



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Evaluación de la motilidad del intestino delgado
mediante manometría intestinal de alta resolución**

**Tesis doctoral presentada por Luis Gerardo Alcalá González
para optar al grado de Doctor**

Directores:

Carolina Malagelada Prats y Fernando Azpiroz Vidaur

Tutora:

Anna Accarino Garaventa

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2022

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a todas las personas que han contribuido de alguna manera en el desarrollo de este proyecto, que aunque no ha sido tarea fácil, gracias a todos ustedes ha sido una experiencia maravillosa.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores y tutora de tesis, la Dra. Carolina Malagelada y el Dr. Fernando Azpiroz. Carolina, te agradezco el haberme acogido y guiado desde mis años como residente, por haberme orientado a elegir una carrera académica y por todo el apoyo que me has brindado para poder lograrlo. Esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin las muchas horas que has dedicado a leer y corregir cada línea que he escrito, tanto en esta tesis como en todos los proyectos que he realizado, como presentaciones, resúmenes y artículos. Espero poder seguir desarrollando mi carrera profesional bajo tu tutela por muchos años más. Fernando, gracias por compartir tu enorme conocimiento e invaluable aportaciones durante el desarrollo de experimentos y protocolos, así como en el análisis de los datos obtenidos. Es un privilegio poder trabajar contigo. También quiero agradecerte infinitamente tu ayuda y dedicación revisando y corrigiendo trabajos y memorias, incluyendo tiempo de tus fines de semanas y las tardes de muchos días no laborables. A la Dra. Anna Accarino, por haber aceptado ser la tutora de esta tesis doctoral y por todo el tiempo y apoyo que has dedicado a mi formación, primero como residente y luego como especialista en Neurogastroenterología y Motilidad.

También me gustaría agradecer a todos los miembros de la Unidad de Pruebas Funcionales Digestivas. Al Dr. Jordi Serra, el mejor jefe clínico que se puede tener, gracias por enseñarme que ser un referente profesional no tiene porque estar peleado con los buenos modales y la humildad. A mis compañeras de trabajo y de investigación, Claudia Barber y Ariadna Aguilar, por todos los momentos juntos, compartiendo despacho y reclutando pacientes y voluntarios. A Dory, María José y Puri, por brindarme su amistad y por su inestimable ayuda (por todos esos píloros difíciles de pasar) para lograr realizar las pruebas con manometría que conforman esta tesis doctoral. Espero que podamos seguir trabajando mucho tiempo juntos.

Por último, me gustaría agradecer a todo el servicio de Aparato Digestivo del Hospital Vall d'Hebron, porque el nivel del hospital es un reflejo de la calidad de todos los que trabajan en él.

A mis padres, Luis y Beatriz

Lista de abreviaciones

99mTc tecnecio 99

111-In Indio 111

CH4 Metano

cm centímetro

CMM Complejo motor migratorio

Ej. Ejemplo

h horas

H2 Hidrógeno

min minuto

mm milímetro

mmHg milímetro de mercurio

s segundos

ÍNDICE

RESUMEN	1
SUMMARY	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 ANATOMIA DEL INTESTINO DELGADO	3
1.2 FUNCIÓN MOTORA DEL INTESTINO DELGADO	5
1.2.1 Potencial de membrana del músculo liso intestinal en reposo	5
1.2.2 Control de la actividad contráctil del intestino delgado	6
1.2.3 Peristalsis	8
1.3 PATRONES DE MOTILIDAD INTESTINAL NORMAL	9
1.3.1 Patrón normal en ayunas	11
1.3.2 Patrón normal postprandial	12
1.4. TRASTORNOS DE MOTILIDAD INTESTINAL	13
1.4.1 Manifestaciones clínicas de los trastornos de motilidad intestinal	13
1.4.2 Clasificación de los trastornos de motilidad intestinal	14
1.4.3 Proceso diagnóstico de los trastornos de motilidad intestinal	15
1.5 PRUEBAS PARA EVALUAR LA MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO	16
1.5.1 Pruebas diagnósticas para evaluar el tiempo de tránsito intestinal	17
1.5.1.1 Tiempo de tránsito orocecal	17
1.5.1.2 Gammagrafía del intestino delgado	20
1.5.1.3 Cápsula Smartpill	21
1.5.2 Manometría intestinal	23
1.5.2.1 Generalidades de la manometría	23
1.5.2.1.1 Tipos de catéteres	24

1.5.2.1.2 Equipos de registro de los trazados manométricos	25
1.5.2.1.3 Catéteres de manometría convencional y catéteres de alta resolución	26
1.5.2.2 Procedimiento de la manometría intestinal convencional	28
1.5.2.3 Patrones de motilidad intestinal anormal	29
1.6. ESTUDIOS PREVIOS DE MOTILIDAD INTESTINAL CON CATÉTERES DE MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN	35
1.7. DESARROLLO TECNOLÓGICO DEL EQUIPO DE MANOMETRÍA INTESTINAL DE ALTA RESOLUCIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA	41
2 HIPÓTESIS	46
3 OBJETIVOS	47
4 COMPENDIO DE PUBLICACIONES	48
4.1 PUBLICACIÓN 1	49
4.2 PUBLICACIÓN 2	58
5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	67
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	71
7. CONCLUSIONES	76
8. LINEAS A FUTURO	77
9. BIBLIOGRAFÍA	79
10. ANEXO	90

RESUMEN

los estudios de la motilidad gastrointestinal mediante manometría fueron desarrollados para mejorar nuestra comprensión de la fisiología y fisiopatología del aparato digestivo, pero en los últimos años, se ha encontrado que es clínicamente útil para la evaluación de pacientes con sospecha de un trastorno motor gastrointestinal. En la práctica clínica, la manometría es una técnica importante para la evaluación de la motilidad gastrointestinal, especialmente para evaluar la motilidad esofágica y anorectal. En las últimas dos décadas, el desarrollo de equipos de manometría de alta resolución, que consisten en múltiples sensores de presión separados por espacios pequeños (1-2 cm) entre sí y el análisis de los registros mediante visualización de “contour plot” para representar los eventos de presión-espacio-tiempo han revolucionado la manera de entender y evaluar la motilidad de los órganos digestivos. Sin embargo, en la actualidad el estudio con manometría de la motilidad del intestino delgado se realiza únicamente en centros de referencia a nivel mundial, y se sigue utilizando la manometría convencional. En la presente tesis se ha desarrollado un equipo de manometría intestinal de alta resolución, con 34 sensores separados por 1 cm para evaluar la motilidad intestinal. Se han realizado experimentos en sujetos sanos para describir las características de la motilidad intestinal normales utilizando manometría intestinal de alta resolución tanto en ayunas como en el periodo postprandial, y también los resultados de un ensayo clínico controlado simple ciego con la finalidad de evaluar la capacidad de la manometría intestinal de alta resolución para detectar cambios en los patrones motores del intestino delgado.

SUMMARY

Gastrointestinal motility studies using manometry equipments were developed to improve our understanding of the physiology and pathophysiology of the digestive tract, but in recent years, manometric studies have been found to be clinically useful for the evaluation of patients with suspected motor disorders. In clinical practice, manometry studies are an important technique for the evaluation of gastrointestinal motility, especially for evaluating esophageal and anorectal motility. In the last two decades, the development of high-resolution manometry equipment, which consisted of multiple pressure sensors separated by small spaces (1-2 cm) from each other and the analysis of the records by visualization of "contour plot" to represent pressure-space-time events have revolutionized the way of understanding and evaluating the motility of the digestive organs. However, at present, the study of small intestine motility with manometry is only performed in reference centers worldwide, and conventional manometry is still used. In this thesis, a high resolution intestinal manometry equipment has been developed, with 34 sensors separated by 1 cm to evaluate intestinal motility. Experiments have been performed in healthy subjects to describe the characteristics of normal intestinal motility using high-resolution intestinal manometry both in the fasted and postprandial period, and also the results of a single-blind controlled clinical trial in order to evaluate the ability of high-resolution intestinal manometry to detect changes in the motor patterns of the small intestine.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANATOMIA DEL INTESTINO DELGADO

El intestino delgado es un órgano del tracto gastrointestinal situado entre el estómago y el colon y flanqueado por dos estructuras esfinterianas: el píloro y la válvula ileocecal. Corresponde al tramo más largo del tracto gastrointestinal; en los recién nacidos a término, tiene una longitud promedio de 250 cm y durante el desarrollo aumenta progresivamente hasta alcanzar los 6 a 8 metros de largo, que es el tamaño promedio de los adultos(1). El intestino delgado a su vez se divide en tres regiones, el duodeno, el yeyuno y el íleon. El duodeno es la porción más proximal, comienza con el bulbo duodenal, transcurre por el espacio retroperitoneal alrededor de la cabeza del páncreas y termina en el ángulo de Treitz dentro de la cavidad peritoneal, donde comienza el yeyuno. Por su situación anatómica, el duodeno se encuentra fijado a las estructuras subyacentes. A partir del ángulo de Treitz, aproximadamente la mitad del intestino delgado restante corresponde al yeyuno y la otra mitad al íleon. Es importante recalcar que no existe una demarcación anatómica distintiva entre el yeyuno y el íleon, aunque existen algunas diferencias morfológicas entre ellos: el yeyuno suele ser más grueso, más vascularizado y de mayor diámetro que el íleon. El yeyuno y el íleon se mueven libremente dentro de la cavidad abdominal, suspendidos por el mesenterio, excepto por el segmento más distal del íleon (el íleon terminal) que se encuentra unido al ciego, separado por la válvula ileocecal (2).

