

TESINA DE LICENCIATURA. TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

RESPUESTA MOTORA INTESTINAL A LA SOBRECARGA DE QUIMO

Departamento de Medicina / Universidad Autónoma de Barcelona

Autor: Encarnación Arcos Mateo.

Médico especialista en Aparato Digestivo.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Título: RESPUESTA MOTORA INTESTINAL A LA SOBRECARGA DE QUIMO.

Año de elaboración: 2009 - 2010. Convocatoria de junio-2010

Directores: Drs. Anna Accarino Garaventa, Fernando Azpiroz Vidaur.

Tipo de trabajo: Trabajo de investigación

INDICE

1. Título	1
2. Resumen (català / castellano)	3,4
3. Introducción	5
• Motilidad intestinal	5
Actividad en ayunas	5
Actividad interdigestiva en humanos	9
Actividad postprandial	10
• Electrofisiología de la musculatura intestinal	11
• Control de la motilidad intestinal	13
4. Objetivos	15
5. Material y métodos	16
• Participantes	16
• Manometría intestinal	16
• Diseño experimental	17
• Análisis de datos	18
• Análisis estadístico	19
6. Resultados	20
• Respuestas a la infusión proximal	20
• Respuestas a la infusión distal	21
• Tolerancia de la sobrecarga de quimo intestinal	22
7. Discusión	22
8. Conclusiones	26
9. Figuras	27
10. Bibliografía	31

RESPOSTA MOTORA INTESTINAL A LA SOBRECÀRREGA DE QUIMO

Encarnación Arcos Mateo

RESUM

Els pacients amb crisis suboclusives recurrents o amb símptomes digestius que impideixen mantenir el seu pes normal, en absència d'una causa estructural que justifique els símptomes, poden estar afectes d'un trastorn de la motilitat del budell prim. La manometria gastrointestinal es la tècnica d'elecció per l'estudi de la motilitat del tracte gastrointestinal i en aquests pacients pot mostrar patrons aberrants que justifiquin els símptomes. No obstant, la manometria gastrointestinal és una tècnica específica però poc sensible. L'objectiu general d'aquest treball es determinar la resposta motora intestinal a una sobrecàrrega de quimo. Per a això s'estudiarà un grup de subjectes sans i es mesurarà l'activitat motora del budell prim mitjançant manometria durant la infusió contínua de una solució de nutrients solos o espesats amb un compost no absorbible.

Paraules clau: *motilitat del budell prim, manometria intestinal, pseudo-obstrucció intestinal, quimo*

RESPUESTA MOTORA INTESTINAL A LA SOBRECARGA DE QUIMO

Encarnación Arcos Mateo

RESUMEN

Los pacientes con crisis suboclusivas recurrentes o con síntomas digestivos que impiden mantener su peso normal, en ausencia de una causa estructural que justifique los síntomas, pueden estar afectados de un trastorno de la motilidad del intestino delgado. La manometría gastrointestinal es la técnica de elección para el estudio de la motilidad del tracto gastrointestinal y en estos pacientes puede mostrar patrones aberrantes que justifiquen los síntomas. Sin embargo, la manometría gastrointestinal es una técnica específica pero poco sensible. El objetivo general de este trabajo es determinar la respuesta motora intestinal a una sobrecarga de quimo. Para ello se estudiará un grupo de sujetos sanos y se medirá la actividad motora del intestino delgado mediante manometría durante la infusión continua de una solución de nutrientes solos o espesados con un compuesto no absorbible.

Palabras clave: *motilidad intestino delgado, manometría intestinal, pseudo-obstrucción intestinal, quimo.*

INTRODUCCION

La actividad del aparato digestivo tiene como finalidad la digestión de los nutrientes ingeridos, en coordinación con la actividad secretora, la exposición de los nutrientes digeridos a la superficie mucosa absortiva y el aclaramiento de residuos del tubo digestivo.

Motilidad intestinal

La actividad motora del aparato digestivo presenta un comportamiento similar en el hombre y en algunos animales de experimentación. Durante el período de ayunas el aparato digestivo presenta un patrón de actividad cíclica, alternando fases de reposo con fases de actividad intensa. Tras la ingesta se desarrolla un período de actividad aparentemente más uniforme, pero en realidad perfectamente ajustado a cada paso del proceso digestivo.

Actividad en ayunas

La actividad gastrointestinal se conoce desde antiguo. La primera descripción de la actividad cíclica interdigestiva más próxima a como se conoce hoy en día proviene de Boydareff en 1911, que describió en el perro en ayunas períodos de actividad motora gástrica y secreción pancreática alternando con períodos de reposo, siguiendo una secuencia cíclica regular (1,2,3). Sin embargo, su obra tuvo una divulgación limitada y fue rápidamente olvidada. Desde entonces no se realizaron grandes avances hasta que Szurszewski en 1969 (4) realizó estudios prolongados en ayunas de la actividad eléctrica intestinal en perros conscientes con electrodos implantados a lo largo de todo el intestino. Se describió en detalle, por primera vez, la actividad

contráctil intestinal. Se reconoció un frente de actividad intensa, que migraba caudalmente desde el duodeno hasta el íleon en aproximadamente 100 minutos. Cuando el frente alcanzaba el íleon el siguiente se originaba en el intestino proximal. En el intestino delgado se sucedían de manera constante una fase de quietud, una fase de actividad irregular y una fase de contracciones intensas, que ocurrían de forma regular. La transición de la fase de actividad intensa a la fase de quietud es abrupta y constituye el punto más claramente identificable. Por tanto, convencionalmente se considera este, como el comienzo de cada ciclo. De esta forma la fase de quietud se denomina fase I caracterizada por una ausencia de actividad contráctil, fase II caracterizada por la presencia de contracciones a ritmo irregular y fase III caracterizada por la presencia de un período corto (4-12 min) de actividad contráctil máxima. Algunos autores distinguen como fase IV el periodo de transición entre fase III y fase I, a veces reconocible como una actividad decreciente de unos minutos de duración. La fase III se inicia generalmente en duodeno o yeyuno proximal y progresa distalmente a lo largo del intestino de modo que cuando un complejo alcanza el íleon distal otro se inicia en el intestino proximal. Al ser actividad migratoria, diferentes regiones intestinales se encuentran en diferentes fases del ciclo. Así durante la fase III en duodeno, el yeyuno presenta una fase II y el íleon proximal fase I. Al migrar la fase III el duodeno presenta fase I el yeyuno proximal fase III y el distal fase II. Consecuentemente, al especificar una fase del ciclo, hay que especificar también la región intestinal aludida. La propagación de las ondas individuales es independiente de la migración del frente de actividad. Debido a la potencia propulsiva de la fase III, Code postuló que la

actividad interdigestiva tendría una función de aclaramiento y limpieza del tubo digestivo (5). Posteriormente Vantrappen y cols. describieron el complejo motor migratorio (CMM) en el hombre (6). A diferencia con lo que ocurre en el perro en que se demuestra un patrón cíclico regular, en el hombre aparece una marcada variabilidad en cuanto a la duración del CMM y sus fases, lugar de inicio y longitud de propagación. Se ha utilizado diversa nomenclatura para aludir al patrón de actividad gastrointestinal en ayunas, bien utilizando sinónimos o resaltando diversas características del mismo. Haciendo alusión a la sucesión recurrente del fenómeno se le ha denominado cíclica o periódica; debido a su progresión caudal, migratoria; por aparecer en ayunas, interdigestiva y dependiendo del tipo de registro, mioeléctrica con referencia al sustrato eléctrico o motora, con referencia al correlativo mecánico. El término "complejo", introducido por Szurszewski (4) denominando al frente de actividad migratoria (fase III), fué utilizado posteriormente por Code para aludir al ciclo completo, siendo en la actualidad, complejo y ciclo, sinónimos.

Tras los estudios iniciales se ha descrito la participación en la actividad cíclica interdigestiva desde el esfínter esofágico inferior (7-9), estómago proximal, válvula ileocecal (10-13), vías biliares (14-16) y de la secreción gástrica biliar y pancreática (17-22). La secreción es prácticamente nula a lo largo del ciclo y presenta un pico coincidiendo con la última parte de la fase II a nivel duodenal. El colon sin embargo presenta actividad aparentemente independiente (23-25). Este patrón de actividad es común en animales carnívoros y en el hombre (23,24).

