestinului subtire si gros;
- cresterea secretiei intraluminala de fluide si promovarea peristalticii;
- modularea motilitatii, fie prin inhibarea contractiilor segmentare non-propulsive, fie prin stimularea contractiilor propulsive.

In functie de mecanismul de actiune, laxativele sunt de doua feluri:

1. Stimulante ale peristalticii: bisacodyl, picosulfat de sodiu
2. Osmotice: saruri de magneziu, lactuloza, polietilen glicol (PEG)

Picosulfatul de sodiu este hidrolizat de catre bacteriile colonice in forma sa activa si actioneaza la nivel local, in colon. Utilizarea sa in practica este redusa, datorita efectelor adverse, (crampe abdominale, pierdere excesiva de lichide) (30).

Bisacodylul necesita, de asemenea, activare prin hidrolizare, de catre estazele endogene si de aceea are o latenta de aparitie a efectului de 6-12 ore (31). Un studiu recent a aratat ca administrarea de rutina a bisacodylului la pacientii critici medicali are efecte benefice (6), mai ales daca se administreaza sub forma de supozitor (efectul apare in 30-60 min).

Sarurile de magneziu (sulfat, hidroxid, clorit) sunt laxative clasice, dar utilizarea lor la pacientii critici este contraindicata la cei cu reziduu gastric crescut, deoarece intarzie golirea gastrica (32).

Lactuloza este un dizaharid sintetic ce nu se absoarbe in intestinul subtire

si care fermenteaza in colon. Utilizarea sa in terapie intensiva este restricti-
tionata de faptul ca poate induce diaree (33), pierderi masive de fluide si
grasimi, poate cauza meteorism excesiv si cresterea consecutiva a presiunii
intraabdominale (34).

Polietilenglicolul (PEG), administrat intr-o solutie balansata de electroliti,
este un laxativ osmotic utilizat mai ales in constipatia functionala cronica.
Trece prin tractul intestinal nemodificat, nefiind metabolizat, iar actiunea
sa este independenta de microflora intestinala (35). Cautiozitate in admini-
strare trebuie avuta la pacientii cu insuficienta renala si la cei cu diselectro-
litemii severe.

Un studiu recent (33), care a inclus 308 de pacienti ventilati mecanic ce
au primit de rutina prokinetice (cisaprid sau eritromicina) inca de la admisia
in TI, iar din a treia zi, pacientii care nu au avut tranzit, au fost randomizati
sa primeasca lactuloza, PEG, sau placebo, a aratat ca pacientii care au primit
unul din cele doua laxative au avut tranzit in proportie de aproximativ 70%,
fata de 31% in grupul placebo. In plus, studiul a aratat ca PEG este mai
eficient decat lactuloza la pacientii care au primit opioide, dar aceasta din
urma se asociaza cu scaderea duratei de spitalizare (33).

Algoritm de tratament al DGI

Tinand seama de etiologia multifactoriala si localizarea diferita a DGI de-
a lungul tractului digestiv (gastropareza, ileus, constipatie), a fost recent
propus un algoritm terapeutic in doua trepte (Fig. 2): 1) utilizarea precoce
si de rutina a mijloacelor terapeutice suportive (laxative), concomitent cu
reducerea pe cat posibil a utilizarii drogurilor inhibitorii ale motilitatii gas-
trointestinale si 2) terapia specifica, "goal-directed", orientata in functie de
sediul tulburarii de motilitate (Tab. 3,4). Important este sa retinem ca aceste
trepte trebuie aplicate de cele mai multe ori simultan, pentru a preveni pe
cat posibil aparitia si/sau agravarea DGI.