La pared del intestino delgado está formada por cuatro capas principales; la mucosa, la submucosa, una capa muscular (muscularis externa) y la serosa. La mucosa a su vez se subdivide en tres láminas. La primera es el epitelio, una lámina epitelial interior que

contiene células endocrinas y epiteliales para la absorción de nutrientes. La segunda es la lámina propia, que se encuentra atravesada por múltiples vasos sanguíneos, conductos linfáticos y fibras nerviosas (2,3). La tercera es una fina capa de músculo liso (muscularis mucosae), que se encuentra entre la lámina propia y la submucosa. La submucosa es una gruesa capa de tejido conjuntivo, que le otorga al intestino delgado su propiedad elástica, contiene vasos sanguíneos y linfáticos cuyas ramificaciones se proyectan hacia la mucosa y hacia la capa muscular más externa. Por el exterior de la submucosa se encuentra la capa muscular. En la mayor parte del intestino delgado esta capa tiene dos subcapas, una interna, circular, y otra externa, longitudinal. La contracción de la subcapa interna (o circular) provoca la constricción del tubo en el sitio donde se produce, mientras que la contracción de la capa exterior (o longitudinal) provoca el acortamiento del tubo. La contracción combinada y coordinada de ambas subcapas produce el movimiento de mezcla del contenido intestinal y su propulsión a lo largo del tubo. La última capa es la serosa, que corresponde a una capa de tejido conjuntivo que recubre el tubo intestinal. La serosa secreta un fluido seroso que sirve como lubricante y previene la fricción entre el intestino y los órganos adyacentes (3).

El intestino delgado cuenta con un sistema nervioso propio, denominado sistema nervioso entérico, que actúa como un “pequeño cerebro intestinal” que se encarga de controlar directamente las funciones del tracto digestivo. El sistema nervioso entérico está compuesto por dos plexos, el plexo mientérico (de Auerbach) y el plexo submucoso (de Meissner), ubicados en la pared intestinal. Cada plexo está formado por un grupo de neuronas interconectadas, incluyendo neuronas aferentes, eferentes e interneuronas y neuronas sensitivas. El plexo mientérico es el más externo y se ubica entre las capas musculares (longitudinal externa y circular interna). El plexo submucoso se ubica entre

la capa muscular interna y la capa mucosa que recubre la luz intestinal. El plexo mientérico se encarga de regular la motilidad intestinal y el plexo submucoso se encarga de regular la secreción de hormonas, enzimas y otras sustancias liberadas hacia la luz intestinal(4).

1.2 FUNCIÓN MOTORA DEL INTESTINO DELGADO

La función motora del intestino delgado depende directamente de la actividad eléctrica intrínseca y continua de las membranas de las células de músculo liso intestinal. La actividad eléctrica intrínseca (también llamada ritmo eléctrico básico, potencial de marcapaso intestinal etc.) es el fenómeno de despolarización rítmica omnipresente en todas las membranas celulares del músculo liso intestinal. Esta actividad posee dos tipos básicos de ondas eléctricas: la onda lenta y los potenciales en espiga.

1.2.1 Potencial de membrana del músculo liso intestinal en reposo

El potencial de membrana de las células de músculo liso del intestino delgado en reposo varía de -50 a -60 mV y presenta oscilaciones rítmicas, que se denominan ondas lentas. La onda lenta no es un potencial de acción por sí mismo, sino que corresponde a cambios ondulantes del potencial de membrana en reposo de las células musculares. La intensidad de los cambios suele variar entre 5 y 15mV y su frecuencia oscila en las distintas partes del tracto gastrointestinal: 3 oscilaciones por minuto en el cuerpo gástrico, 12 oscilaciones por minuto en el duodeno y alrededor de 8 a 9 oscilaciones por minuto en el íleon terminal(4).

El origen mioeléctrico de la onda lenta depende de células especializadas con funciones de tipo marcapaso, llamadas células intersticiales de Cajal. Estas células forman una red

que se encuentra entre las capas del músculo liso, estableciendo contactos estrechos entre los grupos celulares, similares a una sinapsis. Las células intersticiales de Cajal ejercen dos funciones principales: generar la onda lenta que actúa como marcapasos; y transmitir señales neurales inhibitoras y/o excitadoras hacia las células de músculo liso para modificar su potencial de membrana en reposo (5).

Es importante recalcar que las ondas lentas no inducen por sí mismas contracciones musculares en la mayor parte del tracto digestivo. Su función principal consiste en permitir y regular la frecuencia de aparición de los potenciales intermitentes en espiga que, a su vez, producen la contracción muscular.

A diferencia de la onda lenta, los potenciales en espiga son verdaderos potenciales de acción que se generan cuando el potencial de reposo de la membrana del músculo liso alcanza un valor por encima de -40 mV (6). La contracción del músculo liso intestinal se produce cuando los potenciales en espiga ocurren sobre el pico de la onda lenta, lo que permite la entrada de gran cantidad de iones calcio en las fibras y la consecuente contracción fásica. Por tanto, el ritmo de contracciones fásicas está limitado por la frecuencia de las ondas lentas de las diferentes partes del intestino delgado (7).

1.2.2 Control de la actividad contráctil del intestino delgado.

El potencial de membrana en reposo del músculo liso es variable y determina la excitabilidad de la fibra muscular. Cuando el potencial es menos negativo, fenómeno denominado despolarización de la membrana, la fibra muscular se excita con mayor facilidad; cuando el potencial se hace más negativo, en la llamada hiperpolarización, la fibra muscular es menos excitable. Los factores que despolarizan la membrana, es decir, los que la vuelve más excitable, son: 1) la distensión del músculo liso intestinal 2) la

estimulación con acetilcolina liberada desde las terminaciones de los nervios parasimpáticos y 3) la estimulación por distintas hormonas gastrointestinales específicas. Los factores que hiperpolarizan la membrana, es decir, los que la hacen menos excitable, son: 1) el efecto de la noradrenalina o de la adrenalina sobre la membrana de la fibra y 2) la estimulación de los nervios simpáticos que secretan principalmente noradrenalina en sus terminaciones(8). Por lo tanto, el sistema nervioso autónomo parasimpático ejerce un papel excitador y el simpático un papel inhibitor sobre la actividad contráctil intestinal.

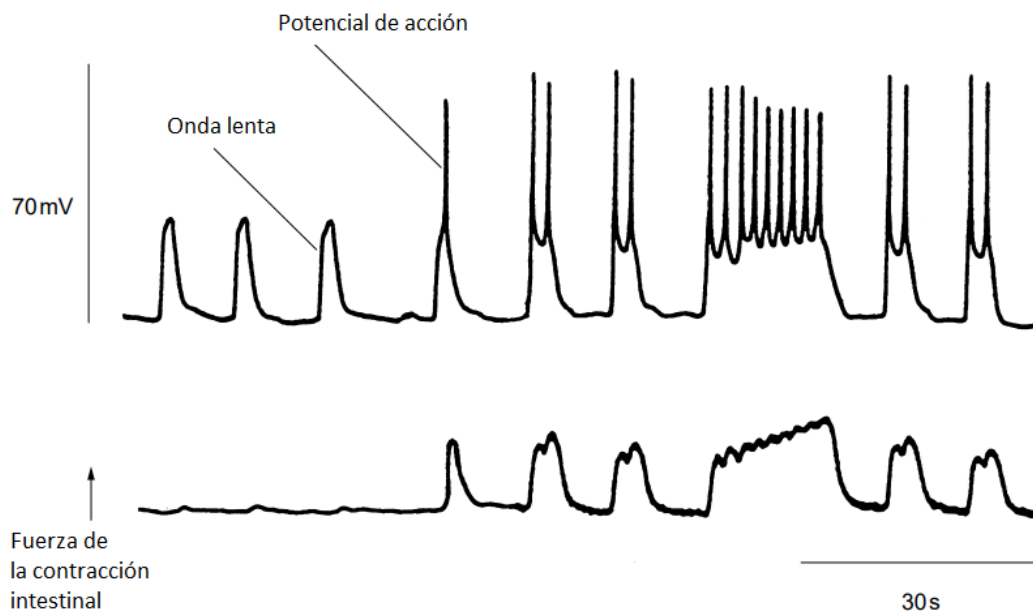


Figura 1: Relación entre ondas lentas, potenciales en espiga (acción) y contracciones fásicas. Basado en datos obtenidos del colon del perro. Adaptado de (Huizinga et al 2009)

1.2.4 Peristalsis

La peristalsis es el término utilizado para referirse a las contracciones organizadas dentro del lumen de los órganos digestivos. La peristalsis se encarga de la propulsión del contenido intraluminal en sentido aboral (de proximal a distal) a lo largo de distancias variables del intestino. Para movilizar el contenido luminal, las capas musculares longitudinal y circular se contraen de manera estereotipada para lograr el fenómeno de propulsión peristáltica. Durante la peristalsis, la capa muscular longitudinal distal al contenido luminal se contrae mientras que la capa muscular circular distal al contenido se relaja. Esta actividad coordinada (contracción longitudinal y relajación circular) se traduce en un acortamiento y ensanchamiento del segmento intestinal distal al contenido luminal, disminuyendo la presión intraluminal y preparando a dicho segmento para recibir el contenido luminal durante la peristalsis (segmento receptor). El segundo componente del movimiento peristáltico es la contracción de la capa muscular circular en el segmento proximal al contenido intestinal acompañado de una relajación de la capa muscular longitudinal (relajación longitudinal y contracción circular), resultando en un aumento de la presión intraluminal y la conversión de la región proximal en un segmento propulsivo del contenido luminal al segmento receptor. Los segmentos distales al contenido se van convirtiendo sucesivamente en segmentos receptores y, tras la llegada del contenido luminal, pasan a convertirse en segmentos propulsores de manera secuencial y seriada, promoviendo el flujo aboral del contenido luminal (10).