Se desconoce cual es el origen que desencadena estos fenómenos rítmicos y

su aparición se ha imputado a un gran número de sustancias. La primera hormona implicada en la génesis de complejos mioeléctricos migratorios fue la motilina. Infusiones intravenosas de esta hormona inducen la aparición prematura de fases III en el estómago y en la zona proximal del intestino (26). Su duración, intensidad y velocidad de propagación es similar a la descrita en condiciones naturales. Por otra parte se produce un incremento en los niveles plasmáticos de motilina paralelamente a la aparición de una fase III. Estos argumentos hacen pensar que existe una estrecha relación causa-efecto entre la motilina y los complejos mioeléctricos migratorios. Existen, sin embargo, argumentos que hacen pensar que la relación causa-efecto entre motilina y complejo mioeléctrico migratorio no es directa. Por un lado, existen otras sustancias capaces de inducir fases III prematuras como la morfina (27,28,29) la eritromicina (30,31), la somatostatina (32) y las prostaglandinas (33) entre otras. Por otra parte, la administración de motilina durante la etapa postprandial no induce la génesis de fases III, al contrario de la morfina que sí es capaz de inducirlas. Además, el tratamiento con naloxona, que bloquea la acción de la morfina, no afecta a la inducción de fases III por motilina o eritromicina (34). Finalmente, Rees y cols. demostraron, en humanos, que algunas de las fases III espontáneas aparecían sin fluctuaciones de los niveles de motilina (35). Tampoco la inervación extrínseca vagal o simpática son imprescindibles para el desarrollo del patrón interdigestivo. La continuidad del tubo digestivo sin embargo parece imprescindible para la propagación de los frentes de actividad y por tanto para la coordinación de la actividad interdigestiva a lo largo del intestino (36,37).

Actividad interdigestiva en humanos

En muchas especies, como en el perro, el CMM es muy regular en duración y lugar de origen, mientras que en los humanos, no existe tal regularidad. La duración del CMM varía considerablemente entre unos sujetos y otros. A nivel de yeyuno proximal la duración varía entre 60 y 170 min siendo lo más frecuente entre 60 y 90 min. La frecuencia máxima de contracciones disminuye a lo largo del intestino presentando una frecuencia de 11-12 contr/m en duodeno y 8-9 contr/m en íleon distal. Además los MMC se propagan más rápidamente en yeyuno proximal (4-5 cm/min) que en el íleon distal (0,5-1 cm/min). Así mismo, la duración de las fases III aumenta en dirección distal (8,5-9 min en duodeno y 12-15 min en íleon distal).

Normalmente la distribución de las fases III es variable dependiendo de la región del intestino considerada y en general los CMM se recogen más frecuentemente en yeyuno proximal; si asumimos a este nivel un valor de 100% de CMM, la frecuencia relativa de CMM en esófago distal, antro gástrico y duodeno es de 56%, 74% y 94% respectivamente. El número de MMC en el intestino delgado disminuye distalmente con un promedio de 39 % en el íleon proximal, un 9 % en el íleon distal y solamente 2 % en ciego.

El origen de los CMM presenta importantes variaciones intra e interpersonales. Pueden originarse en cualquier punto del esófago, estómago o intestino delgado, siendo la longitud de propagación independiente del punto de origen. Cuando el origen del CMM se sitúa en el esófago distal normalmente es sincrónico en el inicio de la fase III a nivel del antro gástrico, pero en ocasiones la actividad esofágica puede preceder claramente la actividad gástrica. En general, las contracciones en el cuerpo y antro gástricos aparecen siempre

simultáneamente y normalmente se inician en el duodeno pocos minutos después.

No existen variaciones significativas con respecto al sexo en cuanto a las características generales del CMM y existe una tendencia al alargamiento del CMM con la edad (38,39).

Actividad postprandial

El CMM en el hombre y en las especies carnívoras se observa sólo en fase de ayunas y se interrumpe con la ingesta y simultáneamente a lo largo de todo el tubo digestivo (40,41). Este cambio no se produce en herbívoros que manifiestan actividad cíclica postprandial (42,43). Después de la ingesta aparece un período de actividad contráctil irregular de duración variable indistinguible de la fase 2 del ciclo motor interdigestivo, aunque su significado funcional sea probablemente distinto (44). La actividad secretora gástrica, pancreática y biliar presenta un pico inicial tras la ingesta y desciende posteriormente a una fase meseta de secreción continua (45-48). Este patrón se mantiene durante el proceso digestivo hasta la aparición de una fase III que señala claramente el retorno de la actividad cíclica interdigestiva (49).

La duración del período postprandial es variable y depende de la cantidad, estado físico y composición química de la comida. El agua y las bebidas de escaso valor nutritivo no alteran sensiblemente la actividad motora interdigestiva. Por otro lado una comida líquida inhibe la actividad del CMM, reduce la amplitud de la actividad fásica en el antro e induce una actividad contráctil en el intestino delgado. Si la comida está constituida por una parte sólida y líquida aparecen ondas de amplitud considerable en el antro mientras

que el patrón intestinal no difiere del que aparece con la comida líquida. Además, cantidades con igual contenido calórico de lípidos, carbohidratos y proteínas inducen un patrón postprandial de duración distinta. Cuando el quimo se ha absorbido y el estómago e intestino quedan vacíos reaparece la actividad cíclica interdigestiva (50,51,52,53).

El mecanismo que induce el cambio de actividad interdigestiva a postprandial no se conoce y se ha imputado a un gran número de sustancias. La administración exógena de pentagastrina, colecistoquinina (54), insulina (55), polipéptido pancreático (56) y neurotensina (57), interrumpen la actividad interdigestiva y producen un patrón similar al postprandial, pero su relevancia fisiológica en el establecimiento del patrón postprandial no se ha establecido (58,59).

Electrofisiología de la musculatura intestinal

Las contracciones del músculo liso del tubo digestivo se producen generalmente por cambios fónicos a través de la membrana celular asociados a cambios eléctricos de potencial de membrana.

El músculo liso del tubo digestivo presenta dos tipos de actividad eléctrica: las salvas de potencial o potenciales de acción, que se traducen en contracciones de la musculatura y las ondas lentas denominadas también ritmo eléctrico de base o actividad eléctrica de control (60).

Las ondas lentas son oscilaciones del potencial de reposo de la membrana celular debidas a intercambios fónicos básicamente de sodio y potasio (61). El músculo liso forma un sincitio y los cambios de potencial de membrana se

trasmiten entre una célula y otra (62,63). De esta forma, en cada región, los cambios se producen de forma simultánea y pueden ser recogidos por electrodos extracelulares implantados en la pared del intestino (64). El músculo intestinal tiene la propiedad del automatismo de modo que cualquier área es capaz de generar espontáneamente cambios de potencial de membrana. Estos cambios probablemente tienen su origen en las células intersticiales de Cajal (65). La frecuencia espontánea intrínseca de cada zona intestinal depende de la localización: 3 ciclos/min en el estómago y 11 ciclos/min en la parte proximal del intestino delgado. En el intestino delgado la frecuencia de ondas lentas es menor cuanto más distal sea la zona considerada. Cuando existe continuidad neuromuscular, el área que genera las ondas a frecuencia más alta (área más proximal) impone su frecuencia al resto del intestino dada la conductividad de los cambios eléctricos y se comporta como un área de marcapaso. Lógicamente en condiciones normales el área duodenal postpilórica se comporta como marcapasos intestinal (66). En caso de transección intestinal, el área inmediatamente distal a la sección se transforma en el marcapaso de la zona intestinal caudal y a una frecuencia menor a la del intestino proximal (67,68). Las ondas lentas se producen de modo continuo y no producen contracciones del tubo digestivo porque la despolarización que da lugar a la onda lenta no llega al umbral de contracción. Los potenciales de acción están provocados por la apertura de los canales de calcio y la entrada de este ión en el interior de la célula.

Cuando aparecen potenciales de acción en el músculo liso intestinal, lo hacen sobre una onda lenta en forma de despolarizaciones y repolarizaciones rápidas y se originan durante la despolarización parcial de la onda lenta. Para

producirse un potencial de acción la onda lenta debe llegar al umbral de descarga lo que facilitará la génesis de un potencial de acción (69,70).

Los potenciales de acción producen una contracción fásica del músculo de modo que cada onda lenta con potencial de acción sobreimpuesto, corresponde a una contracción fásica. De este modo la frecuencia de ondas lentas marca la frecuencia máxima de contracciones a la que el intestino puede contraerse en un segmento determinado (62,63). Durante la fase I del complejo motor interdigestivo no se producen potenciales de acción por lo que resulta una quietud intestinal. Durante la fase II y en el período postprandial las ondas lentas con potenciales de acción y las correspondientes contracciones aparecen a un ritmo irregular. Durante la fase III aparecen potenciales de acción sobre todas las ondas lentas y por consiguiente el ritmo de contracción intestinal es máximo (17 por minuto a nivel duodenal en el perro y 11 por minuto en el hombre).