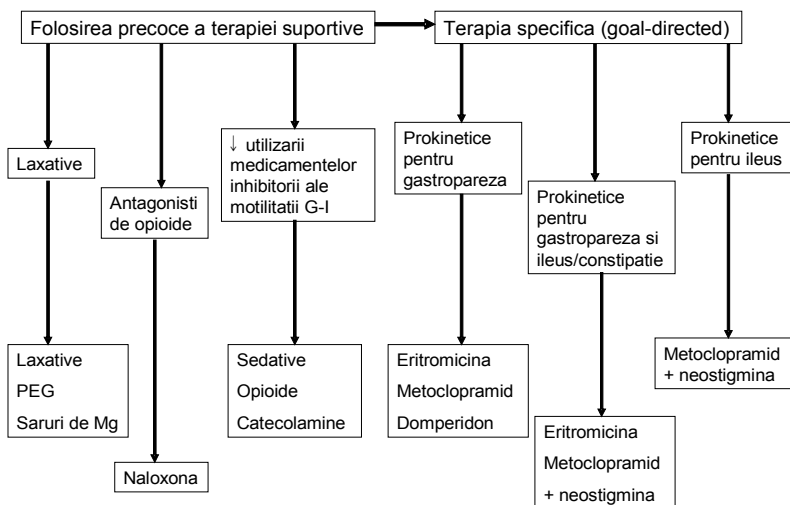


Fig. 2. Algoritm de tratament al dismotilitatii gastrointestinale (modificat dupa [5])

Tab. 3. Utilizarea precoce si de rutina a laxativelor

Medicatie de I linie	Bisacodyl	10 - 20 mg intrarectal
Medicatie de a II-a linie	Bisacodyl	10 - 20 mg oral
	Picosulfat de sodiu	10 - 20 mg oral
Medicatie de a III-a linie	Saruri de magneziu	0,1 mg/kg oral
	PEG (polietilen glicol)	20-30 g/zi oral, in 250 ml apa
	Lactuloza	10 - 30 ml/zi oral
	Naloxona	3 x 3 pana la 3 x 12 mg/zi oral

Tab. 4. Terapia specifica (goal-directed)

<p>Intarzierea golirii gastrice</p> <ul style="list-style-type: none"> •Medicatie de I linie •Medicatie de a II-a linie •Medicatie de a III-a linie 	<p>Eritromicina</p> <p>Metoclopramid</p> <p>Domperidon</p>	<p>3 x 100 mg/zi iv, max 3 zile</p> <p>10 mg iv</p> <p>30 – 40 mg oral</p>
<p>Gastropareza si ileus/constipatie</p> <ul style="list-style-type: none"> •Medicatie de I linie 	<p>Eritromicina</p> <p><i>si dupa 24 de ore</i></p> <p>metoclopramid + neostigmina*</p>	<p>3 x 100 mg/zi iv, max 3 zile</p>
<p>Ileus/constipatie fara gastropareza</p> <ul style="list-style-type: none"> •Medicatie de I linie 	<p>Ceruletid</p> <p><i>sau</i></p> <p>metoclopramid + neostigmina*</p>	<p>40 µg iv o data pe zi, in 100ml ser fiziologic, in 30-60 min</p> <p>10 – 30 mg + 0,5 – 1,5 mg</p>

*Combinatia metoclopramid si neostigmina se administreaza o data pe zi, intr-o perfuzie de 250 ml ser fiziologic, in 1-2 ore

Concluzii

Dismotilitatea gastrointestinala (DGI) are o prevalenta crescuta la pacientii critici, reprezentand principala cauza de intoleranta sau esec a nutritiei enterale. DGI se asociaza cu un prognostic nefavorabil, crescand riscul de sindrom de aspiratie, pneumonie nosocomiala, disfunctie multipla de organe si prelungirea perioadei de spitalizare. In consecinta, abordarea DGI trebuie sa fie precoce, agresiva si standardizata intr-un algoritm sau protocol care sa curpinda atat metode profilactice, cat si terapeutice.