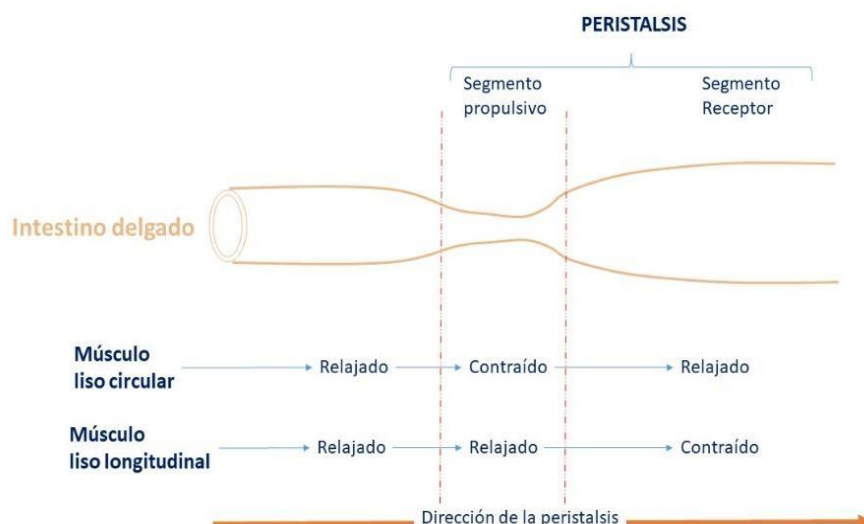


Figura 2: Imagen esquemática del proceso de peristalsis

1.3. PATRONES DE MOTILIDAD INTESTINAL NORMAL

El intestino delgado ejerce su función motora a través de diferentes patrones de actividad contráctil que sirven para mezclar e impulsar los alimentos ingeridos a un ritmo que facilita la digestión y la absorción de nutrientes, así como mantener el tracto gastrointestinal limpio de desechos, secreciones y bacterias entre las comidas. Los patrones de actividad contráctil fisiológica del intestino delgado se clasifican en patrones de motilidad en ayunas y patrón de motilidad postprandial (10). Además, el intestino delgado también cumple una función protectora mediante el desarrollo de patrones de actividad contráctil en situaciones especiales, como por ejemplo el vómito, que permite impulsar rápidamente el contenido intestinal hacia el estómago, desde donde puede ser expulsado (11). Durante el periodo interdigestivo (periodo de ayunas), la motilidad intestinal normal se caracteriza por un patrón de actividad mioeléctrica

cíclico llamado complejo motor migratorio (CMM) que está formado por diferentes fases de actividad cíclica y repetitiva: un período de reposo (fase I) caracterizado por ausencia de actividad contráctil, posteriormente un período de actividad contráctil irregular (fase II) y finalmente un estallido de actividad regular caracterizada por contracciones repetidas a la máxima frecuencia del ritmo básico eléctrico (fase III) (12). Característicamente, después de la ingesta de una comida o la infusión de nutrientes en el intestino, se interrumpen los ciclos del CMM y se establece un patrón postprandial, caracterizado por actividad contráctil irregular y de mayor frecuencia e intensidad que durante la fase II del CMM.

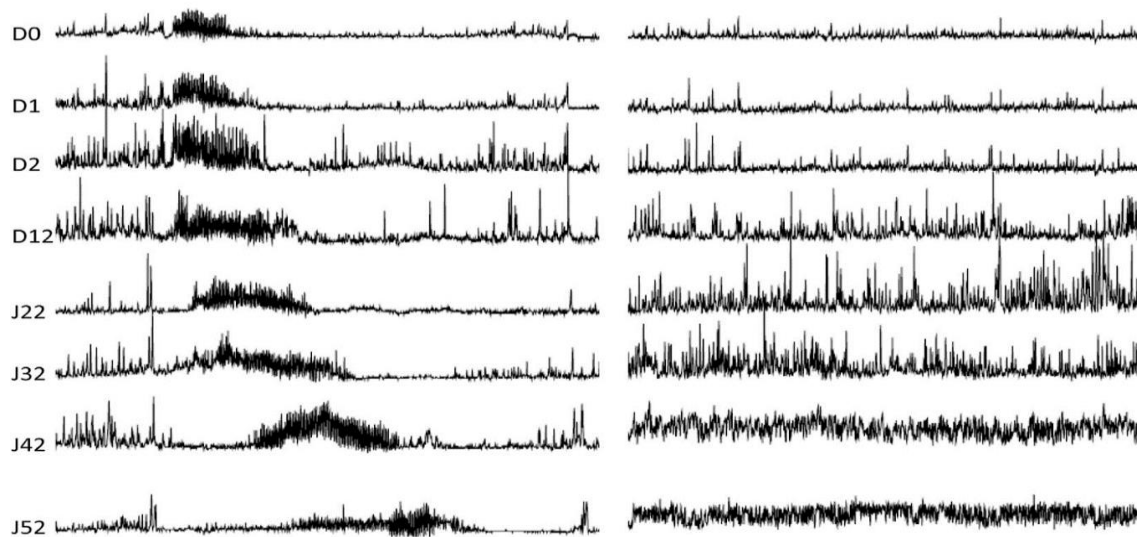


Figura 3: Registro manométrico de motilidad intestinal con manometría convencional.

En la imagen de la izquierda se aprecia el complejo motor migratorio, en la imagen de la derecha un patrón postprandial bien desarrollado.

1.3.1. Patrón normal en ayunas

El CMM fue descrito por primera vez en perros en 1969 (13) registrando la motilidad intestinal durante periodos prolongados. El CMM se caracteriza por ondas peristálticas que transportan las sustancias residuales no digeribles del intestino delgado a través de la válvula ileocecal y hacia el colon. Por esta función de limpiar el contenido intestinal en el periodo interdigestivo se le ha atribuido el título de "housekeeper o guardián" del intestino delgado.

De todas las fases del CMM, la fase III es la más fácil de reconocer y por lo tanto la que ha sido más estudiada. En general, el origen de las contracciones de la fase III del CMM puede ser de origen gástrico (antral) o de origen duodenal. El frente de actividad contráctil de la fase III migra en sentido aboral hacia el íleon proximal (13). La frecuencia de las contracciones de la fase III está regulado por la frecuencia máxima de la onda lenta que en el intestino delgado corresponde a una frecuencia de 11 a 12 contracciones por minuto. De manera característica, la velocidad de propagación de la fase III disminuye progresivamente desde el duodeno proximal ($11,4 \pm 4,7$ cm/min) hasta el yeyuno distal ($7,4 \pm 5,8$ cm / min). Esta reducción de la velocidad de propagación del frente de actividad se acompaña de un aumento progresivo de la duración de la fase III a lo largo del intestino delgado: $5,4 \pm 3,0$ min en el duodeno y $9,2 \pm 9,0$ min en el yeyuno (14).

La periodicidad de la actividad fásica del CMM varía ampliamente entre sujetos sanos, en general, ocurre de manera cíclica cada 90 a 230 minutos durante la fase interdigestiva y es parcialmente responsable de los ruidos que se experimentan cuando aparece la sensación de hambre(15). El CMM parece depender de la motilina. El nivel circulante de

esta hormona aumenta a intervalos de aproximadamente 100 minutos en el estado interdigestivo, y este aumento parece estar coordinado con los periodos de actividad tipo fases III del CMM (13). Por el contrario, cuando se ingiere una comida, se suprime la secreción de motilina y se suprime el CMM hasta que se completa la digestión (13). Unas de las funciones del CMM es mantener el flujo del contenido luminal. El flujo aboral del contenido evita que las bacterias migren retrogradamente desde el colon al íleon terminal; la ausencia de un CMM normal se ha asociado con el desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (16).

1.3.2 Patrón normal postprandial

Cuando se ingieren alimentos, el CMM se interrumpe y la motilidad del intestino delgado cambia a un patrón de contracciones frecuentes, irregulares que es conocido como patrón postprandial (17). La nutrición parenteral intravenosa no finaliza el CMM ni produce motilidad de tipo postprandial (17), se requiere forzosamente del contacto de alimentos con suficientes calorías con el intestino delgado para que ocurra el cambio del patrón de motilidad. El mecanismo por el que el patrón contráctil del CMM cambia al patrón postprandial está mediado tanto por vía neural como hormonal. Dos hormonas en particular, la gastrina y la colecistoquinina, que son liberadas con la ingesta de comida, interrumpen el CMM cuando se inyectan por vía intravenosa. Después de 2 a 3 horas de la ingesta de alimentos, finaliza el patrón posprandial y se recupera el CMM hasta la próxima ingesta (18).

1.4 TRASTORNOS DE MOTILIDAD INTESTINAL

1.4.1 Manifestaciones clínicas de los trastornos de motilidad intestinal

Las características clínicas de los pacientes con trastornos de motilidad intestinal varían dentro de un amplio espectro que incluye desde la ausencia de síntomas, pasando por síntomas digestivos inespecíficos similares a los trastornos gastrointestinales funcionales, hasta el síndrome de pseudo-obstrucción intestinal crónica (19). Además, la presentación inicial de los síntomas puede ser inespecífica, incluso en pacientes que posteriormente desarrollarán formas graves de la enfermedad. Las primeras manifestaciones de la enfermedad pueden aparecer en forma de síntomas digestivos crónicos que no responden a los tratamientos convencionales, o como dismotilidad a otro nivel del tracto gastrointestinal, como estreñimiento por inercia colónica o disfagia por un trastorno motor esofágico (20). Los síntomas de dismotilidad intestinal son variables e incluyen dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas y /o vómitos acompañados de alteraciones del hábito intestinal como estreñimiento o diarrea. Además de las manifestaciones digestivas, los pacientes pueden presentar síntomas sugestivos de una enfermedad sistémica subyacente (p ej. fenómeno de Raynaud en esclerosis sistémica, debilidad muscular proximal en pacientes con polimiositis o alteraciones neurológicas en pacientes con neuropatía sistémica) (21).