Los potenciales de acción en el intestino delgado ocurren como un fenómeno local y no se propagan a lo largo del intestino con la onda lenta sobre la que asientan.

Control de la motilidad intestinal

La función del tracto gastrointestinal se realiza por la acción coordinada de diversas poblaciones celulares. La actividad se regula por medio de sustancias que actúan sobre receptores de membrana específicos. Estas sustancias pueden provenir de terminales nerviosas (neurotransmisores) (71), células paracrinas (sustancias que alcanzan la célula a través del

espacio intersticial) (72) o de la sangre (factores humorales) (73).

La primera estación de regulación nerviosa la constituye el sistema nervioso intrínseco. El sistema nervioso intrínseco, localizado en los plexos intramurales, presenta una gran complejidad lo que le permite funcionar con un alto grado de autonomía (74,75,76). El sistema nervioso extrínseco o autónomo modula a su vez el sistema nervioso intrínseco por medio de arcos reflejos, que siguen las vías clásicas simpática y parasimpática (77,78). Sin embargo, además de la inervación adrenérgica y colinérgica, existe un tercer tipo de impulso no adrenérgico no colinérgico (79,80,81). Centros superiores del sistema nervioso central pueden también ejercer un control sobre la función gastrointestinal. De hecho los centros superiores del sistema nervioso central están conectados a través del sistema nervioso periférico con el tubo digestivo. Los impulsos aferentes pueden llegar al cortex y producir percepción de síntomas. Por otra parte la vía eferente desde centros superiores ejerce efectos sobre el aparato digestivo. De esta interacción entre sistema nervioso resultan las alteraciones de la motilidad gastrointestinal producidas por emociones o estrés (82,83).

OBJETIVOS

Como se ha descrito en las secciones anteriores, el intestino delgado esta acondicionado para procesar la ingesta después de la fase gástrica de la digestión. El estómago tritura y diluye la comida ingerida y pasa al intestino un quimo homogéneo a un ritmo constante controlado por el intestino delgado mediante un sistema complejo de retroalimentación. Un fallo del control intestinal, bien por enfermedad o por nutrición artificial, podría producir una sobrecarga de quimo intestinal. El objetivo general fue determinar la respuesta motora intestinal a una sobrecarga de quimo. Se midió la actividad motora del intestino delgado mediante manometría durante una infusión continua de una solución de nutrientes solos o espesados con un compuesto no absorbible.

Los objetivos específicos fueron:

1. Determinar la respuesta local del intestino delgado a la infusión duodenal.
2. Determinar la respuesta retrógrada del intestino proximal a la infusión yeyunal.

MATERIAL Y METODOS

Participantes

En el estudio participaron 24 sujetos sanos sin síntomas digestivos (13 hombres, 11 mujeres; 19-40 años rango de edad). El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité ético del Hospital Universitario Vall d' Hebrón y todos los participantes dieron consentimiento informado por escrito.

Manometría intestinal

Se realizó manometría del intestino delgado utilizando una técnica estándar previamente descrita (84,85). Se utilizó una sonda manométrica (9012X1106 Special Manometric Catheter, Medtronic, Skovlunde, Denmark) de 5 mm diámetro externo con una luz central (1,2 mm diámetro interno) y 8 luces radiales (0,8 mm diámetro interno). La sonda se introdujo oralmente en el yeyuno con guía endoscópica y su posición se ajustó bajo control fluoroscópico. Las luces radiales se perfundieron con agua destilada, utilizando una bomba pneumo-hidráulica de baja complianza (con un flujo de 0,1 ml/min) y se conectaron a transductores de presión (Pressure Monitoring Kit, Edwards Lifesciences, Unterschleissheim, Germany). La manometría se registró de forma continua en un polígrafo digital (Digital Recorder, Sicie, Barcelona, Spain). La actividad del intestino delgado se midió utilizando 6 puntos de registro localizados a intervalos regulares de 10 cm entre el duodeno proximal y el yeyuno distal (figura 1).

La manometría se realizó después de ayuno nocturno; se realizó un registro de

cuatro horas, durante las tres primeras horas se infundió una comida de prueba a través de la luz central de la sonda manométrica, oralmente a los puntos de registro (a través de una apertura lateral localizada en el duodeno proximal) o bien caudalmente a través de una apertura en el extremo de la sonda) a 2 ml/min utilizando una bomba de infusión (Asid Bonz PP 50-300; Lubratronics, Unterschleissheim, Germany) (figura 1). La comida de prueba consistió en una combinación de nutrientes (Ensure, Abbott Laboratories, Zwolle, The Netherlands; 1 Kcal/ml) a la que se añadió en algunos experimentos 6,5 % trisilicato aluminico magnésico como un espesante artificial (R.T. Vanderbilt Company, Inc. 30 Winfield Street Norwalk, US 06856). La percepción de sensaciones abdominales se midió a intervalos de 15 minutos durante el estudio, utilizando una escala graduada de 0 a 6.

Diseño experimental

Infusión proximal. En dos grupos de sujetos cada uno se realizó una manometría durante infusión duodenal de nutrientes solos (4 mujeres, 4 hombres; rango de edad 20-22 años) o con espesante (5 mujeres, 3 hombres; rango de edad 19-40 años).

Infusión distal. En otros dos grupos de sujetos (2 mujeres, 6 hombres; rango de edad 21-36 años) se realizó una manometría durante infusión, en el yeyuno caudal a los puntos de registro, de una solución de espesante bien sólo (n=4) o con nutrientes (n=4).

Análisis de datos

El análisis cualitativo de la motilidad se realizó mediante reconocimiento de patrones específicos. El análisis cuantitativo de los patrones manométricos específicos se realizó entonces midiendo el número de eventos, duración, amplitud, extensión (número de puntos de registro) y la velocidad de propagación. El número de ondas fásicas de presión se midió mediante un programa original, diseñado específicamente para este propósito, que detecta cualquier incremento de presión superior a 8 mmHg que revierte al 20% del valor máximo y con duración superior a un segundo e inferior a seis. Basados en criterios previamente publicados se utilizaron las siguientes definiciones (84-89, 92).

Fase III: más de tres minutos de actividad fásica ininterrumpida, con amplitud superior a 12 mmHg y frecuencia máxima intestinal, que migraba más de 20 cm (o 10 cm en los puntos de registro más distales) y seguida de un periodo de quietud.

Fase I: período de quietud motora (menos de tres ondas de menos de 12 mmHg cada período de 10 minutos) precedido de fase III.

Patrón postprandial: actividad continúa irregular sin fase III durante la administración de la comida de prueba.

Contracciones prolongadas: ondas fásicas de presión superiores a 8 s y 20 mm Hg.

Ritmo minuto: actividad periódica intermitente caracterizada por salvas cortas recurrentes (cada 1-3 min) de más de 30 minutos de duración durante la infusión de la comida de prueba.

Hipomotilidad intestinal: contracciones de baja amplitud (ausencia de contracciones de amplitud superior a 10 mmHg).

Patrones de tipo neuropático, definidos por la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos: a) configuración anormal (aumentos de presión basal de más de tres minutos y 30 mmHg) o propagación anormal (retrógrada o simultánea en más de 20 cm) de la fase III en ayunas, b) patrón postprandial anormal (sin cambios en la actividad o con aparición de una fase III durante el periodo postprandial 20 minutos después del comienzo de la infusión de la comida de prueba), c) actividad en salvas (por lo menos 1 periodo de más de tres minutos o dos periodos de más de dos minutos con actividad continua de amplitud superior a 20 mmHg y frecuencia superior a 10 ondas por minuto que por otra parte no reúne criterios de fase III), d) actividad sostenida (más de 30 minutos de duración, amplitud superior a 20 mmHg y frecuencia superior a 10 ondas por minuto en un segmento intestinal con actividad normal reducida a otros niveles).

Análisis estadístico

En cada grupo de sujetos se calcularon los valores medios y el error estándar de los parámetros analizados. Las comparaciones de datos paramétricos normalmente distribuidos se realizaron mediante el t-test de Student, de pareados para comparaciones dentro del mismo grupo y no pareado para comparaciones entre grupos; en otras circunstancias se utilizó el test de Wilcoxon para datos pareados y el test de Mann-Whitney para datos no pareados. El análisis de mediciones repetidas a lo largo del tiempo se realizó mediante ANOVA.