Pe cat posibil, trebuie evitati factorii de risc (opioide, sedative si hipnotice, catecolamine, etc). Inca din primele 24 de ore de la admisie, este indicata folosirea de rutina a laxativelor, iar daca apare DGI, trebuie adaugate prokinetice, singure sau in combinatie, in functie de tipul si sediul tulburarii de motilitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25:210-23.
2. Recomandarile ROSPEN privind practica nutritiei enterale la pacientul adult spitalizat, prima editie, PRO Editura si Tipografie, 2005.
3. Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients – Current status and future options. *Clin Nutr* 2008;27:25-41.
4. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: A Multi-center Study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 1999;27:1447-53.
5. Mostafa SM, Bhandari S, Richie G, et al. Constipation and its implications in the critically ill patients. *Br J Anaesth* 2003; 91:815-19.
6. Patanwala AE, Abarca J, Huckleberry Y, et al. Pharmacologic management of constipation in the critically ill patient. *Pharmacotherapy* 2006; 26:896-902.
7. Montejo JC, Teodoro G, Jose A, et al. Multicentre, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30:796-800.
8. Ritz MA, Fraser R, Tam W, et al. Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3044-52.
9. Tarling MM, Toner CC, Withington PS, et al. A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1997; 23:256-60.
10. Dive A, Miesse C, Jamart J, et al. Duodenal motor response to continuous enteral feeding is impaired in mechanically ventilated patients. *Clin Nutr* 1994; 13:302-6.
11. Quigley EMM. Critical care dysmotility: abnormal foregut function in the ICU/ITU patient. *Gut* 2005; 54:1351-2.
12. van der Spoel JL, Schultz MJ, van der Voort PHJ, et al. Influence of severity of illness, medication and selective decontamination on defecation. *Intensive Care Med* 2006; 32:875-80.
13. Wood JD, Alpers DH, Andrews PL. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut* 1999; 45(Suppl2):II6-II16.
14. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 334:1106-15.
15. Grundy D, Al Chaer ED, Aziz Q, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2006; 130:1391-411.
16. Ledebor M, Masclee AA, Coenraad M, et al. Antroduodenal motility and small bowel transit during continuous intraduodenal or intragastric administration of enteral nutrition. *Eur J Clin Invest* 1999; 29:615-23.
17. Hammer J, Hammer K, Kletter K. Lipids infused into the jejunum accelerate small intestinal transit, delay ileocolonic transit of solids and liquids. *Gut* 1998; 43:111-6.
18. Masclee AA, Gielkens HA, Lam WF, et al. Effects of parenteral nutrients on gastrointestinal motility and secretion. *Scand J Gastroenterol* 1996; 218:50-55(suppl).
19. Gielkens HA, van den Biggelaar A, Vecht J, et al. Effect of intravenous aminoacids on interdigestive antroduodenal motility and small bowel transit time. *Gut* 1999; 44:240-5.
20. Myrhoj T, Olsen O, Wengel B. Neostigmine in postoperative intestinal paralysis. A double-blind, clinical, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:378-9.
21. Ponc R, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med* 1999; 341:137-41.
22. Paran H, Silverberg D, Mayo A, et al. Treatment of acute colonic pseudo-obstruction with neostigmine. *J Am Coll Surg* 2000; 190:315-8.
23. Althausen PL, Gupta MC, Benson DR, Jones DA. The use of neostigmine to treat postoperative ileus in orthopedic spinal patients. *J Spinal Disord* 2001;14:541-5.
24. Booth CM, Heyland DK, Paterson WG. Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30:1429-35.
25. Yavagal DR, Karnad DR, Oak JL. Metoclopramide for preventing pneumonia in critically ill patients receiving enteral tube feeding: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2000; 28:1408-11.
26. Berne JD, Norwood SH, McAuley CE, et al. Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized, controlled trial. *J Trauma* 2002; 53:422-5.
27. Curry JL, Lander AD, Stringer MD, BAPS Multicentre Research Committee. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the prokinetic agent erythromycin in the postoperative recovery of infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2004; 39:565-9.
28. Marino LV, Kiratu EM, French S, Nathoo N, et al. To determine the effect of metoclopramide on gastric

- emptying in severe head injuries: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Br J Neurosurg* 2003; 17:24-8.
29. Galligan JJ, Vanner S. Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:643-53.
 30. Twycross RG, McNamara P, Schuijt C, et al. Sodium picosulfate in opioid-induced constipation: results of an open-label, prospective, dose-ranging study. *Palliat Med* 2006; 20:419-23.
 31. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, et al. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1479-88.
 32. Geboes KP, Maes B, Luybaerts A, et al. Magnesium chloride slows gastric emptying, but does not affect digestive functions. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1571-7.
 33. van der Spoel JI, Oudemans-van Straaten HM, Kuiper MA, et al. Laxation of critically ill patients with lactulose or polyethylene glycol: A two-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2007; 35:2726-31.
 34. Holgate AM, Read NW. Relationship between small bowel transit time and absorption of a solid meal. Influence of metoclopramide, magnesium sulfate and lactulose. *Dig Dis Sci* 1983; 28:812-9.
 35. Sgouros SN, Vlachogiannakos J, Vassiliadis K, et al. Effects of polyethylene glycol electrolyte balanced solution on patients with acute colonic pseudo obstruction after resolution of colonic dilation: a prospective, randomised, placebo-controlled trial. *Gut* 2006; 55:638-42.