Las manifestaciones clínicas evidentes en la exploración física son variables. En casos leves o cuando existe afectación intestinal solamente, la exploración física puede ser normal. En la forma más grave de pseudo-obstrucción intestinal, destaca la presencia de distensión abdominal, timpanismo a la percusión y/o bazuqueo a la auscultación, acompañado de ruidos intestinales metálicos o ausencia de peristaltismo. Nuevamente, si el trastorno de la motilidad intestinal es secundario a una enfermedad sistémica, se

pueden observar signos propios de la enfermedad subyacente (p ej. temblor distal en enfermedad de Parkinson, fenómenos miotónicos en enfermedad de Steinert), por lo que es importante realizar una exploración física minuciosa haciendo énfasis principalmente en una exploración neuromuscular completa. En casos de dismotilidad intestinal grave, se pueden apreciar signos de desnutrición proteico-calórica moderada o grave (19).

1.4.2 Clasificación de los trastornos de motilidad intestinal

Tradicionalmente, las afecciones clínicas digestivas se han dividido en trastornos somáticos y trastornos funcionales de la motilidad gastrointestinal. La distinción entre ambos grupos se ha basado en si es posible demostrar alguna alteración orgánica mediante las pruebas de imagen convencionales. Así, un mismo paciente con síntomas digestivos puede diagnosticarse de pseudo-obstrucción intestinal crónica, si se objetiva dilatación de asas intestinales o de síndrome del intestino irritable si las exploraciones son normales. La aplicación de pruebas diagnósticas más sofisticadas y discriminatorias (como la manometría intestinal convencional), así como los estudios histológicos, han demostrado que muchos pacientes considerados como trastornos funcionales presentaban anomalías motoras objetivables. Por esta razón, se recomienda ser cautos antes de clasificar precipitadamente a estos pacientes bien como orgánicos o como funcionales. Los trastornos de la motilidad intestinal se clasifican en neuropatías, miopatías o mesenquimales según la afectación predominante. Las neuropatías intestinales pueden originarse en cualquiera de los tres niveles de regulación de la motilidad intestinal y se clasifican en neuropatías intrínsecas en caso de afectación del

sistema nervioso entérico y en neuropatías extrínsecas en patologías del sistema nervioso autonómico o del sistema nervioso central. Los trastornos de tipo miopático se producen por afectación local de la musculatura lisa de la pared intestinal y los trastornos mesenquimales por afectación de las células intersticiales de Cajal (células marcapaso) de la pared intestinal. Es importante recalcar que pueden verse afectados más de uno de los elementos del aparato neuromuscular del intestino delgado en cada caso individual y que no son excluyentes entre sí. Además, en etapas avanzadas, la mayoría de los trastornos neuropáticos también conducen al desarrollo de miopatía (22).

Por otra parte, las alteraciones neuropáticas, miopáticas o mesenquimales del intestino delgado pueden ser de origen primario (idiopáticas) o como consecuencia de una enfermedad sistémica (secundarias). Las enfermedades de origen primario pueden ser hereditarias o esporádicas, estar limitadas al intestino o afectar a varios órganos. Las causas secundarias incluyen enfermedades sistémicas que involucran principalmente al músculo (ej. distrofia miotónica hereditaria), al sistema nervioso (ej. enfermedad de Parkinson o disautonomía generalizada), o a ambos (p. ej., amiloidosis) (23).

1.4.3 Proceso diagnóstico de los trastornos de motilidad intestinal

El diagnóstico de un trastorno de motilidad intestinal es complejo debido a la escasa especificidad de las manifestaciones clínicas y el inicio insidioso de los signos y síntomas digestivos, que además suelen tener un curso intermitente. El desconocimiento general de estas entidades por el personal médico y las ambigüedades del proceso diagnóstico dificultan aún más conocer la prevalencia real de estas enfermedades (24). Se debe sospechar de un trastorno de la motilidad intestinal en los siguientes escenarios: en

pacientes con síntomas digestivos crónicos graves de difícil control o con mala respuesta al tratamiento, especialmente si existe dificultad para mantener una correcta nutrición con la ingesta oral, en pacientes con antecedente de crisis suboclusiva o con una imagen sugestiva de suboclusión mecánica (dilatación o niveles hidroaéreos) sin causa mecánica identificable y en pacientes con síntomas digestivos graves y una enfermedad sistémica asociada a trastornos de la motilidad intestinal, como esclerosis sistémica o enfermedades neurodegenerativas (24). A grandes rasgos, en base a los hallazgos de las pruebas radiológicas y las pruebas de motilidad (descritas a continuación), los trastornos de la motilidad del intestino delgado se pueden clasificar en dos grandes grupos, el síndrome de pseudo-obstrucción intestinal crónica y la dismotilidad entérica. El síndrome de pseudo-obstrucción intestinal crónica consiste en la presencia de síntomas y signos de obstrucción intestinal con dilatación de asas intestinales en ausencia de una causa mecánica después de un estudio exhaustivo con pruebas de imagen y endoscópicas. A diferencia de la pseudo-obstrucción intestinal crónica, la dismotilidad entérica se refiere a pacientes con evidencia objetiva de alteración de la motilidad del intestino delgado evidenciado mediante la manometría intestinal, pero sin objetivar dilataciones intestinales en estudios de imagen (25).

1.5. PRUEBAS PARA EVALUAR LA MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO

Las pruebas diagnósticas utilizadas para evaluar la motilidad permiten obtener una evaluación objetiva de las características de la actividad motora intestinal e identificar patrones de motilidad anormal. El diagnóstico de un trastorno de la motilidad del intestino delgado mediante estas exploraciones permite guiar el tratamiento de los pacientes y además proporciona información relevante con respecto al pronóstico.

Existen diferentes técnicas para evaluar la motilidad intestinal; a grandes rasgos se pueden dividir en técnicas de evaluación indirecta, que evalúan los tiempos de tránsito o técnicas de evaluación directa, mediante estudios de manometría, que evalúan la amplitud, frecuencia y duración de las contracciones (26).

1.5.1 Pruebas diagnósticas para evaluar el tiempo de tránsito intestinal

Tradicionalmente, se han utilizado diferentes pruebas para medir el tiempo de tránsito como un equivalente a la evaluación de la motilidad del intestino delgado. Es importante recalcar que el tiempo de tránsito por el intestino delgado en sujetos sanos es muy variable y por lo tanto solo los valores extremos pueden considerarse anormales. Las pruebas de evaluación del tiempo de tránsito son relativamente económicas y están ampliamente disponibles, a diferencia de las técnicas de evaluación directa de la motilidad como la manometría intestinal convencional. Existen tres pruebas utilizadas en la actualidad en el ámbito clínico, la evaluación del tiempo de tránsito oro-cecal, la gammagrafía intestinal y la cápsula Smartpill.

1.5.1.1. Tiempo de tránsito orocecal

En los humanos, el hidrógeno (H₂) y el metano (CH₄) se producen exclusivamente a través de la fermentación anaeróbica de carbohidratos por la microbiota intestinal (27). Se ha demostrado que este proceso de fermentación es rápido y que se puede medir en el aire espirado en 5 minutos tras la llegada de carbohidratos al colon (28). Por lo tanto, el aumento de las concentraciones de estos gases en el aliento después de la ingestión

oral de un carbohidrato, indica que el sustrato no ha sido absorbido completamente por el intestino delgado y que ha entrado en contacto con bacterias del colon. Para la evaluación indirecta de la motilidad intestinal se ha utilizado esta técnica en la práctica clínica(29). Consiste en evaluar el tiempo que transcurre entre la ingestión de un carbohidrato fermentable no absorbible (lactulosa o inulina) y el inicio de un aumento cuantificable de la concentración de hidrógeno (H₂) o metano (CH₄) en el aliento al final de la espiración. En esta prueba, el tiempo de tránsito refleja la suma de los valores del tránsito esofágico, gástrico y del intestino delgado. Para su interpretación, se asume que el aumento del hidrógeno o metano espirado es debido al metabolismo bacteriano del carbohidrato ingerido a su llegada al colon. En general, la prueba de hidrógeno y metano espirado es una prueba segura y bien tolerada, aunque es importante recalcar que la fermentación colónica del carbohidrato ingerido puede producir una percepción molesta de distensión abdominal, que suele ser de intensidad leve (30).

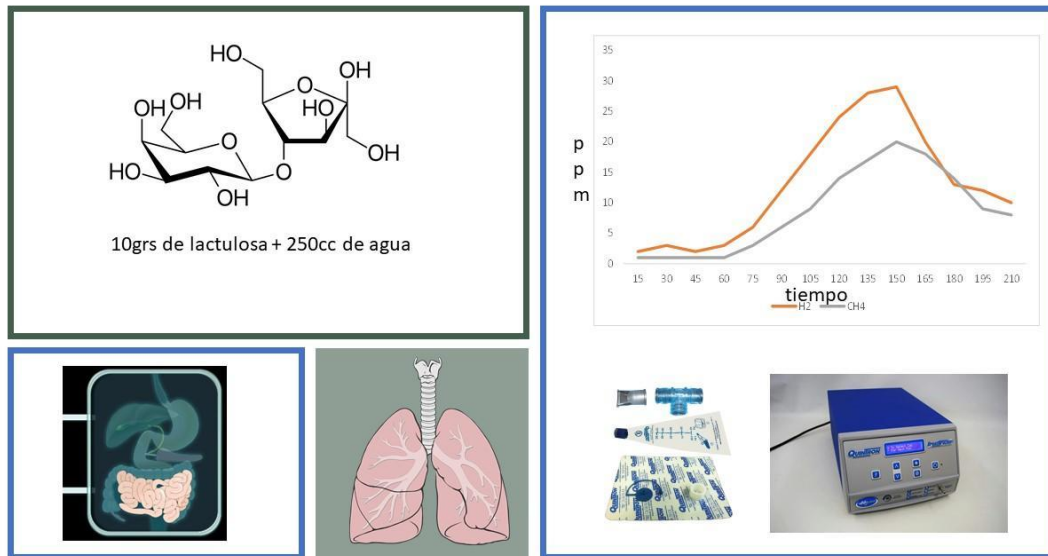


Figura 4: El tiempo de tránsito orocecal se obtiene midiendo el tiempo que toman en aumentar las concentraciones de hidrógeno y metano en el aliento espirado después de la ingesta de lactulosa.