RESULTADOS

Respuestas a la infusión proximal

La infusión de nutrientes solos (sin espesante) en el duodeno, proximal a los puntos de registro manométrico, indujo un patrón postprandial en los ocho sujetos, sin aparición de frentes de actividad de tipo fase III durante las tres horas del periodo de infusión (figura 2). El patrón postprandial se caracterizó por una actividad continua irregular (234 ± 22 ondas por hora) sin diferencias a lo largo del tiempo (entre la primera, segunda y tercera hora). Tampoco se observaron diferencias regionales en la actividad fásica entre los distintos puntos de registro a distintos niveles intestinales. En tres sujetos se desarrollaron fases III durante la hora post infusión (1-2 frentes por sujeto, comenzando entre 2 a 50 minutos tras la interrupción de la infusión de nutrientes). Las fases III post infusión tuvieron una duración de $4,2 \pm 0,6$ minutos, se propagaron a lo largo de $4,7 \pm 0,2$ puntos de registro con una velocidad de $5,5 \pm 1,6$ cm/min y se siguieron de un periodo de quietud de 14 ± 4 minutos (fase I).

La infusión duodenal de nutrientes con espesante produjo un efecto similar, con inducción de un patrón postprandial y ausencia de fases III durante las tres horas de infusión en todos los sujetos (figura 3). El patrón se caracterizó por una actividad continua irregular sin diferencias a la inducida por nutrientes solos y asimismo sin efectos a lo largo del tiempo o en diferentes regiones del intestino. La actividad de fase III reapareció en seis sujetos durante la hora post infusión

(un frente por sujeto empezando entre 6 a 54 minutos tras la interrupción de la infusión) y sus características fueron similares a las fases III que aparecieron tras la infusión de nutrientes solos ($4,5 \pm 0,5$ minutos de duración, propagación sobre $4,6 \pm 0,4$ puntos de registro a una velocidad de $2,8 \pm 0,5$ cm/min y seguidas de un periodo de quietud de 14 ± 6 minutos).

Un total de seis contracciones prolongadas aparecieron en cuatro sujetos (dos con y dos sin espesante). Las contracciones prolongadas se registraron en un único punto en el yeyuno y tuvieron una amplitud máxima de 118 ± 10 mmHg y una duración de 15 ± 2 segundos.

No se observaron patrones manométricos anormales en ningún sujeto durante la infusión duodenal de nutrientes bien solos o con espesante.

Respuestas a la infusión distal

La infusión de una solución de alta viscosidad con o sin nutrientes en el yeyuno no interrumpió el patrón de ayunas en el intestino proximal al punto de infusión. Durante las tres horas de infusión se observaron fases III en 7 de los 8 sujetos (uno a cuatro frentes por sujeto) (figura 4). Las fases III tuvieron una duración de $4,4 \pm 0,2$ minutos, se propagaron sobre $4,5 \pm 0,3$ puntos de registro (hasta el punto más distal) con una velocidad de $5,2 \pm 0,5$ cm/min y se siguieron de un periodo de quietud de 14 ± 1 minuto. En cinco sujetos se registraron fases III durante la hora post infusión (un frente por sujeto, comenzando 13 a 50 minutos tras la interrupción de la infusión de nutrientes) y sus características fueron similares a las fases III que se observaron durante el periodo de infusión ($4,5 \pm 0,2$ minutos de duración, propagación sobre $4,5 \pm 0,2$ puntos de registro a una velocidad de $4,9 \pm 0,7$ cm/min y seguidas de un periodo de quietud 13 ± 3 minutos).

No se observaron contracciones prolongadas o patrones manométricos anormales en el intestino proximal durante la infusión yeyunal del quimo artificial con o sin nutrientes.

Tolerancia de la sobrecarga de quimo intestinal

Durante la prueba de sobrecarga la percepción de síntomas fue muy baja (grado $0,08 \pm 0,03$ en la escala analógica) y no hubo diferencias relacionadas con el punto de infusión (duodeno proximal o yeyuno distal) o la viscosidad de la infusión (con o sin espesante). No se observó ningún patrón manométrico específico relacionado con la percepción.

DISCUSION

Nuestros datos indican que el intestino delgado desarrolla una respuesta motora normal ante la presencia local de una sobrecarga de quimo con alta viscosidad. Sin embargo la presencia de quimo en un área distal de la luz intestinal no desencadena una respuesta retrógrada a nivel proximal.

La función primaria del intestino es la digestión, y para ello el aparato digestivo está provisto de un sofisticado sistema neuromuscular, que controlan la actividad motora para conseguir una buena exposición de los nutrientes a la superficie mucosa absortiva y posteriormente una aclaración de los residuos (89). Mientras que el esófago está predominantemente encargado de la propulsión del bolo ingerido y el colon en la fermentación bacteriana de los residuos, el estómago y sobre todo el intestino delgado son responsables de la

digestión y absorción de nutrientes.

En ayunas el estómago y el intestino delgado desarrollan una actividad cíclica intermitente, alternando períodos de quietud y períodos de actividad. Cada ciclo dura aproximadamente 100 minutos, empieza con quietud (fase I), se sigue de un periodo de actividad irregular (fase II) y culmina con un periodo breve de 5 a 10 minutos de duración con contracciones vigorosas regulares (fase III) a la máxima frecuencia posible para cada región del tubo digestivo (una onda por minuto en el fundus gástrico, tres por minuto en el antro y alrededor de once por minuto en el intestino delgado). Este es un patrón de actividad estereotipado, controlado por el plexo mientérico de la pared del intestino, que ejerce una función de limpieza, aclarando los residuos y detritus de la luz del tubo digestivo, sobre todo debido a la gran fuerza propulsiva de las contracciones de la fase III (89,90).

La ingestión de una comida interrumpe este patrón de ayunas e induce una actividad continua irregular. La apariencia manométrica del patrón postprandial es similar a la fase II en ayunas, pero realmente la actividad del intestino delgado tras la ingesta está minuciosamente controlada por una red compleja de retroalimentación (89, 90). De hecho, el intestino delgado controla el proceso digestivo, en primer lugar, modulando el flujo de vaciamiento gástrico, y por tanto la carga de nutrientes que pasa al intestino, y en segundo lugar, adaptando la propia actividad intestinal al contenido intraluminal. El control intestinal de la función digestiva se basa en arco reflejos, con receptores parietales que detectan las características físico-químicas del quimo y activan vías neurales cortas y largas, que modulan la actividad del tubo digestivo tanto localmente como a distancia (89,90, 93, 94). Dos hallazgos son particularmente

relevantes en nuestros experimentos: la adaptación funcional del intestino delgado a la sobrecarga mecánica, y la falta de respuesta proximal ante la presencia de quimo en el yeyuno.

Manométricamente la actividad del intestino delgado en respuesta a una comida de prueba con características normales fue similar que durante la administración de quimo de alta viscosidad durante la prueba de sobrecarga. En varias condiciones anormales, como miopatía intestinal, neuropatía de las vías digestivas, infección u obstrucción luminal, el intestino desarrolla patrones motores aberrantes (84,91). Existe un repertorio limitado de patrones anormales: miopático (hipomotilidad, que refleja una contractilidad inefectiva), neuropático (actividad desorganizada, que refleja un control anormal) y obstructivo (ritmo minuto, que refleja un peristaltismo de lucha). La sobrecarga intestinal no indujo ninguno de estos patrones (claudicación, incoordinación o lucha), lo que indica que el intestino tiene una gran capacidad para trabajar en condiciones fuera del rango normal.

No se conocen los mecanismos precisos que inducen la conversión del patrón motor en ayunas a la actividad postprandial. Estudios en animales indican que el quimo intraluminal confinado en un segmento intestinal, por ejemplo en modelos con un asa aislada del resto del intestino, transforma la actividad motora e induce un patrón postprandial en puntos distantes del intestino. No se conocen hasta que punto esto es una respuesta humoral o neural. Varias hormonas digestivas han demostrado tener la capacidad de inducir esta conversión, pero no se ha demostrado una prueba convincente de causa-efecto. Datos previos en modelos animales han demostrado que el quimo intestinal induce reflejos retrógrados largos, que modifican la actividad motora en puntos

proximales (89). También se han demostrado reflejos largos inhibitorios en humanos, pero no inducen el cambio motor de ayunas a postprandial en zonas orales al bolo intestinal.

Nuestros datos tienen relevancia clínica en relación con la nutrición artificial. Hemos demostrado que la nutrición de alta viscosidad es bien tolerada por el intestino en humanos. Además el hecho de que se preserve la actividad propulsiva característica del patrón de ayunas en zonas orales al punto de infusión, indica que la nutrición no refluye.

