



COLON E INTESTINO DELGADO

Dr. François Ricard D.O., Ph.D.
Director de la Escuela de Osteopatía de Madrid
Internacional



MECANORECEPTORES DEL INTESTINO

Dr. François Ricard D.O., Ph.D.
Director de la Escuela de Osteopatía de Madrid
Internacional

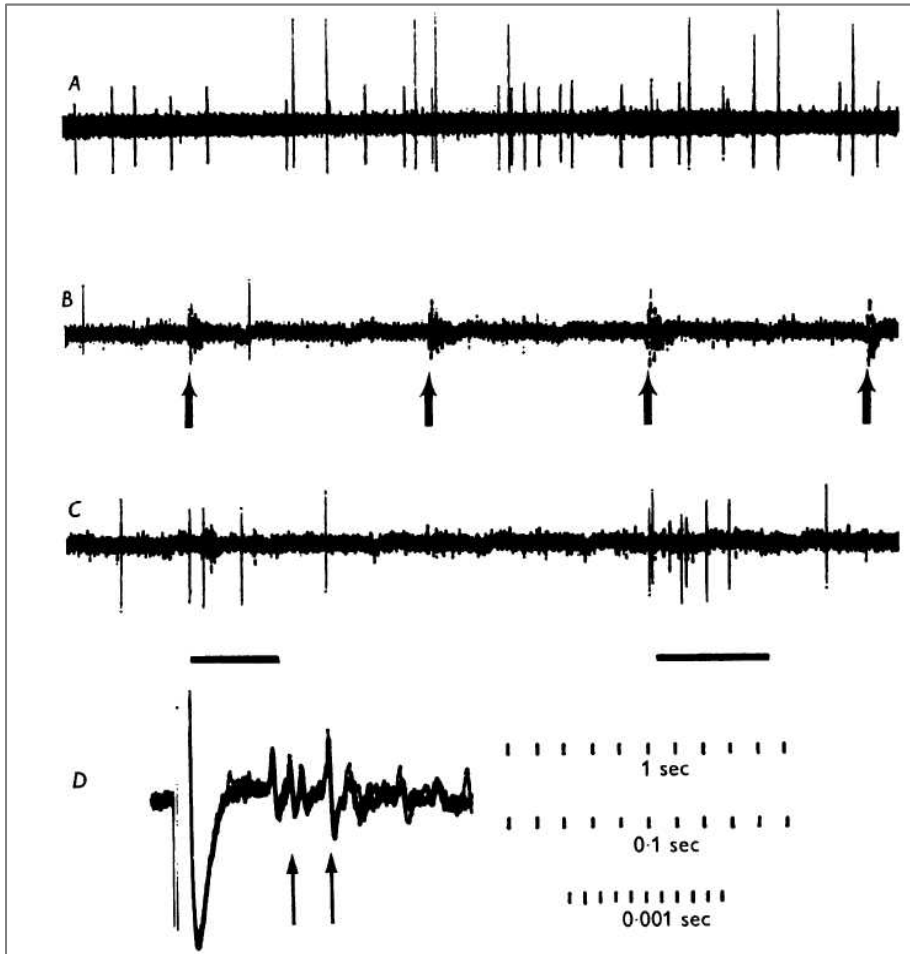


MECANORECEPTORES DEL COLON

Bessou & Perl (1966) estudiaron las características de un **mecanorreceptor de la región del intestino delgado** del gato mediante el registro de potenciales de **fibras aferentes** individuales en filamentos disecados de **nervios mesentéricos**.

Un movimiento del mesenterio o del intestino que **distorsiona** la región cercana a uno de los puntos sensibles provocaba regularmente una **respuesta casi máxima**.

Bessou & Perl (1966) concluyeron que estos **receptores señalan el movimiento del intestino**, independientemente de su origen.



Actividad de fondo en un nervio mesentérico según Bessou & Perl (1966). Registro obtenido del extremo distal de un nervio mesentérico no dividido que inerva un pedículo del intestino delgado durante el peristaltismo intestinal.

A. Sin estimulación. Marca de tiempo superior.

B. Vibración de la placa de soporte en el momento indicado por flechas.

C. Se aplicó una barra de presión ligera debajo del trazo a la región donde los vasos mesentéricos se ramificaron con una sonda fina.

Sólo respondió la más pequeña de las dos unidades activas "espontáneamente" en la traza A. Marca de tiempo medio para B y CD Respuesta a la estimulación eléctrica a 5/seg del nervio mesentérico cerca de un área mecánicamente sensible en C. Se activaron varias fibras, incluidas varias (flechas) cuyas amplitudes de potencial de acción coincidían con las activas en A.

(Amplificación diferente al de las trazas AC.)

Distancia de conducción 13 mm. Marca de tiempo inferior para D.

MECANISMOS DE MECANOTRANSDUCCIÓN POR MECANORRECEPTORES ESPECIALIZADOS DE BAJO UMBRAL EN EL RECTO DE COBAYA



Según Zagorodnyuk et al. (2005), **el recto** de la cobaya, pero no el colon, está innervado por una clase especializada de **mecanorreceptores sensibles a la distensión** que tienen sitios de transducción correspondientes a las **terminaciones laminares intraganglionares rectales (rIGLE)**.

Los resultados de Zagorodnyuk et al. (2005), muestran que la **mecanotransducción** es rápida pero no depende de la liberación de mediadores. Es probable que los canales iónicos activados por estiramiento en las terminaciones laminares intraganglionares rectales estén involucrados en la mecanotransducción física directa por los mecanorreceptores rectales de umbral bajo.

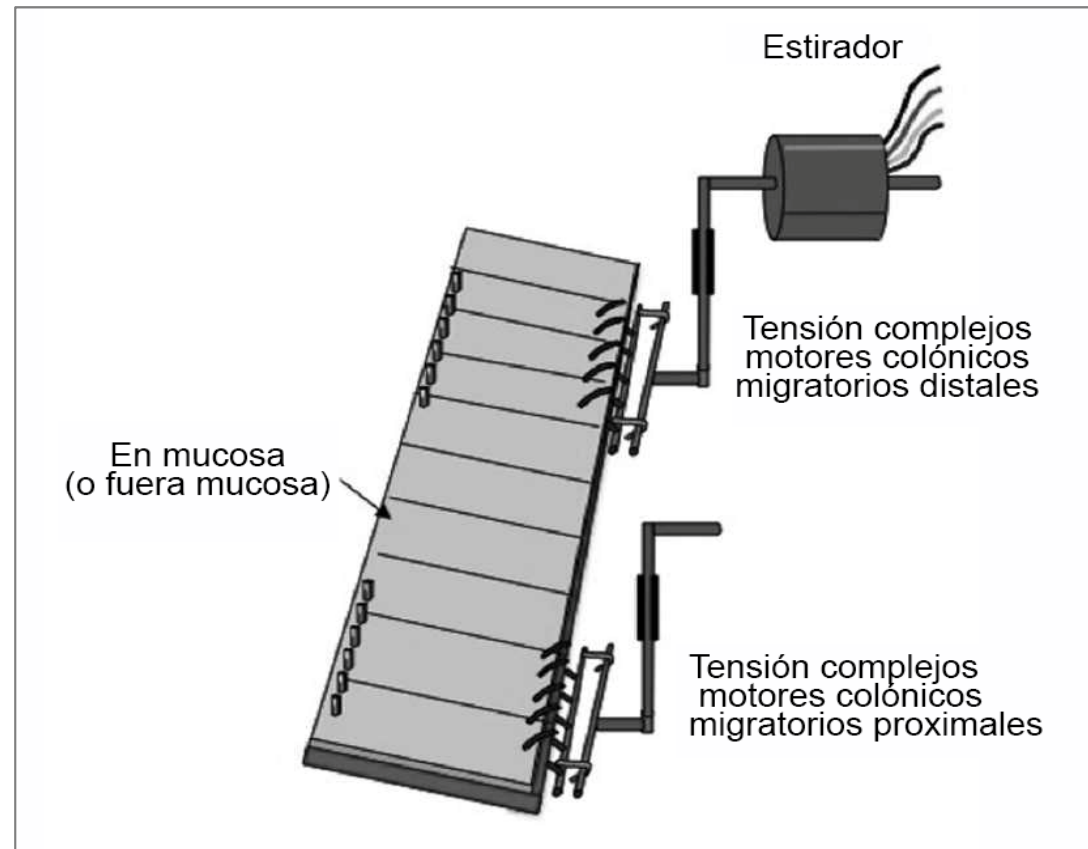
LOCALIZACIÓN DE LAS NEURONAS SENSORIALES Y MECANORRECEPTORES QUE RESPONDEN AL ESTIRAMIENTO EN EL COLON DEL RATÓN



El objetivo del estudio de Zagorodnyuk & Spencer (2011) fue determinar si los **complejos motores migratorios del colon** evocados por **estiramiento circunferencial** requieren la presencia de la mucosa y/o plexo submucoso en el colon aislado del ratón.

Estas observaciones de Zagorodnyuk & Spencer (2011) llevan a la conclusión que las **neuronas sensoriales activadas** por el **estiramiento colónico** se encuentran en el plexo mientérico, mientras que los **mecanorreceptores activados por estiramiento** se encuentran en los ganglios mientéricos y/o la muscularis externa.

La activación por estiramiento de estos mecanorreceptores no requiere la liberación de ninguna sustancia de la mucosa, o estímulos neurales que surgen de los ganglios submucosos.



Representación esquemática de la preparación utilizada para provocar y registrar los complejos motores migratorios del colon provocados por la distensión según Zagorodnyuk & Spencer (2011). Se utilizó un estirador de tejido controlado por motor paso a paso para aplicar distensiones controladas a un segmento de 15 mm del colon distal. En el colon proximal, se utilizó un transductor de tensión isométrica para registrar las actividades mecánicas dinámicas de la región oral del colon. El estiramiento solo se aplicó al colon distal.

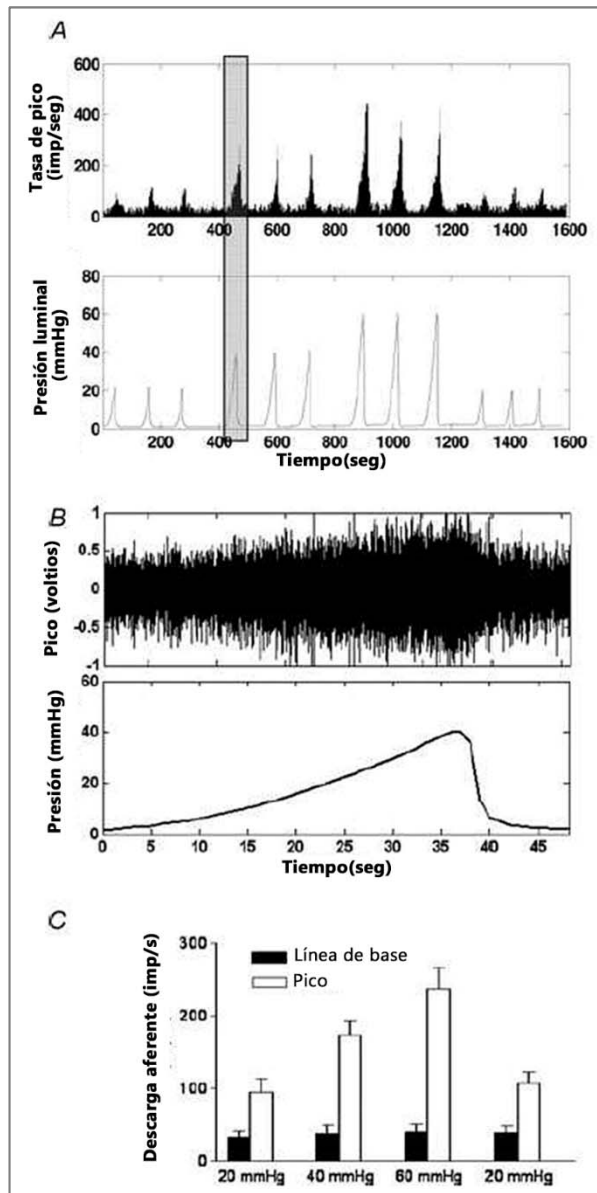
EVIDENCIA DE MECANORRECEPTORES DEPENDIENTES DEL ESTRÉS QUE VINCULAN LA BIOMECÁNICA INTESTINAL Y LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES SENSORIALES



Gregersen et al. (2013), se han caracterizado la función de estímulo-respuesta de las **fibras aferentes** que inervan el **yeyuno** de la rata, correlacionando las *distensiones lumbinales en la pared intestinal* con la frecuencia de disparo de los haces de nervios aferentes mesentéricos.

Combinando imágenes de video con grabaciones de presión intraluminal y utilizando un protocolo de suavizado de tensión, Gregersen et al. (2013), han determinado si los **mecanorreceptores responden principalmente al estrés o la tensión**.

Concluyen que las características de disparo de los mecanorreceptores intestinales están asociadas linealmente con la entrada en términos de **estrés mecánico**.



Respuestas aferentes a las distensiones según Gregersen et al. (2013).

A- muestra disparo aferente y presión intraluminal durante un experimento. La descarga aferente se muestra como un histograma de velocidad secuencial en contenedores de 1 s durante las distensiones en rampa a presiones intraluminales de 20, 40 y 60 mmHg a una velocidad de infusión de 0,5 ml min⁻¹.

B- muestra un trazo expandido tomado del área gris del neurograma aferente.

Tenga en cuenta que las diversas amplitudes de los picos son un reflejo del registro de nervios de múltiples unidades, con muestreo simultáneo de todo el tráfico aferente que emana del segmento intestinal.

C- muestra la descarga aferente al inicio del estudio y el pico de distensión. Solo se muestran los datos (medias $\pm$ DE, n = 5) de la tercera distensión.

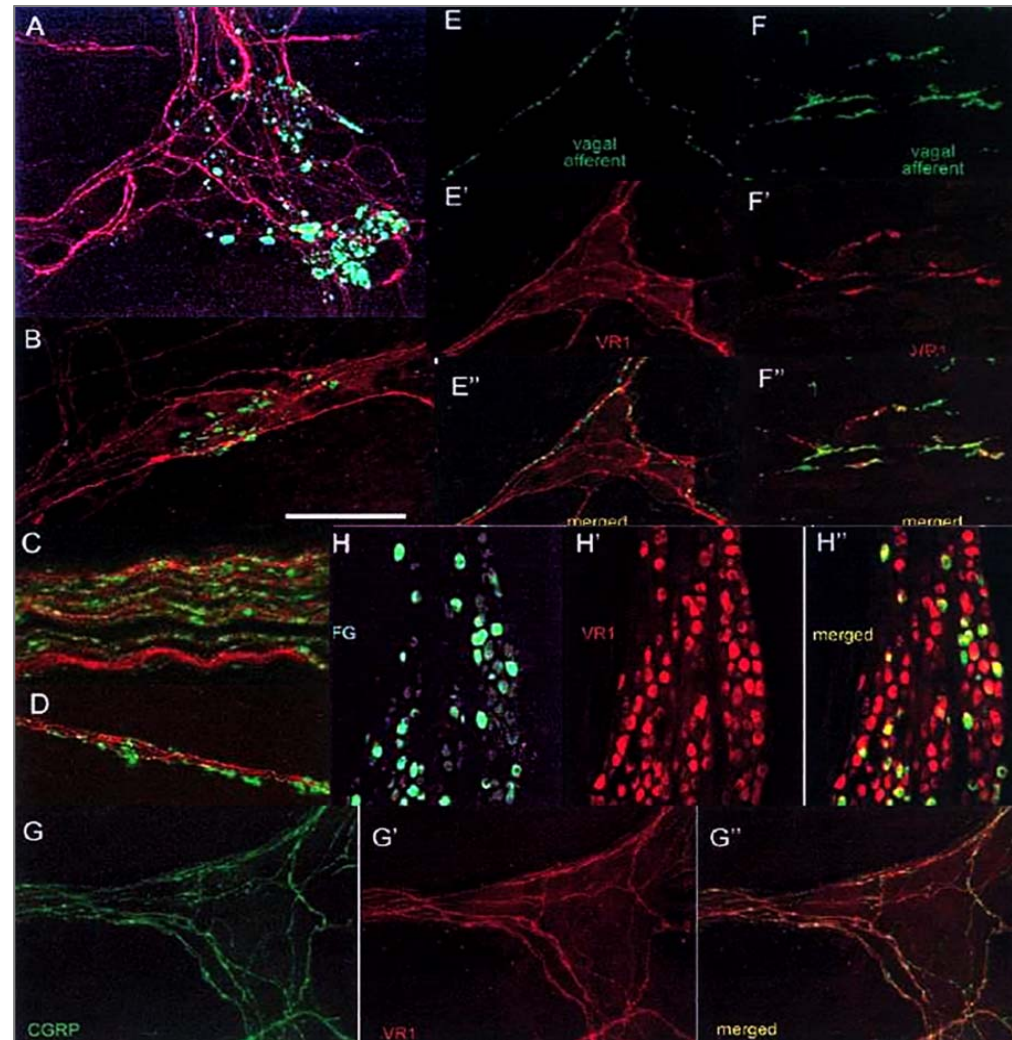
EXPRESIÓN DEL RECEPTOR VAINILLOIDE (VR1) EN NEURONAS AFERENTES VÁGALES QUE INERVAN EL TRACTO GASTROINTESTINAL



El **receptor vainilloide** es un canal catiónico no selectivo activado por la capsaicina, así como por los aumentos de temperatura y acidez, y puede verse como un integrador molecular de **estímulos químicos y físicos** que provocan dolor.

Patterson et al. (2003), investigaron mediante inmunohistoquímica la distribución de los **receptores del receptor vainilloide** en los procesos periféricos y centrales de las neuronas aferentes vágales primarias de rata que inervan el tracto gastrointestinal.

Se concluye que la mitad de las aferencias vágales del tracto gastrointestinal expresan niveles bajos de inmunorreactividad del receptor vainilloide.



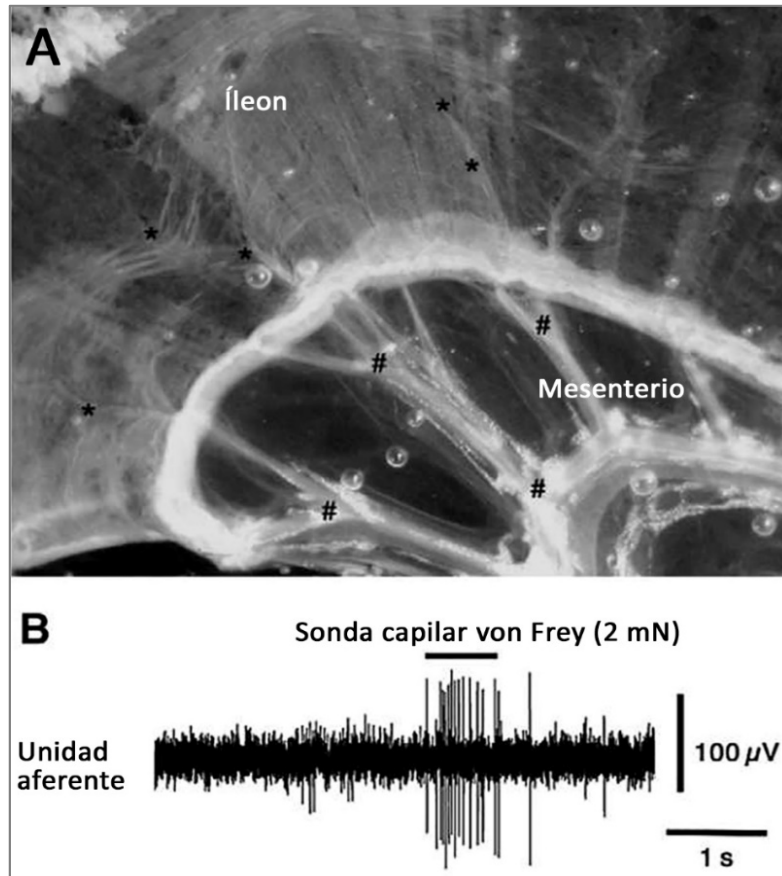
Inmunorreactividad del receptor vaniloide A – H VR1 en fibras aferentes vágales de rata que inervan el tracto gastrointestinal según Patterson et al. (2003). Se muestran imágenes con focales de uno o dos canales

RELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN DE LAS TERMINACIONES SENSORIALES EN INTESTINO Y VEJIGA



El objetivo de Zagorodnyuk et al. (2010) fue explorar la morfología de diferentes terminaciones nerviosas de aferencias viscerales dentro del **tracto gastrointestinal** y la vejiga urinaria, y cómo la morfología de estas terminaciones nerviosas puede relacionarse con sus propiedades funcionales.

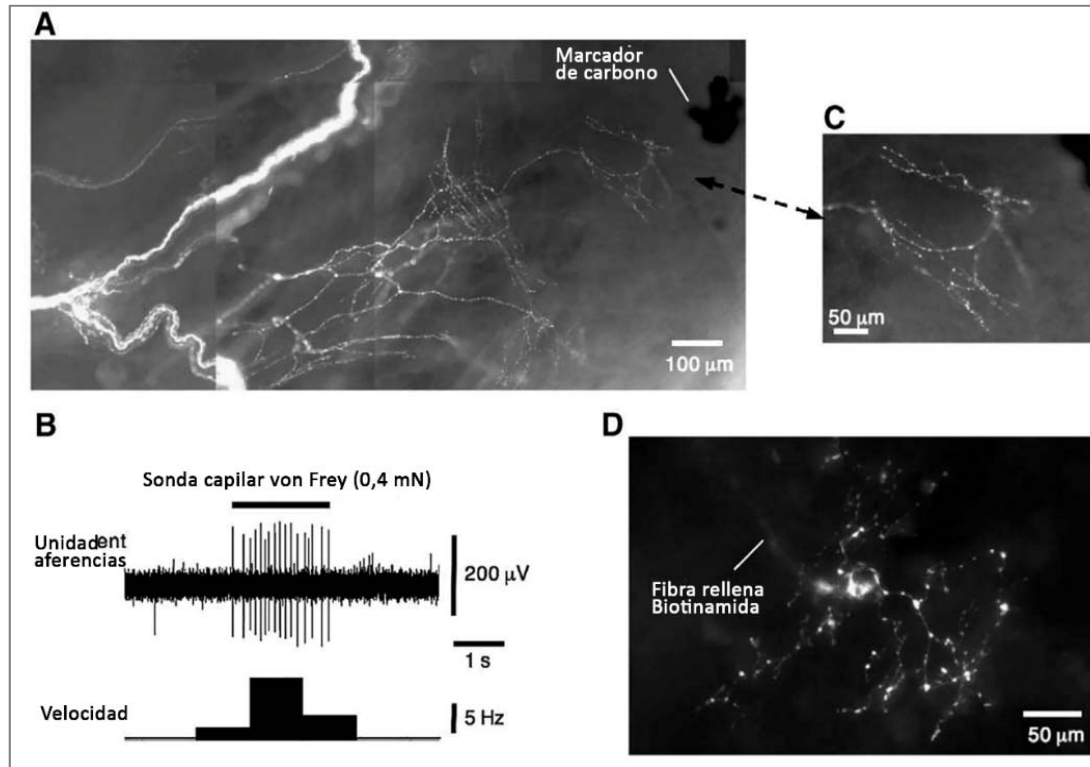
Los estudios morfológicos de las **terminaciones mecanosensibles de aferencias viscerales del intestino** y la vejiga correlacionados con registros fisiológicos han agregado una nueva dimensión a nuestra capacidad para distinguir diferentes clases funcionales de aferencias viscerales.



A, micrografía de la preparación con submucosa intacta, pero sin mucosa y capas de músculos externos. Campos receptivos (puntos calientes) de mecanorreceptores vasculares provocados por el sondaje del cabello rígido de von Frey ubicados en los vasos sanguíneos de la submucosa (*) y en el mesenterio (#).

B, respuesta del aferente mecanosensible a un sondaje del cabello de von Frey de su campo receptivo en la arteria submucosa.

Respuestas de los mecanorreceptores vasculares al sondaje del cabello de von Frey en el íleon de cobaya según Zagorodnyuk et al. (2010).



Un tronco nervioso lleno de biotinamida que incluye un mecanorreceptor muscular sensible al estiramiento de umbral bajo. B, el sondaje del campo receptivo de este aferente con un cabello de von Frey provocó un disparo sólo en un punto discreto de la capa muscular (punto caliente, marcado por partículas de carbono). C, "terminación en forma de antena" asociado con el punto de acceso. D, una sola fibra llena de biotinamida dio lugar a "terminaciones en forma de uva" en la lámina propia.

Visualización de aferencias vesicales definidas funcionalmente según Zagorodnyuk et al., (2010).

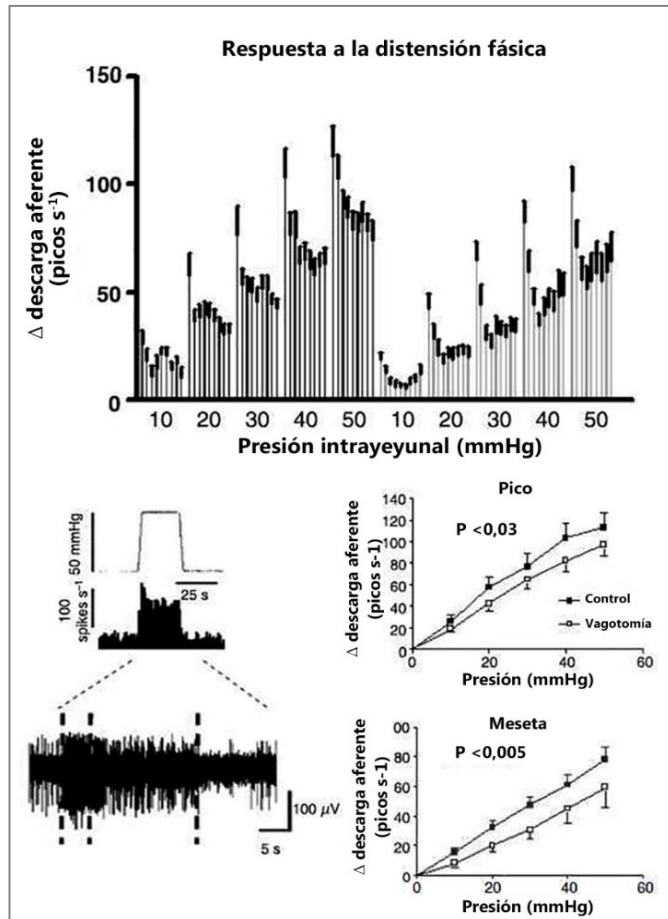
INFLUENCIA DEL PATRÓN DE DISTENSIÓN YEYUNAL EN LA SENSIBILIDAD AFERENTE MESENTÉRICA EN LA RATA ANESTESIADA



Las **fibras vágales, espinales e intestino-fugales** transmiten potencialmente información aferente mecanosensorial desde el **tracto gastrointestinal**.

El objetivo de Booth et al. (2008), fue caracterizar la **mecanosensibilidad** relativa de estas tres poblaciones aferentes diferentes que suministran el **yeyuno** de rata.

Sus hallazgos sugieren que la naturaleza del **estímulo de distensión** es fundamental para determinar el patrón de respuesta observado en las diversas subpoblaciones de aferentes que inervan la pared intestinal.



Respuesta aferente a la distensión fásica según Booth et al. (2008).

Arriba: el histograma muestra el perfil de respuesta a la distensión fásica en animales control (izquierda) y vagotomizados (derecha). Las líneas representan el nivel medio de disparo en contenedores de 1 s en cada uno de los siguientes puntos de tiempo desde el inicio de la distensión (1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 y 25 s) en cada uno de los valores pasos indicados de 10 a 50 mmHg. El sombreado más oscuro sobre cada línea es el SEM en cada punto de tiempo. En animales vagotomizados, la tasa de descarga máxima y meseta se atenúa en todo el rango de presión.

Abajo: ejemplo de una respuesta a la distensión fásica a 50 mmHg. El aumento de presión "escalonado" de 25 segundos está asociado con una elevación de la descarga aferente que se muestra como un histograma de frecuencia secuencial. Se muestra una región expandida del neurograma registrado dividido en dos fases que reflejan la respuesta máxima que se adapta a una meseta mantenida. Los datos para el componente de pico y meseta de la función de estímulo-respuesta para los animales control y vagotomizados se representan gráficamente. El ANOVA de una forma reveló un efecto general de la vagotomía, promediado en todo el rango de presiones (se muestran los valores P), aunque ninguna de las presiones de distensión individuales alcanzó significación.

CARACTERÍSTICAS DE LA COMPARTIMENTACIÓN FUNCIONAL DEL INTESTINO DELGADO DUODENO EN RATA



Lemaire et al (1980) realizaron un estudio radiológico utilizando la rata consciente (n = 23) mostró los diferentes compartimentos putativos a nivel duodenal.

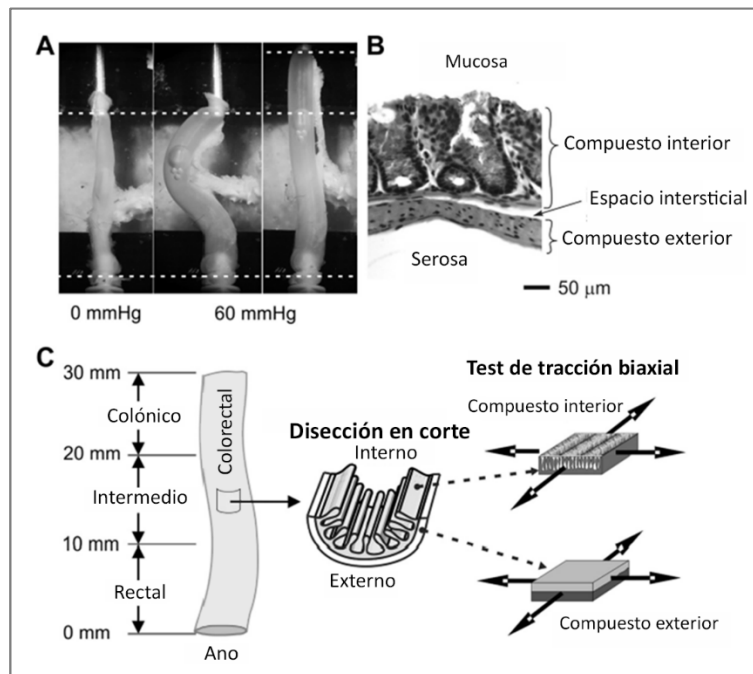
Los resultados significativos mostraron que el primer compartimento tenía un **estiramiento relativo con una movilidad pendular predominante**; el estiramiento umbral para el inicio de esta motilidad fue de 58 % del diámetro máximo medio.

El segundo compartimento actuaba como un **sistema de propulsión** en el que el tramo **umbral** para el **peristaltismo** era de 29 % del diámetro máximo medio.