Aunque esta prueba se interpreta clínicamente como un sustituto de los tiempos de tránsito del intestino delgado, existen múltiples deficiencias en su aplicación que es importante mencionar. Las alteraciones del vaciamiento gástrico (tanto acelerado como retrasado) alteran el resultado de la prueba (31). Además, los carbohidratos no fermentables como la lactulosa puede acelerar el tránsito intestinal (32) y por lo tanto no es una evaluación de la motilidad intestinal sino una evaluación de la respuesta intestinal a la lactulosa. Además, las elevaciones precoces de los niveles de hidrógeno espirado deben interpretarse con cautela, ya que no siempre reflejan un tránsito rápido (33): la elevación hiperprecoz de los niveles de hidrógeno espirado pueden deberse a la fermentación por bacterias de la flora bucal (34), también puede ser secundario al

vaciado de residuos ileales de una comida anterior en el colon (33) o pueden ser secundarias a la fermentación por bacterias del intestino delgado (35). Es importante recordar que los pacientes con dismotilidad intestinal presentan con mayor frecuencia sobrecrecimiento bacteriano, por lo que la interpretación del tránsito mediante pruebas de aliento en estos pacientes puede ser errónea(11). Por estos motivos, las últimas recomendaciones sobre el uso de pruebas de hidrógeno en aliento espirado recomiendan no utilizar las pruebas de tránsito oro-cecal para evaluar la motilidad intestinal (36).

1.5.1.2 Gammagrafía del intestino delgado

Esta prueba se realiza mediante la ingesta de una comida estándar de prueba (típicamente > 200 kcal) marcada con un radiotrazador (^{99m}Tc o ^{111}In) y la medición durante 6 horas de imágenes sucesivas tras la ingesta (37). La gammagrafía es más fiable que las pruebas de aliento para la medición del tránsito del intestino delgado en humanos. El tránsito del contenido intraluminal en el intestino delgado es un proceso complejo. Debido a que las partículas pueden moverse en sentido anterógrado o retrógrado y a diferentes velocidades a lo largo de las diferentes regiones del intestino delgado, la monitorización puntual de cada partícula no es útil (37). Además, el tránsito continuo de partículas desde el estómago hacia el intestino delgado y del intestino delgado hasta el colon dificultan el cálculo absoluto de tiempo de tránsito intestinal. El íleon terminal actúa como un reservorio del contenido intestinal, por lo tanto, el radiotrazador que llega al íleon terminal puede ser cuantificado y utilizado para determinar el tiempo de tránsito del intestino delgado. Dependiendo del método

utilizado, los valores normales del tiempo de tránsito del intestino delgado son la presencia de al menos el 40 al 50% del radiotrazador en el reservorio ileal a las 6 horas (11). El tiempo de tránsito del intestino delgado se considera retrasado si la actividad del radiotrazador persiste en otras regiones del intestino delgado durante más de 6 h o si menos del 40% del radiotrazador se localiza en el reservorio ileal.

El ciego también funciona como un reservorio de contenido intestinal, y la presencia de radiotrazador a las 6 h también se ha utilizado como un marcador del tiempo de tránsito del intestino delgado. El rango de normalidad para sólidos digestibles es del 43% -95% del radiotrazador en ciego a las 6 horas, definiendo un tránsito intestinal rápido como la llegada del radiotrazador al ciego en menos de 90 min(38).

Debido a los altos costes, el uso de material radioactivo y a la necesidad de equipo médico especializado para obtener las imágenes, los estudios de gammagrafía del intestino delgado se utilizan sobre todo en el ámbito de la investigación clínica y como parte de un estudio de tránsito gastrointestinal (estómago, intestino delgado y colon) completo. Por otro lado, el estudio gammagráfico del intestino delgado no permite evaluar las características peristálticas ni los patrones temporo-espaciales del contenido en los diferentes segmentos del intestino delgado, simplemente mide el volumen general del movimiento de un radiotrazador a medida que avanza distalmente hasta el íleon terminal o colon proximal (39).

1.5.1.3 Cápsula Smartpill

La cápsula Smartpill, es una cápsula inalámbrica ingerible (26 x 13 mm) con una batería de larga duración (al menos cinco días) que mide la presión, el pH y la temperatura a

medida que transita por el tracto gastrointestinal. Utilizando las variaciones del pH intraluminal, la cápsula permite medir el tiempo de vaciado gástrico y el tiempo de tránsito en los diferentes segmentos intestinales. Esta técnica ha demostrado ser equivalente a la gammagrafía para la evaluación del tránsito del intestino delgado (40).

El tiempo de tránsito del intestino delgado medido con la cápsula Smartpill se ha comparado directamente con el tiempo de tránsito del intestino delgado medido mediante gammagrafía del intestino delgado tanto en voluntarios sanos como en pacientes con trastornos de la motilidad, específicamente con gastroparesia (40). En este estudio, se demostró que había una buena concordancia entre los tiempos de tránsito obtenidos por ambos estudios. En otro estudio se comparó el tiempo de tránsito del intestino delgado con ambas técnicas (Smartpill y gammagrafía del intestino delgado) de manera simultánea en 10 sujetos sanos, nuevamente corroborando que ambas técnicas arrojan resultados similares (41).

Es importante tener en cuenta que, en los ensayos clínicos mencionados, la determinación del tiempo de tránsito del intestino delgado no fue posible en el 5-10 % de los estudios de cápsula Smartpill, debido a la incapacidad para identificar con precisión los puntos de referencia de pH necesarios para interpretar el resultado (42).

Las desventajas de la cápsula Smartpill son principalmente los problemas técnicos relacionados con la captura de datos y la posibilidad de impactación de la cápsula u obstrucción de algún segmento intestinal (requiriendo radiografías seriadas para documentar el paso o extirpación endoscópica o quirúrgica, respectivamente) por lo que está contraindicada en pacientes con estenosis postquirúrgicas o alteraciones anatómicas (43). Además, aunque la cápsula Smartpill parece ser útil para evaluar los

tiempos de tránsito de los diferentes segmentos del tracto gastrointestinal, no aporta información relevante sobre las características de las contracciones ni los diferentes patrones contráctiles del intestino delgado.

1.5.2 Manometría intestinal

1.5.2.1. Generalidades de la manometría

El término manometría en medicina se refiere a la medición de la presión dentro de distintas partes del tubo digestivo. La manometría se realiza introduciendo un catéter que contiene transductores de presión a través de los orificios corporales (como la boca, la nariz o el ano) hasta la luz del órgano que se desea estudiar (44). La evaluación de la motilidad intestinal mediante técnicas intraluminales proporciona una mayor comprensión de la fisiología y la fisiopatología intestinal que con las técnicas indirectas y se consideran las técnicas “gold standard” para el diagnóstico de los trastornos de la motilidad intestinal.

1.5.2.1.1 Tipos de catéteres

En la actualidad, se dispone de dos tipos de catéteres para realizar estudios de manometría: los sistemas de catéter de perfusión de agua y los sistemas de catéter de estado sólido. La principal diferencia entre ambos sistemas radica en el método de transducción de señales. Los sistemas de catéter de estado sólido registran los cambios de presión mediante transductores intraluminales mientras que los sistemas con catéter de perfusión de agua registran los cambios de presiones mediante transductores

externos conectados al catéter a través de un canal perfundido con agua. Las características físicas y de rendimiento de los sistemas difieren sustancialmente. Los catéteres de estado sólido son más caros, no pueden esterilizarse en autoclave y son más frágiles que los catéteres de perfusión de agua, por lo que requieren de un manejo más cuidadoso. Como ventajas, los catéteres de estado sólido tienen un mejor rendimiento a cambios rápidos de presión y no se alteran con los cambios de posición a diferencia de los catéteres de perfusión de agua. Los catéteres de perfusión de agua son mucho más resistentes, se pueden esterilizar con autoclave y son económicamente más accesibles. Las variaciones en los sistemas manométricos requieren configuraciones distintas según el tipo de catéter utilizado, pero aunque este tema es relevante en términos de costos y manejo habitual, tiene poca importancia clínica (45).

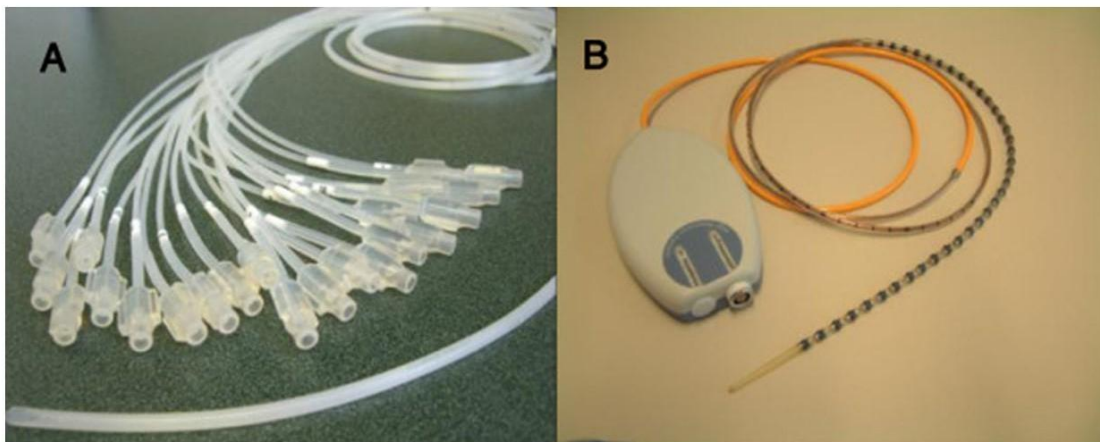


Figura 5: Catéter manométrico de perfusión de agua (A) y catéter manométrico de estado sólido (B). Adaptado de (Wang et al 2012)

1.5.2.1.2 Equipos de registro de los trazados manométricos

Los catéteres manométricos, tanto los de estado sólido como los de perfusión de agua, están conectados a una serie de transductores de presión, que a su vez están interconectados a un sistema de circuitos de acondicionamiento de señales, de digitalización, de visualización y a un dispositivo de grabación. En general, los cambios de presión detectados por los sensores del catéter se convierten en una señal eléctrica por el transductor de presión. Esta señal, que inicialmente es de bajo voltaje, se amplifica y filtra por el circuito de acondicionamiento, luego es digitalizada usando los circuitos estándares interconectados a una computadora. En paralelo, la señal se graba en un dispositivo de almacenamiento, que permite el análisis posterior del trazado. Para el análisis y la interpretación de los trazados manométricos, se utilizan programas específicos para mostrar, editar y analizar las mediciones.