La manometría intestinal es actualmente la técnica estándar de referencia para la evaluación de la motilidad intestino delgado. Sin embargo, su sensibilidad es relativamente baja. Esta prueba se realiza convencionalmente en condiciones fisiológicas, es decir en ayunas y después de una comida de características normales. Algunos de nuestros datos preliminares indican que trabajando bajo presión, el intestino enfermo se vuelve incompetente y desarrolla una actividad motora anormal. Por tanto, la prueba de sobrecarga que hemos desarrollado, podría descubrir anormalidades y mejorar la capacidad diagnóstica de la manometría intestinal.

CONCLUSIONES

1. El intestino delgado desarrolla un patrón motor postprandial ante la presencia local de quimo intraluminal y una sobrecarga mecánica con quimo de alta viscosidad produce una respuesta normal.
2. La presencia de quimo en un área distal de la luz intestinal no induce una actividad de tipo postprandial a nivel proximal.

FIGURA 1: Modelo experimental

Perfusión yeyunal

Perfusión duodenal

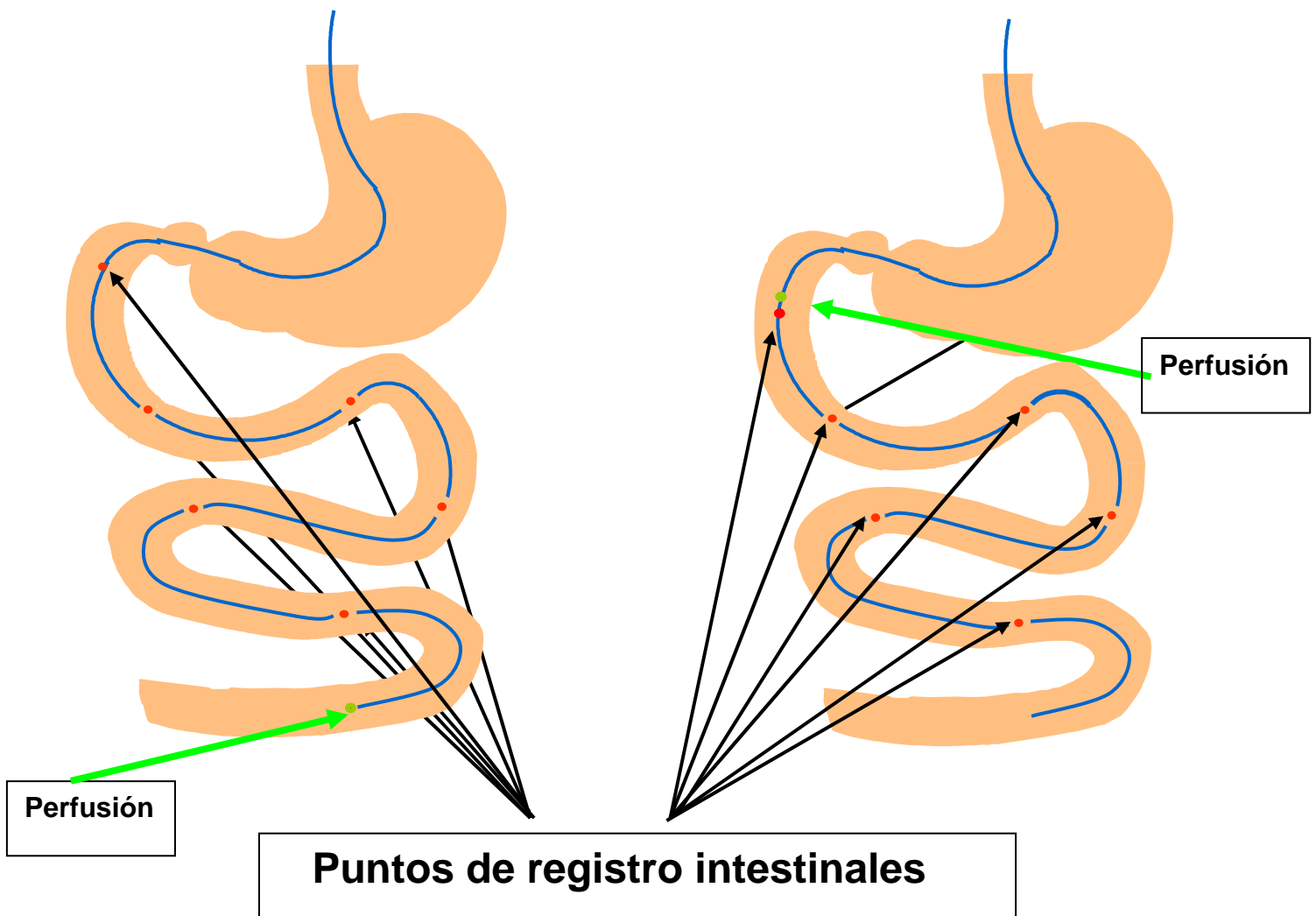


FIGURA 2: Ejemplo de respuesta local a la infusión de nutrientes duodenales.

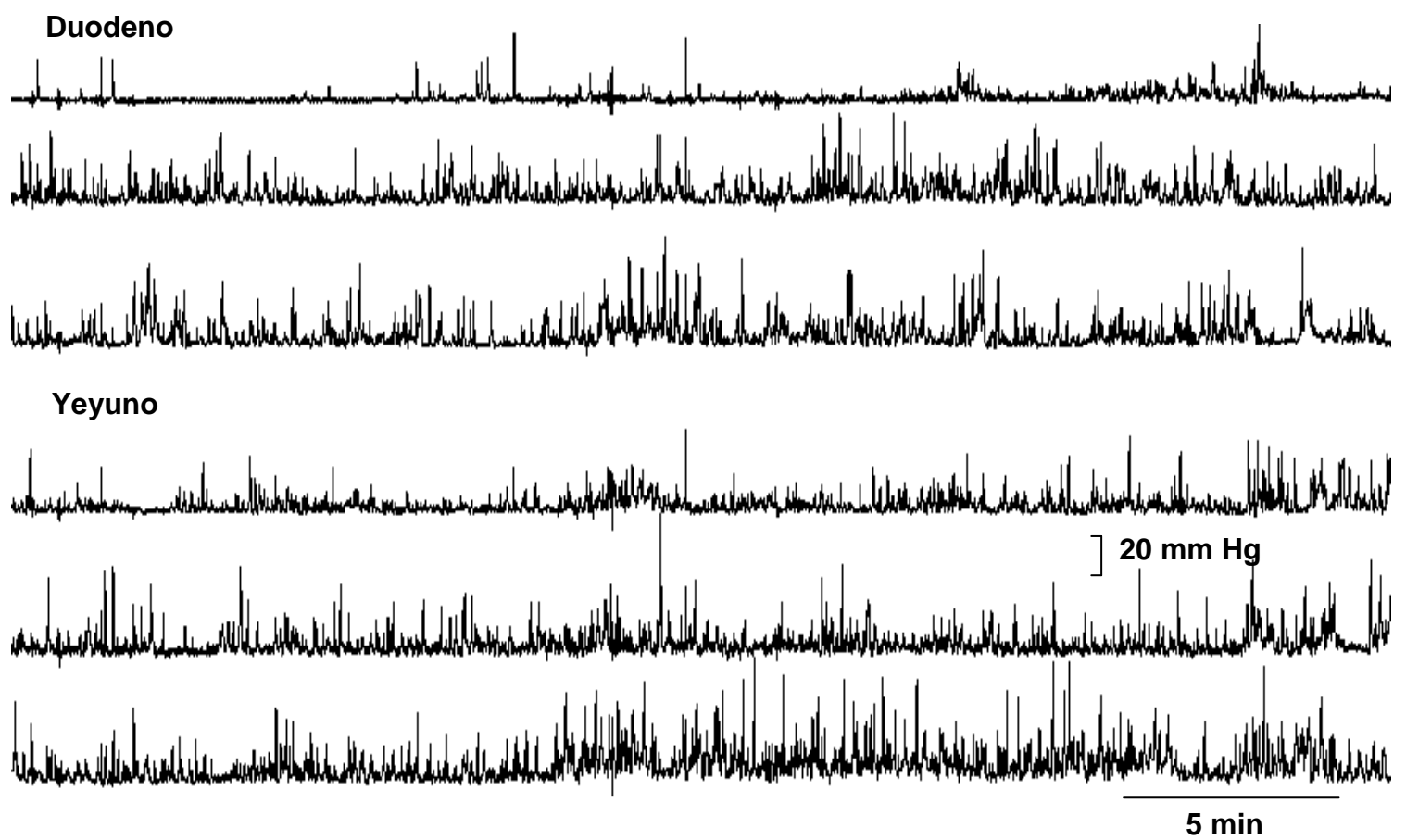


FIGURA 3: Ejemplo de respuesta normal a la sobrecarga de quimo.