FUNCIÓN DE PUESTA EN CARGA DE LA SUBMUCOSA COLORECTAL Y NOCICEPCIÓN VISCERAL OBTENIDA POR ESTIRAMIENTO MECÁNICO



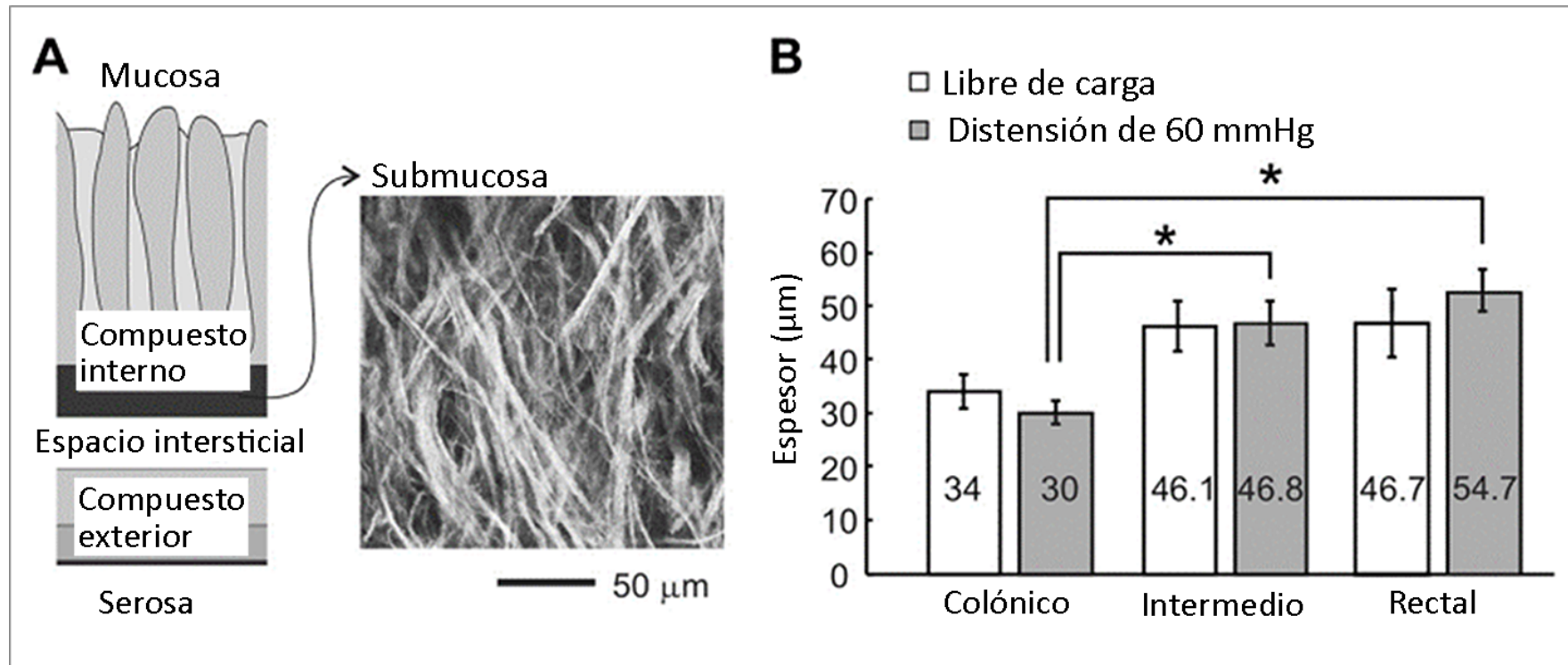
Los resultados del estudio de Siri et al. (2019), exigen una investigación centrada en el papel de las terminaciones aferentes colorrectales en la submucosa que codifican la **distensión colorrectal nociva**, con nuevos **mecanismos de hipersensibilidad visceral**.



Esquemas de pruebas de tejido biaxial separadas por capas en el recto color de ratón según Siri et al. (2019).

A: La distensión del colon y recto del ratón produce deformaciones tanto circunferenciales como axiales, tracción biaxial.

B: imagen de un colorrecto de ratón teñido cromáticamente con hematoxilina y eosina, que indica el espacio intersticial debajo de la submucosa que permite la separación del colorrecto en compuestos internos (mucoso-submucoso) y externos (músculo-serosos).



Estudio según Siri et al. (2019). Las partes más sensibles a la distensión son las partes intermedia y rectal del colon.



INTESTINO Y SISTEMA NERVIOSO

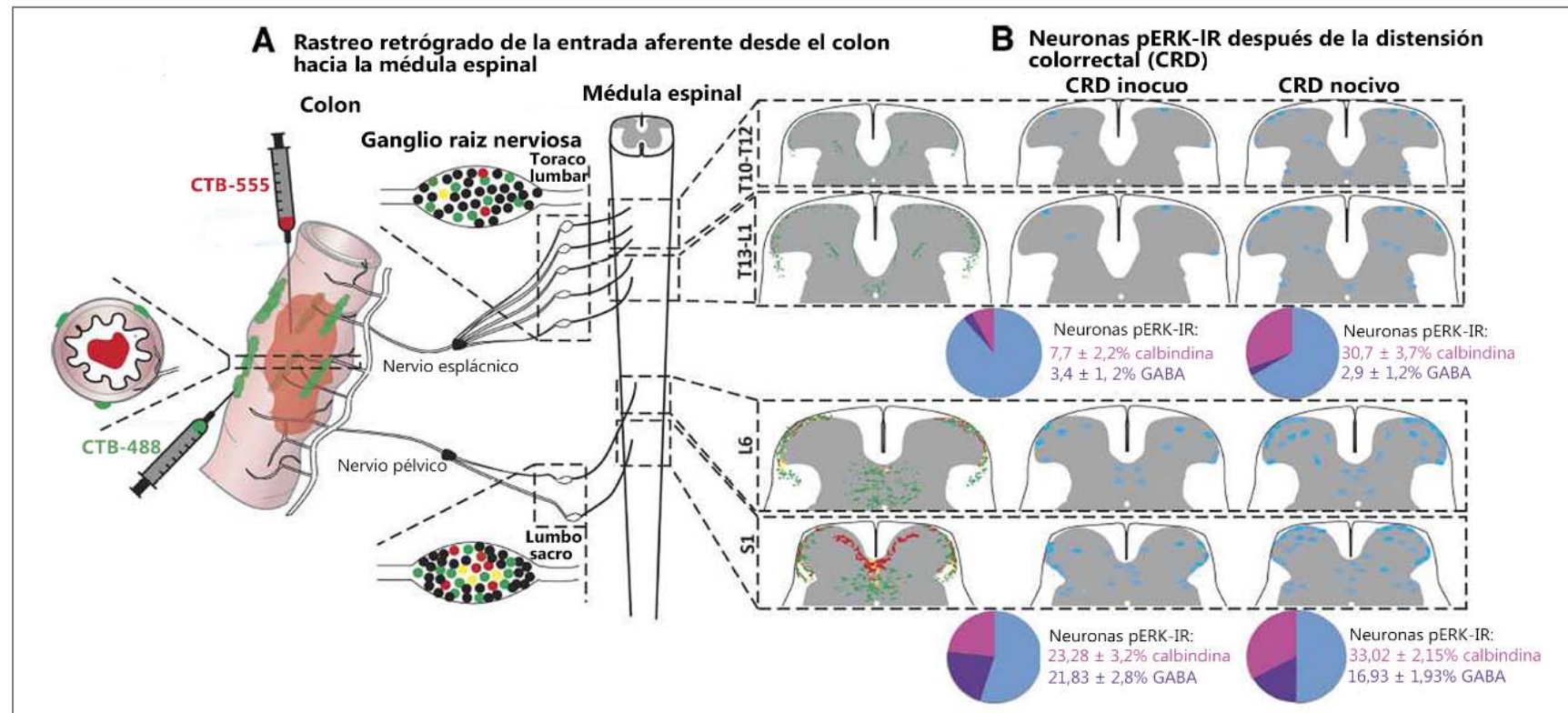
INTESTINO Y SISTEMA NERVIOSO



Harrington et al. (2019), identificaron distintas poblaciones de **neuronas aferentes colónicas** en los **ganglios de la raíz dorsal toracolumbar y lumbosacra**, y sus proyecciones centrales dentro de las respectivas regiones de la **médula espinal**.

También mostraron cómo las **aferencias colónicas** en las vías esplácnicas y pélvicas transmiten de manera diferencial información mecanosensorial a la médula espinal y contribuyen al **reclutamiento de los circuitos de la médula espinal** que procesan estímulos inocuos y nocivos.

En general, el estudio de Harrington et al. (2019), proporciona una imagen más completa de las vías espinales relevantes para la mecano-sensación colónica.

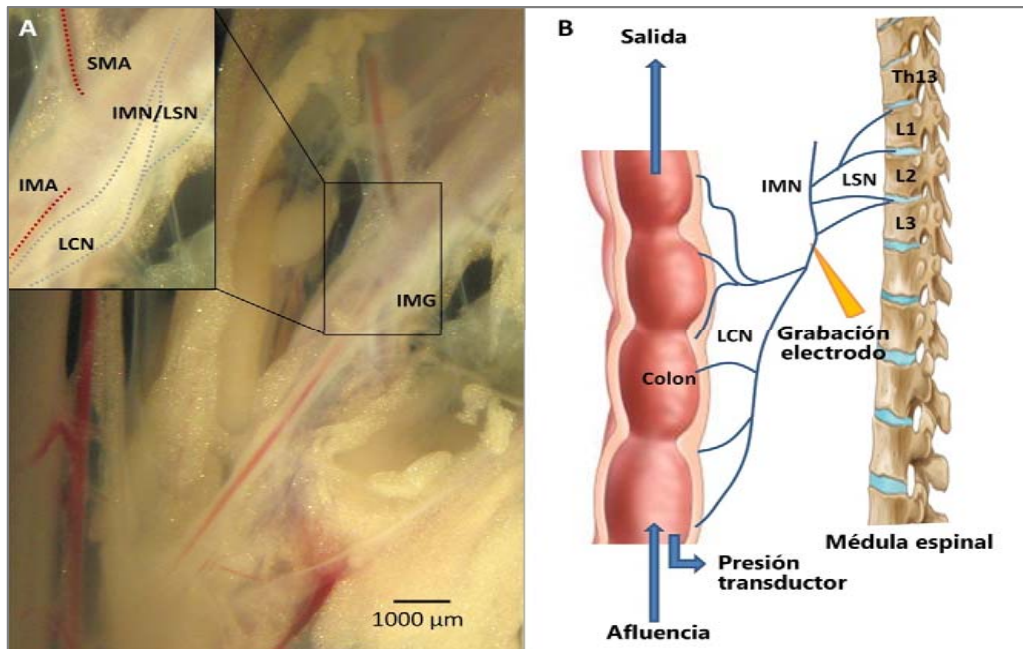


Esquema del resumen de Harrington et al. (2019).

ACTIVIDAD NERVIOSA AFERENTE MESENTÉRICA EN YEYUNO Y COLON DEL RATÓN.



Según Nullens et al. (2016), el aumento de actividad o "**sensibilización**" de los **nervios aferentes mesentéricos** tienen un papel importante en la fisiopatología de los síndromes de **hipersensibilidad visceral** y **dolor abdominal**.



Abreviaciones: IMN, nervio intermesentérico; NVI, nervios esplácnicos lumbares; LCN, nervios colónicos lumbares; IMA, arteria mesentérica inferior; LCN, nervios colónicos lumbares; SMA, nervios colónicos lumbares

Neuroanatomía del colon según Nullens et al. (2016).

IMPACTO DE LA DEGENERACIÓN DEL GANGLIO DE LA RAÍZ DORSAL L5 Y VASOESPASMO DE LA ARTERIA DE ADAMKIEWICZ EN LA DILATACIÓN DEL COLON DESCENDENTE



Según Ozturk et al. (2015), los segmentos inferiores de la médula espinal mantienen la **inervación intestinal somato-sensible** y el riego sanguíneo de la médula espinal inferior depende en gran medida de la **arteria de Adamkiewicz**.

El objetivo de este estudio en conejos era estudiar los efectos del **vasoespasmó de la arteria de Adamkiewicz** en la hemorragia subaracnoidea lumbar sobre la gravedad de la dilatación del colon descendente.

Encontraron una relación entre la disminución de la luz de la arteria de Adamkiewicz y la **degeneraciones del ganglio de la raíz dorsal L5**, que es importante para los diámetros del colon descendente.

LA ADAPTACIÓN NEUROGÉNICA CONTRIBUYE A LA RESPUESTA AFERENTE A LA ESTIMULACIÓN MECÁNICA



El estudio de Yang et al. (2012), tuvo como objetivo caracterizar el efecto de los **estímulos mecánicos** sobre la señalización del nervio aferente mesentérico en el **yeyuno** de rata aislado in vitro.

Existen varias **aferencias mecanosensibles** que muestran diferentes perfiles de respuesta al estrés y la tensión.

- Umbral bajo → relación casi lineal contra la tensión.
- Umbral alto → perfil lineal contra la tensión.

La respuesta aferente es sensible a la **velocidad de distensión** y al **nivel de tensión** y tensión durante la distensión. Las respuestas adaptativas no mecánicas dependientes del tiempo distintas de las relacionadas con la **viscoelasticidad también juegan un papel**.

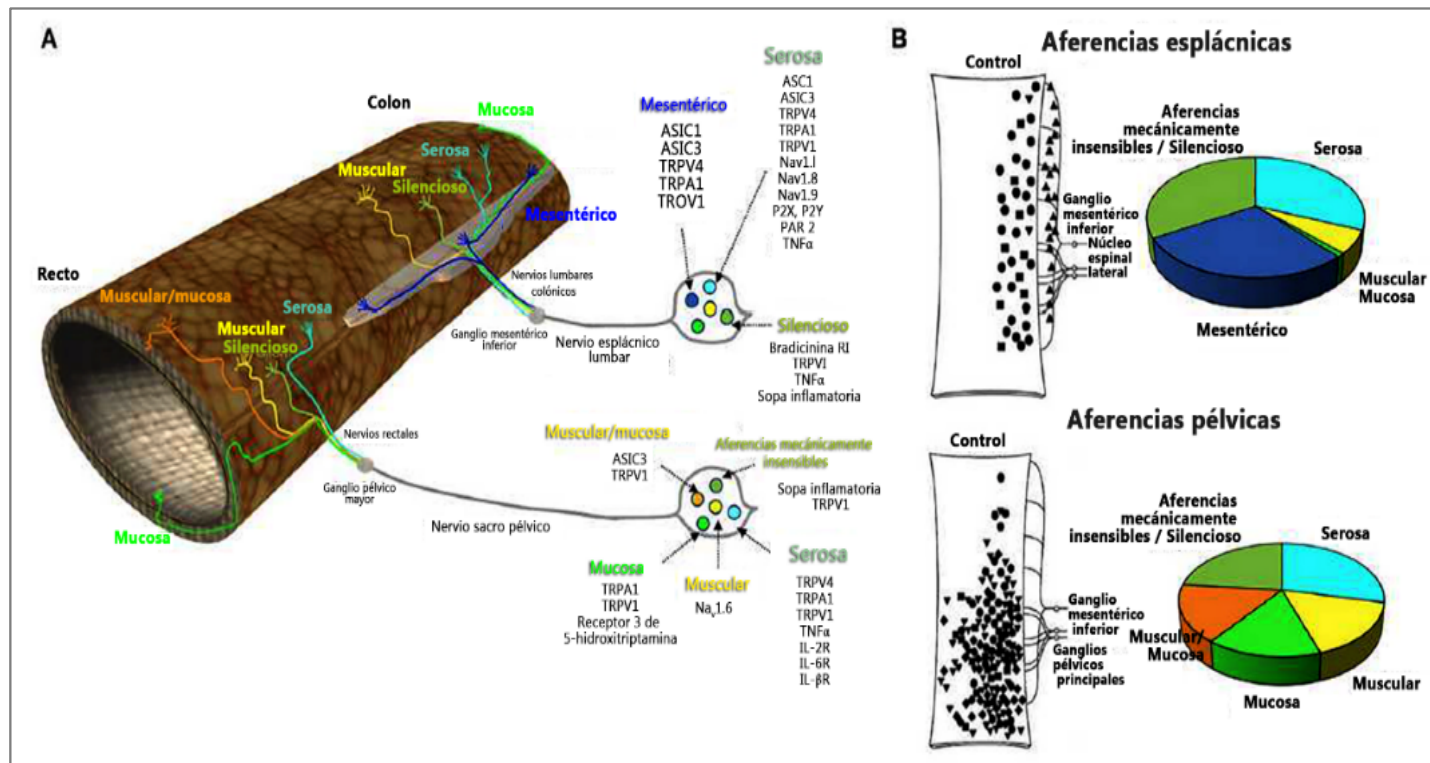
INERVACIÓN AFERENTE ESPINAL DEL COLON Y EL RECTO



Según Brierley et al. (2018), el colon y el recto tienen procesos que se coordinan mediante la transmisión de señales sensoriales desde la periferia al sistema nervioso central a través del "**eje intestino-cerebro**".

Estas señales se transmiten desde las terminales periféricas de las **fibras nerviosas sensoriales extrínsecas**, ubicadas dentro de la pared del colon o recto, y a través de sus axones dentro de los nervios espinal esplácnico y pélvico hasta la **médula espinal**.

Permiten la detección de contenido luminal, **estiramiento o contracción de baja y alta intensidad**, además de la detección de mediadores inflamatorios, inmunes y microbianos.



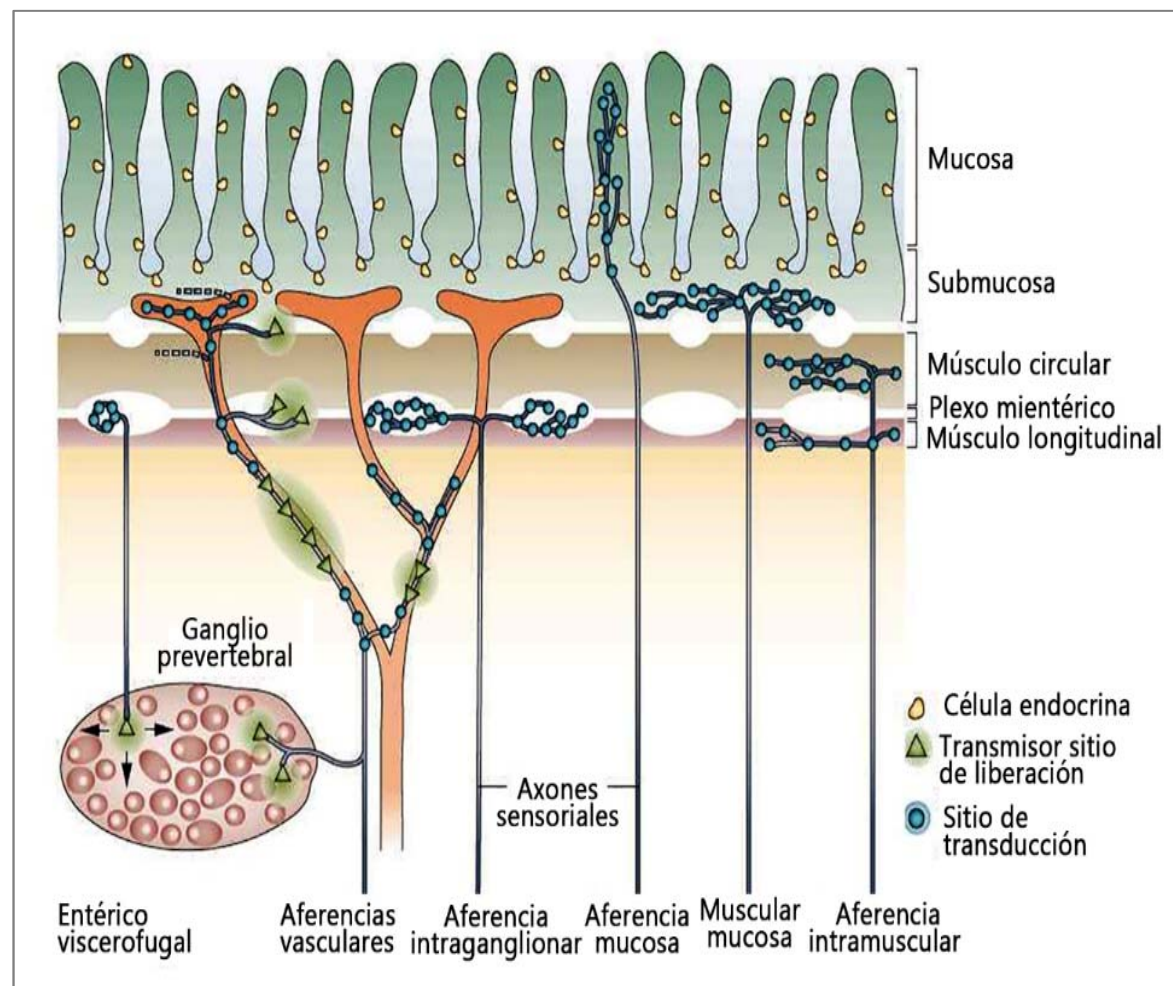
Diferentes clases de aferentes que inervan el colon y el recto y los canales y receptores iónicos que contribuyen a su función según Brierley et al. (2018).

SEÑALIZACIÓN AFERENTE PRIMARIA EXTRÍNSECA EN EL INTESTINO



Brookes et al. (2013), sugieren que **solo cinco tipos distintos de terminaciones sensoriales** están presentes en la **pared intestinal**:

- Terminaciones laminares intraganglionares en los ganglios mientéricos.
- Terminaciones mucosas ubicadas en la capa subepitelial.
- Aferentes músculo-mucosas de terminaciones mecanosensibles cercanas a la mucosa muscular.
- Terminaciones intramusculares con terminaciones dentro de las capas de músculo liso.
- Vasculares con terminaciones sensibles principalmente en los vasos sanguíneos.



Cinco tipos morfológicos de neuronas sensoriales extrínsecas al intestino según Brookes et al. (2013).



Distribución de las terminaciones de las aferencias primarias extrínsecas entre las tres principales vías anatómicas hacia el intestino* según Brookes et al. (2013).

Vía anatómica	Vía anatómica					
	Entérico viscerofugal	Vascular	Lámina intraganglionar	Mucosa	Muscular-mucosa	Intramuscular
Vagal	+	0	+++	+++	+++	+++
Toracolumbar	+++	+++	0	+	0	0
Lumbosacra	+++	+++	+++	+++	+++	+++

0 denota ausencia de tipo aferente en la vía; + denota abundancia moderada; +++ denota alta abundancia. * Se han incluido neuronas víscero-fúgales entéricas, en aras de la exhaustividad. Las vías vágales incluyen neuronas que se originan en ganglios nudosos y yugulares emparejados. Las vías toracolumbares tienen cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal toracolumbar y se proyectan a través de los nervios esplácnicos y los nervios mesentérico/colónico/hipogástrico. Las vías lumbosacras tienen cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal lumbosacra y se proyectan a través de los nervios pélvicos y los nervios rectales hacia el intestino distal.

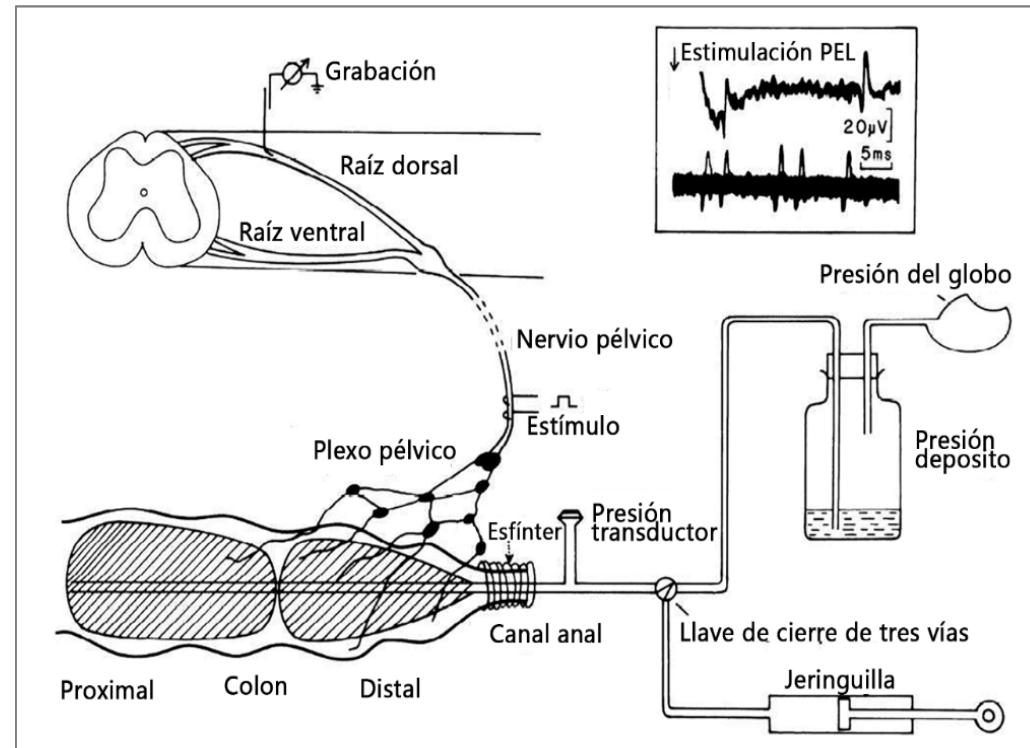
PROPIEDADES RECEPTIVAS DE LAS AFERENCIAS PRIMARIAS SACRAS POR NEURONAS QUE INERVAN EL COLON



Según Jänig y Koltzenburg (1991), los **aumentos de la presión intracolónica** produjeron frecuencias de descarga más altas en las aferencias amielínicas que en las fibras delgadas mielinizadas.

En conclusión, según Jänig y Koltzenburg (1991), la **distensión del colon y la estimulación mecánica del canal anal** activan distintas poblaciones de neuronas aferentes primarias.

Algunas de las aferentes pélvicas se activen solo por estímulos químicos o requieran un **proceso de sensibilización** que puede ocurrir bajo ciertas condiciones patológicas como la inflamación.



Configuración experimental de Jänig y Koltzenburg (1991).

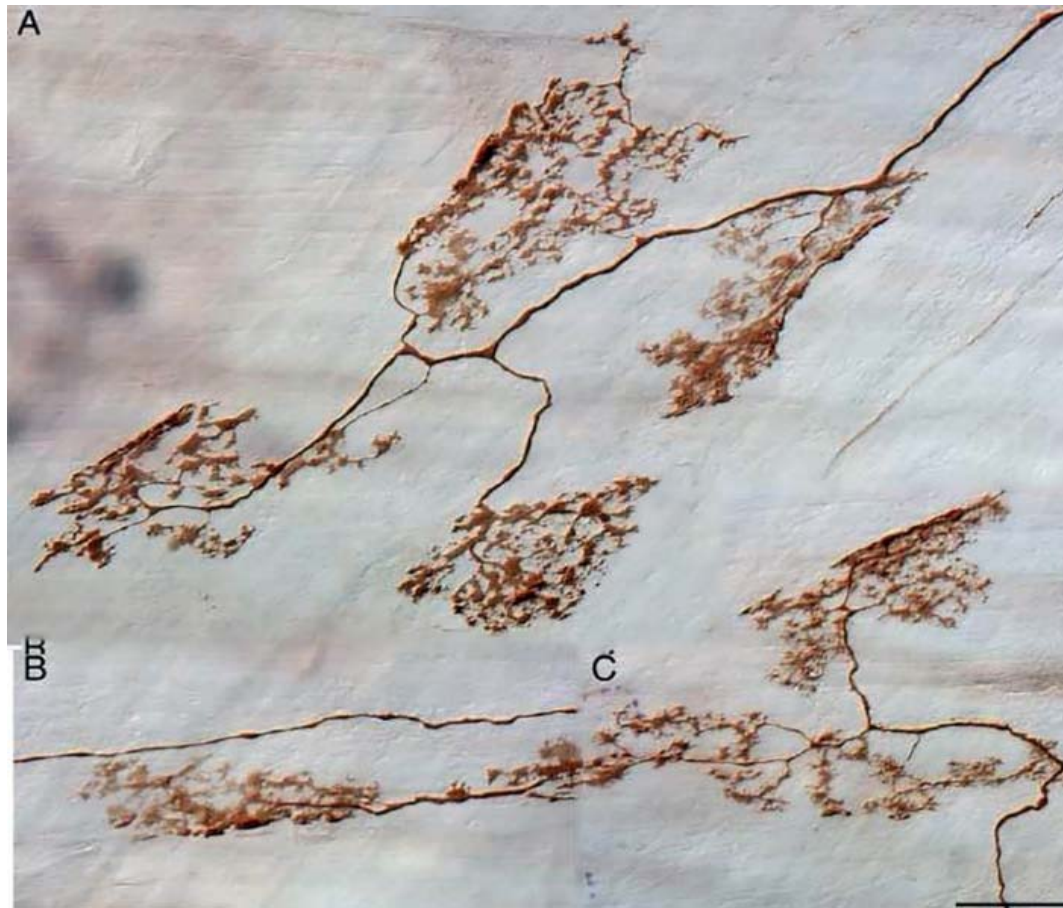
Los filamentos con actividad de una sola unidad se aislaron de la raíz dorsal izquierda S2. Las unidades aferentes se identificaron mediante estimulación eléctrica del nervio pélvico izquierdo proximal a sus ramas que se proyectan hacia el colon. La parte distal y proximal del colon se distendieron por separado con dos globos de goma de látex flexibles insertados en el colon. Cada segmento se llenó manualmente con una jeringa o se distendió isotónicamente hasta un nivel preestablecido con el uso de un depósito de presión. La presión intracolónica resultante se midió en ambos casos con transductores de presión.

CAMBIOS RELACIONADOS CON LA EDAD EN LAS AFERENCIAS VÁGALES QUE INERVAN EL TRACTO GASTROINTESTINAL



Según Phillips et al. (2009), los cuerpos celulares aferentes primarios tanto en los ganglios nudosos como en los ganglios de la raíz dorsal pierden material de Nissl y acumulan lipofuscina, inclusiones, agregados y ovillos.

Las **terminales aferentes viscerales vágales** tanto en la pared muscular como en la mucosa del **tracto gastrointestinal** exhiben cambios estructurales relacionados con la edad.



Las aferencias vágales que terminan en el plexo mientérico se consideran receptores de tensión putativos (Phillips et al., 2009), producen terminaciones conocidas como terminaciones laminares intraganglionares.

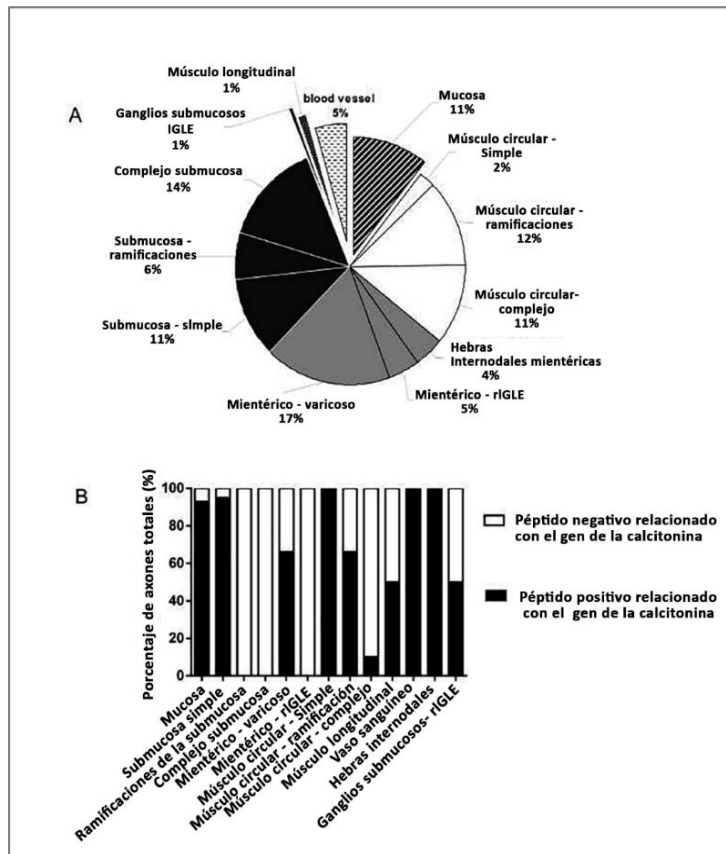
IDENTIFICACIÓN DE DIFERENTES TIPOS DE TERMINACIONES NERVIOSAS AFERENTES ESPINALES QUE CODIFICAN ESTÍMULOS NOCIVOS E INOCUOS EN EL COLON



Spencer et al. (2014), los estímulos sensoriales en los órganos, incluidos los que subyacen a la percepción del dolor, son detectados por **neuronas aferentes espinales**, cuyos cuerpos celulares se encuentran en los **ganglios de la raíz dorsal**.

La mayor proporción de terminaciones nerviosas estaba en la submucosa (32%), músculo circular (25%) y ganglios mientéricos (22%).