Figura 6: equipos de registro para manometría, izquierda equipo de catéter de estado sólido, derecha equipo de catéter de perfusión de agua.

1.5.2.1.3 Catéteres de manometría convencionales y catéteres de alta resolución

Clásicamente los equipos de manometría empleaban los catéteres convencionales o de baja resolución, que consisten en catéteres con 4 a 8 sensores separados por 5 a 10 cm entre ellos. En los últimos años, se han desarrollado catéteres de manometría de alta resolución para evaluar la motilidad de los diferentes órganos digestivos. Las principales diferencias entre los catéteres de manometría convencional y los catéteres de manometría de alta resolución son dos; el diseño del catéter y la visualización de datos. Los catéteres de manometría de alta resolución tienen múltiples sensores (más de 30 sensores) de presión separados por espacios cortos (1 a 2 cm) a lo largo del catéter, mientras que los catéteres de manometría convencional suelen tener pocos sensores de presión (6 a 8 sensores) separados por espacios extensos (5 a 10 cm) (47) Además, los trazados de manometría de alta resolución se muestran a través de imágenes de color mediante gráficos topográficos espaciotemporales dinámicos y coloridos para representar los cambios de presión a lo largo de la longitud y el tiempo, llamados contour plot, a diferencia de los trazados de líneas convencionales. Además, el análisis de los trazados de alta resolución es más intuitivo que el análisis del trazado convencional (48).

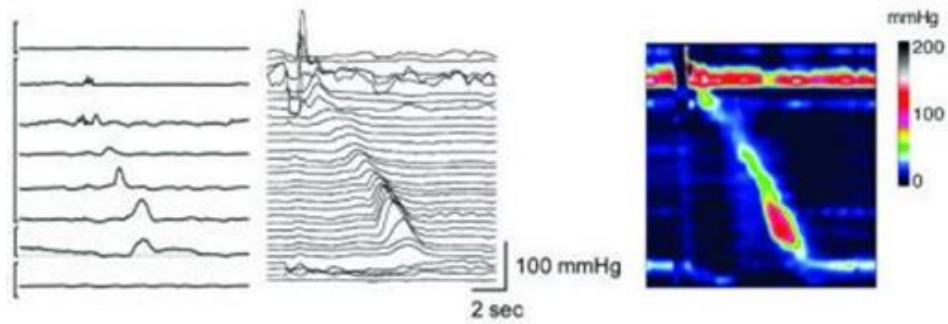


Figura 7: Comparación de manometría esofágica convencional y manometría esofágica de alta resolución. Trazado convencional (A), trazado de alta resolución: trazado en líneas (B) y contour plot (C). Adaptado de (Gyawali et al 2013)

La manometría de alta resolución actualmente se emplea en la práctica clínica habitual para la evaluación de la motilidad esofágica y anorectal (50). En el intestino delgado, el equipo de manometría convencional sigue siendo la prueba estándar.

La importancia de la evolución hacia el uso de catéteres de alta resolución para medir la motilidad intestinal fue demostrada en estudios pioneros aplicados al colon. La manometría colónica de alta resolución permitió demostrar que conceptos previos eran erróneos, como que el patrón de motilidad predominante del colon eran las contracciones estacionarias (51) y que la mayoría de las contracciones propagan en sentido aboral (52). Realmente, la mayoría de las contracciones ocurren en segmentos de 7 a 10 cm, no detectables con el sistema de manometría convencional (con sensores separados entre 10 y 45 cm) (53) y la propagación de las contracciones individuales son en su mayoría retrógradas. Además, la dirección de la propagación de las contracciones se malinterpreta con separaciones incluso tan cortas como 3 cm entre los sensores (66).

1.5.2.2 Procedimiento de la manometría intestinal convencional

En general, los estudios manométricos son bien tolerados, incluso durante tiempos prolongados. La mayoría de los estudios manométricos del intestino delgado se han centrado en el duodeno por razones de accesibilidad (11). Habitualmente la colocación del catéter en el intestino delgado se realiza mediante guía fluoroscópica, y es importante recalcar que su correcta colocación es más exigente que en otros órganos digestivos, como el esófago o el recto, y es especialmente desafiante en pacientes que tienen anomalías importantes de la función motora (11). Habitualmente los catéteres de manometría intestinal miden 170 cm, tienen una luz central abierta al extremo distal que se utiliza para introducir una guía para corroborar su colocación mediante fluoroscopia y disponen de ocho sensores. Según la distribución de los sensores, existen dos tipos de catéteres frecuentemente utilizados; un catéter con tres sensores separados por 1 cm que se coloca en la región antral, y con cinco sensores distales separados 10 cm para evaluar la motilidad intestinal y otro catéter con 5 sensores separados por 1 cm que se coloca en la región antral, y 3 sensores distales separados por 10 cm para evaluar la motilidad intestinal (58).

La evaluación de la motilidad intestinal se realiza por un periodo corto (6 a 8 horas) con un protocolo de estudio que incluye una evaluación del periodo de ayunas y una evaluación del periodo posprandial después de la ingesta de alimentos por vía oral o enteral. El protocolo habitual consiste en evaluar la motilidad en ayunas durante 3 horas y posteriormente evaluar la motilidad posprandial durante 2 horas. En algunos centros se realiza un procedimiento manométrico ambulatorio que permite obtener registros más prolongados de 12 a 72h. Emplean catéteres de silicona de 260cm de largo que están equipados con sensores de estado sólido conectados a un sistema de registro

portable. Los catéteres de manometría ambulatoria tienen una configuración standard con 6 sensores en total, un primer segmento de 3 sensores separados por 4 cm entre sí que se colocan en la región antroduodenal, un espacio de 30 cm y un segundo segmento de 3 sensores separados por 4 cm que se coloca en la región yeyunal (39).

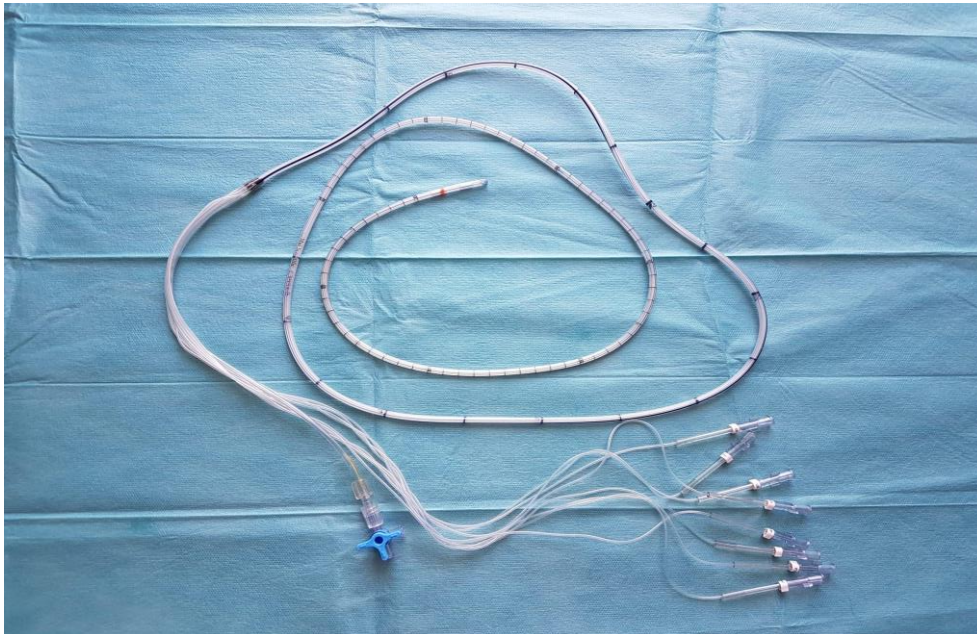


Figura 8: Catéter manométrico de manometría intestinal convencional. Catéter de 150 cm con 8 canales de perfusión, 3 antrales a 1cm de distancia y 5 intestinales a 10 cm de distancia.

1.5.2.3 Patrones de motilidad intestinal anormal

El análisis de los registros manométricos obtenidos mediante manometría intestinal nos permite diferenciar entre diferentes patrones de motilidad anormal: patrones neuropáticos, patrones miopáticos y patrones sugestivos de oclusión mecánica (11). La identificación de patrones anormales de la motilidad del intestino delgado permite

confirmar el diagnóstico de un trastorno de la motilidad intestinal. Asimismo, permite identificar casos de dismotilidad generalizada en pacientes con inercia colónica, particularmente antes de someterlos a una colectomía subtotal o apoyar el diagnóstico de obstrucción mecánica cuando las características clínicas lo sugieren, pero los estudios radiológicos y /o endoscópicos no sean concluyentes de obstrucción.