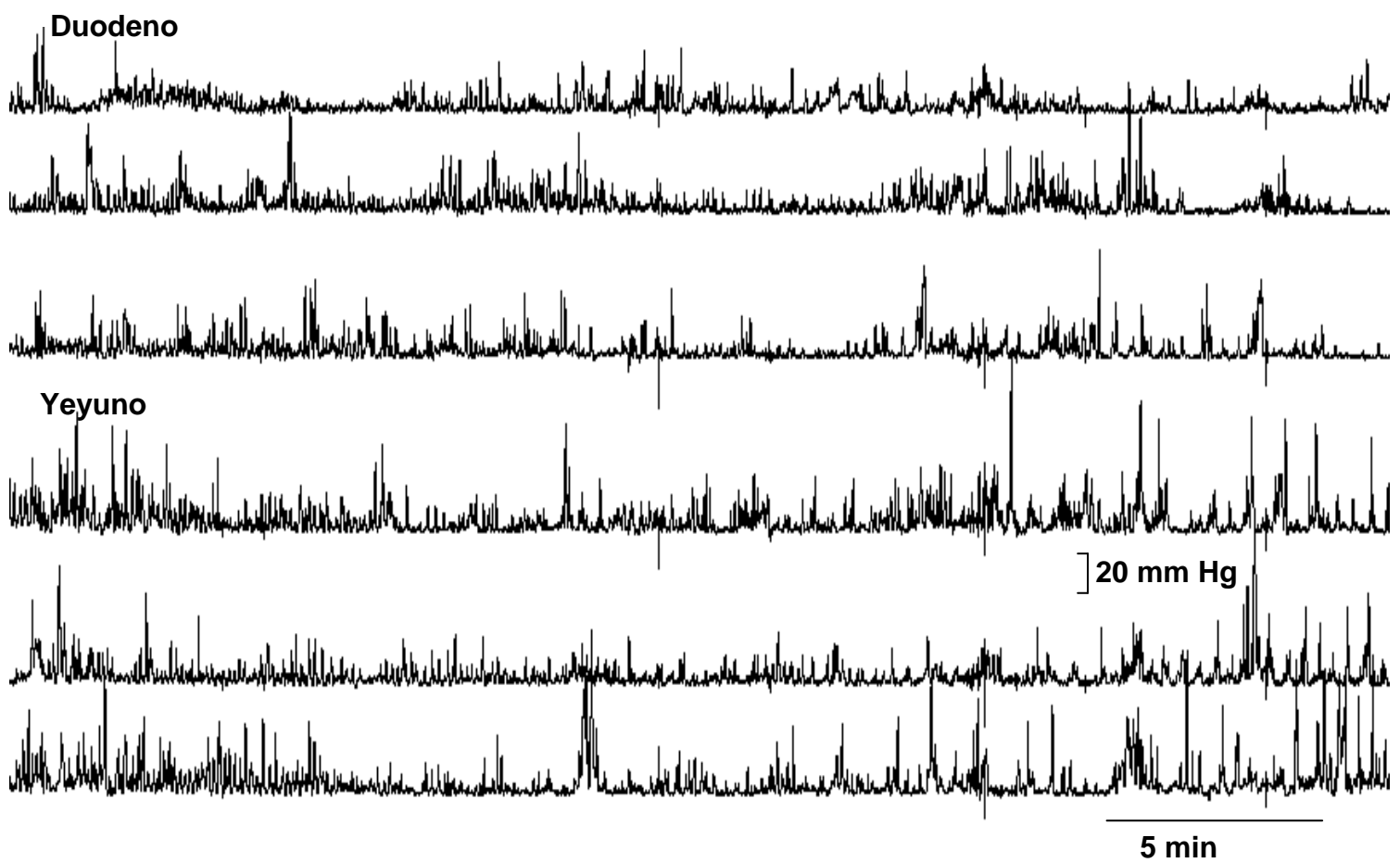
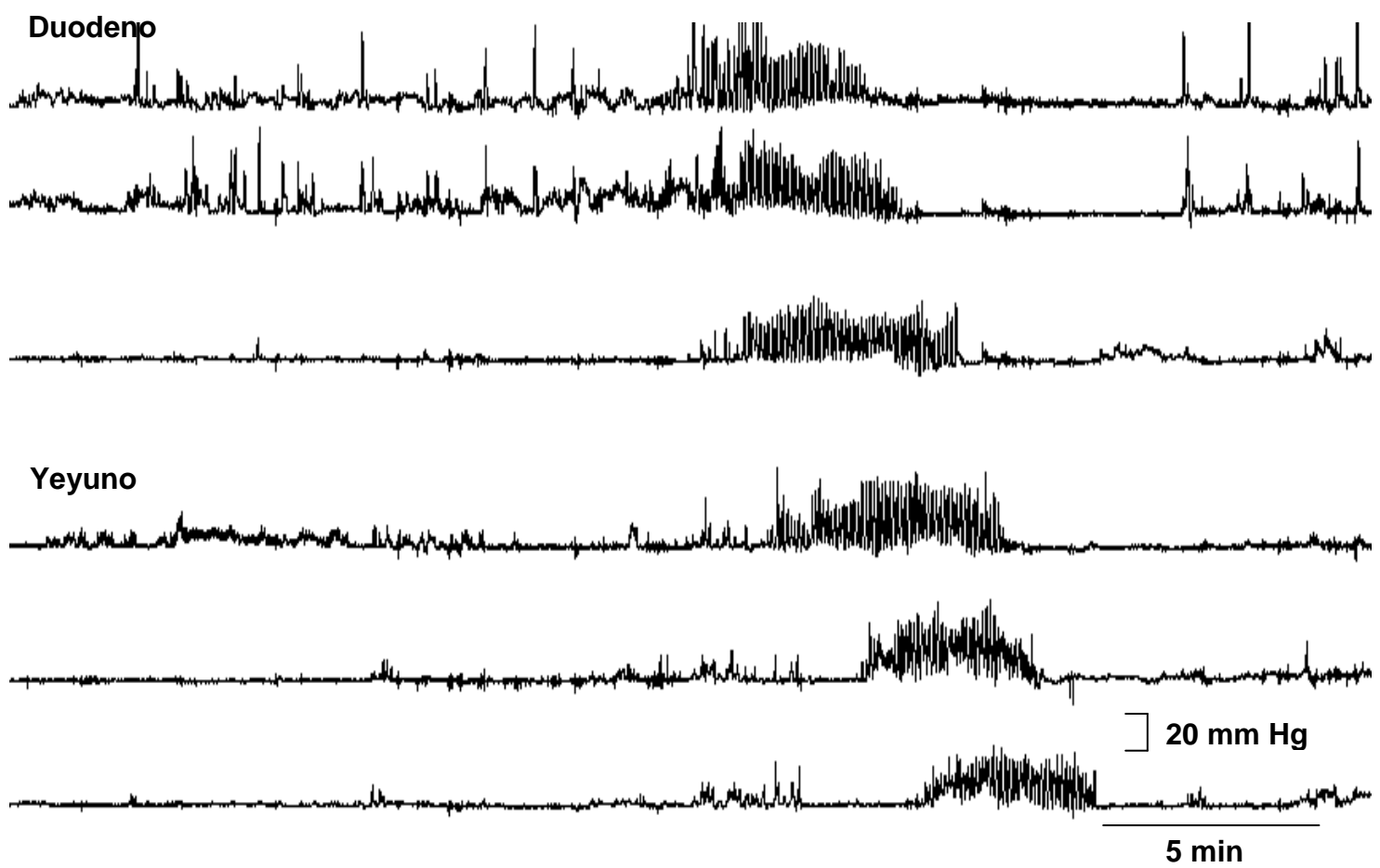