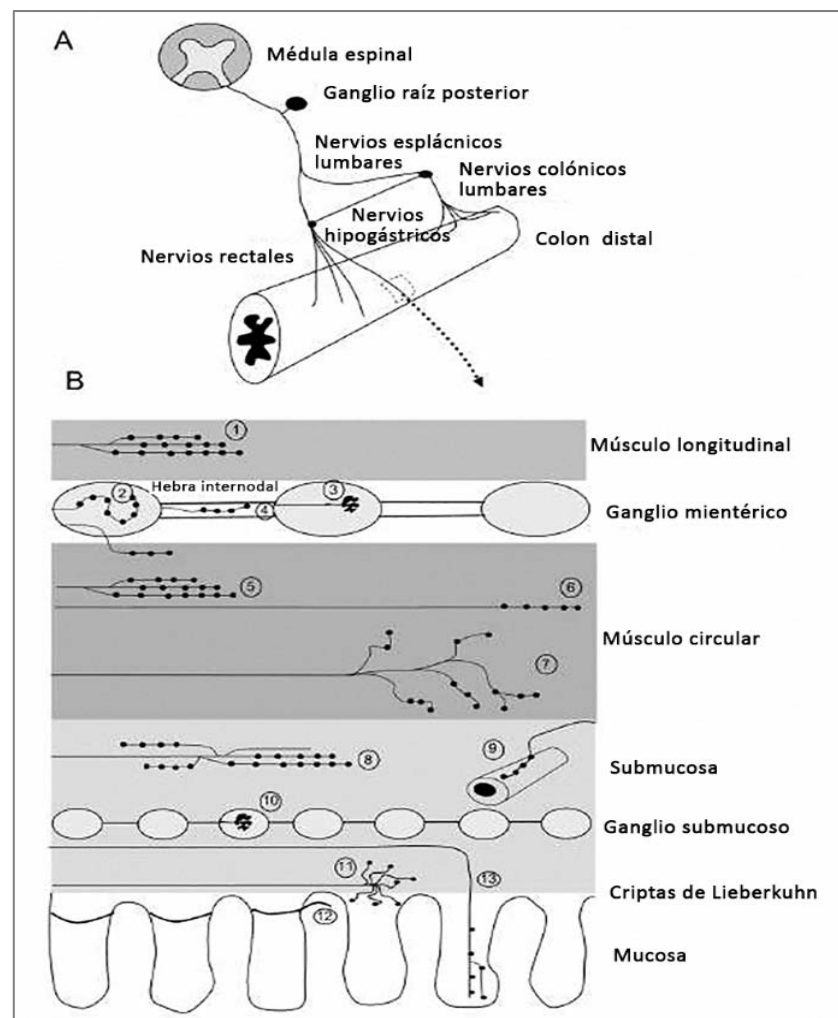
Algunas de las nuevas clases de terminaciones nerviosas identificadas deben ser la base de la **transducción de estímulos nocivos** y/o inocuos del intestino grueso.



Representación gráfica de la proporción relativa de terminaciones nerviosas aferentes espinales que inervan distintos sitios anatómicos dentro del intestino grueso según Spencer et al. (2014).

A, muestra que la mayoría de las terminaciones nerviosas se identificaron en la capa de músculo circular (3 tipos distintos presentes), submucosa (3 tipos distintos presentes) y ganglios mientéricos, incluidas las hebras internodales (3 tipos distintos). Se identificaron muy pocas terminaciones en los ganglios submucosos y el músculo longitudinal. El 11% de todas las terminaciones aferentes espinales marcadas de forma anterógrada inervaban la mucosa.

B, muestra el porcentaje de terminaciones aferentes espinales marcadas que fueron inmunorreactivas (positivas y negativas) para péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano). Algunas clases de terminaciones nerviosas aferentes espinales, como las terminaciones simples en la capa muscular circular, las de las hebras internodales y los vasos sanguíneos, siempre fueron péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano): inmunorreactivo. Sin embargo, nunca se encontró que las terminaciones laminares intraganglionares rectales en los ganglios mientéricos, las terminaciones de tipo complejo en la submucosa y las terminaciones de tipo ramificado en la submucosa fueran péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano) positivo.



Representación esquemática de los diferentes tipos de terminaciones aferentes espinales identificadas en el intestino grueso del ratón, después de diminutas inyecciones de dextrano biotina en los ganglios de la raíz dorsal lumbosacra in vivo según Spencer et al. (2014).



DOLOR INTESITAL

POSIBLES IMPLICACIONES DE LOS MODELOS ANIMALES PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR VISCERAL



Según Regmi & Shah (2020), el **modelo de tracción** parece provocar una **fuerte estimulación del dolor** y una **reacción autonómica** y, por tanto, podría ser el modelo más apropiado para estudiar el mecanismo subyacente del **dolor visceral** y para probar la eficacia terapéutica de diversos anestésicos y analgésicos para el tratamiento del dolor visceral y la hiperalgesia.

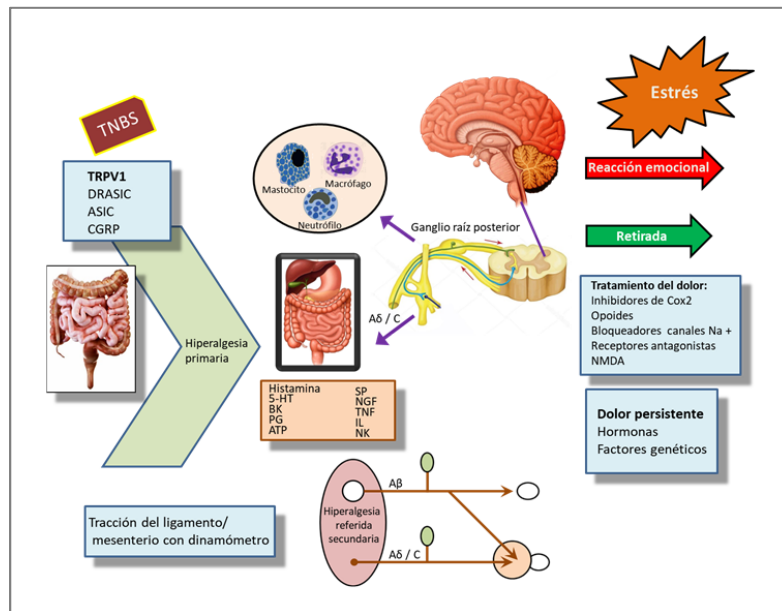


Diagrama que muestra el mecanismo básico del dolor visceral y la hiperalgesia según Regmi & Shah (2020).

5-HT, 5-hidroxitriptamina; ASIC, canal iónico sensible al ácido; ATP, trifosfato de adenosina; BK, bradisinina; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; DRASIC, canal iónico sensor de ácido de la raíz dorsal; DRG, ganglio de la raíz dorsal; NGF, cicloxigenasa nerviosa; NMDA, N-metil-D-aspartato; P, neuronas del dolor; PG, prostaglandina; SP, sustancia-P; T, táctil; TRPV1, potencial receptor transitorio vanilloide tipo 1

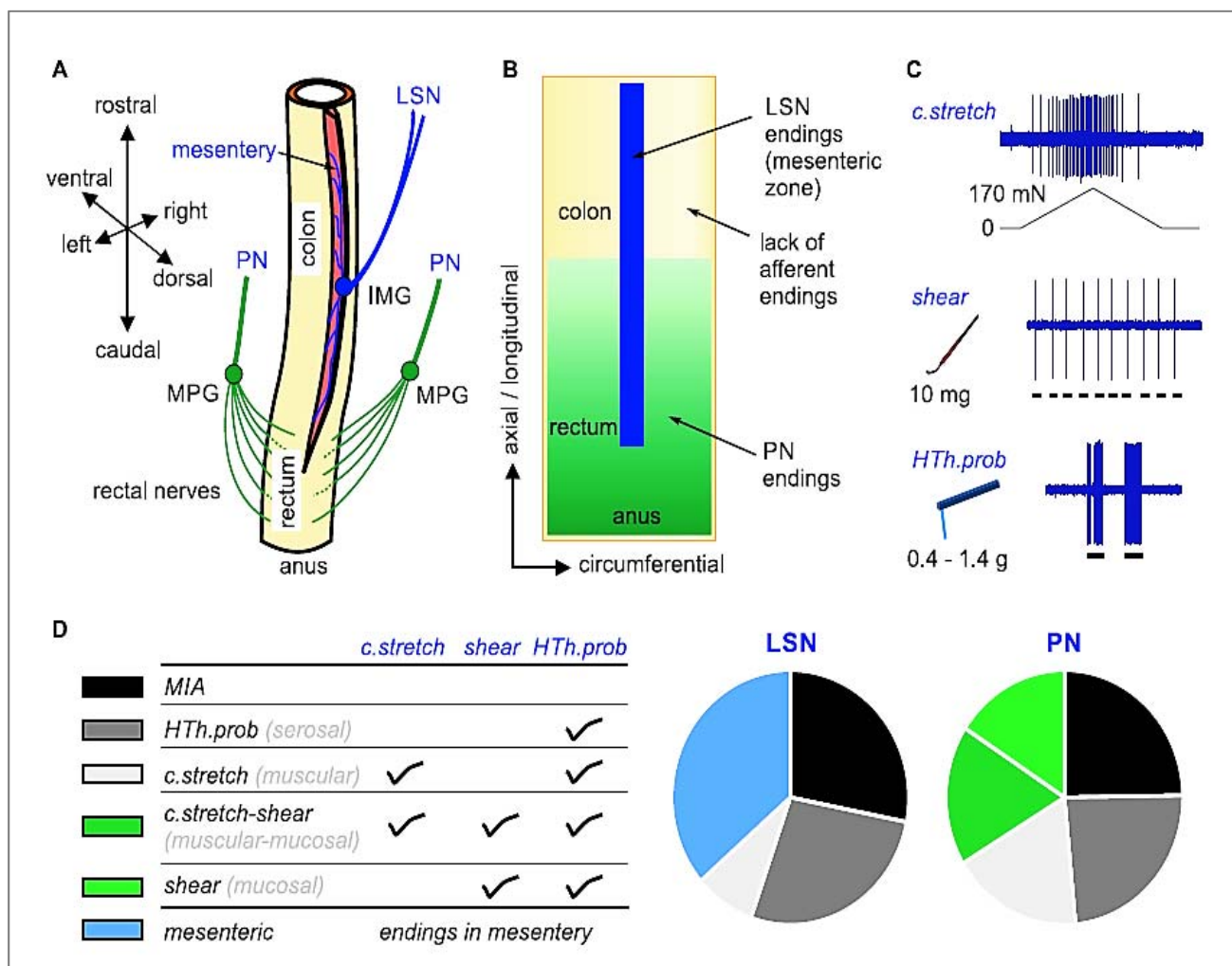
DOLOR VISCERAL DEL COLON Y RECTO: MECANOTRANSDUCCIÓN Y BIOMECÁNICA



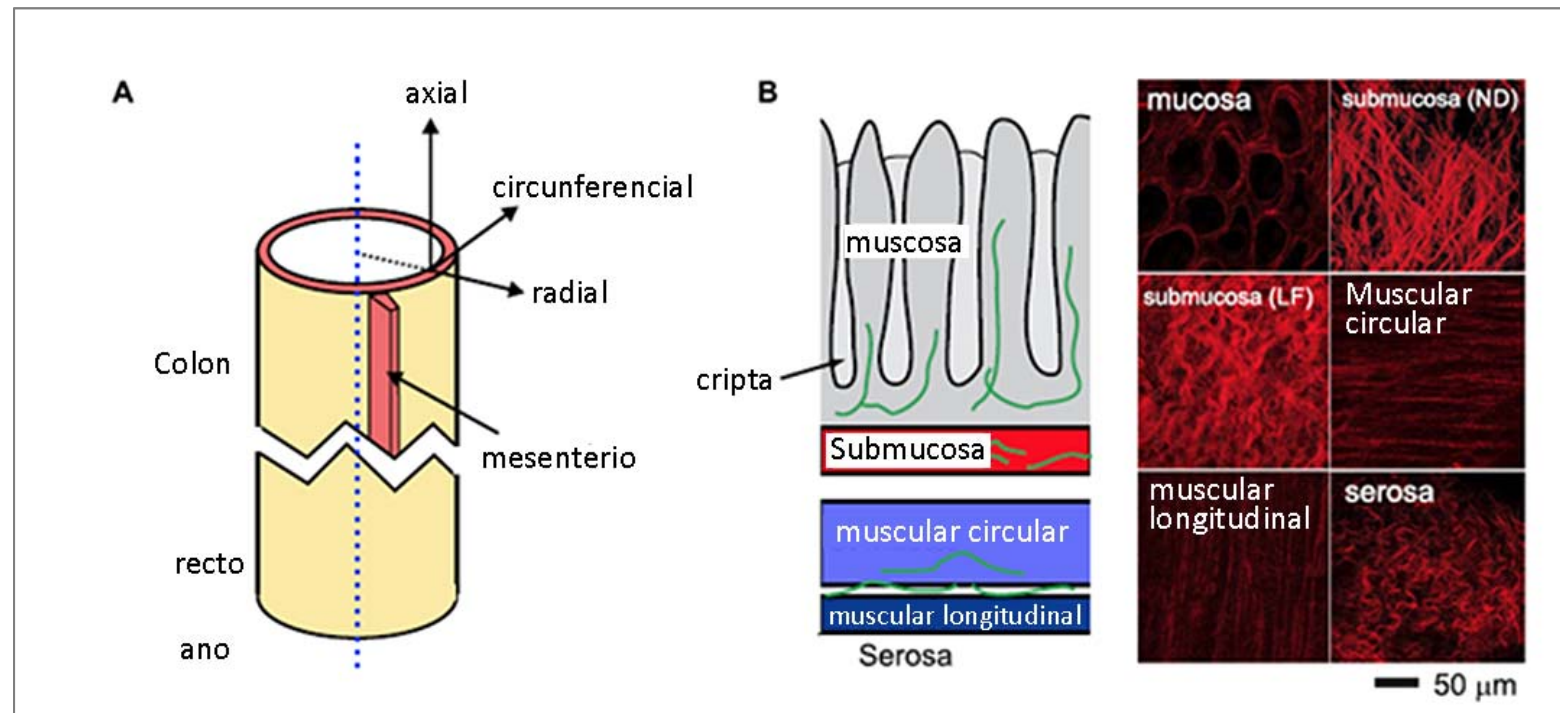
Según la revisión de Feng & Guo (2020), el **dolor visceral colorrectal** generalmente se produce por **distensión/estiramiento mecánico**, en lugar de por calentamiento, corte, pellizco o perforación que generalmente evocan dolor en la piel.

La **mecanotransducción**, es decir, la codificación de estímulos mecánicos colorrectales por parte de aferencias sensoriales, es crucial para los mecanismos subyacentes del dolor visceral relacionado con el aparato digestivo.

La mecanotransducción colorrectal, es el proceso de convertir los **estímulos mecánicos colorrectales** en trenes de potenciales de acción por parte de las aferencias sensoriales para informar al sistema nervioso central.



Aferencias extrínsecas en la innervación espinal del colon y recto (colorrecto) del ratón según Feng & Guo (2020).



Heterogeneidad mecánica del colorrecto del ratón según Feng & Guo (2020).

A- El colorrecto se asigna con un sistema de coordenadas cilíndrico al colorrecto tubular se le asigna un sistema de coordenadas cilíndrico. Se informan propiedades mecánicas a macro-escala heterogéneas a lo largo de las direcciones axial, radial y circumferencial.

B- Las fibras de colágeno que sirven a la biomecánica de tejidos blandos a microescala se midieron mediante microscopía de generación de segundo armónico (SHG) a través del espesor de la pared colorrectal. La red de colágeno en la submucosa es la estructura de carga del colon y recto.

C. músculo: capa muscular circular; L. músculo: capa muscular longitudinal; submucosa (LF): submucosa en condición libre de carga; submucosa (ND): submucosa bajo distensión nociva.

NOCICEPTORES QUE DETECTAN CONCENTRACIONES DE ESTRÉS MECÁNICO EN EL COLON Y RECTO



En general, el **colon y recto son más rígidos en la dirección axial** que en la dirección circunferencial, y la rigidez axial es mayor en el compuesto mucosa/submucosa interna que en el compuesto externo muscular/seroso.

La micromecánica de la pared colorrectal revela una **red de fibras de colágeno** concentradas en la submucosa. Estas piezas de evidencia indican fuertemente concentraciones de estrés mecánico axial en la submucosa durante la distensión colorrectal nociva.

Las modalidades de estímulo como el calor, el frío o la inflamación que son nocivas para la piel no son suficientemente nocivas para el colon y recto.



Son los **estímulos mecánicos**, especialmente la **distensión luminal**, los que son suficientemente nocivos y => **dolor visceral** del colon y recto.

La mecanotransducción que codifica los estímulos colorrectales mecánicos en trenes de potenciales de acción es realizada por **aferencias colorrectales extrínsecas** de los nervios pélvico y esplácnico lumbar, que tienen terminaciones nerviosas libres amielínicas con varicosidad, características de los nociceptores de fibra C.

La **inervación esplácnica lumbar** se concentra en las regiones del colon y recto próximos a la inserción mesentérica, y consiste principalmente en aferencias de umbral alto que codifican las aferencias mesentéricas y aferencias mecánicamente insensibles.



La inervación pélvica se extiende por las localizaciones circunferenciales y se observa en la región rectal como en el colon.

Las **aferencias del nervio pélvico** codifican el mensaje mecánico de alto umbral, así como el **cizallamiento de baja intensidad de la mucosa**, indicativos de su doble función en la **nocicepción visceral** y la codificación de eventos fisiológicos normales e inocuos.

El colon y recto es significativamente más rígido en la dirección axial que en la dirección circunferencial, y la tensión axial probablemente la asume la submucosa que comprende una **densa red de fibras de colágeno**. Por tanto, la submucosa es probablemente la región con concentraciones de **estrés mecánico axial** durante la **distensión colorrectal nociva**.

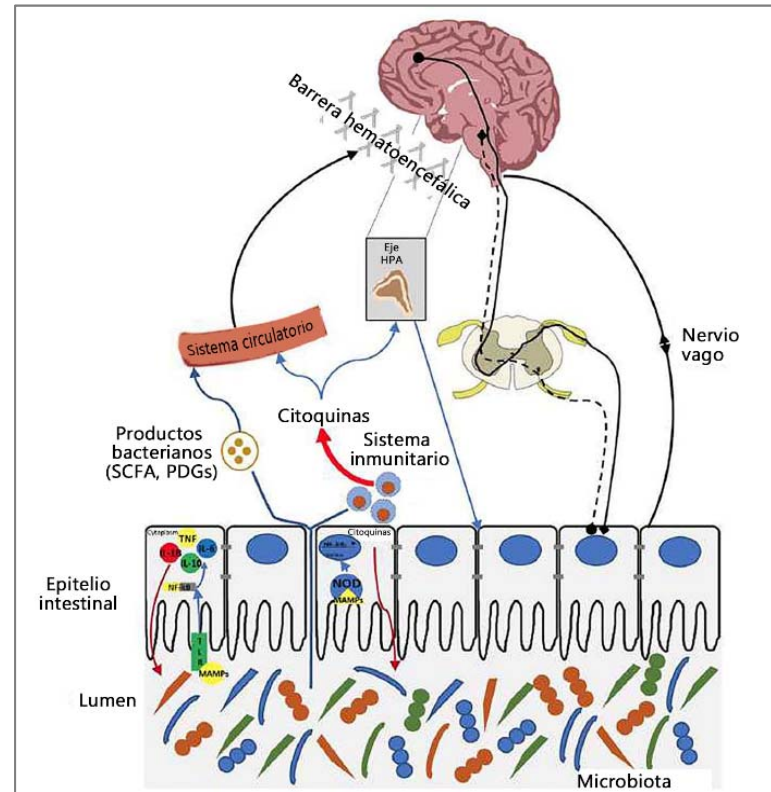
DOLOR VISCERAL Y MICROBIOTA INTESTINAL



Según Pusceddu & Gareau (2018), hallazgos recientes han relacionado el **microbiota** con trastornos gastrointestinales caracterizados por dolor abdominal, lo que sugiere la capacidad de los microbios para modular la **hipersensibilidad visceral** y la **nocicepción** al dolor.

El microbiota intestinal actúa en la sensación de dolor visceral normal y afecta los mecanismos que median la nocicepción visceral.

La manipulación del microbiota intestinal con prebióticos y probióticos juega un papel potencial en la regulación de los trastornos de dolor visceral.



Interacción microbiota intestinal-huésped según Pusceddu & Gareau (2018).

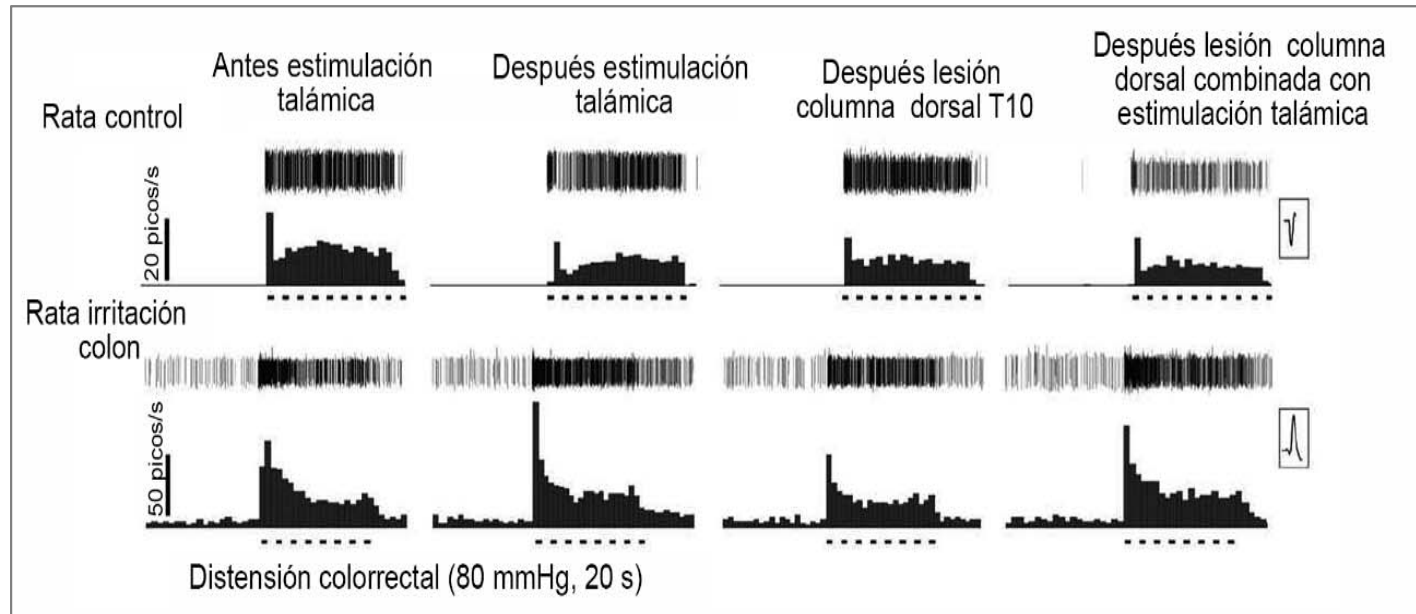
Esquema que representa las diferentes formas de interacción entre el microbiota y el hospedador. Los estímulos dolorosos detectados por los nociceptores expresados en las terminaciones nerviosas proyectan señales sobre las neuronas nociceptivas espinales ubicadas en el cuello lateral de la asta dorsal de la médula espinal, que transmiten información a los centros supraespinales. Aquí, la señal llega a varias áreas del cerebro, como el tálamo, el hipotálamo, el sistema límbico y la corteza, que en conjunto codifican la información aferente y generan una señal eferente de regreso a la periferia. El microbiota, que reside en la luz del tracto gastrointestinal, puede influir en varios factores involucrados en la percepción del dolor y su señalización, como el nervio vago, la producción de citocinas, la secreción de corticosterona, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la liberación de metabolitos microbianos.

MODULACIÓN TALÁMICA DE LA NOCICEPCIÓN VISCERAL EN RATAS ADULTAS CON IRRITACIÓN DEL COLON



El estudio de Saab et al. (2004), utilizó ratas adultas sensibilizadas con irritación dolorosa del colon neonatal para revelar la contribución del tálamo y la columna dorsal a la **hiperexcitabilidad neuronal** en un modelo de **dolor visceral crónico**.

Los resultados de Saab et al. (2004), indican que la **plasticidad** en ratas con irritación del colon puede ser la base del dolor crónico y es sostenida por **bucles de retroalimentación** que ascienden en la columna dorsal y activan el tálamo.



Respuestas de Saab et al. (2004), de muestra de dos neuronas de la médula espinal aisladas en una rata de control (panel superior) y en una rata con irritación del colon (panel inferior) a la distensión colorrectal (80 mm Hg) registrada antes y después de la estimulación talámica, después de una lesión de la columna dorsal en T10, y después de una lesión de la columna dorsal combinada con estimulación talámica (estimulación talámica + lesión de la columna dorsal en T10).

Las respuestas se ilustran como picos individuales (paneles superiores) con sus correspondientes histogramas de velocidad (los paneles inferiores, las barras verticales representan la velocidad de disparo en picos/s, las épocas individuales representan la actividad potencial de acción a 1 bin/s). Las barras de puntos horizontales representan la duración de la distensión colorrectal (20 s/distensión colorrectal). La forma de la espiga se muestra a la derecha (recuadros). Tenga en cuenta que la estimulación facilitó la respuesta de distensión colorrectal en la rata con el panel inferior, pero la inhibió en la rata de control.

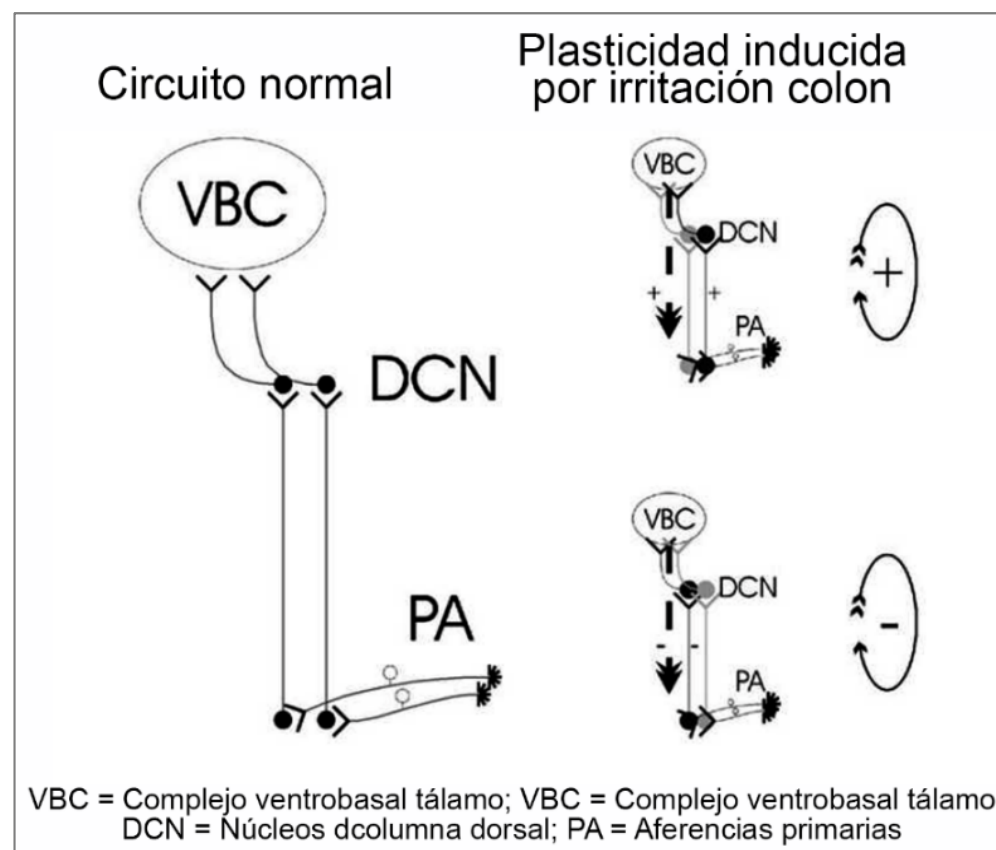


Diagrama de Saab et al. (2004), que ilustra el circuito normal ascendente (panel izquierdo) de información nociceptiva visceral desde las aferencias primarias hasta el complejo ventrobasal del tálamo a través de un relé en los núcleos de la columna dorsal.

Después de la irritación del colon neonatal (panel derecho), los circuitos neuronales pueden experimentar plasticidad en forma de bucles de retroalimentación reverberante (representados, respectivamente, por signos positivos o negativos a lo largo de las vías), como lo revelan la estimulación talámica (flecha hacia abajo) y la lesión de la columna dorsal.

MEDIADORES INMUNITARIOS QUE MODULAN LA FUNCIÓN DEL NERVIIO COLÓNICO



Los mastocitos y los mediadores derivados de bacterias, como las serinas proteasas, aumentan en el **síndrome del colon irritable** y activan los nervios del colon, lo que destaca un papel potencial en los síntomas.

Las **citocinas** son importantes mensajeros de señalización en el sistema inmunológico, pero también modulan la función nerviosa. TNF- α , IL-1 β e IL-6 sensibilizan cada uno a los nervios entéricos y aferencias del colon (Bertiaux-Vandaele, 2011).

Existen diferentes efectos funcionales de estas citocinas en las aferencias sensoriales del colon, el **TNF- α** provocó una **sensibilización** pronunciada a los estímulos mecánicos. **IL-1 β** provocó efectos quimio-sensoriales pronunciados en ausencia de distensión, que dependían de los canales de sodio sensibles a la tetrodotoxina.



La **pérdida del efecto inhibidor** proporcionado por la **β -endorfina** de origen inmunitario contribuye potencialmente a **las sensaciones dolorosas** (Hughes et al, 2012; Verma-Gandhu et al, 2006).