Tabla 1. Criterios manométricos de los patrones anormales de la motilidad intestinal

<p>PATRONES NEUROPÁTICOS</p> <ul style="list-style-type: none">- Configuración anormal de la Fase III: aumentos tónicos de presión en uno o más canales de registro ≥ 30 mmHg de amplitud y ≥ 3 minutos de duración.- Propagación anormal de la Fase III: Propagación simultánea o retrógrada de la fase III sobre un segmento de intestino delgado ≥ 20 cm.- Incapacidad de una ingesta adecuada de comida para inducir el patrón de motilidad postprandial normal: sin cambios en la actividad motora después de la ingesta o infusión de nutrientes y/o presencia de actividad similar a la fase III durante el período postprandial (sin tener en cuenta los primeros 20 minutos después del inicio de la comida).

- **Salvas de actividad:** Al menos un período de ≥ 5 minutos, o dos períodos de ≥ 2 minutos de duración con actividad de presión fásica continua de alta amplitud (≥ 20 mm Hg) y alta frecuencia (10 -12/min) no seguida de reposo motor (fase I) y no propagadas (Fase III).

- **Contracciones tónica sostenida:** actividad de presión fásica prolongada (≥ 30 minutos de duración), de gran amplitud (≥ 20 mm Hg) y de alta frecuencia (10/min) que se produce en un segmento del intestino mientras el resto de los canales de registro presentan actividad normal o reducida.

PATRÓN MIOPÁTICO

- **Hipomotilidad:** Contracciones de baja amplitud (Contracciones con amplitud máxima < 10 mmHg en fase II o postprandial) o contracciones con amplitud máxima < 20 mmHg durante la fase III

PATRONES RÍTMICOS REPETITIVOS

- **Ritmo minuto (o contracciones agrupadas):** actividad periódica intermitente (ráfagas cortas que se repiten cada 1-3 min) que ocurren simultáneamente en un segmento intestinal ≥ 20 cm durante un período ≥ 30 min en el periodo postprandial.

- **Contracciones simultáneas prolongadas:** contracciones prolongadas (>8 segundos de duración) que ocurren simultáneamente en sitios de registro separados por al menos 20 cm.

Un registro manométrico normal incluye al menos un complejo motor migratorio completo en 24 horas(54), una correcta conversión al patrón postprandial y ausencia de los diferentes componentes del CMM durante al menos 2 horas después de una comida de 400 kcal (55), actividad contráctil de adecuada amplitud durante el registro, que consiste en contracciones antrales con amplitud > 40 mmHg y contracciones del intestino delgado con amplitud >20 mmHg (56) y por último, ausencia de patrones anormales de actividad (salvas o actividad fásica sostenida) (39).

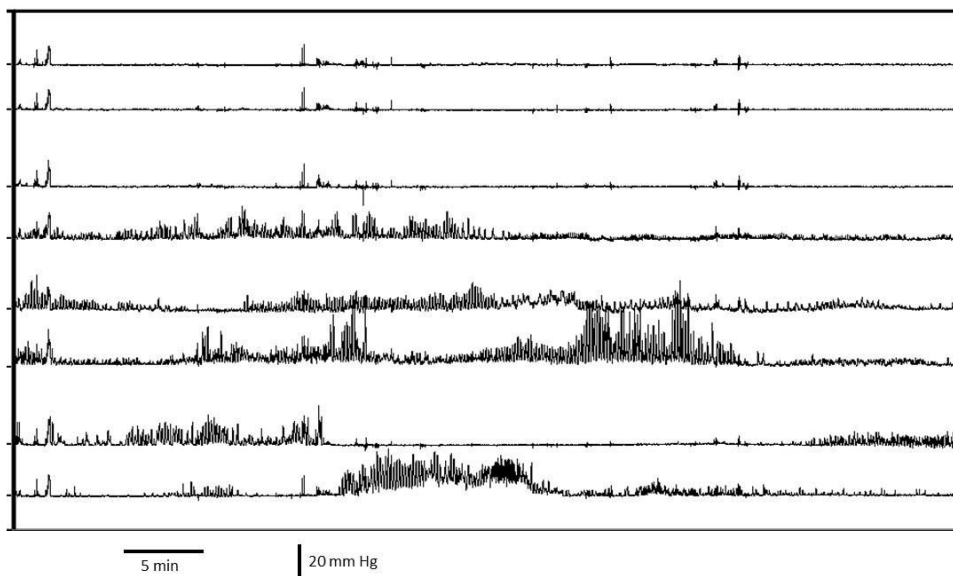


Figura 9: Patrón neuropático en manometría convencional, salvas de actividad.

Tal como se ha comentado previamente, los hallazgos de la manometría intestinal nos pueden hacer sospechar de obstrucción mecánica del intestino delgado incluso cuando no se ha logrado detectar radiológica ni endoscópicamente mediante patrones sugestivos de oclusión intestinal. Se han reportado dos patrones manométricos de obstrucción: El patrón ritmo minuto, que consiste en salvas de 3 a 6 contracciones agrupadas en el periodo posprandial separadas por quiescencia que se repiten al menos durante 30 minutos en el periodo posprandial y la presencia de contracciones simultáneas (>8 s) de gran amplitud en el periodo posprandial (56) (57). Cabe destacar que cuando se ha descartado una causa mecánica como el origen de estos patrones, pueden ser secundarios a una neuropatía intestinal (58). El patrón miopático, se caracteriza por contracciones de baja amplitud (<20 mmHg), pero conservando un CMM normal en ayunas, una correcta conversión posprandial y ausencia de patrones anormales(59). Aparece típicamente en patologías que afectan la capa muscular del intestino delgado (por ejemplo, esclerodermia, amiloidosis, miopatía visceral hueca). Los patrones neuropáticos se caracterizan por alteraciones de la propagación de la fase III del CMM (propagación simultánea o retrógrada), la presencia de salvas de actividad sugestivos de hipercontractilidad descoordinada (salvas de actividad no propagadas > 2 minutos de duración o actividad fásica descoordinada sostenida por > de 30 minutos de duración), ausencia de conversión a actividad postprandial con la ingesta de nutrición o la presencia de la fase III del CMM durante el periodo posprandial. Los criterios de anormalidad que se utilizan en la actualidad se basan en estudios clínicos comparando pacientes con sujetos sanos, en los que no se han observado las características manométricas asociadas a alteraciones histológicas. Por lo tanto, los criterios manométricos para definir neuropatía se basan predominantemente en los reportes de

práctica clínica de los datos de manometría intestinal identificados en pacientes con diferentes enfermedades neuropáticas, como diabetes, enfermedades del sistema nervioso autonómico, pacientes con vagotomía, pacientes con lesiones en el sistema nervioso central, incluidos los tumores del tronco encefálico, y pacientes con pseudo-obstrucción intestinal crónica en ausencia de un trastorno neurológico extrínseco (39). De hecho, el mayor estudio de correlación entre los hallazgos de biopsias transmurales del intestino delgado y los fenómenos de dismotilidad detectados por manometría intestinal demostró que la manometría intestinal es una técnica con muy buena sensibilidad para predecir que pacientes presentarán enfermedad neuromuscular en la biopsia intestinal, sin embargo, no existe una buena correlación entre los patrones manométricos (neuropático o miopático) y los hallazgos histopatológicos específicos del tejido analizado (60).