FIGURA 4: Ejemplo de falta de respuesta a la infusión distal de quimo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Boldyreff WN. Le travail periodique de l'appareil digestif en dehors de la digestion. Arch Des Sci Biol. 1905; 11:1-157.
2. Boldyreff WN. Einige neue Seiten der Tätigkeit des Pankreas. Der Übertritt des Pankreassaftes und anderer Darmsekrete in den Magen. Die Physiologische und Klinische Bedeutung dieser Erscheinung. Ergeb Physiol 1911; 11: 121-217.
3. Jacoby HI, Bass P, Bennett DR. In vivo extraluminal contractile force transducer for gastrointestinal muscle. J Appl Physiol 1963; 18: 658-655.
4. Szurszewski JH. A migrating electric complex of the canine small intestine. Am J Physiol. 1969; 217: 1757-1763.
5. Code CF, Schlegel JF. The gastrointestinal interdigestive housekeeper: motor correlates of the interdigestive myoelectric complex of the dog. En: Proc 4th Int Symp on GI Motility, EE Daniel, ed. Mitchell Press. Vancouver, 1973; 631-634.
6. Vantrappen G, Janssens J, Hellemens J, Ghooos Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. J Clin Invest 1977; 59: 1158-1166.
7. Itoh Z, Honda R, Aizawa I, Takeuchi S, Hiwatashi K, Couch EF. Interdigestive motor activity of the lower esophageal sphincter in the conscious dog. Am J Dig Dis 1978; 23: 239-247.
8. Dent J, Dodds WJ, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC. Interdigestive

- phasic contractions of the human lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 1983; 84: 453-460.
9. Holloway RH, Blank E, Takahashi I, Dodds WJ, Hogan WJ, Dent J. Variability of lower esophageal sphincter pressure in the fasted unanesthetized opossum. *Am J Physiol* 1985; 248: G398-G406.
 10. Quigley EM, Phillips SF, Dent J. Distinctive patterns of interdigestive motility at the canine ileocolonic junction. *Gastroenterology* 1984; 87: 836-844.
 11. Quigley EM, Borody TJ, Phillips SF, Wienbeck M, Tucker RL, Haddad A. Motility of the terminal ileum and ileocecal sphincter in healthy humans. *Gastroenterology* 1984; 87: 857-866.
 12. Quigley EM, Phillips SF, Dent J, Taylor BM. Mioelectric activity and intraluminal pressure of the canine ileocolonic sphincter. *Gastroenterology* 1983; 85: 1054-1062.
 13. Kruis W, Azpiroz F, Phillips SF. Contractile patterns and transit of fluid in canine terminal ileum. *Am J Physiol* 1985; 249: G264- G270.
 14. Itoh Z, Takahashi I, Nakaya M, Suzuki T. Variation in canine exocrine pancreatic secretory activity during the interdigestive state. *Am J Physiol* 1981; 241: G98- G103.
 15. Itoh Z, Takahashi I. Periodic contractions of the canine gallbladder during the interdigestive state. *Am J Physiol* 1981; 240: G183-G189.
 16. Dent J, Dodds WJ, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC. Interdigestive phasic contractions of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1983; 84: 453-460.
 17. Vantrappen G, Peeters TL, Janssens J. The secretory component of the

- interdigestive migrating motor complex in man. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 663-667.
18. Peeters TL, Vantrappen G, Janssens J. Bile acid output and the interdigestive migrating motor complex in normals and in cholecystectomy patients. *Gastroenterology* 1980; 79: 678-681.
 19. Di Magno EP, Hendricks JC, Go VLW, Dozois RR. Relationship among canine fasting pancreatic and biliary secretions, pancreatic duct pressure, and duodenal phase III motor activity. *Boldereff revised. Dig Dis Scis* 1979; 24: 689-693.
 20. Keane FB, Di Magno EP, Malagelada J-R. Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic and biliary secretion. *Gastroenterology* 1981; 81: 726-731.
 21. Keane FB, Di Magno EP, Dozois RR, Go VLW. Relationship among canine interdigestive exocrine pancreatic and biliary flow, duodenal motor activity, plasma pancreatic polypeptide and motilin. *Gastroenterology* 1980; 78: 310-316.
 22. Keane FB, Di Magno EP, Dozois RR, Go VLW. Interdigestive canine pancreatic juice composition and pancreatic reflux and pancreatic sphincter anatomy. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 577-584.
 23. Fioramonti J, Bueno L. Diurnal changes in colonic motor profiles in conscious dogs. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 257-264.
 24. Sarna SK, Condon R, Cowles V. Colonic migrating and nonmigrating motor complexes in dogs. *Am J Physiol* 1984; 246: G355-G360.
 25. Freixinos J, Bueno L, Fioramonti J. Diurnal changes in myoelectric spiking activity of the human colon. *Gastroenterology* 1985; 88: 1104-

1110.

26. Itoh Z, Honda R, Hiwatashi K, Takeushi S, Aizawa I, Takayenagi R, Couch EF. Motilin-induced mechanical activity in the canine alimentary tract. *Scand J Gastroenterol* 1976; 11 (Suppl 39): 93-110.
27. Sarna SK, Northcott P, Belbeck L. Mechanism of cycling of migrating myoelectric complex: effect of morphine. *Am J Physiol* 1982; 242: G528-G595.
28. Sarna SK, Condon RE, Cowles V. Morphine versus motilin in the initiation of migrating myoelectric complex. *Am J Physiol* 1983; 245: G217-G220.
29. Sarna SK, Condon RE. Morphine initiated migrating myoelectric motor complexes in the fed state in dogs. *Gastroenterology* 1984; 86: 662-669.
30. Itoh Z, Nakaya M, Suzuki T, Arai H, Wakabayashi K. Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am J Physiol* 1984; 247: G688-G694.
31. Peeters TL, Matthijs G, Depoortere I, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol* 1989; 257: G470-G474.
32. Hostein J, Janssens J, Vantrappen G, Peeters TL, Vandeweerde M, Leman G. Somatostatin induces ectopic activity fronts of the migrating motor complex via local intestinal administration. *Gastroenterology* 1984; 87: 1004-1008.
33. Marlett JA, Code CF. Effect of celiac and superior mesenteric ganglionectomy in interdigestive myoelectric complex in dogs. *Am J Physiol* 1979; 237: E432-E436.
34. Stautmont G, Fioramonti J, Freixinos J, Bueno L. Oral prostaglandin E

- analogues induce intestinal migrating motor complexes after a meal in dogs. Evidence for a central mechanism. *Gastroenterology* 1990; 98: 888-893.
35. Fioramonti J, Fargeas MJ, Bueno L. The involvement of opiate receptors in the effects of trimebutine on intestinal motility in the conscious dogs. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36: 618-621.
 36. Rees WD, Malagelada J-R, Miller L, Go VLW. Human interdigestive and postprandial gastrointestinal motor and gastrointestinal hormone patterns. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 321-329.
 37. Marik F, Code CF. Control of the interdigestive myoelectric activity in dogs by the vagus nerves and pentagastrin. *Gastroenterology* 1975; 69: 387-395.
 38. Kerlin P, Phillips S. Variability of motility of the ileum and jejunum in healthy humans. *Gastroenterology* 1982; 82: 694-700.
 39. Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF, Tucker LR, Haddad AC. Human interdigestive motility: variation in patterns from esophagus to colon.
 40. Rees WDW, Go VLW, Malagelada J-R. Simultaneous measurement of antroduodenal motility, gastric emptying and duodenogastric reflux in man. *Gut* 1979; 20: 963-970.
 41. Rees WDW, Malagelada J-R, Miller LJ, Go VLW. Human interdigestive and postprandial gastrointestinal motor and gastrointestinal hormone patterns. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 321-329.
 42. Ruckebush Y. Elektromyographische Analyse der Dünndarmmotorik bei Haustieren. *ZBL VET A* 1977; 24: 1-12.
 43. Bueno L, Ruckebush Y. Migrating myoelectrical complexes: disruption,

- enhancement and disorganisation. En: *Gastrointestinal motility in Health and Disease*, H Duthie, ed. MTP Press. Lancaster 1978; pp 83-91.
44. Sarr Mg, Kelly KA, Phillips SF. Canine yeyunal absorption and transit during interdigestive and digestive motor states. *Am J Physiol* 1980; 239: G167-G172.
 45. Malagelada J-R, Longstreth GF, Summerskill WHJ, Go VLW. Measurement of gastric function during digestion of ordinary solid meals in man. *Gastroenterology* 1976; 70: 203-210.
 46. Malagelada J-R. Quantification of gastric solid-liquid discrimination during digestion of ordinary meals. *Gastroenterology* 1977; 72: 1264-1267.
 47. Malagelada J-R, Go VLW, Summerskill WHJ. Different gastric, pancreatic and biliary responses to solid-liquid or homogenized meals. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 101-110.
 48. Miller LJ, Clain JE, Malagelada J-R, Go VLW. Control of human postprandial pancreatic exocrine secretion: a function of the gastroduodenal region. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 150-154.
 49. Itoh Z, Aizawa I, Takeuchi S, Takayanagi R. Diurnal changes in gastric motor activity in conscious dogs. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 117-124.
 50. McCoy EJ, Baker RD. Effect of feeding on electrical activity of dogs small intestine. *Am J Physiol* 1968; 214: 1291-1295.
 51. Moore EP, Coopeland EM, Dudrick SJ, Weisbrodt NW. Effect of an elemental diet on the electrical activity of the small intestine in dogs. *J Surg Res* 1976; 20: 533-537.
 52. De Wever I, Eeckhout C, Vantrappen G, Hellemans J. Disruptive effect of test meals on interdigestive motor complex in dogs. *Am J Physiol* 1978;