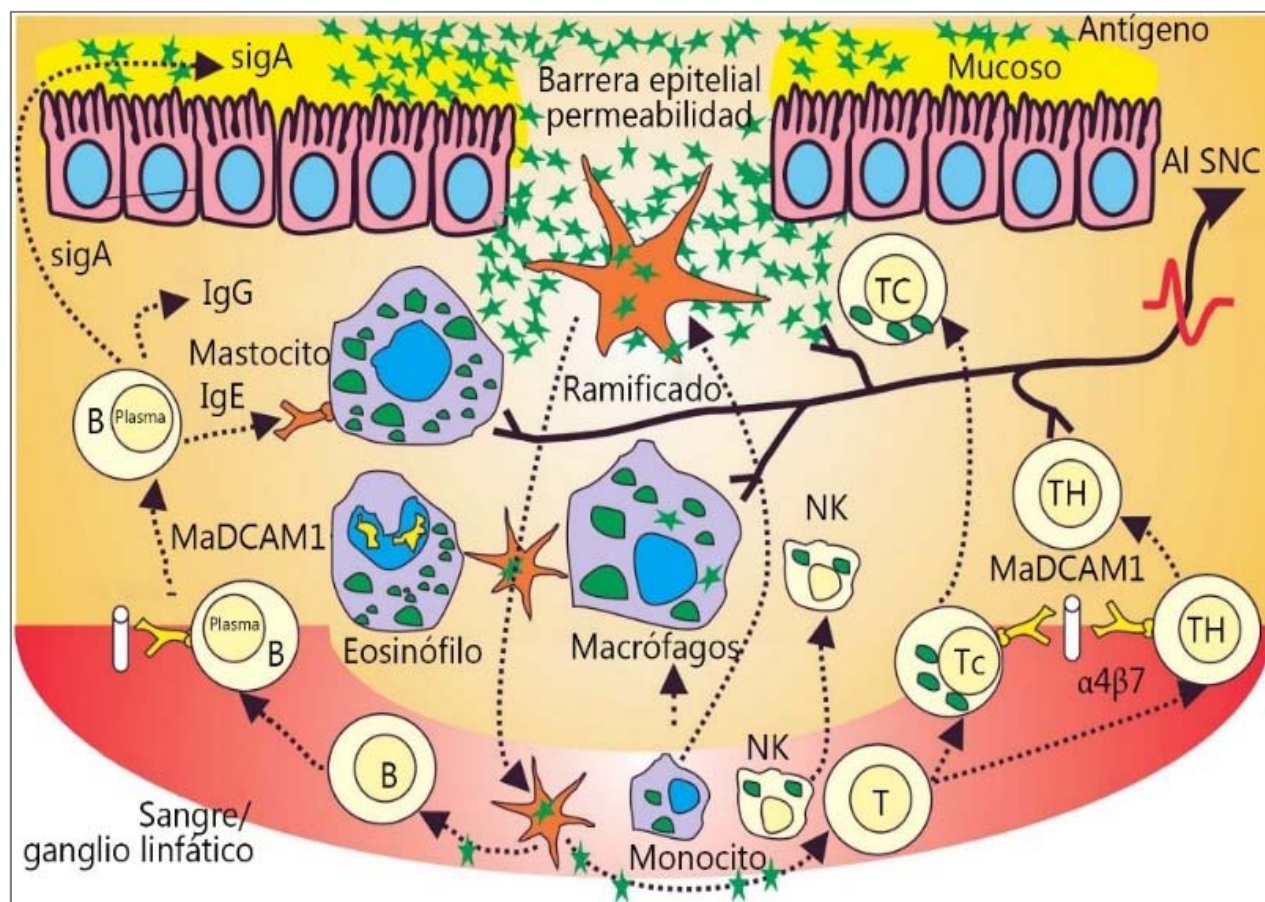
TRASTORNOS FUNCIONALES DEL INTESTINO

ACTIVACIÓN INMUNOLÓGICA EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE



Según Hughes et al (2013), el **síndrome del intestino irritable** se ha considerado durante como una afección neurológica resultante de alteraciones en el **eje del intestino cerebral**, pero **alteraciones inmunológicas** se informan cada vez más en pacientes con síndrome del intestino irritable, existe una **activación inmunitaria crónica**, pero de bajo grado.

El papel de la microbiota podría ser importante.



Alteraciones en el sistema inmunológico gastrointestinal en síndrome del colon irritable según Hughes et al (2013).

SNC, sistema nervioso central; Ig, inmunoglobulina; MadCAM-1, dirección mucosa en la molécula de adhesión celular 1.

	Colon					Intestino delgado		
	Recto/Sigmoideo	DEscendente	Transverso	Ascendente	Ciego	Ileón	Yeyuno	Duodeno
Linfocito intraepitelial	↑ (49,64) ↔ (51,63)	↑ (49)	↑ (49)	↑ (49)	↔ (37,50)		↑ (60) ↔ (41)	↑ (59)
Mastocito	↑ (61,81,91) ↓ (67) ↔ (48,49,51,57,63,66)	↑ (44,52–56,66) ↓ (62,67) ↔ (48,49)	↔ (49)	↑ (61) ↔ (48,49,62)	↑ (37,48,50)	↑ (57,58,61)	↑ (41,42,60)	↑ (59)
grupo de antígeno de diferenciación	↑ (49,51,63,64,81) ↔ (91)	↑ (49,53) ↔ (62)	↑ (49)	↑ (49) ↔ (62)	↑ (50)			
Linfocito T colaborador.	↔ (91)	↑ (53)						
Célula T citotóxica	↑ (64) ↔ (49,91)	↑ (53) ↓ (62) ↔ (49)	↔ (49)	↔ (49,62)				
B		↔ (53)						
Célula asesina natural	↔ (49)	↔ (49)	↔ (49)	↔ (49,62)				
Macrofágo	↓ (64)	↓ (62)						
Neutrófilo	↔ (49)	↔ (49)	↔ (49)	↔ (49)	↔ (50)			
Esinófilo					↔ (37,50)			

Celularidad de biopsias de pacientes con comparación con sujetos sanos y síndrome del colon irritable, según Hughes et al (2013).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y SÍNDROME DEL COLON IRRITABLE: SIMILITUDES Y DIFERENCIAS



Según Barbara et al (2014), hay más pruebas que demuestran la importancia de los factores genéticos, microbiológicos, epiteliales e inmunológicos, tanto en la **enfermedad inflamatoria intestinal** como en el síndrome del colon irritable.

Estos factores se superponen en las dos condiciones, como se muestra por:

- Disfunción del eje cerebro-intestino en la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Gen factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en la enfermedad de Crohn y el síndrome del colon irritable.
- Evidencia de microbiota anormal y su impacto en las funciones del huésped.
- Inflamación de bajo grado en subconjuntos de síndrome del intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal.

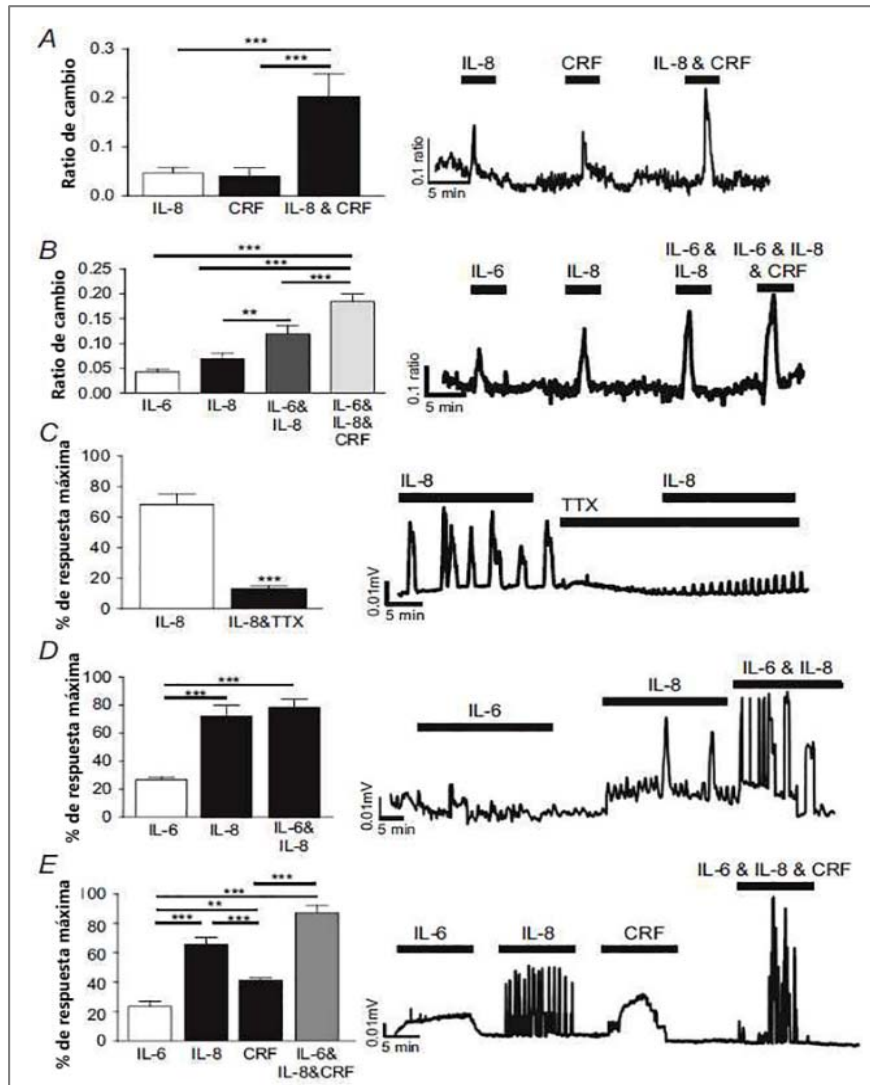
NEURONAS ENTÉRICAS, INTERLEUCINA-6 Y LIBERACIÓN DE CORTICOTROPINA EN A LA HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL Y MOTILIDAD COLÓNICA ALTERADA EN RATA CON SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE



Buckley et al (2014), investigaron los **efectos neuromoduladores de la interleucina-6 (IL-6)** y del **receptor del factor liberador de corticotropina 1** en el **dolor visceral** y la defecación inducida por **estrés** en el modelo de intestino irritable de rata.

Este estudio demuestran los efectos aditivos de los factores inmunitarios y de estrés sobre la **excitabilidad neuronal mientérica**.

La interferencia entre el estrés y los factores inmunitarios durante los brotes de síndrome del colon irritable puede ser la base de la exacerbación de los síntomas.



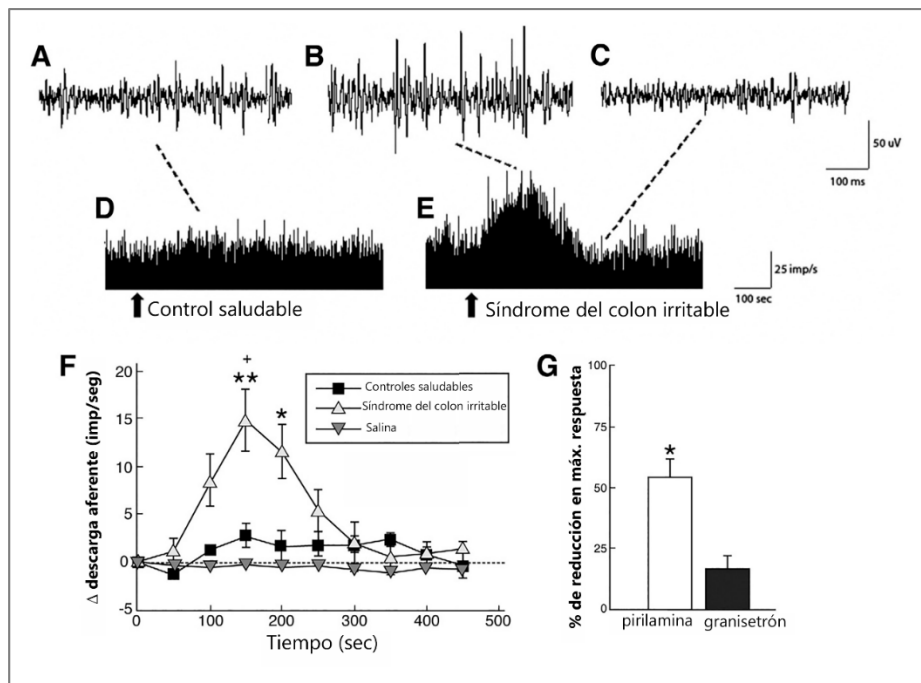
A, gráfico de barras y trazo representativo que ilustra las respuestas de calcio en las neuronas mientéricas del colon distal de Sprague Dawley en respuesta a IL-6, factor liberador de corticotropina e IL-6 y factor liberador de corticotropina (n = 35).

B – D, gráficos de barras y trazos representativos que ilustran los cambios en la actividad contráctil de los músculos circulares provocados por IL-6, factor liberador de corticotropina e IL-6 & factor liberador de corticotropina (B, n = 4), IL-6 (C, n = 4) factor liberador de corticotropina (D, n = 4) en ausencia o presencia de bloqueador tetrodotoxina, como porcentaje de la contracción máxima provocada por el carbacol (100 μ m). Los asteriscos indican * P < 0.05 y ** P < 0.01.

EXCITACIÓN DEPENDIENTE DE MASTOCITOS DE NEURONAS SENSORIALES VISCERALES-NOCICEPTIVAS EN EL SÍNDROME DEL COLON IRRITABLE



Según Barbara et al. (2007), los **mediadores de mastocitos** de la mucosa de pacientes con **síndrome de intestino irritable** excitan los nervios sensoriales viscerales nociceptivos en rata y son responsables de la **hipersensibilidad visceral**.

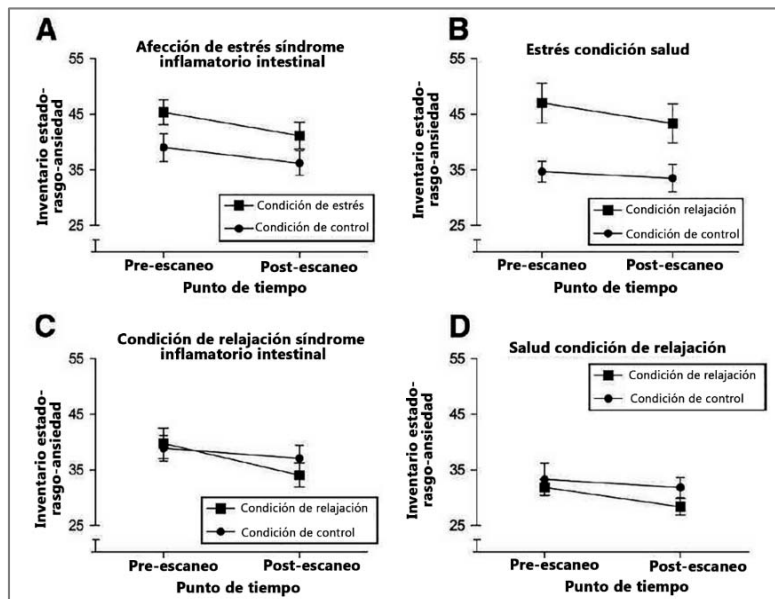


Los sobrenadantes de la mucosa obtenidos de biopsias de la mucosa colónica de pacientes con síndrome del intestino irritable aumentan la descarga nerviosa de los nervios sensoriales mesentéricos de la rata (según Barbara et al., 2007).

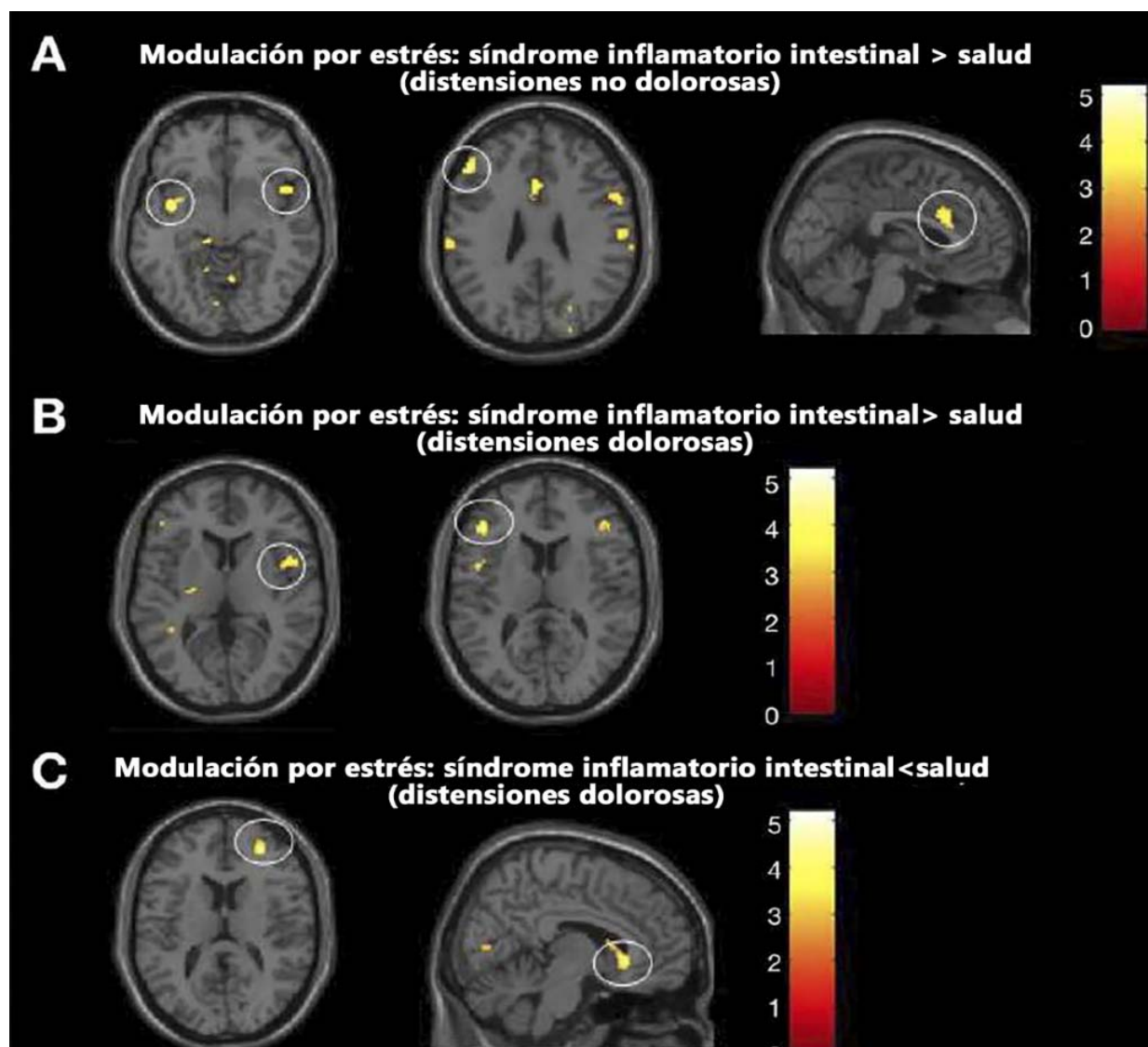
MODULACIÓN EMOCIONAL ALTERADA DE LAS RESPUESTAS NEURONALES A LOS ESTÍMULOS VISCERALES EN SÍNDROME DEL COLON IRRITABLE



Según Elsenbruch et al. (2010), los pacientes con síndrome del intestino irritable parecen haber alterado la **modulación emocional** de las respuestas neurales a los estímulos viscerales, posiblemente reflejando la base neural de la **interocepción visceral** alterada por el estrés y las emociones negativas.



Estado de ansiedad, medida con el inventario estado-rasgo-ansiedad, en la condición de estrés psicológico en pacientes con Síndrome de Intestino Irritable (A) y controles sanos (B) y en la condición de relajación en pacientes con síndrome de intestino irritable (C) y controles sanos (D), según Elsenbruch et al. (2010).



Diferencias grupales en la modulación de la activación cortical inducida por la distensión rectal por estrés psicológico según Elsenbruch et al. (2010).

DOLOR ABDOMINAL EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE: MECANISMOS PSICOLÓGICOS, NEURALES Y NEURO-INMUNES



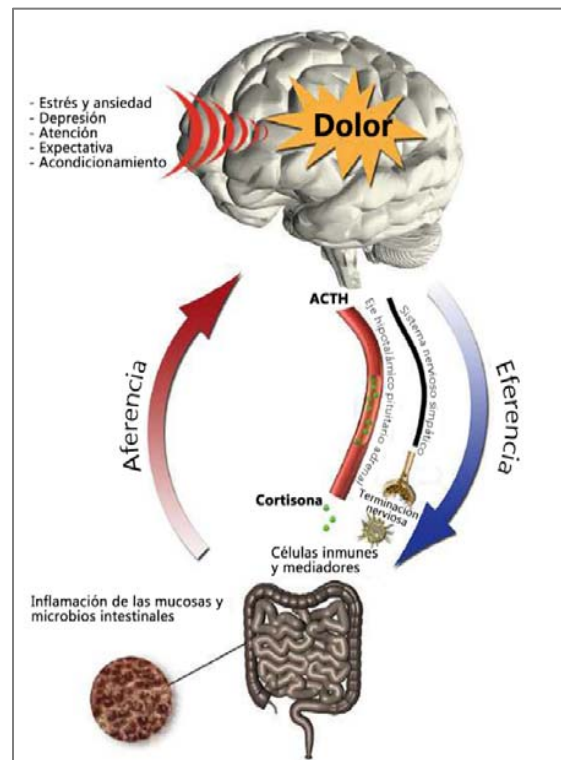
Elsenbruch (2011), indica que en la **hiperalgesia visceral** del síndrome del colon irritable, existe un **papel del estrés** y de la **ansiedad** en la respuesta central y periférica a los estímulos de dolor visceral.

La evaluación del dolor parece estar alterada en el síndrome del intestino irritable por **alteraciones afectivas, emociones negativas** en anticipación o durante la estimulación visceral, y expectativas y procesos de aprendizaje alterados relacionados con el dolor.

La alteración de la modulación del dolor emocional y cognitivo "de arriba hacia abajo" en el síndrome del intestino irritable se refleja en **cambios cerebrales funcionales** y posiblemente **estructurales** que involucran regiones prefrontales y cinguladas.

Existen cambios inmunitarios periféricos y mucosos, y el dolor abdominal en el síndrome del colon irritable, respalda la **señalización alterada en el dolor periférico**.

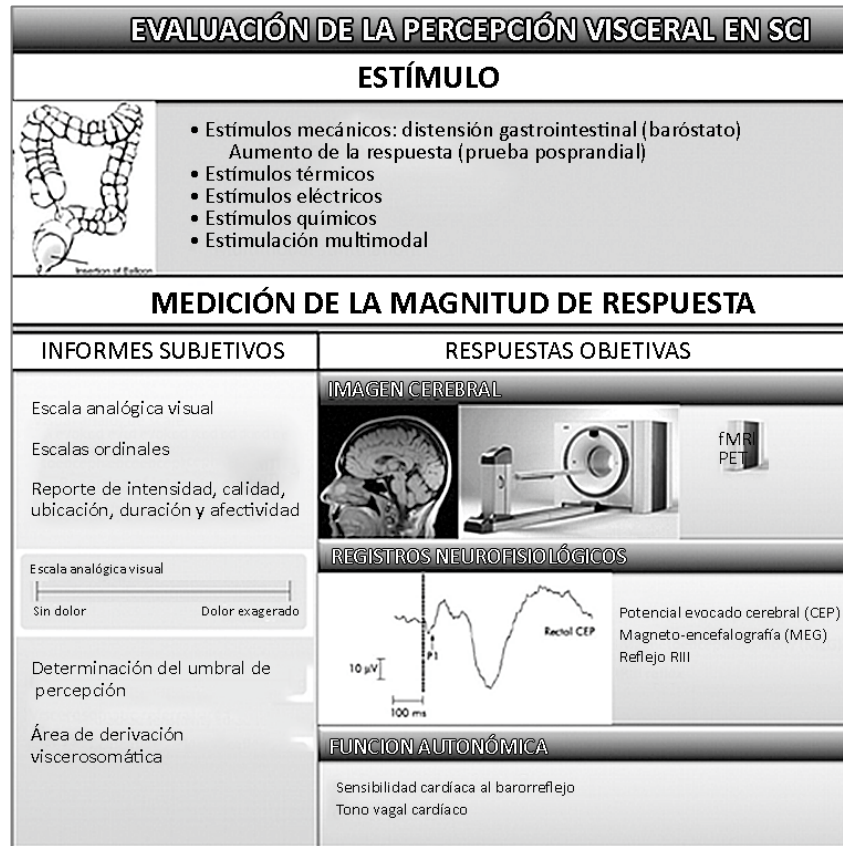
Existe una interacción entre los factores de riesgo psicosociales mediados a nivel central y la inflamación local para predecir los síntomas del síndrome del intestino irritable a largo plazo.



Las vías central y periférica del "eje cerebro-intestino" que podrían mediar la hiperalgesia visceral en el síndrome del intestino irritable (Elsenbruch, 2011).

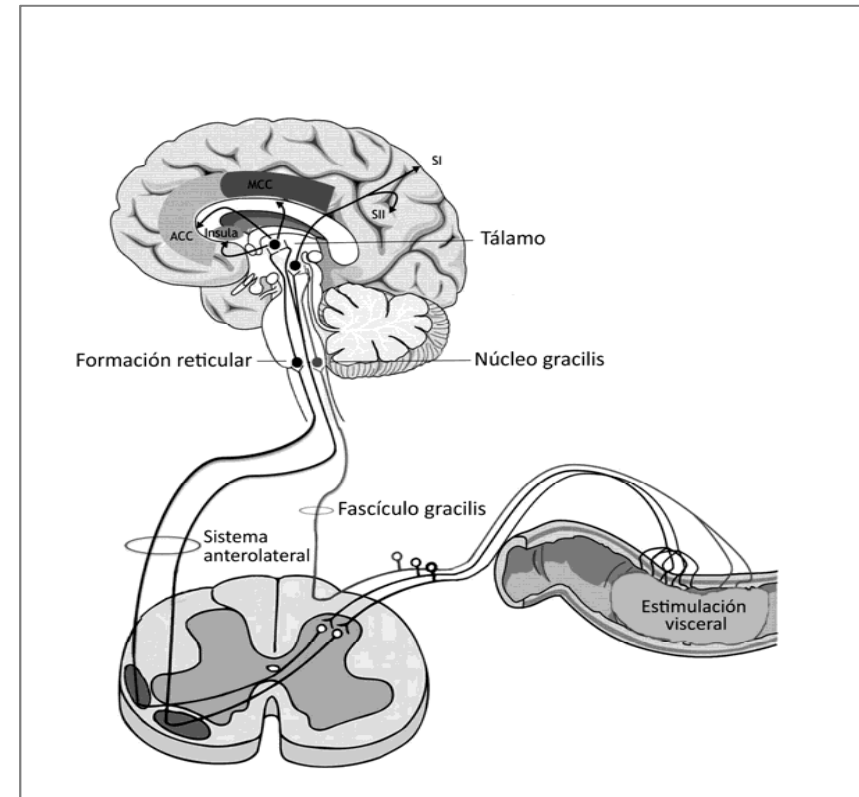
Tenga en cuenta que el sistema colinérgico, especialmente el nervio vago (no se muestra por razones de claridad) también es relevante en la regulación de la inmunidad y probablemente desempeña un papel en la mediación de las interacciones cerebro-intestino perturbadas.

MÉTODOS PARA EVALUAR LA HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL EN EL SÍNDROME DEL COLON IRRITABLE



Resumen esquemático de la evaluación de la percepción visceral en el síndrome del colon irritable según Keszthelyi et al., (2012).

fMRI: resonancia magnética funcional; PET: tomografía por emisión de positrones.



Descripción esquemática de las vías ascendentes implicadas en la señalización nociceptiva visceral según Keszthelyi et al., (2012).

CONCEPTOS DE NOCICEPCIÓN VISCERAL EN EL SÍNDROME DEL COLON IRRITABLE



La **sensibilización de las aferencias nociceptivas periféricas**, más específicamente las aferencias de umbral alto, se ha propuesto como uno de los principales mecanismos en el desarrollo de la **hipersensibilidad visceral**. Por otro lado, los mecanismos centrales también juegan un papel importante.

Según Keszthelyi et al. (2012), las **alteraciones en el equilibrio modulador del procesamiento central** pro y antinociceptivo de la entrada periférica nociva pueden servir como hipótesis integradora para explicar la hipersensibilidad visceral en el síndrome del colon irritable. Sin embargo, sigue siendo problemático estimar la contribución de factores centrales y periféricos en la hipersensibilidad visceral, lo que plantea un desafío para determinar entidades terapéuticas efectivas.

MECANISMOS CENTRALES DE PROCESAMIENTO DEL DOLOR EN LA HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL



Una mayor entrada periférica al SNC puede desencadenar **cambios neuroplásticos**, que dan como resultado **una sensibilización central**, amplificando señales adicionales que se originan en la víscera afectada (Giamberardino, 1999).

La **derivación viscerosomática amplificada** observada en el síndrome del colon irritable también sugiere el **papel de la sensibilización de las neuronas espinales** que tienen **convergencia viscerosomática** y exhiben superposición somatotópica con el intestino (Posserud et al., 2007).

Parece haber alteración de la modulación emocional de las respuestas neurales a los estímulos viscerales, reflejando la base neural de la interocepción visceral alterada por el estrés y la emoción negativa (Elsenbruch et al., 2010).



Modelo de la hipersensibilidad visceral en el síndrome del colon irritable según Keszthelyi et al. (2012)



INTESTINOS Y TERAPIA MANUAL DEL COLON IRRITABLE

EFFECTIVIDAD DE LA MANIPULACIÓN OSTEOPÁTICA PARA CONTROLAR LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE



La revisión sistemática de Müller et al. (2014) proporciona la evidencia preliminar que la terapia manipulativa osteopática puede ser saludable en el tratamiento de los pacientes que presentan el síndrome del colon irritable.



Conclusiones de los autores y resultados de los estudios de la revisión sistemática de Müller et al., 2014.

Estudios y autores	Conclusiones de autores	Consecuencias del resultado primario
Attali et al (2013)	La osteopatía visceral también se asoció con una mejorasignificativa de la diarrea, distensión y dolor abdominal din cambio en el estreñimiento. La osteopatía visceral también se asoció con una disminución de la sensibilidad rectal: aumento del umbral, sensación constante y volumen tolerable máximo ($P < 0,001$).	Puntuación de dolor EVA, media (DE) Grupo 1 Osteopatía: disminución de 5,73 (0,84) a 3,02 (0,59) Placebo: disminución de 6,81 (0,45) a 3,50 (0,54) Grupo 2 Osteopatía: disminución de 3,50 (0,54) a 2,49 (0,44) Placebo: aumento de 3,02 (0,59) a 3,06 (0,59)
Florence et al (2012)	La osteopatía mejora la gravedad del síndrome del colon irritable síntomas y su impacto en la calidad de vida. Por tanto, la osteopatía debe considerarse para la investigación futura como un complemento eficaz de medicina alternativa en el manejo de los síntomas del síndrome del colon irritable.	Puntuación de gravedad del SCI después de 7 días, media (DE) ($P = 0,1$) Osteopatía: disminución de 300 (71) a 196 (88) Control: disminución de 275 (91) a 244 (75) Puntuación de gravedad del SCI de 28 días, media (DE) ($P = 0,8$) Osteopatía: disminución de 300 (71) a 224 (102) Control: disminución de 275 (91) a 228 (119)
Hundescheid et al (2007)	La OMT es una prometedora alternativa en el tratamiento de pacientes con síndrome del colon irritable. Pacientes tratados con osteopatía en general fueron mejores, con respecto a la puntuación de los síntomas y calidad de vida.	IGTFI después de 6 meses, media (DE) ($p = 0,02$) Osteopatía: aumento de 174 (36) a 74 (64) Control: aumento de 171 (31) a 119 (48) CVSCI después de 6 meses, media (DE) Osteopatía: 129 (19) ($P < 0,1$ «OI») Control: 121 (25) ($P = NS$)
Müller et al (20202)	IGTFI después de 6 meses, media (DE) ($p = 0,02$) Osteopatía: aumento de 174 (36) a 74 (64) Control: aumento de 171 (31) a 119 (48) CVSCI después de 6 meses, media (DE) Osteopatía: 129 (19) ($P < 0,1$ «OI») Control: 121 (25) ($P = NS$)	Puntuación del dolor con EVA después de 75 días, media ($P < 0,1$) Cambios dentro del grupo Osteopatía: 64,5 a 12,9 Control: 63,7 a 49,7
Brisard et al (1998)	Este ensayo clínico aleatorizado con simple ciego controlado con placebo muestra que el efecto analgésico terapéutico, la mejora en el conjunto de los trastornos funcionales, y la buena tolerancia al tratamiento, hace que el tratamiento osteopático está recomendado para el síndrome del intestino irritable	Puntuación de dolor EVA después de 75 días, media ($P = 0,02$) Diferencia antes y después del tratamiento Osteopatía: 50,7 a 33,4 Control: 56,5 a 62,3

Abreviaturas: IGTFI, índice de gravedad del trastorno funcional intestinal; SCI, síndrome del colon irritable; CVSCI, calidad de vida del síndrome del colon irritable; NS, no significativo; OMT, terapia de manipulación osteopática; DE: desviación estándar; EVA, escala analógica visual.

TRATAMIENTO CON OSTEOPATÍA VISCERAL DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE REFRACTARIO : ENSAYO ALEATORIZADO



El estudio de Attali et al. (2013), sugiere que la osteopatía visceral mejora la distensión y el dolor abdominales, a corto plazo y a largo plazo, y disminuye también la sensibilidad rectal en los pacientes con síndrome del colon irritable.

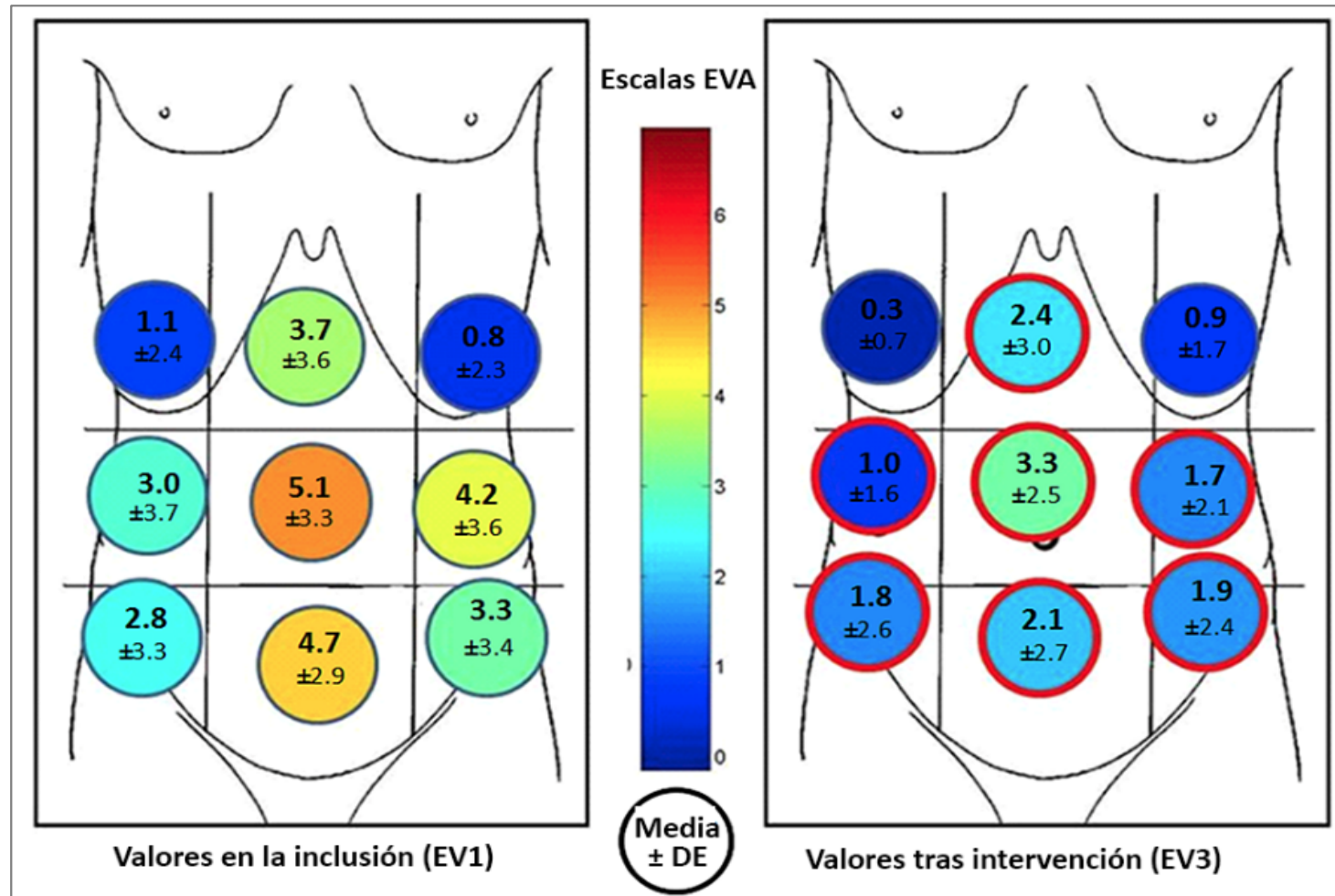
			Estreñimiento	Diarrea	Distensión abdominal	Dolor abdominal	Depresión (%)
EV1	Grupo A (N: 16)		4.25 ± 0.88	1.94 ± 0.21	6.31 ± 0.77	6.81 ± 0.45	44
	Grupo B (N 15)		4.40 ± 0.97	2.20 ± 0.72	6.20 ± 0.71	5.73 ± 0.84	40
	Todos pacientes (N: 31)		4.32 ± 0.64	2.06 ± 0.42	6.26 ± 0.52	6.29 ± 0.47	42
EV2	Grupo A (N: 16)	Placebo	2.21 ± 0.51	1.05 ± 0.35	3.77 ± 0.60	3.50 ± 0.54	44
		P valeur(EV1 vs. EV2)	NS	NS	0.026	0.001	NS
	Grupo B (N 15)	Osteopatía	2.02 ± 0.48	0.39 ± 0.26	2.85 ± 0.57	3.02 ± 0.59	20
EV3		P valeur(EV1 vs. EV2)	0.022	0.016	0.001	0.005	NS
	Grupo A (N: 16)	Osteopatía	1.37 ± 0.48	0.59 ± 0.24	2.52 ± 0.53	2.49 ± 0.44	25
		P valeur (EV2 vs. EV3)	NS	0.036	0.002	0.003	NS
	Grupo B (N 15)	Placebo	1.47 ± 0.43	0.41 ± 0.12	3.24 ± 0.62	3.06 ± 0.59	22
		P valeur (EV2 vs. EV3)	NS	NS	NS	NS	NS
	Todos pacientes (N: 31)		1.41 ± 0.32	0.50 ± 0.14	2.86 ± 0.40	2.76 ± 0.36	24
Evf		P valeur (EV3 vs. EV1)	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	NS
	Todos pacientes (N: 31)		2.86 ± 0.50	0.89 ± 0.30	4.04 ± 0.52	2.86 ± 0.51	—
		P valeur (EVf vs. EV1)	NS	0.029	0.001	P < 0.001	

Modificación de los síntomas (expresada como media ± error estándar de la media) según las sucesivas evaluaciones (Attali et al., 2013).



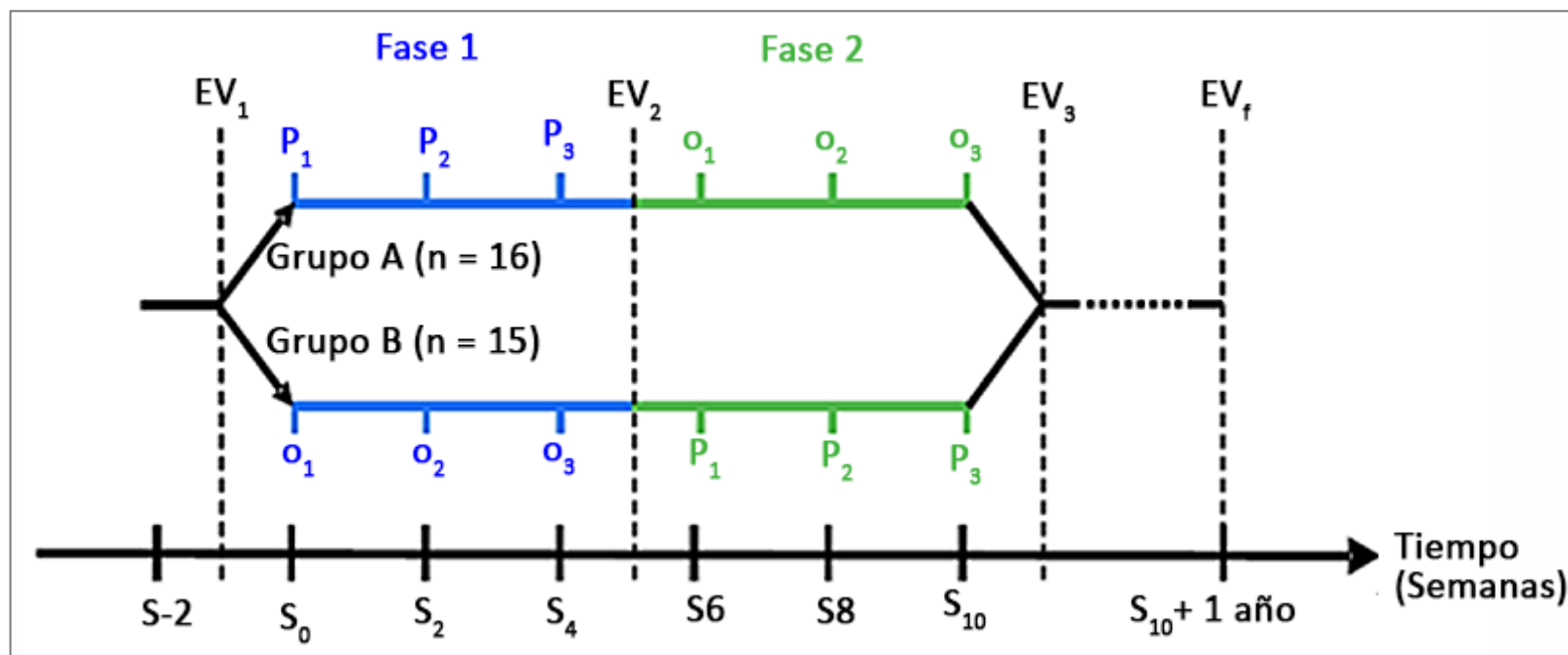
			Sensibilidad rectal (ml)			Tiempo de tránsito colónico (h)			
			Volumen umbral sensación	Volumen constante sensación	Volumen máximo tolerable	Oro-anal	Colon dcho	Colon izdo	Recto-sigmoi
EV1	Grupo A (N: 16)		77 ± 11	121 ± 17	211 ± 31	49 ± 9	15 ± 2	23 ± 6	11 ± 3
	Grupo B (N 15)		78 ± 9	146 ± 22	186 ± 25	38 ± 8	13 ± 3	16 ± 5	9 ± 2
	Todos los pacientes (N: 31)		77 ± 7	133 ± 14	199 ± 20	44 ± 6	14 ± 2	19 ± 4	10 ± 2
EV2	Grupo A (N: 16)	Placebo	66 ± 5	134 ± 13	175 ± 15	43 ± 8	12 ± 2	20 ± 6	12 ± 3
		Valor p (EV1 vs EV2)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Grupo B (N 15)	Osteopatía	111 ± 12*	185 ± 21	232 ± 22**	29 ± 6	9 ± 3	13 ± 3	8 ± 2
EV3		Valor p (EV1 vs EV2)	0.007	0.005	0.004	NS	NS	NS	NS
	Grupo A (N: 16)	Osteopatía	107 ± 9	211 ± 17	255 ± 18	39 ± 6	12 ± 3	15 ± 3	11 ± 3
		Valor de p (EV2 vs EV3)	0.003	0.001	0.002	NS	NS	NS	NS
	Grupo B (N 15)	Placebo	111 ± 15	171 ± 20	216 ± 24	35 ± 9	11 ± 2	13 ± 3	11 ± 5
		Valor de p (EV2 vs EV3)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Modificación de parámetros objetivos (expresados como media ± error estándar de la media) según las sucesivas evaluaciones (Attali et al., 2013).



Evolución del dolor por segmento abdominal según Attali et al., 2013.

En cada evaluación de los síntomas, se pidió a los pacientes que estimaran su dolor, en una escala de 0 a 9, para cada segmento del abdomen. Esta figura muestra el promedio de los valores y desviaciones estándares para todo el conjunto de pacientes (Grupos A y B), en inclusión y después del tratamiento osteopático.



O_(1,2,3) = OMT.

P_(1,2,3) = Manipulación placebo.

EV_(1,2,3) = Evaluación de síntomas objetivos durante las fases del tratamiento.

EV_f = Evaluación de síntomas objetivos un año después de las fases de tratamiento.

Diseño del estudio de Attali et al., 2013.

ESTUDIO LONGITUDINAL DE EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES Y DE COMPORTAMIENTO EN NIÑOS CON AUTISMO CON LA OSTEOPÁTICA VISCERAL



El estudio de Bramati-Castellarin et al. (2016), investigó la influencia de la técnica osteopática visceral en el comportamiento y los síntomas gastrointestinales de los niños con autismo utilizando un cuestionario validado para medir el resultado.

Los resultados de ANOVAs repetidos demostraron una mejora sintomática positiva y significativa en general ($p < 0,05$) en las subescalas de "comportamiento social y comunicación" y "signos digestivos" del cuestionario comparando antes y después de la técnica osteopática visceral. También se demostró una mejora significativa en los vómitos ($p = 0,00029$), falta de apetito ($p = 0,039$) y contacto visual ($p = 0,035$) después de la aplicación de la técnica osteopática visceral.

Técnicas	Posición
Válvula ileocecal	Decúbito supino o de lado
Movilización del duodeno	Supino
Movilización del ligamento de Treiz	Supino
Movilización del páncreas	Supino
Técnica de colon sigmoide	Decúbito supino o de lado

Lista de técnicas osteopáticas viscerales estandarizadas utilizadas durante el estudio (Barral y Mercier, 2005; 2007; Stone, 1999).



Periodo de estudio	N	Media	DE	Min	Max
Control	48	3.18	1.90	0.21	7.46
Tratamiento	45	2.99	1.91	0.13	7.50
Postratamiento	29	2.76	1.85	0.17	7.83

Estadística descriptiva de la subescala de signos digestivos según Bramati-Castellarin et al. (2016).

Esta tabla representa las medias y las desviaciones estándares de los parámetros de signos digestivos del cuestionario de control, tratamiento y postratamiento utilizando una medida en una escala Likert de 10 puntos donde 0 nunca muestra este signo o comportamiento particular; 1 = leve/discreto; 2-3 = leve; 4-5 = moderado; 6-7 = severo; 8-9= extrema/incapacitante.

EFFECTO DE LAS TÉCNICAS DE TEJIDOS BLANDOS EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN: ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO



Espí-López et al. (2018) realizó un ensayo controlado aleatorio simple ciego. 30 individuos con enfermedad de Crohn se dividieron en 2 grupos: 16 en el grupo experimental y 14 en el grupo de control.

Según Espí-López et al. (2018), el tratamiento osteopático suave y no manipulativo es eficaz para mejorar la calidad de vida general y física de los pacientes con enfermedad de Crohn, independientemente de la fase de la enfermedad. El dolor es un factor importante que se correlaciona inversamente con las mejoras en la calidad de vida.



TRATAMIENTO OSTEOPÁTICO DE LAS ADERENCIAS INTESTINALES

LA MOVILIZACIÓN VISCERAL PUEDE PROVOCAR UNA LISIS Y PREVENIR ADHESIONES PERITONEALES EN RATA



Las adherencias peritoneales son casi omnipresentes después de la cirugía. Las **adherencias peritoneales** pueden provocar obstrucción intestinal, problemas digestivos, infertilidad y dolor, lo que resulta en muchas readmisiones hospitalarias.

Bove & Chapelle (2011) han estudiado en ratas si una **movilización visceral** con base anatómica, diseñada para promover la movilidad normal del contenido abdominal, podría tratar manualmente y prevenir las adherencias inducidas quirúrgicamente.

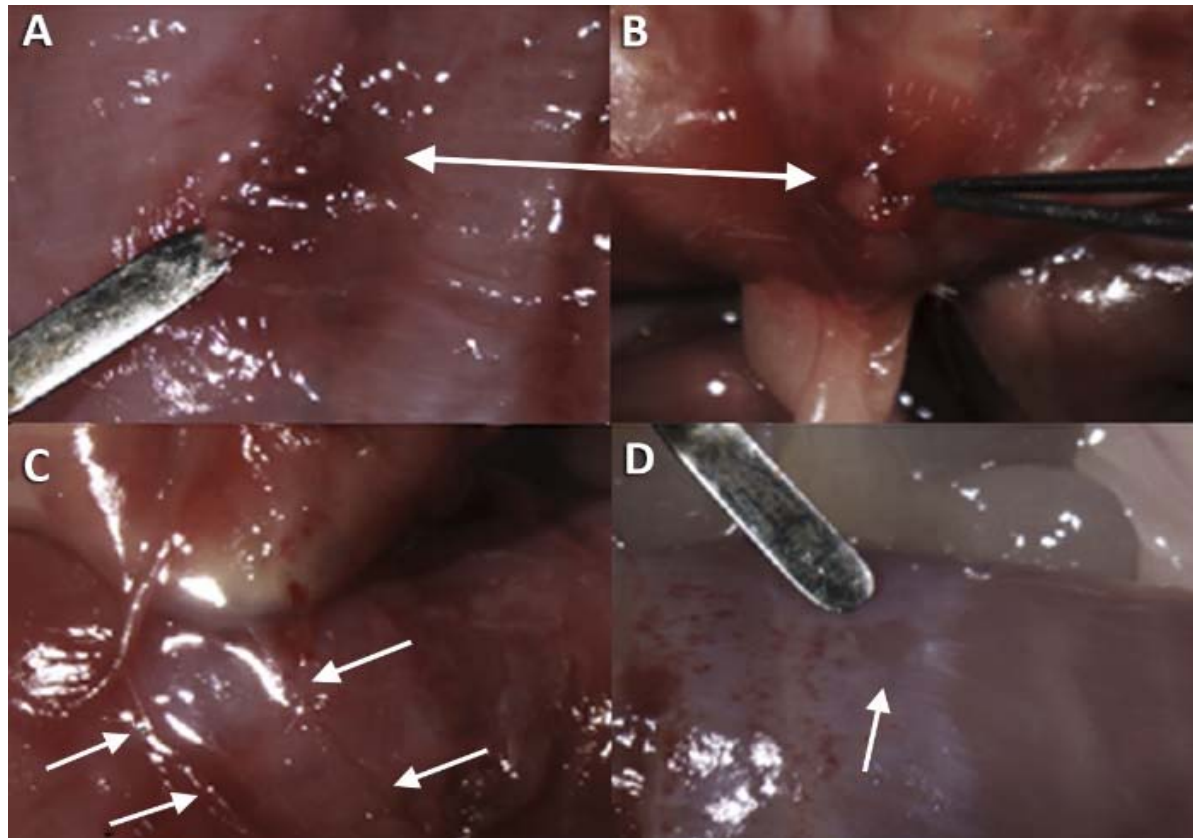
Estas observaciones iniciales apoyan que la movilización visceral puede tener un papel en la prevención y el tratamiento de las adherencias posoperatorias.



Grupo	Gravedad	Adherencia	Total	Ciego-ciego	Cieg-PAI	Cieg-AGT	PAI-AGT
Control	1.4 (1.35)	7/10	8	0	1	6	1
Lisis	1.9 (1.84)	7/10	9 (6)	2 (2)	1 (4)	2	3
Preventivo	0.6 (0.97)*	3/10	3** (4)	1 (1)	0 (3)	2	0

El ANOVA de las puntuaciones de gravedad mostró un efecto significativo del tratamiento ($P < 0,01$ con la principal diferencia entre el Preventivo y el grupo de lisis (* $P < 0,01$, prueba de Tukey). El número total de adherencias por grupo fue significativamente menor en el grupo Preventivo (** $P < 0,05$, Prueba exacta de Fishers). Los números entre paréntesis son adherencias rotas identificadas. Cieg = ciego, PAI= pared abdominal interna, FAT AGT =Almohadilla grasa testicular.

Puntuaciones de severidad de las adherencias, número total de adherencias por grupo y número de diferentes tipos de adherencias en el estudio de Bove & Chapelle (2011).



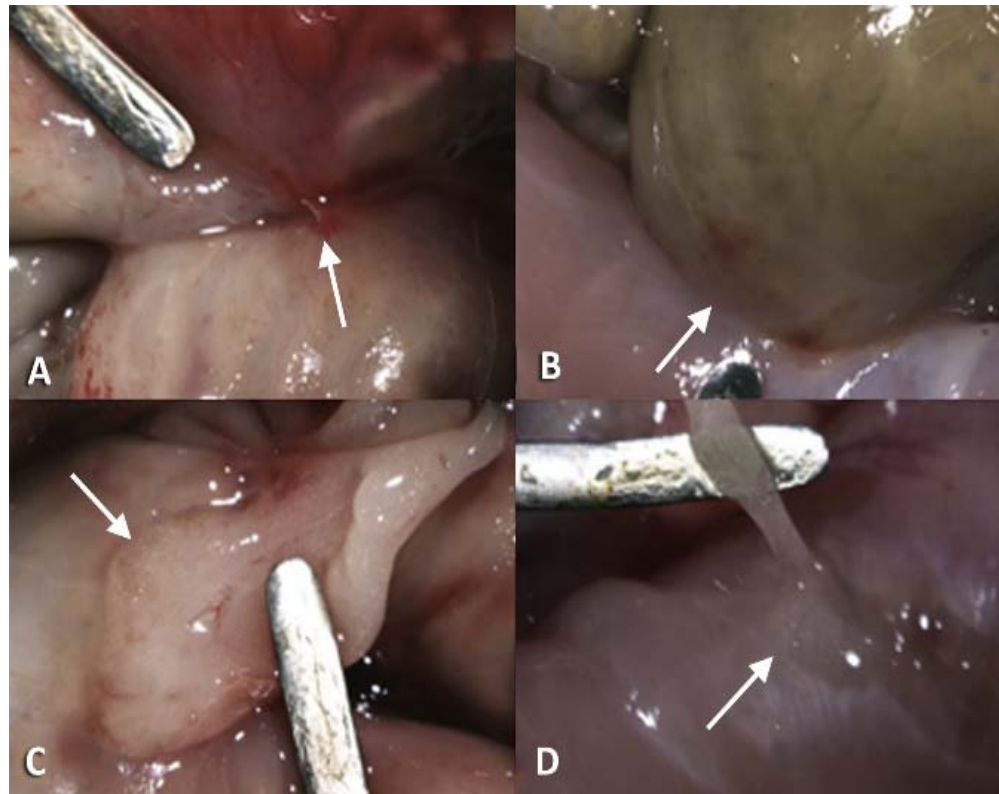
Imágenes representativas de los 4 tipos de adherencias (flechas) según Bove & Chapelle (2011).

A. Ciego-ciego.

B. Ciego de la pared abdominal.

C. Grasa del ciego.

D. Grasa de la pared abdominal. Ancho de la sonda de metal en todas las imágenes Z 2 mm.



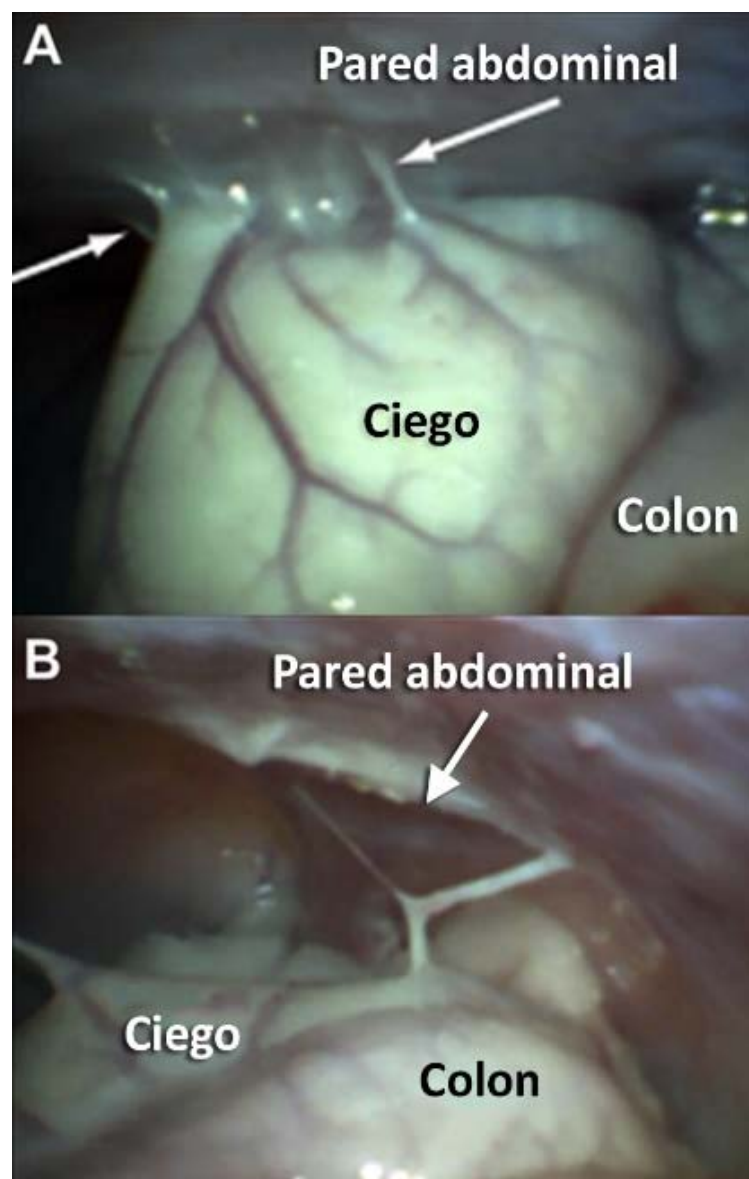
Las flechas apuntan a los dos lados de una adhesión con avulsión aguda de la misma rata según Bove & Chapelle (2011).

A- Ciego-ciego.

B -Ciego de la pared abdominal.

C. Grasa del ciego.

D. Grasa de la pared abdominal.



Dissección de Bove & Chapelle (2011).

A. Entre flechas blancas se muestra una adhesión abdominal posquirúrgica entre el ciego y la pared abdominal.

B. Aspecto de la misma zona, tras lisis manual. Tenga en cuenta que el ciego ha caído detrás del colon. La flecha negra indica un resto de adherencia.

TRATAMIENTO MANUAL DE LA OBSTRUCCIÓN DEL INTESTINO DELGADO



Las **obstrucciones del intestino delgado** causadas por **adherencias** son una complicación posquirúrgica común, a menudo potencialmente mortal, con pocas opciones de tratamiento disponibles para los pacientes.

El estudio de Rice et al. (2016), examinó la eficacia del tratamiento manual sobre el dolor y la calidad de vida de sujetos con antecedentes de obstrucciones intestinales debidas a adherencias en un estudio prospectivo y controlado.

Los resultados del estudio de Rice et al. (2016) sugieren que el **enfoque visceral manual** se puede utilizar para tratar las **adherencias y adherencia de las cicatrices** de forma segura en pacientes con obstrucciones recurrentes del intestino delgado.



El tratamiento manual permitió mejoras significativas en el dolor general, la calidad de vida y la gravedad del dolor y mejoras en los síntomas gastrointestinales asociados.

Según Rice et al. (2016), los cambios en la amplitud de movimiento indican que la movilidad de los tejidos y los órganos mejoró a medida que los sujetos mostraron un mayor rango de movimiento en las pruebas de movimiento activo.



Dominio Abreviatura de la pregunta (pregunta de la encuesta)	Media de los resultados (DE) antes del tratamiento	Media de los resultados (DE) después del tratamiento	Media de la diferencias de resultados	Número de pacientes	Valor de P*
Dieta					0.8191
Líquido (estaba en una dieta totalmente líquida)	3.46 (0.90)	3.81 (0.40)	-0.35 (0.80)	26	1.0000
Suave (estaba en una dieta de alimentos blandos)	2.65 (1.32)	3.42 (1.17)	-0.77 (1.53)	26	1.0000
Sólido (podría ingerir y digerir fácilmente alimentos sólidos)	2.48 (1.39)	2.38 (1.81)	0.16 (1.68)	25	0.9031
Cualquier cosa (podía comer lo que quisiera, sin problemas)	0.92 (1.52)	1.85 (1.64)	-0.92 (1.830)	26	1.0000
Dolor					0.0087
General (tenía dolor)	2.04 (1.73)	1.12 (1.37)	0.92 (1.47)	26	0.0216
GI superior (tenía dolor en el ombligo o por encima de él)	1.50 (1.56)	0.69 (1.05)	0.81 (1.50)	26	0.0662
GI inferior (tenía dolor debajo del ombligo)	1.31 (1.52)	0.85 (1.22)	0.46 (1.24)	26	0.3930
Recto (tenía dolor al defecar)	0.81 (1.06)	0.50 (1.14)	0.31 (1.16)	26	0.6378
Dolor de cabeza o cuello)	1.08 (1.16)	0.50 (1.10)	0.58 (0.86)	26	0.0100
Migraña	0.15 (0.46)	0.19 (0.57)	-0.04 (0.53)	26	0.9814
Dolor en el coxis)	0.54 (1.07)	0.04 (0.20)	0.50 (1.10)	26	0.1605
Comer hizo que me doliera el abdomen)	1.58 (1.50)	0.77 (1.14)	0.81 (1.41)	26	0.0413
beber líquidos hizo que me doliera el abdomen)	0.58 (1.14)	0.31 (0.97)	0.27 (0.96)	26	0.6040
Raquialgia	1.69 (1.62)	1.15 (1.41)	0.54 (1.10)	26	0.1263
Síntomas gastrointestinales					0.0258
Náuseas (tuve náuseas después de comer)	0.80 (1.04)	0.31 (0.62)	0.56 (1.04)	25	0.0850
Vómito (vomité después de comer)	0.35 (0.85)	0.04 (0.20)	0.31 (0.84)	26	0.4006
Espasmo digestivo)	0.92 (1.35)	0.42 (0.90)	0.50 (1.48)	26	0.4650
Estreñimiento (tuve estreñimiento)	1.38 (1.30)	0.85 (1.08)	0.54 (1.58)	26	0.4623
Diarrea (tuve diarrea)	1.04 (1.18)	0.85 (0.97)	0.19 (0.94)	26	0.7867
Eliminación de mocos manchados de sangre o gelatinosos	0.20 (0.58)	0.27 (0.67)	-0.08 (0.64)	25	0.9814
Gases / hinchazón / distensión	2.04 (1.43)	1.28 (1.28)	0.80 (1.38)	25	0.0497
Aumento de los ruidos intestinales	1.69 (1.46)	1.00 (1.17)	0.69 (1.57)	26	0.1802
Imposibilidad defecar cuando necesitaba ir	1.31 (1.41)	0.77 (1.27)	0.54 (1.14)	26	0.1321
Deposiciones anormales)	1.58 (1.68)	0.96 (1.22)	0.62 (1.44)	26	0.2276
Comer o beber me hizo hinchar o tener gases	1.96 (1.48)	1.24 (1.36)	0.72 (1.21)	25	0.0388

Puntuaciones medias y valores de permutación p para cada dominio y pregunta en la calidad de vida de las obstrucciones del intestino delgado para evaluar los cambios en las puntuaciones antes y después del tratamiento (Rice et al., 2016).

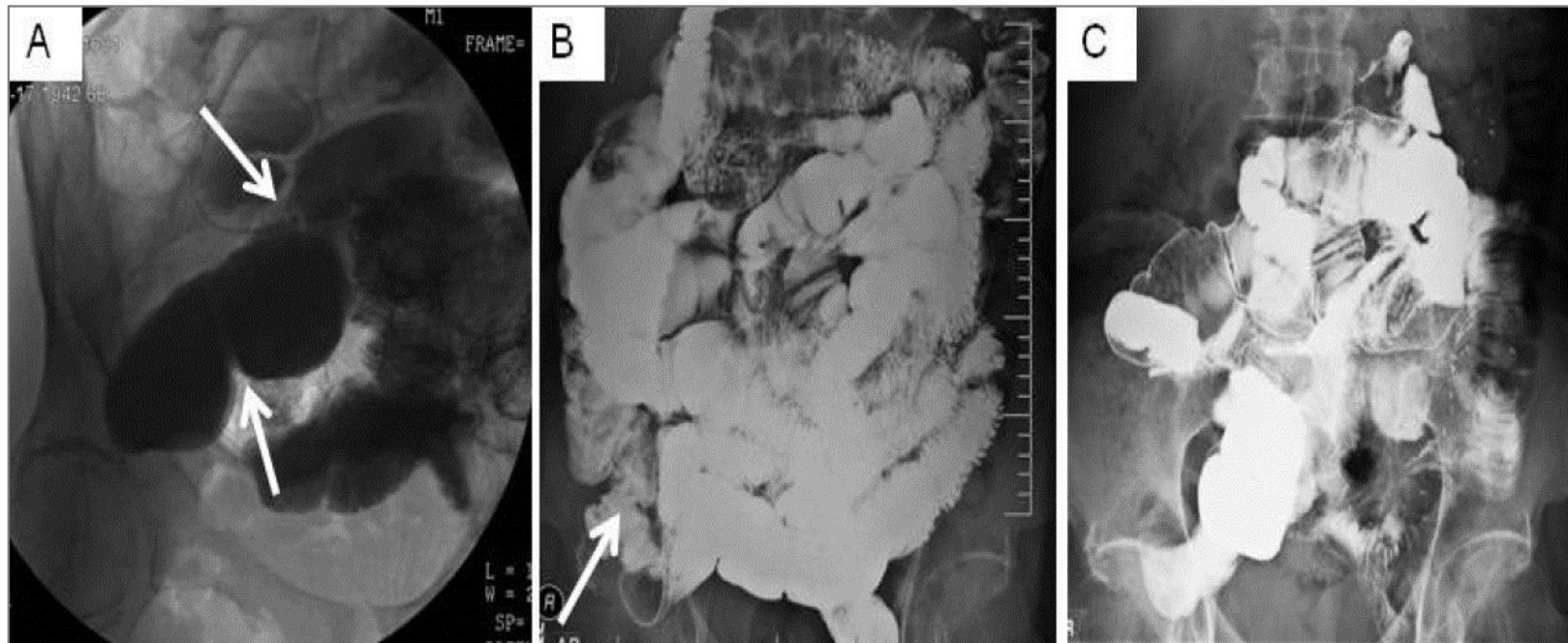
TRATAMIENTO MANUAL DE ADHERENCIAS RESPONSABLES DE OBSTRUCCIONES DEL INTESTINO DELGADO



La **formación de adherencias** es un riesgo ampliamente reconocido después de una cirugía abdominal o pélvica.