- 235: E661-665.
53. Scahng JC, Danchel J, Sara P, Angel F, Bouchet P, Lambert A, Greiner JF. Specific effects of different food components on intestinal motility. *Eur Surg Res* 1978; 10: 424-432.
 54. Mukhopadhyay AK, Thor PJ, Copeland EM, Johnson LR, Weisbrodt NW. Effect of cholecystokinin on myoelectric activity of small bowel of the dog. *Am J Physiol* 1977; 232: E44-E47.
 55. Ruckebush M, Fioramonti J. Insulino-secretion et motricité intestinale. *CR Soc Biol* 1975; 169: 435-439.
 56. Hall KE, Diamant NE, El-Sharkawy TY, Greenberg GR. Effect of pancreatic polypeptide on canine motor complex and plasma motilin. *Am J Physiol* 1983; 245: G178-G185.
 57. Thor K, Rosell S, Rokaeus A, Kager L. (Gln4)-neurotensin changes the motility pattern of the duodenum and proximal jejunum from a fasting-type to a fed-type. *Gastroenterology* 1982; 83: 569-574.
 58. Wingate DL, Pearce EA, Hutton M, Dand A, Thompson HH, Wunsch E. Quantitative comparison of the effects of cholecystokinin, secretin and pentagastrin on gastrointestinal myoelectric activity in the conscious dog. *Gut* 1978; 19: 593-601.
 59. Wingate DL, Pearce EA, Ling A, Boucher BJ, Thompson HH, Hutton MR. Quantitative effect of oral feeding on gastrointestinal myoelectric activity in conscious dog. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 417-423.
 60. Sarna SK. In vivo myoelectric activity: methods, analysis and interpretation. En Schultz SG, Wood JD, Rauer BB eds. *Handbook of physiology*. Section 6: The gastrointestinal system, Vol 1, parte 2. Pags

- 817-864. American Physiological Society. Oxford University Press, New York.
61. Sanders KM, Stevens R, Burke E, Ward SM. Slow waves actively propagate at submucosal surface of circular layer in canine colon. *Am J Physiol* 1990; 259: G258-G263.
 62. Szurszewski JH. Electrophysiological basis for gastrointestinal motility. En: *Physiology of the gastrointestinal tract*. Johnson LR, ed. Raven Press. New York, 1981, pp 1435-1466.
 63. Wingate DL. Motility of the small intestine. En: *Small intestine (Gastroenterology 2)*. Chadwick VS y Phillips SF, eds. Butterworths Scientific. London, 1982, pp119-141.
 64. Clifton JA, Christensen J, Schedl HP. The human small intestinal slow wave. *Am Clin Climatol Assoc* 1965; 77: 217-225.
 65. Thunenberg L, Rumessen JJ, Mikkelsen HB. Interstitial cells of Cajal an intestinal impulse generation and conduction system ?. *Scand J Gastroenterology* 1982; 17 (supp 171): 143-144.
 66. Hermon-Taylor J, Code CF. Localisation of the duodenal pacemaker and its role in the organisation of duodenal myoelectric activity. *Gut* 1971; 12: 40-47.
 67. Diamant NE, Bortoff A. Effects of transection on the intestinal slow-wave frequency gradient. *Am J Physiol* 1969; 216: 734-743.
 68. Bass P, Code CF, Lambert EH. Motor and electric activity of the duodenum. *Am J Physiol* 1961; 201: 287-291.
 69. Berkson J, Blades EJ, Alvarez WC. Electromyographic studies of the gastrointestinal tract. The correlation between mechanical movement and

- changes in electrical potential during rhythmic contractions of the intestine.
Am J Physiol 1932; 102:683-692.
70. Ambache N. The electrical activity of isolated mammalian intestine. J Physiol (London) 1947; 106: 139-153.
71. Polack JM, Bloom SR. Regulatory peptides of the gut: the essential mechanisms for gut control. Clinics in Gastroenterology 1980; (Supplement 1): 23-46.
72. Wienbeck M, Erckenbrech J. The control of gastrointestinal motility by GI hormones. Clinics in Gastroenterology 1982; 11: 523-543.
73. Ouyang A, Cohen S. Effects of hormones on gastrointestinal motility. Medical Clinics of North America 1981; 65: 1111-1127.
74. Gershon MD, Esde SM. The nervous system of the gut. Gastroenterology 1981; 80: 1571-1594.
75. Gershon MD, Dreyfus CF, Tothman TB. The mammalian enteric nervous system: a third autonomic division. En: Trends in autonomic Pharmacology. Vol 1. Kalsner S, ed. Urban and Schwarzenberg Press. Baltimore 1979, pp 60-101.
76. Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system. Neuroscience 1980; 5: 1-20.
77. Szurszeski JH. Toward a new view of prevertebral ganglion. En Nerves and the gut. Brooks FP y Evers PW, eds. Slack. Thorofare, 1977 pp 244-260.
78. Szurszewski JH. Physiology of mammalian paravertebral ganglia. Annu Rev Physiol 1981; 43: 53-68.
79. Burnstock G. Autonomic innervation and transmission. Br Med Bull 1979;

- 35: 255-262.
80. Burnstock G, Hokfelt T, Gershon MD, Iversen LI, Kosterlitz HW, Szurszewski JH. Non-adrenergic, non-cholinergic autonomic neurotransmission mechanism. *NRP Bull* 1979; 17: 379-519.
 81. Rattan S. Neural regulation of gastrointestinal motility: nature of neurotransmission. *Medical Clinics of North America* 1981; 65: 1129-1147.
 82. Thomson DG, Richelson E, Malagelada JR. Perturbation of gastric emptying and duodenal motility through the central nervous system. *Gastroenterology* 1982; 83: 1200-1206.
 83. Stanghellini V, Malagelada JR, Zinsmeister AR, Go VLW, Kao PC. Effect of opiate and adrenergic blockers on the gut motor response to centrally acting stimuli. *Gastroenterology* 1984; 87: 1104-1113.
 84. Malagelada JR, Camilleri M, Stanghellini V. *Manometric diagnosis of gastrointestinal motility disorders*. New York: Thieme 1986.
 85. Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada J-R. Distinctive motor responses to human acute salmonellosis in the jejunum and ileum. *J Gastroint Motility* 1993; 5: 23-31.
 86. Kellow JE. Small intestine: normal function and clinical disorders: manometry. In *Schuster atlas of gastrointestinal motility in health and disease*, eds. Schuster MM, Crowell MD, & Koch KL 2002; pp 219-236. BC, Hamilton- London.
 87. Camilleri M. Jejunal manometry in distal subacute mechanical obstruction: significance of prolonged simultaneous contractions. *Gut* 1989; 30: 468-475.
 88. Coremans G, Janssens J, Vantrappen G, Chaussade S, Ceccatelli P.

- Migrating action potential complexes in a patient with secretory diarrhea.
Dig Dis Sci 1987; 32: 1201-1206.
89. Andrews JM & Blackshaw LA. Small intestinal motor and sensory function and dysfunction. En Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management., eds. Feldman M, Friedman LS, & Brandt LJ 2006; pp 2094-2110. Saunders Elsevier, Canada.
90. Quigley EM. Gastric and small intestinal motility in health and disease. Gastroenterol Clin North Am 1996; 25: 113-145.
91. Camilleri M. Acute and chronic pseudo-obstruction. En Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management., eds. Feldman M, Friedman LS, & Brandt LJ 2006; pp 2679-2702. Saunders Elsevier, Canada.
92. Camilleri M, Bharucha AE, di LC, Hasler WL, Prather CM, Rao SS, Wald A. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 1269-1282.
93. Rouillon J-M, Azpiroz F, Malagelada J-R. Reflex changes in intestinal tone: relationship to perception. Am J Physiol 1991; 261: G280-G286.
94. Rouillon J-M, Azpiroz F, Malagelada J-R. Sensorial and intestino-intestinal reflex pathways in the human jejunum. Gastroenterology 1991; 101: 1606-1612