Las adherencias en el abdomen o la pelvis pueden causar o contribuir a una **obstrucción parcial o total del intestino delgado**. Estas adherencias impiden el paso de nutrientes a través del tracto digestivo y pueden unir el intestino al peritoneo u otros órganos.

Rice et al. (2013) demostró que la utilización del tratamiento manual de tejidos blandos del abdomen para revertir las obstrucciones parciales del intestino delgado relacionadas con las adherencias y la **posibilidad de lisis no quirúrgica de las adherencias** es eficaz.



Radiografías del intestino delgado que documentan la resolución de la obstrucción del intestino delgado con el tiempo según Rice et al. (2013).

Las flechas señalan áreas de obstrucción.

A) Antes de la terapia en 2011: obstrucción incompleta del intestino delgado por adherencias visualizadas por rayos X que muestran dilatación del íleon medio proximal.

B) Doce meses después de la terapia en 2012: estenosis leve en el íleon terminal sin otras anomalías del intestino delgado.

C) Después de 40 h de terapia: radiografía de intestino delgado normal en 2012.

ATENUACIÓN DE ADHERENCIAS POSQUIRÚRGICAS CON TERAPIA MANUAL MODELADA

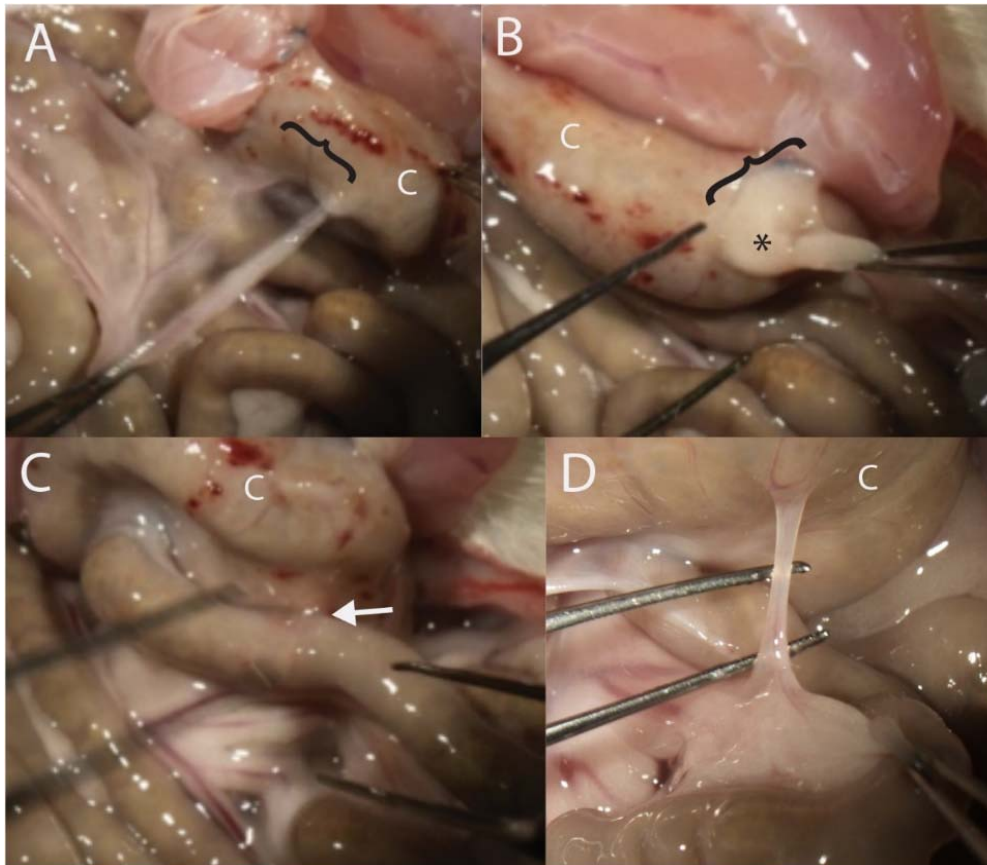


Bove et al. (2017) plantearon la hipótesis de que las **adherencias postoperatorias** se desarrollan a partir de la falta de movimiento de los órganos abdominopélvicos en el período postoperatorio inmediato, mientras permanecen inmóviles por la cirugía y los opiáceos, y probamos si la terapia manual evitaría su desarrollo.

Los resultados del estudio de Bove et al. (2017) respaldan que los movimientos mantenidos de las estructuras dañadas en el período postoperatorio inmediato tienen el potencial de actuar como un preventivo eficaz para atenuar el desarrollo de adherencias postoperatorias.

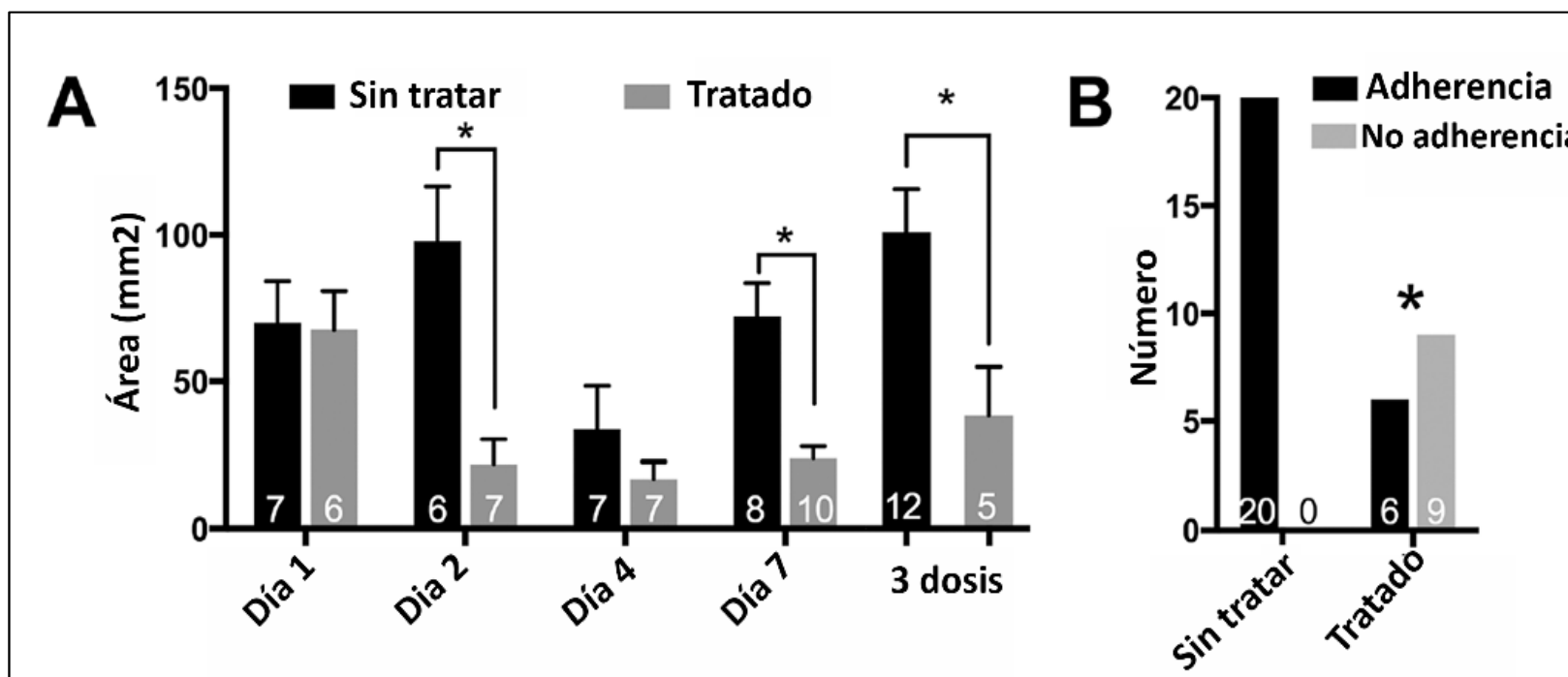
Estos hallazgos de Bove et al. (2017) sientan las bases para futuras investigaciones, incluidos enfoques mecánicos y farmacológicos para mantener los movimientos durante la curación.

Atenuación de las adherencias mediante una terapia manual modelada según Bove et al. (2017).



Adherencias postoperatorias representativas observadas en el modelo de bisagra cecal.

- A. Epiplón mayor al ciego, la extensión indicada por un corchete.
- B. La almohadilla de grasa anexial izquierda (*) está adherida al ciego
- C. Adhesión cohesiva entre intestino delgado y ciego (flecha).
- D. Adhesión en forma de banda entre el mesenterio del intestino delgado y el ciego.



La terapia manual modelada atenuó o evitó las adherencias postoperatorias primarias según Bove et al. (2017).

- A. Áreas de adherencias primarias (medias $\pm$ error estándar de la media; * $p < 0,05$).
- B. La proporción de ratas con formación de adherencia primaria fue menor que en las ratas no tratadas (prueba exacta de Fischer, * = $p < 0,0001$). Los números por grupo se indican entre barras.



Resultados estadísticos para clasificaciones de video según Bove et al. (2017).

Comparación	Tratamiento		Día		Post-hoc <0.05	
	F (1,48)	p	F (3,48)	p	No tratado	Tratado
(A) Severidad general	0.46	ns	11.1	<0.0001	1-2, 1-4, 1-7	1-7
(B) Impresión de inflamación	<0.01	ns	105.2	<0.0001	Todos	Todos
(C) Número de adherencias	0.87	ns	7.7	0.0003	1-4, 1-7	1-7
(D) Adherencias no grasientas	1.19	ns	9.59	<0.0001	1-4, 1-7	1-4, 1-7
(E) Severidad /Adherencias	0.38	ns	5.46	0.002	Ninguno	2-7
(F) Extensión /Adherencias	0.28	ns	2.47	ns	-	-

A – F. Las comparaciones individuales estadísticamente significativas se indican como números separados por guiones, por ejemplo, “1–2” significa que hubo una diferencia significativa entre los datos del Día 1 y del Día 2.



Los resultados de Bove et al. (2017) apoyan que la **terapia manual visceral** iniciada inmediatamente después de la cirugía es una **prevención eficaz contra las adherencias postoperatorias** cohesivas.

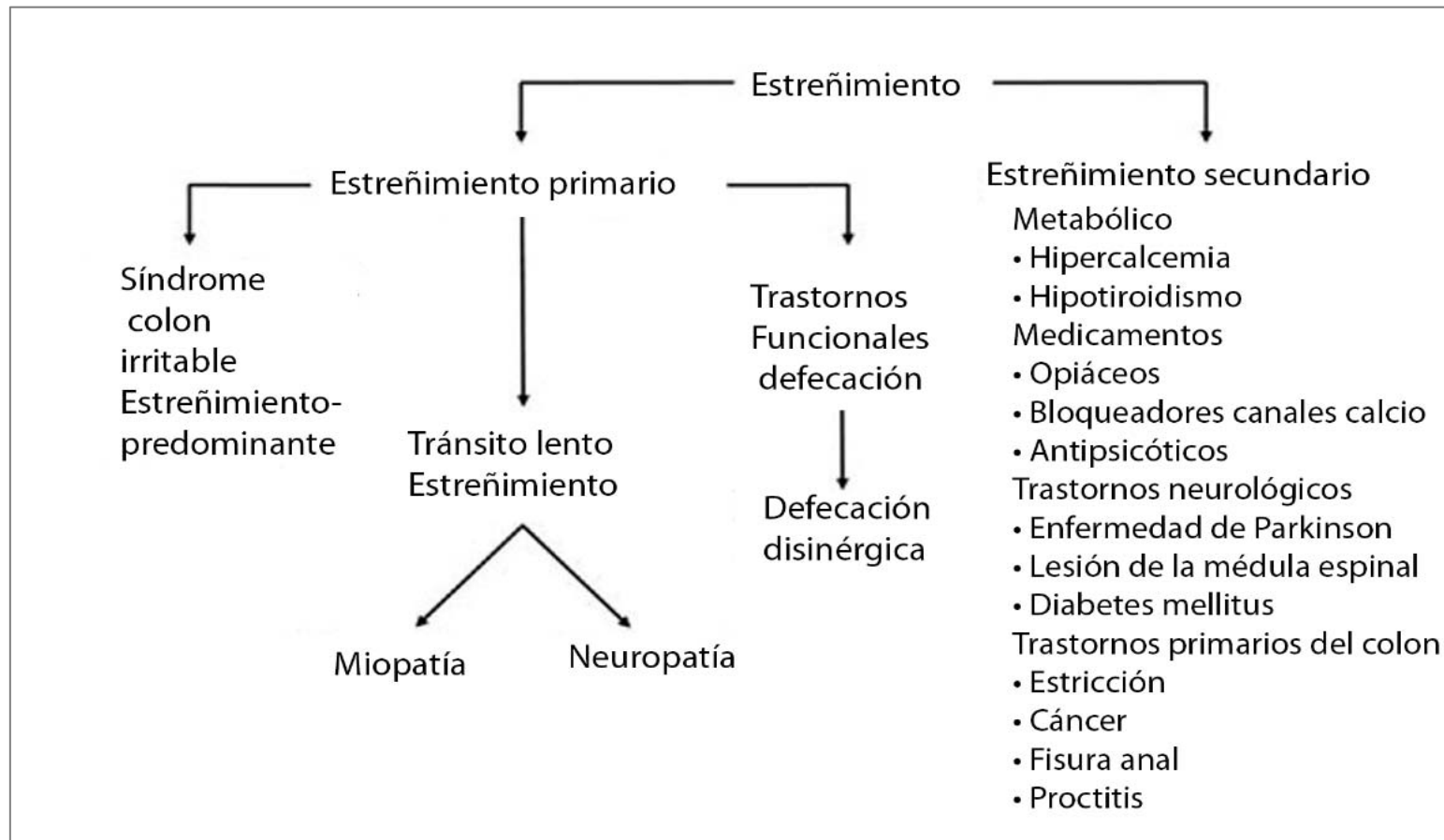
Las técnicas de manipulación visceral no se practican ampliamente, pero aprender a movilizar con seguridad el abdomen en posoperatorio no es complejo.

Si existe un posible mecanismo relacionado con el fenotipo de los macrófagos, parece más probable que el mecanismo principal sea el mantenimiento del movimiento relativo entre las superficies de curación.

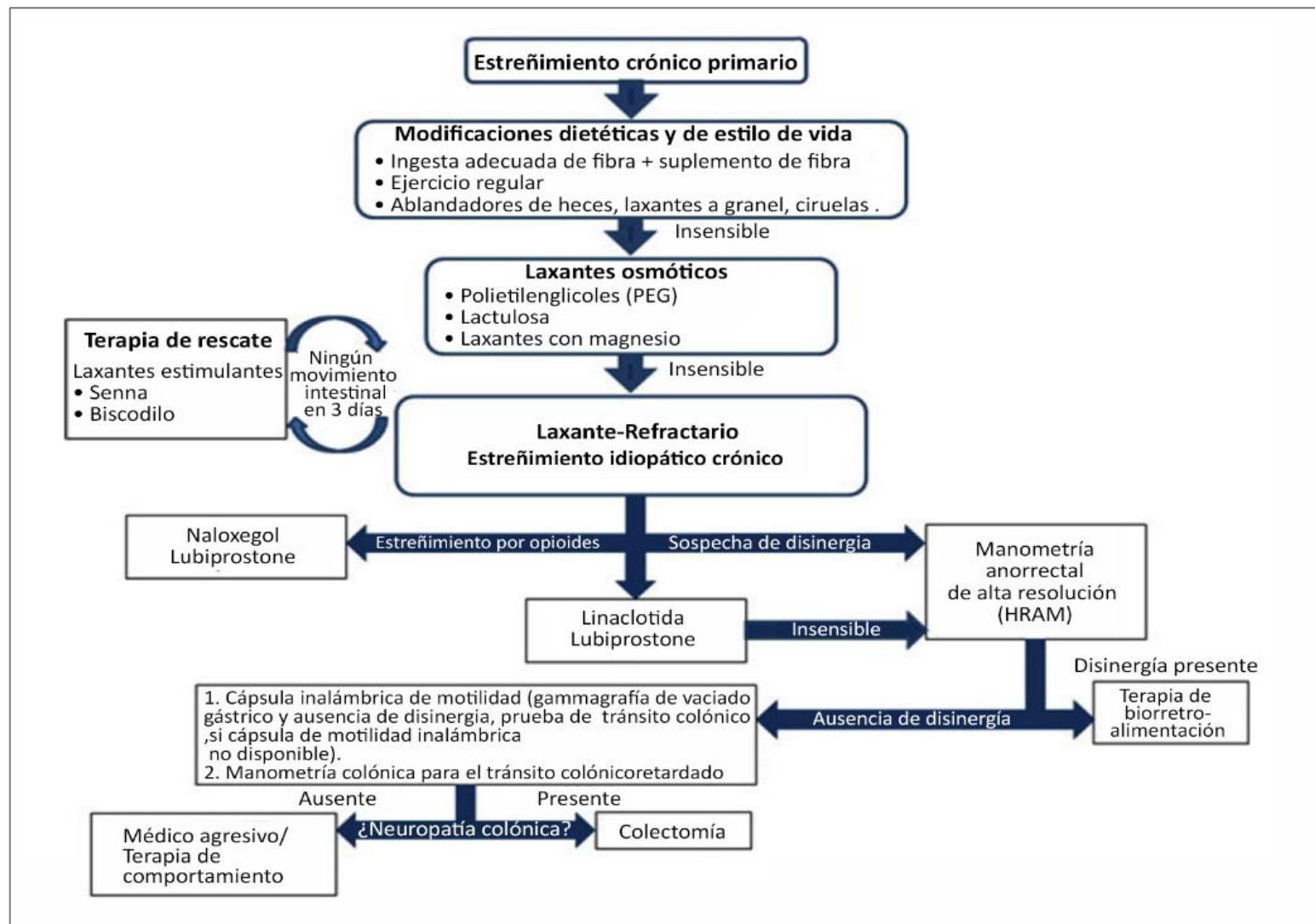


TRATAMIENTO OSTEOPATICO DEL ESTREÑIMIENTO

ESTREÑIMIENTO, FISIOPATOLOGÍA Y ENFOQUES TERAPÉUTICOS ACTUALES



Etiologías del estreñimiento primario y secundario según Sharma & Rao, 2017.

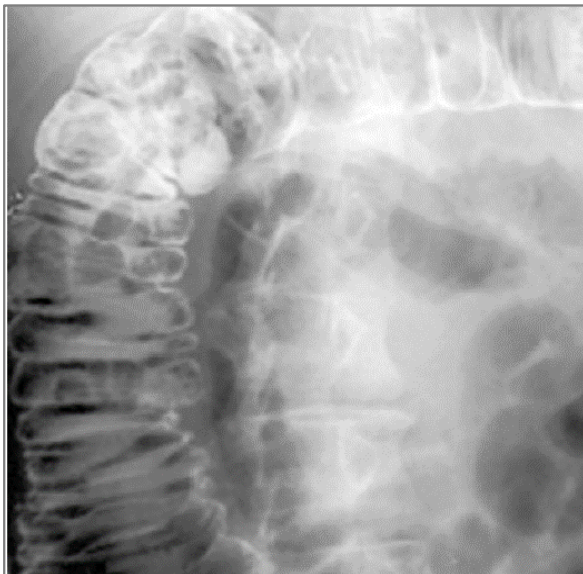


Abordaje terapéutico del estreñimiento crónico primario según
Sharma & Rao, 2017.

MASAJE ABDOMINAL PARA TRATAR EL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO



La revisión bibliográfica de Sinclair, (2011), sobre el **masaje abdominal** como intervención para el **estreñimiento crónico**, ha demostrado que el masaje abdominal puede estimular el peristaltismo, disminuir el tiempo de tránsito colónico, aumentar la frecuencia de las deposiciones en pacientes estreñidos, y disminuir las sensaciones de malestar y dolor que lo acompañan.



“Heces retenidas en el colon de un paciente con estreñimiento funcional” según Sinclair (2011).

Factores que interfieren con el movimiento oportuno del contenido abdominal a través del sistema digestivo según Sinclair (2011).



- * Factores relacionados con el estilo de vida, como una dieta baja en fibra, que ignora regularmente la necesidad de defecar y la deshidratación crónica (las personas mayores pueden beber menos para controlar la incontinencia). Otro factor, el bajo tono muscular debido a la inactividad, retarda el tiempo de tránsito gastrointestinal (Cordain, 1986; Oettle, 1991; Peters et al., 2001; Petticrew et al., 2001; Davies et al., 2009; De Oliveira y Burrini, 2009).*
- * Cambios relacionados con el envejecimiento, incluida la pérdida de neuronas entéricas y una mayor susceptibilidad a los efectos adversos de los medicamentos.*
- * Uso prolongado de laxantes estimulantes, que pueden resultar en una disminución de las contracciones intestinales y un aumento del estreñimiento (Petticrew et al., 2001).*
- * Disfunción de los músculos del suelo pélvico secundaria a parto o histerectomía, que da como resultado un perineo inmóvil y una disminución del descenso del suelo pélvico durante la defecación (Rao, 1998). La capa longitudinal de músculo del colon distal, que se completa en el sigmoide colon y recto, se continúa con el músculo perineal y la fascia.*



** Condiciones médicas como hipotiroidismo, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Crohn, diabetes, enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, accidente cerebrovascular, diverticulosis, parálisis cerebral y lesión de la médula espinal, que pueden causar contracciones intestinales lentas o espasmo colónico crónico, los cuales pueden ralentizar el movimiento de las heces (Talley et al., 2003).*

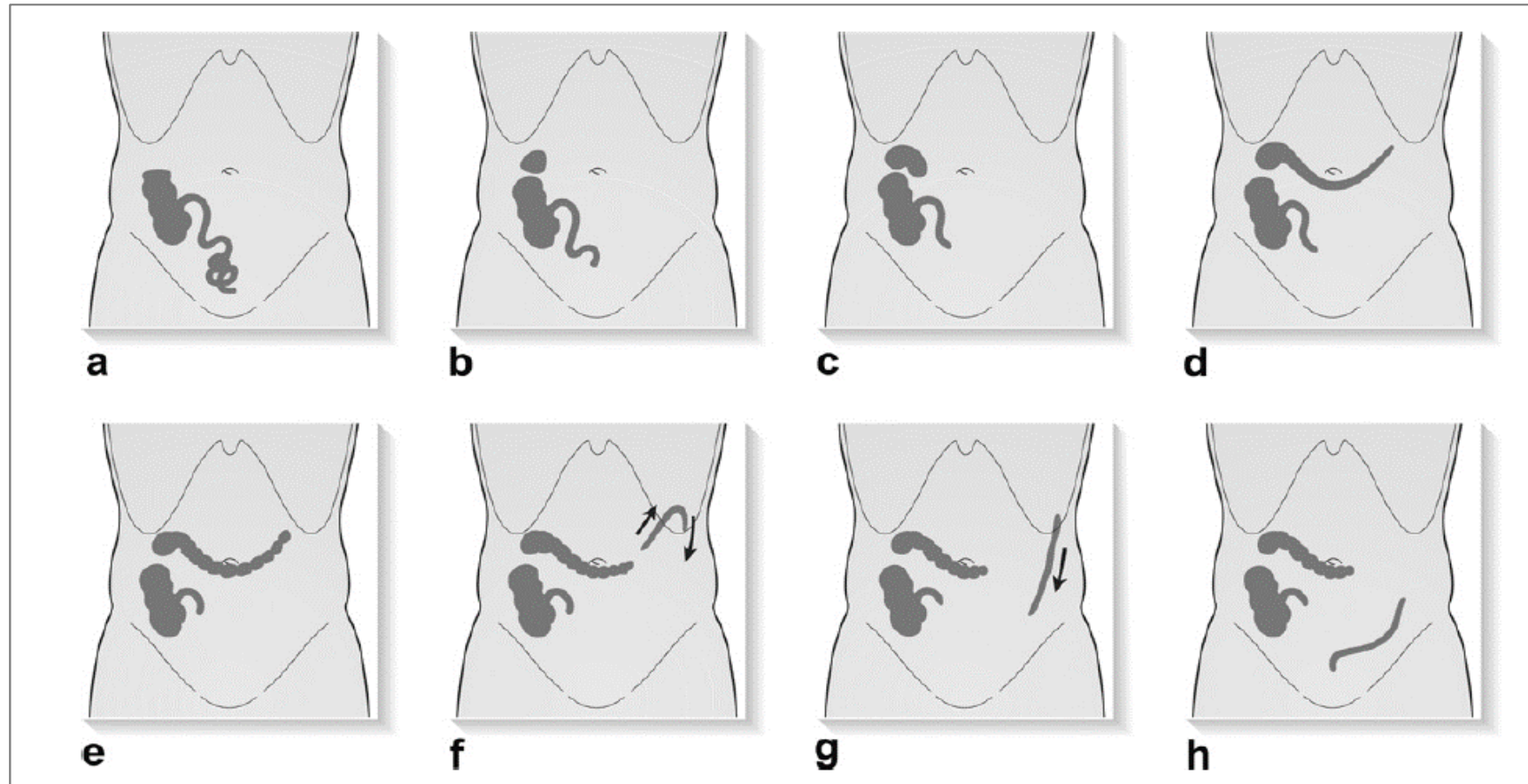
**Uso de medicamentos para el estreñimiento, incluidos opiáceos, diuréticos, antidepresivos, antiácidos, antihistamínicos, preparaciones de hierro y anticonvulsivos. Los opiáceos, por ejemplo, disminuyen las contracciones peristálticas, así como la necesidad de defecar. El uso de aspirina, acetaminofén y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos también se asocia con el estreñimiento crónico (Chang et al., 2007).*

**Obstrucción mecánica: los intestinos delgado o grueso pueden estar comprimidos por tumores, hernias, órganos internos prolapsados, espasmo colónico crónico, el peso de un feto durante el embarazo o una acumulación de heces duras y secas. Las adherencias intestinales que pueden estrechar la luz del intestino pueden resultar de infecciones abdominales previas, traumatismo abdominal cerrado, endometriosis, radioterapia de la pelvis y cirugía abdominal, especialmente la del intestino grueso, el apéndice o el útero (Barral, 2005; Dondelinger, 2004; Klingele, 2005; McKay y Hirano, 1998; Opoien et al., 2007).*



*** Estrés endometriosiscional. El tracto gastrointestinal contiene fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas y, bajo estrés emocional, predomina la función simpática, que contrae los esfínteres, contrae los vasos sanguíneos del sistema digestivo e inhibe tanto la motilidad como la secreción. La estimulación de la inervación parasimpática del colon aumenta su actividad motora, mientras que la estimulación simpática la disminuye. Condiciones como ansiedad, depresión y deterioro cognitivo pueden contribuir al estreñimiento ((Stam et al., 1997, Petticrew et al., 2001) Las víctimas de abuso físico y / o sexual durante la niñez tienen más probabilidades de sufrir estreñimiento crónico que los sujetos de control. que no sufrieron abuso. (Walling et al., 1994)*

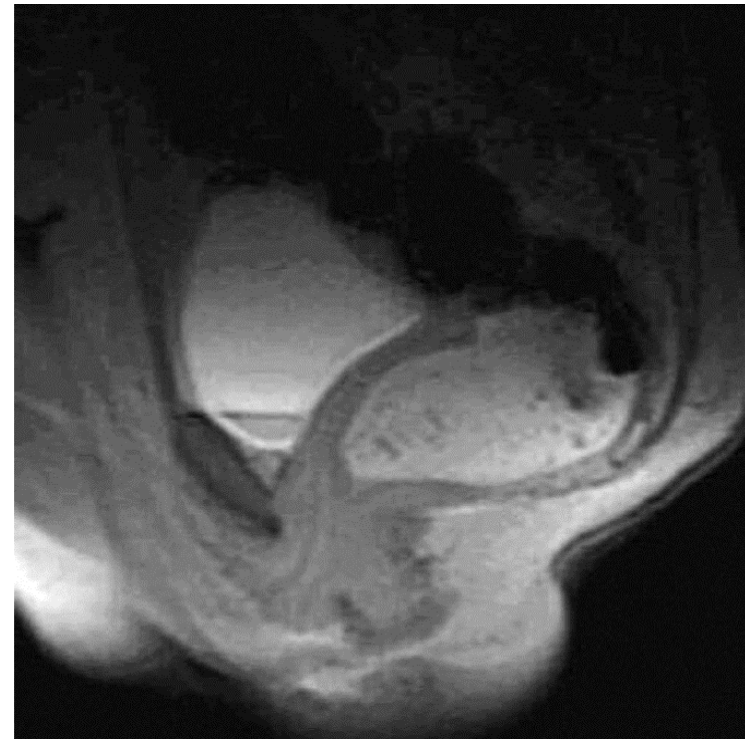
Se encuentran disponibles numerosos informes de casos de tratamiento exitoso del estreñimiento cuando la única intervención fue psiquiátrica (Clarke, 2007; Devroede et al., 1989; Drossman et al., 1990; Jarrell, 2003; Latimer, 1983; McMahon y Koltenburg, 2006; Mayer, 1993; Shorter, 1993).



Etapas de un movimiento masivo del colon según Sinclair (2011).



Obstrucción del intestino delgado secundaria a adherencia de cirugía abdominal” según Sinclair (2011).



Estreñimiento debido a prolapso de órganos pélvicos: rectocele anterior (hernia de la pared vaginal posterior) causado por parto vaginal” según Sinclair (2011).

MASAJE ABDOMINAL PARA ESTREÑIMIENTO: ANÁLISIS DE COSTES DE UTILIDAD



Según Lämås et al. (2010), el **masaje abdominal** puede ser rentable a largo plazo y es importante tenerlo en cuenta a la hora de controlar el **estreñimiento**.

El análisis de regresión lineal de Lämås et al. (2010), mostró que la calidad de vida relacionada con la salud aumentó estadísticamente significativamente después de 8 semanas de masaje abdominal.

EFFECTOS DEL MASAJE ABDOMINAL EN EL TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO: ECA



Según de Lämås et al. (2009), el **masaje abdominal** disminuyó la gravedad de los **síntomas gastrointestinales** utilizando la Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (GSRS), especialmente **estreñimiento y síndrome de dolor abdominal** y aumento de las deposiciones.

El masaje no provocó disminución de la ingesta de laxantes, resultado que indica que el masaje abdominal podría ser un complemento de los laxantes en lugar de un sustituto.

EFFECTOS DEL MASAJE ABDOMINAL EN EL TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO: ECA



Cuestionario gastrointestinal corto (GSFQ)					
Instrucciones: <i>Responda a cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro de alguna de las respuestas, indique la que le parezca más adecuada.</i>					
Estas preguntas se refieren a cómo le han afectado sus problemas de estómago en la <i>última semana</i> :					
Durante la <i>última semana</i> , ¿cuánto tiempo	<i>Todo el tiempo</i>	<i>La mayor parte del tiempo</i>	<i>A veces</i>	<i>Pocas veces</i>	<i>Nunca</i>
1. ha tenido dolor o molestias en el abdomen superior como: ardor (quemazón) de estómago, eructos-regurgitación o sensación de hinchazón?	☐	☐	☐	☐	☐
2. ha tenido dolor o molestias en la zona del esternón como: ardor, sensación de nudo o sensación de atasco?	☐	☐	☐	☐	☐
3. ha tenido que limitar una comida normal o la elección de la comida o la bebida debido a sus problemas digestivos?	☐	☐	☐	☐	☐
4. experimentó una sensación de ardor creciente que asciende por detrás del esternón (quemazón)?	☐	☐	☐	☐	☐
5. Durante la <i>última semana</i> , ¿se han visto afectadas sus actividades diarias normales por ardor de estómago o ardor detrás del esternón?	☐ No ☐ Sí →	En caso afirmativo, ¿cuántos días de la <i>última semana</i> se han visto afectados?			____ (días)
6. En la <i>última semana</i> , ¿se ha visto afectado su sueño por ardor de estómago o ardor detrás del esternón?	☐ No ☐ Sí →	En caso afirmativo, ¿cuántas noches de la <i>última semana</i> se han visto afectadas?			____ (noches)

MASAJE ABDOMINAL PARA DISFUNCIÓN NEUROGÉNICA DEL COLON (ESCLEROSIS MÚLTIPLE): ECA



El ensayo controlado aleatorio pragmático de McClurg et al. (2017), demostró que el **masaje abdominal** es una adición eficaz, rentable y viable al tratamiento de la **disfunción intestinal neurogénica** en personas con esclerosis múltiple.



Criterios de Roma II para el estreñimiento

Los criterios implican la experiencia de dos o más de las siguientes condiciones durante 12 semanas durante los últimos 12 meses.

- *Esfuerzo en > 1/4 defecaciones*
- *Heces duras o grumosas en > 1/4 defecaciones*
- *Sensación de evacuación incompleta en > 1/4 defecaciones*
- *Sensación de obstrucción / bloqueo anorrectal en > 1/4 defecaciones*
- *Maniobras manuales para facilitar > 1/4 defecaciones*
- *<3 defecaciones / semana.*



Variables de resultado, valores basales según Lämås et al. (2009)

Puntaje inicial	Intervención n =29		Control n=29		Valor P
	Media	DE	Media	DE	
Escala de calificación de síntomas gastrointestinales, puntuación media total ^a	38.1	11.61	35.1	11.9	.35
Escala de calificación de síntomas gastrointestinales síndromes ^a					
• Dolor	6.5	3.46	6.9	3.43	.65
• Indigestión	11	4.95	11	4.97	1.0
• Diarrea	5.1	3.29	5.3	1.87	.77
• Estreñimiento	12.4	4.95	8.8	4.56	.006
Evacuación intestinal / semana	5.14	3.36	5.03	2.50	.90
Consistencia, escala de Bristol	3.33		4		.38
Tiempo para defecar (minutos)	7.45	8.26	12.37	25.5	.26
Cantidad de heces	1.5		1.6		.16

La consistencia y la cantidad de heces se presentan en mediana, otros valores en media $\pm$ DE. ^a Una puntuación alta indica síntomas gastrointestinales graves.

MOVILIZACIÓN VISCERAL Y ESTREÑIMIENTO FUNCIONAL EN ACV: ECAC



En el estudio de Pasin Neto & Borges (2020), 30 pacientes con accidente cerebrovascular fueron asignados al azar a un grupo fisioterapia y **manipulación visceral**, y un grupo control de fisioterapia y placebo visceral.

Se encontraron mejoras significativas en los síntomas intestinales (frecuencia de las deposiciones, dolor/malestar abdominal, dificultad para eliminar las heces, sensación de hinchazón o distensión intestinal, dificultad para eliminar gases, sensación de defecación incompleta y dolor anal durante la defecación) y equilibrio estático.

Según Pasin Neto & Borges (2020), la movilización visceral puede ser parte de un programa de rehabilitación neurológica para mejorar los síntomas del estreñimiento y el equilibrio estático en los pacientes con accidente cerebrovascular.



	Grupo fisioterapia		Grupo fisioterapia y manipulación visceral	
	Pre- intervención	Post- intervención	Pre- intervención	Post- intervención
Dolor / malestar abdominal	53.3%	53.8%	66.6%	14.2%*
Heces blandas o acuosas	13.3%	15.3%	6.6%	7.1%
Heces extremadamente duras o incapaces de eliminar las heces	73.3%	69.2%	66.6%	28.5%*
Esfuerzo necesario para defecar	53.3%	53.8%	66.6%	35.7%*
Sensación de necesidad urgente de defecar	6.6%	7.6%	0%	0%
Hinchazón o distensión abdominal	26.6%	30.7%	20%	14.2%
Dificultad para expulsar gases o expulsión excesiva de gases	40%	38.4%	53.3%	21.4%*
Sensación de defecación incompleta	53.3%	53.8%	66.6%	28.5%*
Dolor anal al momento de defecar	33.3%	38.4%	46.6%	14.2%*

Prevalencia de síntomas intestinales en grupos de fisioterapia y fisioterapia y manipulación visceral antes y después de la intervención según Pasin Neto & Borges (2020). Postintervención: una semana después de la última sesión; * nivel de significación estadística asumido a $P < 0.05$ (prueba X²)



Según Pasin Neto & Borges (2020), considerando la incidencia de ictus y las complicaciones que genera el estreñimiento en este grupo de pacientes, la **movilización visceral es una opción terapéutica segura, no invasiva** y puede formar parte de un programa de rehabilitación neurológica para mejorar los **síntomas de estreñimiento** y equilibrio estático en supervivientes de ictus.

Además, los resultados funcionales, aunque pequeños, sugieren la posibilidad de que esta técnica pueda ayudar en los protocolos de entrenamiento funcional.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL MASAJE PARA EL ESTREÑIMIENTO POST-AVC: METAANÁLISIS



La revisión sistemática de Wang et al. (2020), sugieren fuertemente que el **masaje** puede reducir de manera efectiva la incidencia y la gravedad del **estreñimiento** después de un accidente cerebrovascular.

Sin embargo, es necesario realizar ensayos controlados aleatorios de gran tamaño, múltiples y de alta calidad para establecer una conclusión definitiva.

TERAPIA MANUAL Y SÍNTOMAS DEL ESTREÑIMIENTO FUNCIONAL



Según la revisión sistemática de Leon et al. (2020), existe evidencia de calidad moderada para el uso de la **terapia manual** como una intervención para el **estreñimiento**.

La revisión identificó varios temas que pueden guiar la investigación futura sobre este tema, incluido el tipo y la frecuencia de la intervención, la calidad de los informes, el mecanismo de efecto y la variabilidad de las medidas de resultado.

COMPARACIONES ENTRE DRENAJE LINFÁTICO MANUAL, MASAJE ABDOMINAL Y ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA EN ESTREÑIMIENTO FUNCIONAL: ECA



En el estudio de Drouin et al. (2020), el **drenaje linfático manual** redujo significativamente los **síntomas de estreñimiento funcional** y el drenaje linfático manual presentó mayores mejoras que el masaje abdominal o la estimulación eléctrica.

	Drenaje Linfático Manual (n=18)		Masaje Abdominal (n=18)		Estimulación Eléctrica (n=18)		F	P
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Frecuencia/semana	3.11 (1.28)	4.17 (1.25)	2.84 (1.10)	3.83 (1.42)	3.01 (0.94)	3.56 (1.29)	0.96	0.39
t		-4.78		-4.37		-1.84		
p		0.01 *		0.01 *		0.08		
Duración/tiempo**	10.11 (4.44)	7.39 (3.97)	10.72 (4.44)	8.89 (4.45)	11.11 (4.75)	9.11 (3.60)	0.96	0.39
t		3.84		2.50		3.77		
p		0.01 *		0.02 *		0.01 *		

Análisis de la prueba t de tiempo-duración y frecuencia de las evacuaciones intestinales y ANOVA (N = 54) según Drouin et al. (2020).



	Drenaje Linfático Manual (n=18)	Masaje A bdominal (n=18)	Estimulación Eléctrica (n=18)	F	p
Potencia total	1978.40 (710.74)	1611.51 (818.19)	1361.23 (670.15)	3.21	0.4 *
Baja Frecuencia (unidades normalizadas)	60.06 (6.67)	61.89 (4.87)	62.72 (4.81)	1.10	3.4
Alta Frecuencia (unidades normalizadas)	39.94 (6.67)	38.11 (4.87)	37.28 (4.81)	1.09	3.4
relación (BF/AF)	1.56 (0.42)	1.66 (0.34)	1.73 (0.36)	0.82	4.5

Coeficientes de correlación de Pearson entre equilibrio autonómico, frecuencia y tiempo de evacuación intestinal y factores psicológicos según Drouin et al. (2020). (N = 54).

MASAJE ABDOMINAL PARA ALIVIAR LOS SÍNTOMAS DE ESTREÑIMIENTO EN ENFERMEDAD DE PARKINSON: ECA



Según McClurg et al. (2016) el masaje abdominal, como complemento del tratamiento del estreñimiento, ofrece una aceptable y potencialmente beneficiosa intervención en pacientes con Parkinson.

EFICACIA DEL MASAJE PARA ESTREÑIMIENTO FUNCIONAL A CORTO Y LARGO PLAZO: METAANÁLISIS.



El estudio de Tang et al. (2020) proporciona evidencia actual de alta calidad de los efectos a corto y largo plazo del masaje para el estreñimiento funcional.

EL EFECTO DEL MASAJE ABDOMINAL SOBRE LA FUNCIÓN INTESTINAL EN PACIENTES CON LESIÓN DE LA MÉDULA



Según Wu et al. (2017), el **masaje abdominal** tiene efectos positivos sobre algunos aspectos clínicos de la **disfunción intestinal neurogénica** en pacientes con lesión medular.

	Fase 1		Fase 2		P
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%	
Evacuación intestinal difícil	6	25	1	4.2	0.063
Incontinencia fecal	10	41.7	4	16.7	0.031
Distensión abdominal	11	45.8	3	12.5	0.008
Dolor abdominal	6	25	1	4.2	0.063

La distribución de los diferentes tipos de síntomas del sistema gastrointestinal en los 24 pacientes con lesión de la médula espinal antes (fase I) y después (fase II) del masaje abdominal se agregó al programa intestinal estándar (Wu et al., 2017).

EL MASAJE VISCERAL REDUCE EL ÍLEO POSTOPERATORIO EN UN MODELO DE RATA.

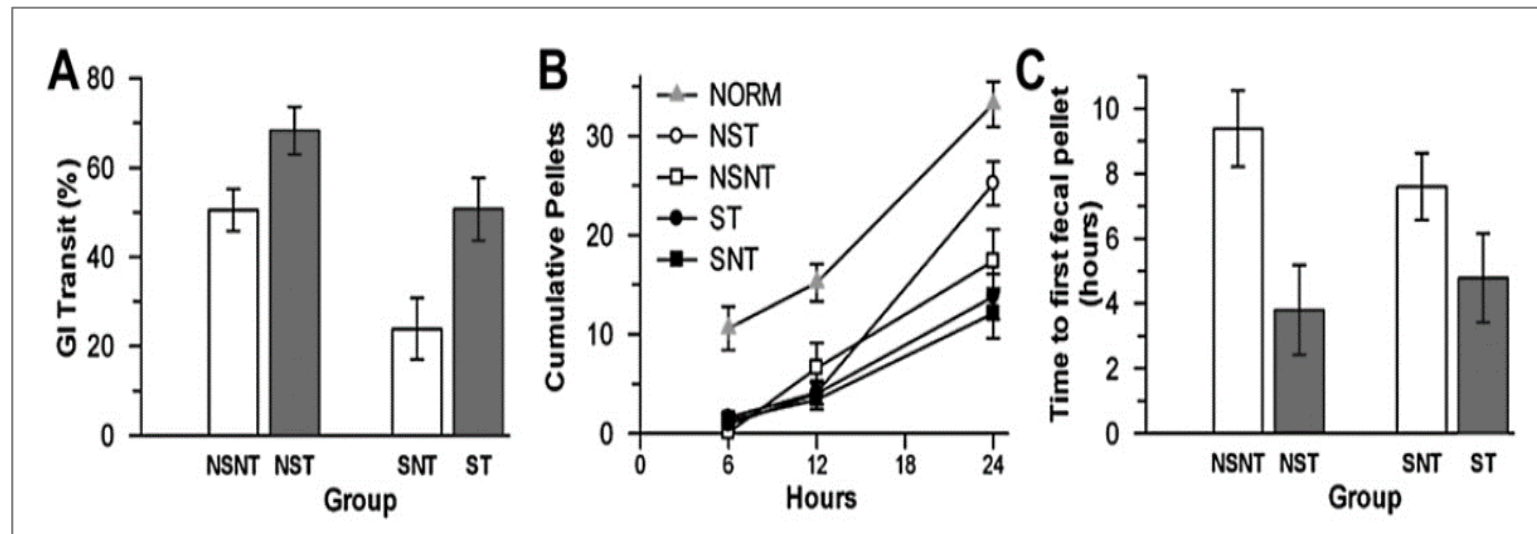


Wilder-Smith (2011) realizó un estudio para determinar si el **masaje visceral** afecta el **íleo posoperatorio** en un modelo de rata.

Según el estudio de Chapelle & Bove (2013), en este modelo de rata, el masaje visceral redujo el íleo posoperatorio experimental.

Los datos sugieren que el efecto se produjo a través de la atenuación de la inflamación.

Se podría diseñar y realizar un estudio similar en un entorno hospitalario para evaluar el papel potencial de masaje como parte de la atención integral del íleo posoperatorio.



Efecto del masaje visceral sobre el íleo postoperatorio según el estudio de Chapelle & Bove (2013).

A. El masaje visceral aumentó significativamente el tránsito gastrointestinal.

B. La descarga acumulada de bolitas fecales fue mayor en los grupos masajeados (Técnica Still y NSNT --- SCST sin cirugía). Se representa la descarga de sedimentos fecales de un grupo de 10 ratas normales (NORM) para demostrar la probable contribución de la morfina al íleo en todos los grupos experimentales.

C. El masaje visceral redujo significativamente el tiempo hasta la primera descarga de bolitas fecales. Todas las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas por ANOVA (ver texto para más detalles). Los datos se presentan como medias $\pm$.

NST--SCT sin cirugía, tratamiento; NSNT --- SCST sin cirugía, sin tratamiento; ST--TC, Cirugía tratamiento;

ESTREÑIMIENTO Y SU TRATAMIENTO CON TÉCNICAS MANUALES



Según San Segundo Riesco & Palomeque del Cerro (2016), el tratamiento manual de intestino delgado y grueso mejora la sintomatología gastrointestinal, el dolor abdominal y aumenta el número de deposiciones semanales

El tratamiento de **Osteopatía Visceral** mejora, en pacientes con diferentes patologías, la sintomatología gastrointestinal, la hinchazón abdominal y el *número de deposiciones semanales*, derivando todo esto en una **mejora de la calidad de vida** de los pacientes.

Variables y su control en los ECA según San Segundo Riesco & Palomeque del Cerro (2016).



ESTUDIO Y AÑO	VARIABLE	CONTROL VARIABLE
Lämas K, 200937	GSRS total, Síndrome de dolor abdominal, escala de indigestión, tiempo en realizar las deposiciones, escala de valoración del síndrome de estreñimiento.	Semanalmente
Lämas K, 201138	HRQOL, función gastrointestinal.	Final del ECA.
Hundscheid H, 200739	• Escala Likert • Escala Calidad de vida • FBDSI • Diario de control del estado general del paciente • Colonoscopia • Ecografía • Análisis clínicos	– Semanalmente el diario. – Mensualmente el resto de las variables.
Pizzolorusso G, 201144	Uso de laxantes hasta 1 deposición diaria	No se especifica.
TarsusluT, 200943	– Nº de deposiciones semanales – Gross motor functional classification – Escala de Asworth modificada WeeFIM – Escala de estreñimiento (CAS) EVA.	Dos controles: 3 meses y a los 6 meses.
McClurg D, 201140	– CSS – NBDS – MSIS – Qualiveen Questionary – Diario de variables relacionada con las deposiciones	Inicio y cada 4 semanas.



ESTUDIO Y AÑO	VARIABLE	CONTROL VARIABLE
Ayas S, 2006 ⁴¹	– Función Gastrointestinal – Tiempo de tránsito del colon aplicando Rx con marcadores radioopacos en cada región del colon – Frecuencia en las deposiciones Tiempo requerido para evacuar Incontinencia fecal – Dolor abdominal – Dificultad en las deposiciones con subgrupos similares a Roma II	– A las dos semanas de inicio: Radio- grafías del abdomen con marcador radioopaco para valorar el trayecto a lo largo del colon. – A las dos semanas de inicio del MA: Idénticas radiografías.
McSweeney TP, 2012 ⁴⁵	Algometría en la musculatura paravertebral de L1 y 1.er interóseo dorsal de la mano derecha	Pre y post tratamiento tras movilización del sigmoide según Barral.
Brügman R, 2010 ⁴²	– Cleveland Bristol – PaC – Sym – PaC – QOL – Laxantes	Cada 2 semanas

GSRS=Gastrointestinal Symptoms Rating Scale; HRQOL=Health-Related Quality Of Life; FBDSI=Mean Functional Bowel Disorder Severity Index; WeeFIM= Functional Independence Measure for Children; CSS=Constipation Scoring System; MSIS=Multiple Sclerosis Impact Scale; PaC-Sym=Patient Assessment of Quality of Life.



INTESTINO Y LUMBALGIA

EFFECTO DE LA OSTEOPATÍA VISCERAL ABDOMINAL EN UMBRALES DE DOLOR, MOVILIDAD LUMBOPÉLVICA Y POSTURA EN MUJERES CON ESTREÑIMIENTO CRÓNICO FUNCIONAL



Según el estudio de Martínez-Ochoa et al. (2018), la aplicación de una Intervención Manual Abdominal Osteopática es bien tolerada y mejora la sensibilidad al dolor en áreas relacionadas con la inervación intestinal, así como la flexión lumbar.



Técnica hemodinámica global del abdomen.

EFECTOS INMEDIATOS DE LA MANIPULACIÓN DEL COLON SIGMOIDE SOBRE LOS UMBRALES DE DOLOR POR PRESIÓN EN LA COLUMNA LUMBAR



Un estudio seleccionado al azar en simple ciego se condujo en 15 sujetos asintomáticos.

Los umbrales del dolor a la presión se han medido en la musculatura paravertebral a altura de L1 y en el 1º interóseo dorsal antes y después la **movilización visceral osteopática del colon sigmoides**.

Los resultados han demostrado una mejora estadísticamente significativa de los umbrales del dolor a la presión justo después de la intervención ($P < 0.001$). Este efecto no era sistémico, afectando sino la musculatura paravertebral de L1.

El estudio de McSweeney et al. (2012), proporciona una nueva evidencia experimental que la **terapia manual visceral** puede producir una hipoalgesia inmediata en las estructuras somáticas segmentarias ligadas al órgano movilizado en sujetos asintomáticos.



Liberación del colon sigmoide en el estudio de McSweeney et al. (2012).

MOVILIDAD LUMBOPÉLVICA EN PACIENTES ESTREÑIDOS TRAS LA MANIOBRA HEMODINÁMICA ABDOMINAL MODIFICADA.



El estudio San-Segundo-Riesco et al. (2015) era evaluar la **maniobra hemodinámica abdominal** modificada en pacientes estreñidos a través del Umbral de **dolor a la presión en los niveles dorsales T10, T11 y T12**, inclinometría para la flexión lumbar, el test de extensibilidad Sit and Reach y la valoración postural del paciente con el programa SAPO.

Según San-Segundo-Riesco et al. (2015), la aplicación de la maniobra hemodinámica abdominal modificada en pacientes con estreñimiento funcional genera **cambios inmediatos** aumentando la **tolerancia al dolor en las vértebras T11 y T12**, aumentando la flexión lumbar y mejorando la extensibilidad de los miembros inferiores.

REFERENCIAS

- Zagorodnyuk VP, Lynn P, Costa M, Brookes SJ. Mechanisms of mechanotransduction by specialized low-threshold mechanoreceptors in the guinea pig rectum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005 Sep;289(3):G397-406. doi: 10.1152/ajpgi.00557.2004. Epub 2005 Jun 2. PMID: 15933221.
- Zagorodnyuk VP, Spencer NJ. Localization of the sensory neurons and mechanoreceptors required for stretch-evoked colonic migrating motor complexes in mouse colon. *Front Physiol*. 2011 Dec 21; 2:98. doi: 10.3389/fphys.2011.00098. PMID: 22203805; PMCID: PMC3244083.
- Harrington AM, Caraballo SG, Maddern JE, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Colonic afferent input, and dorsal horn neuron activation differs between the thoracolumbar and lumbosacral spinal cord. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019 Sep 1;317(3):G285-G303. doi: 10.1152/ajpgi.00013.2019. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31188624.
- Nullens S, Deiteren A, Jiang W, Keating C, Ceuleers H, Francque S, Grundy D, De Man JG, De Winter BY. In Vitro Recording of Mesenteric Afferent Nerve Activity in Mouse Jejunal and Colonic Segments. *J Vis Exp*. 2016 Oct 25;(116):54576. doi: 10.3791/54576. PMID: 27805592; PMCID: PMC5092238.
- Ozturk C, Kanat A, Aydin MD, Yolas C, Kabalar ME, Gundogdu B, Duman A, Kanat IF, Gundogdu C. The impact of L5 dorsal root ganglion degeneration and Adamkiewicz artery vasospasm on descending colon dilatation following spinal subarachnoid hemorrhage: An experimental study; first report. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2015 Apr-Jun;6(2):69-75. doi: 10.4103/0974-8237.156056. PMID: 25972712; PMCID: PMC4426525.
- Hughes PA, Zola H, Penttilä IA, Blackshaw LA, Andrews JM, Krumbiegel D. Immune activation in irritable bowel syndrome: ¿can neuroimmune interactions explain symptoms? *Am J Gastroenterol*. 2013 Jul;108(7):1066-74. doi: 10.1038/ajg.2013.120. Epub 2013 May 7. PMID: 23649183.
- Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain*. 2011 Sep;152(9):1966-75. doi: 10.1016/j.pain.2011.03.029. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21524851.
- Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, Leroi AM, Déchelotte P, Ménard JF, Ducrotté P, Coëffier M. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol*. 2011 Dec;106(12):2165-73. doi: 10.1038/ajg.2011.257. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22008894.
- Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut*. 2004 Aug;53(8):1096-101. doi: 10.1136/gut.2003.021154. Erratum in: *Gut*. 2004 Sep;53(9):1390. PMID: 15247174; PMCID: PMC1774156.
- Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, Downie-Doyle S, Smith E, Drew P, Talley NJ, Holtmann G. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):913-20. doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.046. Epub 2007 Jan 26. PMID: 17383420.

- Hughes PA, Harrington AM, Castro J, Liebrechts T, Adam B, Grasby DJ, Isaacs NJ, Maldeniya L, Martin CM, Persson J, Andrews JM, Holtmann G, Blackshaw LA, Brierley SM. Sensory neuro-immune interactions differ between irritable bowel syndrome subtypes. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1456-65. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301856. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22767422.
- Hughes PA, Brierley SM, Martin CM, Liebrechts T, Persson J, Adam B, Holtmann G, Blackshaw LA. TRPV1-expressing sensory fibres and IBS: links with immune function. *Gut*. 2009 Mar;58(3):465-6. doi: 10.1136/gut.2008.161760. PMID: 19211857.
- Barbara G, Cremon C, Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Jul;30(4):352-8. doi: 10.1097/MOG.000000000000070. PMID: 24811054.
- Buckley MM, O'Halloran KD, Rae MG, Dinan TG, O'Malley D. Modulation of enteric neurons by interleukin-6 and corticotropin-releasing factor contributes to visceral hypersensitivity and altered colonic motility in a rat model of irritable bowel syndrome. *J Physiol*. 2014 Dec 1;592(23):5235-50. doi: 10.1113/jphysiol.2014.279968. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25260633; PMCID: PMC4262336.
- Pusceddu MM, Gareau MG. Visceral pain: gut microbiota, a new hope? *J Biomed Sci*. 2018 Oct 11;25(1):73. doi: 10.1186/s12929-018-0476-7. PMID: 30309367; PMCID: PMC6182804.
- Faresjö Å, Walter S, Norlin AK, Faresjö T, Jones MP. Gastrointestinal symptoms - an illness burden that affects daily work in patients with IBS . *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Jul 1;17(1):113. doi: 10.1186/s12955-019-1174-1. PMID: 31262316; PMCID: PMC6604450.
- Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):26-37. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.039. PMID: 17241857.
- Booth CE, Shaw J, Hicks GA, Kirkup AJ, Winchester W, Grundy D. Influence of the pattern of jejunal distension on mesenteric afferent sensitivity in the anaesthetized rat. *Neurogastroenterol Motil*. 2008 Feb;20(2):149-58. doi: 10.1111/j.1365-2982.2007.01003.x. Epub 2007 Sep 10. PMID: 17931340.
- Bessou P, Perl ER. A movement receptor of the small intestine. *J Physiol*. 1966;182(2):404-426. doi:10.1113/jphysiol.1966.sp007829
- Yang J, Zhao J, Jiang W, Nakaguchi T, Kunwald P, Grundy D, Gregersen H. Neurogenic adaptation contributes to the afferent response to mechanical stimulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 May 1;302(9):G1025-34. doi: 10.1152/ajpgi.00513.2010. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22345553.
- Brierley SM, Hibberd TJ, Spencer NJ. Spinal Afferent Innervation of the Colon and Rectum. *Front Cell Neurosci*. 2018 Dec 4; 12:467. doi: 10.3389/fncel.2018.00467. PMID: 30564102; PMCID: PMC6288476.
- Brookes SJ, Spencer NJ, Costa M, Zagorodnyuk VP. Extrinsic primary afferent signaling in the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;10(5):286-96. doi: 10.1038/nrgastro.2013.29. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23438947.

- Düttsch M, Eichhorn U, Wörl J, Wank M, Berthoud HR, Neuhuber WL. Vagal and spinal afferent innervation of the rat esophagus: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study with special emphasis on calcium-binding proteins. *J Comp Neurol*. 1998 Aug 24;398(2):289-307. PMID: 9700572.
- Sang Q, Young HM. The origin and development of the vagal and spinal innervation of the external muscle of the mouse esophagus. *Brain Res*. 1998 Nov 2;809(2):253-68. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00893-2. PMID: 9853118.
- Brierley SM, Jones RC 3rd, Gebhart GF, Blackshaw LA. Splanchnic and pelvic mechanosensory afferents signal different qualities of colonic stimuli in mice. *Gastroenterology*. 2004 Jul;127(1):166-78. doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.008. PMID: 15236183.
- Bessou P, Perl ER. Amovement receptor of the small intestine. *J Physiol*. 1966 Jan;182(2):404-26. doi: 10.1113/jphysiol.1966.sp007829. PMID: 5942035; PMCID: PMC1357477.
- Feng B, La JH, Schwartz ES, Tanaka T, McMurray TP, Gebhart GF. Long-term sensitization of mechanosensitive and -insensitive afferents in mice with persistent colorectal hypersensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Apr;302(7):G676-83. doi: 10.1152/ajpgi.00490.2011. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22268098; PMCID: PMC3330779.
- Feng B, Brumovsky PR, Gebhart GF. Differential roles of stretch-sensitive pelvic nerve afferents innervating mouse distal colon and rectum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Mar;298(3):G402-9. doi: 10.1152/ajpgi.00487.2009. Epub 2010 Jan 14. PMID: 20075141; PMCID: PMC2838514.
- Blumberg H, Haupt P, Jänig W, Kohler W. Encoding of visceral noxious stimuli in the discharge patterns of visceral afferent fibres from the colon. *Pflugers Arch*. 1983 Jun;398(1):33-40. doi: 10.1007/BF00584710. PMID: 6889103.
- Cottrell DF. Mechanoreceptors of the rabbit duodenum. *Q J Exp Physiol*. 1984 Oct;69(4):677-84. doi: 10.1113/expphysiol.1984.sp002859. PMID: 6514992.
- Morrison JF. Splanchnic slowly adapting mechanoreceptors with punctate receptive fields in the mesentery and gastrointestinal tract of the cat. *J Physiol*. 1973 Sep;233(2):349-61. doi: 10.1113/jphysiol. 1973.sp010311. PMID: 4747231; PMCID: PMC1350570.
- Floyd K, Morrison JF. Splanchnic mechanoreceptors in the dog. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*. 1974 Oct;59(4):361-6. doi: 10.1113/expphysiol.1974.sp002279. PMID: 4498356.
- Haupt P, Jänig W, Kohler W. Response pattern of visceral afferent fibres, supplying the colon, upon chemical and mechanical stimuli. *Pflugers Arch*. 1983 Jun;398(1):41-7. doi: 10.1007/BF00584711. PMID: 6889104.
- Longhurst JC, Dittman LE. Hypoxia, bradykinin, and prostaglandins stimulate ischemically sensitive visceral afferents. *Am J Physiol*. 1987 Sep;253(3 Pt 2):H556-67. doi: 10.1152/ajpheart.1987.253.3.H556. PMID: 3631293.
- Brunsden AM, Jacob S, Bardhan KD, Grundy D. Mesenteric afferent nerves are sensitive to vascular perfusion in a novel preparation of rat ileum in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002 Sep;283(3):G656-65. doi: 10.1152/ajpgi.00343.2001. PMID: 12181180.

- Brunsden AM, Brookes SJ, Bardhan KD, Grundy D. Mechanisms underlying mechanosensitivity of mesenteric afferent fibers to vascular flow. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Aug;293(2):G422-8. doi: 10.1152/ajpgi.00083.2007. Epub 2007 Jun 21. PMID: 17585013.
- Leek BF. Abdominal and pelvic visceral receptors. *Br Med Bull*. 1977 May;33(2):163-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071417. PMID: 324560.
- Malin SA, Christianson JA, Bielefeldt K, Davis BM. TPRV1 expression defines functionally distinct pelvic colon afferents. *J Neurosci*. 2009 Jan 21;29(3):743-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3791-08.2009. PMID: 19158300; PMCID: PMC2790201.
- Song X, Chen BN, Zagorodnyuk VP, Lynn PA, Blackshaw LA, Grundy D, Brunsden AM, Costa M, Brookes SJ. Identification of medium/high-threshold extrinsic mechanosensitive afferent nerves to the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):274-84, 284.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.061. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19268671; PMCID: PMC2704260.
- Takaki M, Nakayama S. Effects of capsaicin on myenteric neurons of the guinea pig ileum. *Neurosci Lett*. 1989 Oct 23;105(1-2):125-30. doi: 10.1016/0304-3940(89)90023-2. PMID: 2485875.
- Takaki M, Nakayama S. Electrical behavior of myenteric neurons induced by mesenteric nerve stimulation in the guinea pig ileum. *Acta Med Okayama*. 1990 Oct;44(5):257-61. doi: 10.18926/AMO/30450. PMID: 1701955.
- Bartho L, Holzer P, Lembeck F, Szolcsányi J. Evidence that the contractile response of the guinea-pig ileum to capsaicin is due to release of substance P. *J Physiol*. 1982 Nov;332:157-67. doi: 10.1113/jphysiol.1982.sp014407. PMID: 6185670; PMCID: PMC1197392.
- Holzer P. *Physiology of the Gastrointestinal Tract Vol. 1* (ed. Johnson, L. R.) Elsevier: Amsterdam. 2012:817–845
- Bayliss WM. On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibres of the hind-limb, and on the nature of these fibres. *J Physiol*. 1901 Feb 28;26(3-4):173-209. doi: 10.1113/jphysiol.1901.sp000831. PMID: 16992575; PMCID: PMC1540518.
- Gibbins IL, Furness JB, Costa M, MacIntyre I, Hillyard CJ, Girgis S. Co-localization of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity with substance P in cutaneous, vascular, and visceral sensory neurons of guinea pigs. *Neurosci Lett*. 1985 Jun 12;57(2):125-30. doi: 10.1016/0304-3940(85)90050-3. PMID: 2412189.
- Meehan AG, Hottenstein OD, Kreulen DL. Capsaicin-sensitive nerves mediate inhibitory junction potentials and dilatation in guinea-pig mesenteric artery. *J Physiol*. 1991 Nov;443:161-74. doi: 10.1113/jphysiol.1991.sp018828. PMID: 1668336; PMCID: PMC1179836.
- Uddman R, Edvinsson L, Ekblad E, Håkanson R, Sundler F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): perivascular distribution and vasodilatory effects. *Regul Pept*. 1986 Aug;15(1):1-23. doi: 10.1016/0167-0115(86)90071-6. PMID: 3532219.
- Kawasaki H, Takasaki K, Saito A, Goto K. Calcitonin gene-related peptide acts as a novel vasodilator neurotransmitter in mesenteric resistance vessels of the rat. *Nature*. 1988 Sep 8;335(6186):164-7. doi: 10.1038/335164a0. PMID: 2901042.
- Vanner S, Surprenant A. Neural reflexes controlling intestinal microcirculation. *Am J Physiol*. 1996 Aug;271(2 Pt 1):G223-30. doi: 10.1152/ajpgi.1996.271.2.G223. PMID: 8770037.

- Holzer P. Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. *Gen Pharmacol*. 1998 Jan;30(1):5-11. doi: 10.1016/s0306-3623(97)00078-5. PMID: 9457475.
- Figini M, Emanuelli C, Grady EF, Kirkwood K, Payan DG, Ansel J, Gerard C, Geppetti P, Bunnett N. Substance P, and bradykinin stimulate plasma extravasation in the mouse gastrointestinal tract and pancreas. *Am J Physiol*. 1997 Apr;272(4 Pt 1):G785-93. doi: 10.1152/ajpgi.1997.272.4.G785. PMID: 9142909.
- Sann H, Dux M, Schemann M, Jancsó G. Neurogenic inflammation in the gastrointestinal tract of the rat. *Neurosci Lett*. 1996 Nov 29;219(3):147-50. doi: 10.1016/s0304-3940(96)13181-5. PMID: 8971801.
- Meehan AG, Kreulen DL. A capsaicin-sensitive inhibitory reflex from the colon to mesenteric arteries in the guineapig. *J Physiol*. 1992 Mar;448:153-9. doi: 10.1113/jphysiol.1992.sp019034. PMID: 1593467; PMCID: PMC1176192.
- Petersen KA, Birk S, Lassen LH, Kruuse C, Jonassen O, Lesko L, Olesen J. The CGRP-antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia*. 2005 Feb;25(2):139-47. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00830.x. PMID: 15658951.
- Blackshaw LA, Gebhart GF. The pharmacology of gastrointestinal nociceptive pathways. *Curr Opin Pharmacol*. 2002 Dec;2(6):642-9. doi: 10.1016/s1471-4892(02)00211-4. PMID: 12482725.
- Andratsch M, Mair N, Constantin CE, Scherbakov N, Benetti C, Quarta S, Vogl C, Sailer CA, Uceyler N, Brockhaus J, Martini R, Sommer C, Zeilhofer HU, Müller W, Kuner R, Davis JB, Rose-John S, Kress M. A key role for gp130 expressed on peripheral sensory nerves in pathological pain. *J Neurosci*. 2009 Oct 28;29(43):13473-83. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1822-09.2009. PMID: 19864560; PMCID: PMC6664994.
- Binshtok AM, Wang H, Zimmermann K, Amaya F, Vardeh D, Shi L, Brenner GJ, Ji RR, Bean BP, Woolf CJ, Samad TA. Nociceptors are interleukin-1beta sensors. *J Neurosci*. 2008 Dec 24 ;28(52) :14062-73. Doi : 10.1523/JNEUROSCI.3795-08.2008.
- Li Y, Ji A, Weihe E, Schäfer MK. Cell-specific expression, and lipopolysaccharide-induced regulation of tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) and TNF receptors in rat dorsal root ganglion. *J Neurosci*. 2004 Oct 27;24(43):9623-31. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2392-04.2004. PMID: 15509749; PMCID: PMC6730137.
- Andratsch M, Mair N, Constantin CE, Scherbakov N, Benetti C, Quarta S, Vogl C, Sailer CA, Uceyler N, Brockhaus J, Martini R, Sommer C, Zeilhofer HU, Müller W, Kuner R, Davis JB, Rose-John S, Kress M. A key role for gp130 expressed on peripheral sensory nerves in pathological pain. *J Neurosci*. 2009 Oct 28;29(43):13473-83. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1822-09.2009. PMID: 19864560; PMCID: PMC6664994.
- Hughes PA, Brierley SM, Martin CM, Brookes SJ, Linden DR, Blackshaw LA. Post-inflammatory colonic afferent sensitization: different subtypes, different pathways, and different time courses. *Gut*. 2009 Oct;58(10):1333-41. doi: 10.1136/gut.2008.170811. Epub 2009 Mar 25. Erratum in: *Gut*. 2011 Jan;60(1):140. PMID: 19324867.
- Sengupta JN, Snider A, Su X, Gebhart GF. Effects of kappa opioids in the inflamed rat colon. *Pain*. 1999 Feb;79(2-3):175-85. doi: 10.1016/s0304-3959(98)00175-4. PMID: 10068163.

- Gschossmann JM, Liebrechts T, Adam B, Buenger L, Ruwe M, Gerken G, Holtmann G. Long-term effects of transient chemically induced colitis on the visceromotor response to mechanical colorectal distension. *Dig Dis Sci*. 2004 Jan;49(1):96-101. doi: 10.1023/b: ddas.0000011609.68882. 3a. PMID: 14992442.
- Brierley SM, Carter R, Jones W 3rd, Xu L, Robinson DR, Hicks GA, Gebhart GF, Blackshaw LA. Differential chemosensory function and receptor expression of splanchnic and pelvic colonic afferents in mice. *J Physiol*. 2005 Aug 15;567(Pt 1):267-81. doi: 10.1113/jphysiol.2005.089714. Epub 2005 Jun 9. PMID: 15946967; PMCID: PMC1474170.
- Robinson DR, McNaughton PA, Evans ML, Hicks GA. Characterization of the primary spinal afferent innervation of the mouse colon using retrograde labelling. *Neurogastroenterol Motil*. 2004 Feb;16(1):113-24. doi: 10.1046/j.1365-2982.2003.00456.x. PMID: 14764211.
- Ward SM, Bayguinov J, Won KJ, Grundy D, Berthoud HR. Distribution of the vanilloid receptor (VR1) in the gastrointestinal tract. *J Comp Neurol*. 2003 Oct 6;465(1):121-35. doi: 10.1002/cne.10801. PMID: 12926020.
- Woo YC, Park SS, Subieta AR, Brennan TJ. Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain. *Anesthesiology*. 2004 Aug;101(2):468-75. doi: 10.1097/00000542-200408000-00029. PMID: 15277931.
- Cho H, Yang YD, Lee J, Lee B, Kim T, Jang Y, Back SK, Na HS, Harfe BD, Wang F, Raouf R, Wood JN, Oh U. The calcium-activated chloride channel anoctamin 1 act as a heat sensor in nociceptive neurons. *Nat Neurosci*. 2012 May 27;15(7):1015-21. doi: 10.1038/nn.3111. PMID: 22634729.
- Yiangou Y, Facer P, Dyer NH, Chan CL, Knowles C, Williams NS, Anand P. Vanilloid receptor 1 immunoreactivity in inflamed human bowel. *Lancet*. 2001 Apr 28;357(9265):1338-9. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04503-7. PMID: 11343743.
- Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut*. 2008 Jul;57(7):923-9. doi: 10.1136/gut.2007.138982. Epub 2008 Feb 5. PMID: 18252749; PMCID: PMC2564830.
- De Schepper HU, De Winter BY, Van Nassauw L, Timmermans JP, Herman AG, Pelckmans PA, De Man JG. TRPV1 receptors on unmyelinated C-fibres mediate colitis-induced sensitization of pelvic afferent nerve fibres in rats. *J Physiol*. 2008 Nov 1;586(21):5247-58. doi: 10.1113/jphysiol.2008.159731. Epub 2008 Aug 28. PMID: 18755744; PMCID: PMC2652143.
- Brierley SM, Page AJ, Hughes PA, Adam B, Liebrechts T, Cooper NJ, Holtmann G, Liedtke W, Blackshaw LA. Selective role for TRPV4 ion channels in visceral sensory pathways. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):2059-69. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.074. Epub 2008 Jan 31. PMID: 18343379; PMCID:
- Cenac N, Altier C, Chapman K, Liedtke W, Zamponi G, Vergnolle N. Transient receptor potential vanilloid-4 has a major role in visceral hypersensitivity symptoms. *Gastroenterology*. 2008 Sep;135(3):937-46, 946.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.024. Epub 2008 May 10. PMID: 18565335.
- Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, Tognetto M, Amadesi S, Ennes HS, Trevisani M, Hollenberg MD, Wallace JL, Caughey GH, Mitchell SE, Williams LM, Geppetti P, Mayer EA, Bunnett NW. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med*. 2000 Feb;6(2):151-8. doi: 10.1038/72247. PMID: 10655102.

- Sipe WE, Brierley SM, Martin CM, Phillis BD, Cruz FB, Grady EF, Liedtke W, Cohen DM, Vanner S, Blackshaw LA, Bunnett NW. Transient receptor potential vanilloid 4 mediates protease activated receptor 2-induced sensitization of colonic afferent nerves and visceral hyperalgesia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 May;294(5):G1288-98. doi: 10.1152/ajpgi.00002.2008. Epub 2008 Mar 6. PMID: 18325985.
- Brierley SM, Hughes PA, Page AJ, Kwan KY, Martin CM, O'Donnell TA, Cooper NJ, Harrington AM, Adam B, Liebrechts T, Holtmann G, Corey DP, Rychkov GY, Blackshaw LA. The ion channel TRPA1 is required for normal mechanosensation and is modulated by algescic stimuli. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):2084-2095.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.048. Epub 2009 Jul 24. PMID: 19632231; PMCID: PMC2789877.
- Nilius B, Prenen J, Owsianik G. Irritating channels: the case of TRPA1. *J Physiol*. 2011 Apr 1;589(Pt 7):1543-9. doi: 10.1113/jphysiol.2010.200717. Epub 2010 Nov 15. PMID: 21078588; PMCID: PMC3099014.
- Miyamoto R, Otsuguro K, Ito S. Time- and concentration-dependent activation of TRPA1 by hydrogen sulfide in rat DRG neurons. *Neurosci Lett*. 2011 Jul 20;499(2):137-42. doi: 10.1016/j.neulet.2011.05.057. Epub 2011 May 30. PMID: 21658433.
- Furness JB. Novel gut afferents: Intrinsic afferent neurons and intestinofugal neurons. *Auton Neurosci*. 2006 Apr 30;125(1-2):81-5. doi: 10.1016/j.autneu.2006.01.007. Epub 2006 Feb 14. PMID: 16476573.
- Blackshaw LA, Brookes SJ, Grundy D, Schemann M. Sensory transmission in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil*. 2007 Jan;19(1 Suppl):1-19. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00871. x. PMID: 17280582.
- Doerffler-Melly J, Neuhuber WL. Rectospinal neurons: evidence for a direct projection from the enteric to the central nervous system in the rat. *Neurosci Lett*. 1988 Oct 5;92(2):121-5. doi: 10.1016/0304-3940(88)90046-8. PMID: 2460806.
- Suckow SK, Caudle RM. Identification and immunohistochemical characterization of colospinal afferent neurons in the rat. *Neuroscience*. 2008 May 15;153(3):803-13. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.02.046. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18424003.
- Hibberd TJ, Zagorodnyuk VP, Spencer NJ, Brookes SJ. Viscerofugal neurons recorded from guinea-pig colonic nerves after organ culture. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Nov;24(11):1041-e548. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01979. x. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22809172.
- Ness TJ, Gebhart GF. Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain*. 1990 May;41(2):167-234. doi: 10.1016/0304-3959(90)90021-5. PMID: 2195438.
- Kyloh M, Nicholas S, Zagorodnyuk VP, Brookes SJ, Spencer NJ. Identification of the visceral pain pathway activated by noxious colorectal distension in mice. *Front Neurosci*. 2011 Feb 22; 5:16. doi: 10.3389/fnins.2011.00016. PMID: 21390285; PMCID: 21390285.
- Traub RJ. Evidence for thoracolumbar spinal cord processing of inflammatory, but not acute colonic pain. *Neuroreport*. 2000 Jul 14;11(10):2113-6. doi: 10.1097/00001756-200007140-00011. PMID: 10923654.
- Ray BS, Neill CL. Abdominal Visceral Sensation in Man. *Ann Surg*. 1947 Nov;126(5):709-23. PMID: 17859026; PMCID: PMC1803499.

- Lembo T, Munakata J, Mertz H, Niazi N, Kodner A, Nikas V, Mayer EA. Evidence for the hypersensitivity of lumbar splanchnic afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1994 Dec;107(6):1686-96. doi: 10.1016/0016-5085(94)90809-5. Erratum in: *Gastroenterology* 1997 Sep;113(3):1054. PMID: 7958680.
- Rao SS. Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology*. 2004 Jan;126(1 Suppl 1):S14-22. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.013. PMID: 14978634.
- Kwan CL, Mikula K, Diamant NE, Davis KD. The relationship between rectal pain, unpleasantness, and urge to defecate in normal subjects. *Pain*. 2002 May;97(1-2):53-63. doi: 10.1016/s0304-3959(01)00490-0. PMID: 12031779.
- Powley TL, Phillips RJ. Gastric satiation is volumetric, intestinal satiation is nutritive. *Physiol Behav*. 2004 Aug;82(1):69-74. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.04.037. PMID: 15234593.
- Feinle C, Grundy D, Read NW. Effects of duodenal nutrients on sensory and motor responses of the human stomach to distension. *Am J Physiol*. 1997 Sep;273(3 Pt 1):G721-6. doi: 10.1152/ajpgi.1997.273.3.G721. PMID: 9316477.
- Andrews PL, Horn CC. Signals for nausea and emesis: Implications for models of upper gastrointestinal diseases. *Auton Neurosci*. 2006 Apr 30;125(1-2):100-15. doi: 10.1016/j.autneu.2006.01.008. Epub 2006 Mar 23. PMID: 16556512; PMCID: PMC2658708.
- Sanger GJ, Andrews PL. Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge. *Auton Neurosci*. 2006 Oct 30;129(1-2):3-16. doi: 10.1016/j.autneu.2006.07.009. Epub 2006 Aug 24. PMID: 16934536.
- Zhu JX, Zhu XY, Owyang C, Li Y. Intestinal serotonin acts as a paracrine substance to mediate vagal signal transmission evoked by luminal factors in the rat. *J Physiol*. 2001 Feb 1;530(Pt 3):431-42. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0431k.x. PMID: 11158274; PMCID: PMC2278417.
- Carmagnola S, Cantù P, Penagini R. Mechanoreceptors of the proximal stomach and perception of gastric distension. *Am J Gastroenterol*. 2005 Aug;100(8):1704-10. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41350.x. PMID: 16086705.
- Zagorodnyuk VP, Chen BN, Brookes SJ. Intraganglionic laminar endings are mechano-transduction sites of vagal tension receptors in the guinea-pig stomach. *J Physiol*. 2001 Jul 1;534(Pt 1):255-68. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.00255.x. PMID: 11433006; PMCID: PMC2278677.
- Elsenbruch S, Rosenberger C, Bingel U, Forsting M, Schedlowski M, Gizewski ER. Patients with irritable bowel syndrome have altered emotional modulation of neural responses to visceral stimuli. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1310-9. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.054. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20600024.
- Elsenbruch S. Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural, and neuro-immune mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2011 Mar;25(3):386-94. doi: 10.1016/j.bbi.2010.11.010. Epub 2010 Nov 20. PMID: 21094682.
- Gregersen H, Jiang W, Liao D, Grundy D. Evidence for stress-dependent mechanoreceptors linking intestinal biomechanics and sensory signal transduction. *Exp Physiol*. 2013 Jan;98(1):123-33. doi: 10.1113/expphysiol.2012.066019. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22798401.

- Jänig W, Koltzenburg M. Receptive properties of sacral primary afferent neurons supplying the colon. *J Neurophysiol.* 1991 May;65(5):1067-77. doi: 10.1152/jn.1991.65.5.1067. PMID: 1869905.
- Patterson LM, Zheng H, Ward SM, Berthoud HR. Vanilloid receptor (VR1) expression in vagal afferent neurons innervating the gastrointestinal tract. *Cell Tissue Res.* 2003 Mar;311(3):277-87. doi: 10.1007/s00441-002-0682-0. Epub 2003 Feb 12. PMID: 12658436.
- Phillips RJ, Walter GC, Powley TL. Age-related changes in vagal afferents innervating the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci.* 2010 Feb 16;153(1-2):90-8. doi: 10.1016/j.autneu.2009.07.009. Epub 2009 Aug 7. PMID: 19665435; PMCID: PMC2818053.
- Spencer NJ, Kyloh M, Duffield M. Identification of different types of spinal afferent nerve endings that encode noxious and innocuous stimuli in the large intestine using a novel anterograde tracing technique. *PLoS One.* 2014 Nov 10;9(11):e112466. doi: 10.1371/journal.pone.0112466. PMID: 25383884; PMCID: PMC4226564.
- Regmi B, Shah MK. Possible implications of animal models for the assessment of visceral pain. *Animal Model Exp Med.* 2020 Aug 10;3(3):215-228. doi: 10.1002/ame2.12130. PMID: 33024943; PMCID: PMC7529330.
- Zagorodnyuk VP, Brookes SJ, Spencer NJ. Structure-function relationship of sensory endings in the gut and bladder. *Auton Neurosci.* 2010 Feb 16;153(1-2):3-11. doi: 10.1016/j.autneu.2009.07.018. Epub 2009 Aug 14. PMID: 19682956.
- Lemaire MC, Legoux M, Morelle O, Thouvenot J. Characteristics of the functional compartmentation of the small intestine. Study at the duodenal level in the rat. *Reprod Nutr Dev.* 1980;20(4B):1187-92. French. PMID: 7349473.
- Booth CE, Shaw J, Hicks GA, Kirkup AJ, Winchester W, Grundy D. Influence of the pattern of jejunal distension on mesenteric afferent sensitivity in the anaesthetized rat. *Neurogastroenterol Motil.* 2008 Feb;20(2):149-58. doi: 10.1111/j.1365-2982.2007.01003.x. Epub 2007 Sep 10. PMID: 17931340.
- Shinoda M, Feng B, Gebhart GF. Peripheral and central P2X receptor contributions to colon mechanosensitivity and hypersensitivity in the mouse. *Gastroenterology.* 2009 Dec;137(6):2096-104. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.048. Epub 2009 Jun 21. PMID: 19549524; PMCID: PMC2789894.
- Saab CY, Park YC, Al-Chaer ED. Thalamic modulation of visceral nociceptive processing in adult rats with neonatal colon irritation. *Brain Res.* 2004 May 22;1008(2):186-92. doi: 10.1016/j.brainres.2004.01.083. PMID: 15145755.
- Accarie A, Vanuytsel T. Animal Models for Functional Gastrointestinal Disorders. *Front Psychiatry.* 2020 nov 11; 11:509681. doi: 10.3389/fpsy.2020.509681. PMID: 33262709; PMCID: PMC7685985.
- Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012 Jul 15;303(2): G141-54. doi: 10.1152/ajpgi.00060.2012. Epub 2012 May 17. PMID: 22595988.
- Feng B, Guo T. Visceral pain from colon and rectum: the mechanotransduction and biomechanics. *J Neural Transm (Vienna).* 2020 Apr;127(4):415-429. doi: 10.1007/s00702-019-02088-8. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31598778; PMCID: PMC7141966.
- Keszthelyi D, Troost FJ, Simrén M, Ludidi S, Kruimel JW, Conchillo JM, Masclee AA. Revisiting concepts of visceral nociception in irritable bowel syndrome. *Eur J Pain.* 2012 Nov;16(10):1444-54. Doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00147.x. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22504901.

- Giamberardino MA. Recent and forgotten aspects of visceral pain. *Eur J Pain*. 1999 Jun;3(2):77-92. doi: 10.1053/eujp.1999.0117. PMID: 10700338.
- Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, Redmond SM, Nirkko A. Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1595-601. doi: 10.1136/gut.2003.028514. PMID: 15479679; PMCID: PMC1774298.
- Posserud I, Syrous A, Lindström L, Tack J, Abrahamsson H, Simrén M. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology*. 2007 Oct;133(4):1113-23. doi: 10.1053/j.gastro.2007.07.024. Epub 2007 Jul 25. PMID: 17919487.
- Elsenbruch S, Rosenberger C, Bingel U, Forsting M, Schedlowski M, Gizewski ER. Patients with irritable bowel syndrome have altered emotional modulation of neural responses to visceral stimuli. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1310-9. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.054. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20600024.
- Dorn SD, Palsson OS, Thiwan SI, Kanazawa M, Clark WC, van Tilburg MA, Drossman DA, Scarlett Y, Levy RL, Ringel Y, Crowell MD, Olden KW, Whitehead WE. Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1202-9. doi: 10.1136/gut.2006.117390. Epub 2007 May 4. PMID: 17483191; PMCID: PMC1954968.
- Anand P, Aziz Q, Willert R, van Oudenhoove L. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. *Neurogastroenterol Motil*. 2007 Jan;19(1 Suppl):29-46. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00873.x. PMID: 17280584
- Rapps N, van Oudenhoove L, Enck P, Aziz Q. Brain imaging of visceral functions in healthy volunteers and IBS patients. *J Psychosom Res*. 2008 Jun;64(6):599-604. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.02.018. PMID: 18501260.
- Wilder-Smith CH. The balancing act: endogenous modulation of pain in functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 2011 Nov;60(11):1589-99. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300253. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21768212.
- Müller A, Franke H, Resch KL, Fryer G. Effectiveness of osteopathic manipulative therapy for managing symptoms of irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Am Osteopath Assoc*. 2014 Jun; 114(6):470-9.
- Cohen-Lewe A. Osteopathic manipulative treatment for colonic inertia. *J Am Osteopath Assoc*. 2013 Mar;113(3):216-20. Erratum in: *J Am Osteopath Assoc*. 2013 Jun;113(6):449. PMID: 23485982.
- Dobson D, Lucassen PL, Miller JJ, Vlieger AM, Prescott P, Lewith G. Manipulative therapies for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12; 12:CD004796. RB
- Attali TV, Bouchoucha M, Benamouzig R. Treatment of refractory irritable bowel syndrome with visceral osteopathy: short-term and long-term results of a randomized trial. *J Dig Dis*. 2013 Dec; 14(12):654-61 ECAC
- Bramati-Castellarin I, Patel VB, Drysdale IP. Repeat-measures longitudinal study evaluating behavioural and gastrointestinal symptoms in children with autism before, during and after visceral osteopathic technique (VOT). *J Bodyw Mov Ther*. 2016 Jul;20(3):461-70. doi: 10.1016/j.jbmt.2016.01.001. Epub 2016 Jan 14. PMID: 27634066.
- Espí-López GV, Inglés M, Soliva-Cazabán I, Serra-Añó P. Effect of the soft-tissue techniques in the quality of life in patients with Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(51): e13811. doi: 10.1097/MD.00000000000013811. PMID: 30572544; PMCID: PMC6320155.
- Bove GM, Chapelle SL. Visceral mobilization can lyse and prevent peritoneal adhesions in a rat model. *J Bodyw Mov Ther*. 2012 Jan;16(1):76-82. doi: 10.1016/j.jbmt.2011.02.004. Epub 2011 Apr 9. PMID: 22196431
- Rice AD, Patterson K, Reed ED, Wurn BF, Klingenberg B, King CR 3rd, Wurn LJ. Treating Small Bowel Obstruction with a Manual Physical Therapy: A Prospective Efficacy Study. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:7610387. doi: 10.1155/2016/7610387. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26989690; PMCID: PMC4775771.

- Wurn BF, Wurn LJ, King CR, Heuer MA, Roscow AS, Hornberger K, Scharf ES. Treating fallopian tube occlusion with a manual pelvic physical therapy. *Altern Ther Health Med*. 2008 Jan-Feb;14(1):18-23. PMID: 18251317.
- Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl*. 1990 Jan;72(1):60-3. PMID: 2301905; PMCID: PMC2499092.
- Festen C. Postoperative small bowel obstruction in infants and children. *Ann Surg*. 1982 Nov;196(5):580-3. doi: 10.1097/00000658-198211000-00012. PMID: 7125744; PMCID: PMC1352791.
- Al-Salem AH, Oquaish M. Adhesive intestinal obstruction in infants and children: the place of conservative treatment. *ISRN Surg*. 2011; 2011:645104. doi: 10.5402/2011/645104. Epub 2011 Jun 30. PMID: 22084769; PMCID: PMC3200142.
- Rice AD, King R, Reed ED, Patterson K, Wurn BF, Wurn LJ. Manual Physical Therapy for Non-Surgical Treatment of Adhesion-Related Small Bowel Obstructions: Two Case Reports. *J Clin Med*. 2013 Feb 4;2(1):1-12. doi: 10.3390/jcm2010001. PMID: 26237678; PMCID: PMC4470113.
- Bove GM, Chapelle SL, Hanlon KE, Diamond MP, Mokler DJ. Attenuation of postoperative adhesions using a modeled manual therapy. *PLoS One*. 2017 Jun 2;12(6): e0178407. doi: 10.1371/journal.pone.0178407. PMID: 28574997; PMCID: PMC5456066.
- Sharma A, Rao S. Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 239:59-74. doi: 10.1007/164_2016_111. PMID: 28185025.
- Sinclair M. The use of abdominal massage to treat chronic constipation. *J Bodyw Mov Ther*. 2011 Oct;15(4):436-45. doi: 10.1016/j.jbmt.2010.07.007. Epub 2010 Aug 25. PMID: 21943617.
- Lämås K, Lindholm L, Engström B, Jacobsson C. Abdominal massage for people with constipation: a cost utility analysis. *J Adv Nurs*. 2010 Aug;66(8):1719-29. doi: 10.1111/j.1365-2648.2010.05339. x. Epub 2010 Jun 16. PMID: 20557387.
- McClurg D, Goodman K, Hagen S, Harris F, Treweek S, Cunningham A, Norton C, Coggrave M, Doran S, Norrie J, Donnan P, Mason H, Manoukian S. Abdominal massage for neurogenic bowel dysfunction in people with multiple sclerosis (AMBER - Abdominal Massage for Bowel Dysfunction Effectiveness Research): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Mar 29;18(1):150. doi: 10.1186/s13063-017-1890-y. PMID: 28356133; PMCID: PMC5372315.
- Lämås K, Lindholm L, Stenlund H, Engström B, Jacobsson C. Effects of abdominal massage in management of constipation--a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2009 Jun;46(6):759-67. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2009.01.007. Epub 2009 Feb 12. PMID: 19217105.
- Vismara L, Cozzolino V, Pradotto LG, Gentile R, Tarantino AG. Severe Postoperative Chronic Constipation Related to Anorectal Malformation Managed with Osteopathic Manipulative Treatment. *Case Rep Gastroenterol*. 2020 Apr 27;14(1):220-225. doi: 10.1159/000506937. PMID: 32399006; PMCID: PMC7204772
- Pasin Neto H, Borges RA. Visceral Mobilization and Functional Constipation in Stroke Survivors: A Randomized, Controlled, Double-Blind, Clinical Trial. *Cureus*. 2020 May 11;12(5): e8058. doi: 10.7759/cureus.8058. PMID: 32537276; PMCID: PMC7286593.

- Wang QS, Liu Y, Zou XN, Ma YL, Liu GL. Evaluating the Efficacy of Massage Intervention for the Treatment of Poststroke Constipation: A Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Jun 11; 2020:8934751. doi: 10.1155/2020/8934751. PMID: 32595748; PMCID: PMC7305530.
- Leon M. Erdrich, Duncan Reid, Jesse Mason. Does a manual therapy approach improve the symptoms of functional constipation? A systematic review of the literature. *International Journal of Osteopathic Medicine*. 2020. 36: 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2020.05.003>.
- Drouin JS, Pfalzer L, Shim JM, Kim SJ. Comparisons between Manual Lymph Drainage, Abdominal Massage, and Electrical Stimulation on Functional Constipation Outcomes: A Randomized, Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 1;17(11):3924. doi: 10.3390/ijerph17113924. PMID: 32492920; PMCID: PMC7313091.
- McClurg D, Hagen S, Jamieson K, Dickinson L, Paul L, Cunningham A. Abdominal massage for the alleviation of symptoms of constipation in people with Parkinson's: a randomized controlled pilot study. *Age Ageing*. 2016 Mar;45(2):299-303. doi: 10.1093/ageing/afw005. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26826459.
- Tang Y, Shi K, He F, Li M, Wen Y, Wang X, Zhu J, Jin Z. Short and long-term efficacy of massage for functional constipation: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 19;99(25): e20698. doi: 10.1097/MD.00000000000020698. PMID: 32569200; PMCID: PMC7310914.
- Wu TJ, Lin CC, Wang HH. [The Effectiveness of Abdominal Massage on Neurogenic Bowel Dysfunction in Patients With Spinal Cord Injury: A Systematic Review]. *Hu Li Za Zhi*. 2017 Feb;64(1):90-97. Chinese. doi: 10.6224/JN.64.1.90. PMID: 28150263.
- Chapelle SL, Bove GM. Visceral massage reduces postoperative ileus in a rat model. *J Bodyw Mov Ther*. 2013 Jan;17(1):83-8. doi: 10.1016/j.jbmt.2012.05.004. Epub 2012 Aug 12. PMID: 23294688. Cohen-Lewe A. Osteopathic manipulative treatment for colonic inertia. *J Am Osteopath Assoc*. 2013 Mar;113(3):216-20. Erratum in: *J Am Osteopath Assoc*. 2013 Jun;113(6):449. PMID: 23485982. Cohen-Lewe, 2013
- San Segundo Riesco R, Luis Palomeque del Cerro L. Estreñimiento y su tratamiento con técnicas manuales. *Eur J Ost Rel Clin Res*. 2016;11(3):128-137
- Martínez-Ochoa MJ, Fernández-Domínguez JC, Morales-Asencio JM, González-Iglesias J, Ricard F, Oliva-Pascual-Vaca Á. Effectiveness of an Osteopathic Abdominal Manual Intervention in Pain Thresholds, Lumbopelvic Mobility, and Posture in Women with Chronic Functional Constipation. *J Altern Complement Med*. 2018 Aug;24(8):816-824. doi: 10.1089/acm.2018.0081. Epub 2018 May 21. PMID: 29782181.
- McSweeney TP, Thomson OP, Johnston R. The immediate effects of sigmoid colon manipulation on pressure pain thresholds in the lumbar spine. *J Bodyw Mov Ther*. 2012 Oct.; 16(4):416-23. ECA
- Fernandes WVB, Blanco CR, Politti F, de Cordoba Lanza F, Lucareli PRG, Corrêa JCF. The effect of a six-week osteopathic visceral manipulation in patients with non-specific chronic low back pain and functional constipation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Mar 2;19(1):151. doi: 10.1186/s13063-018-2532-8. PMID: 29499728; PMCID: PMC5833057.
- San-Segundo-Riesco R, Guzmán-García R, Palomeque-del-Cerro L. Movilidad lumbopélvica en pacientes estreñidos tras la maniobra hemodinámica abdominal modificada. *Eur J Ost Rel Clin Res*. 2015;10(2):37-46