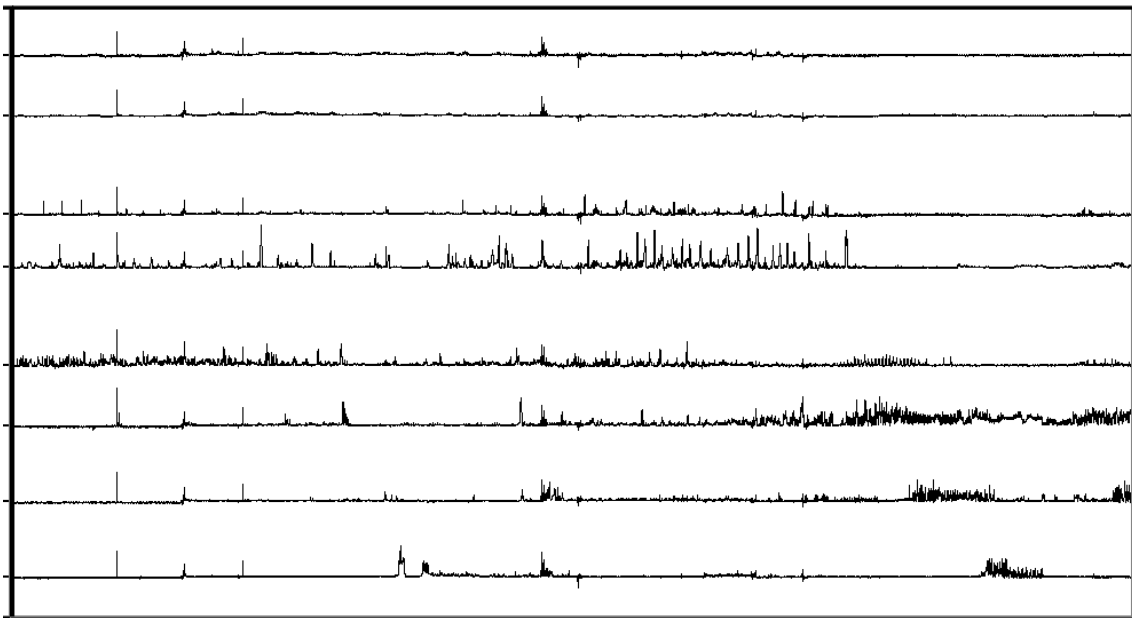


Figura 10: patrón miopático en manometría convencional

1.6. ESTUDIOS PREVIOS DE MOTILIDAD INTESTINAL CON CATÉTERES DE MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN

En los últimos años se han realizado algunos estudios piloto en sujetos sanos para evaluar la motilidad intestinal utilizando equipos de manometría de alta resolución. En la mayoría de ellos se han empleado catéteres diseñados para el esófago que se han introducido a mayor profundidad hasta la zona antro-duodenal. Por la dificultad de alcanzar la zona yeyunal, la mayoría de los estudios realizados se han enfocado en describir la actividad contráctil en la región antroduodenal, específicamente las características de las contracciones de la fase III durante el periodo de ayunas. Como resultado general, estos estudios describen actividad contráctil propagada anterógrada y retrógrada en la región duodenal (61–63). Sin embargo, en un estudio más reciente con un catéter diseñado para evaluar la motilidad del duodeno distal y yeyuno proximal, encontraron que la actividad contráctil de fase III en el duodeno es principalmente anterógrada, y consideran que la actividad retrógrada descrita en los estudios anteriores podría deberse a un artefacto entre el movimiento de la pared duodenal con respecto a los sensores manométricos, generando una falsa imagen de propagación retrógrada (64). Es importante mencionar la importancia de la separación de los sensores para evaluar la dirección de la propagación de los eventos contráctiles. En un estudio comparando los registros de manometría de alta resolución en yeyuno proximal, los registros de los sensores separados a 1 cm tenían mayor poder de discriminación de la dirección de la contracción que los sensores separados a 2 cm, que con frecuencia detectaban como propagados retrógradamente eventos contráctiles que no tenían relación entre sí (65) La importancia de la distancia entre sensores para la detección de eventos contráctiles propagados también se evaluó en el colon mediante un sistema de

manometría de alta resolución de fibra óptica con 72 sensores separados por 1 cm. Se analizaron los registros espaciados de 1 cm como el estándar de oro y se generaron registros simulados con sensores espaciados a 10, 7, 5 y 2 cm, eliminando el registro de los canales intermedios. De forma ciega, se cuantificó la propagación anterógrada y retrógrada en cada registro simulado y se compararon los datos obtenidos con el estándar de oro a 1 cm. Como resultado, se demostró que duplicar el espacio entre sensores de 1 a 2 cm reduce en un 50% la detección de ondas propagadas, y que distancias de más de 2 cm aumentan de forma muy significativa la probabilidad de etiquetar incorrectamente la dirección (anterógrada o retrógrada) de las contracciones (66).

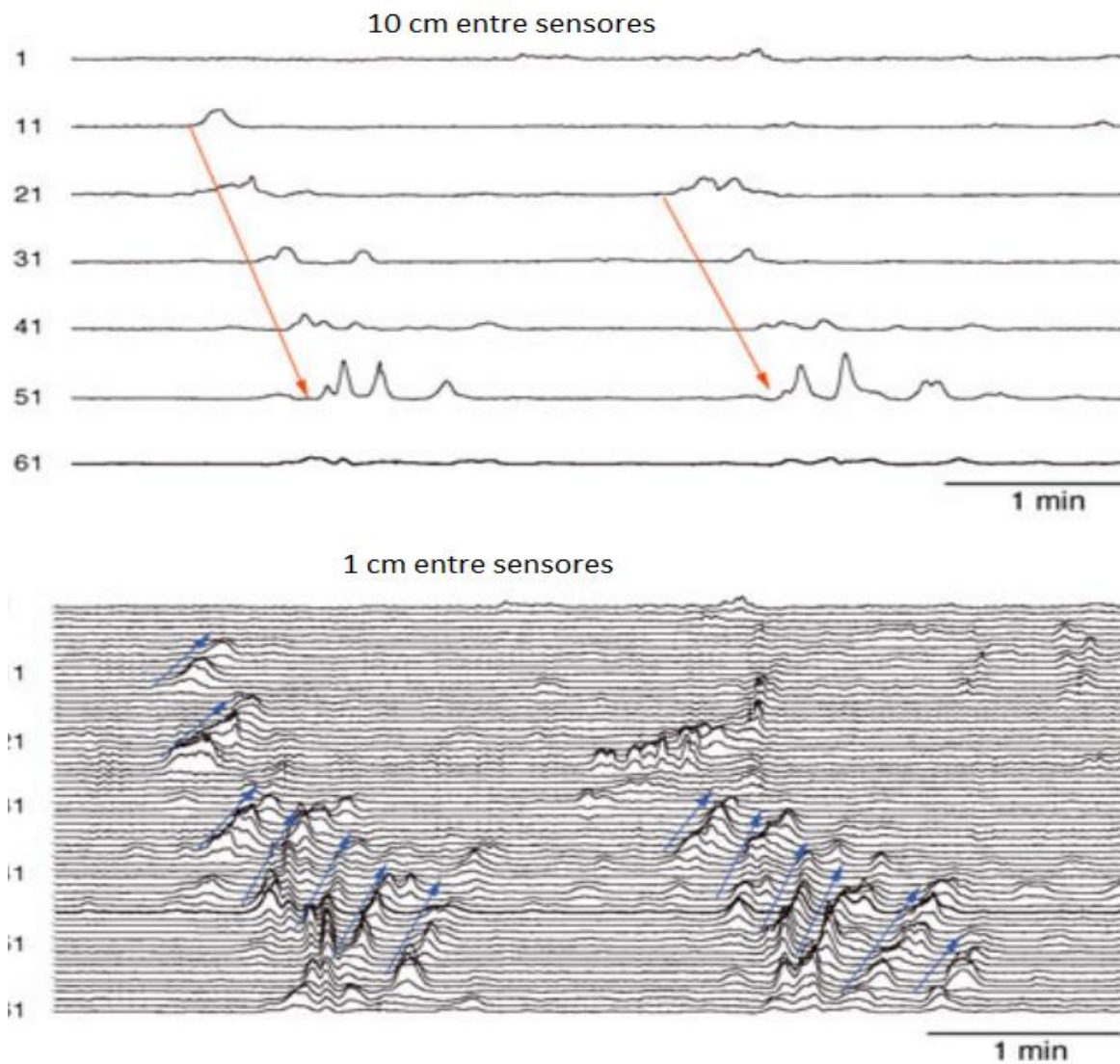


Figura 11: Trazados del mismo registro de manometría de colon, en la imagen superior con 10 cm de separación y en la inferior 1 cm. Adaptado de (Dinning et al., 2013)

Para evaluar la motilidad de un órgano tan extenso como el intestino delgado, se debe buscar un equilibrio entre la alta resolución espacial, es decir, sensores muy cercanos entre sí pero que registran la motilidad de un segmento corto del intestino o la baja resolución espacial, es decir sensores más separados, pero que permite evaluar un

segmento más largo (67). Para superar este problema, se ha desarrollado un sistema de manometría de fibra óptica que permite incorporar muchos más sensores de presión a un catéter (hasta 72 sensores), permitiendo una excelente resolución espacial de un segmento largo; sin embargo, hasta la fecha su aplicación se ha limitado a estudios de investigación en voluntarios sanos (67). En un primer estudio con este catéter, se describió por primera vez una zona de transición entre el duodeno distal y el yeyuno proximal, donde la motilidad postprandial cambia abruptamente de eventos de presión predominantemente propagados a no propagados(67). Los autores sugieren que esta zona actúa como freno duodenal, con un posible papel en la regulación del vaciamiento gástrico.

Tabla 2: Características de los estudios con manometría de alta resolución en el intestino delgado.

Referencia (autor, año)	Características del sistema de manometría y del catéter utilizado	Sujetos y segmento estudiado	Objetivo
Castedal 1998	Catéter de 16 canales, sistema de perfusión de agua	11 voluntarios sanos Región antroduodenal	Evaluación de la organización espacial de las contracciones de la Fase III en ayunas y el periodo postprandial.

Castedal 2001	Catéter de 16 canales, sistema de perfusión de agua, Alta resolución: 12 canales a 2 cm de distancia.	12 voluntarios sanos Región antroduodenal	Evaluación de la organización espacial de la Fase III duodenal.
Andrews 2002	Catéter de 21 canales, sistema de perfusión de agua, Alta resolución: 17 canales a 1.5 cm de distancia	9 voluntarios sanos Región duodenal	Examinar las características de la Fase III duodenal.
Desipio 2007	Catéter de 36 canales, sistema de estado sólido Alta resolución: 11 a 16 canales, a 1 cm de distancia	10 voluntarios sanos Región antroduodenal	Evaluar las características de la motilidad pilórica en ayunas y después de la ingesta de líquidos y sólidos.

Baker 2019	Catéter de 12 canales, sistema de perfusión de agua. Alta resolución. Grupos de 4 canales separados por 1 cm.	8 voluntarios sanos Regiones evaluadas: Duodeno medio Duodeno distal Yeyuno proximal	Evaluar las características de las contracciones dentro de la fase III.
------------	--	---	---

En resumen, los sistemas de manometría de alta resolución han revolucionado el estudio y conocimiento de la motilidad en otros órganos digestivos, abriendo una nueva dimensión para el diagnóstico de los trastornos motores digestivos. En la actualidad, la manometría intestinal convencional sigue siendo el estándar de oro para evaluar la motilidad del intestino delgado. En la última década se han realizado estudios piloto con sistemas de alta resolución, sin embargo, dichos estudios se han enfocado en la zona antroduodenal, utilizando un número limitado de sensores (menos de 20) y enfocando el análisis en la motilidad pilórica o las características de la fase III.

La finalidad de la presente tesis doctoral fue desarrollar un sistema de manometría de alta resolución para evaluar la motilidad del intestino delgado, específicamente el yeyuno proximal, con la finalidad de utilizarlo para evaluar pacientes con sospecha de un trastorno motor intestinal.

1.7 DESARROLLO TECNOLÓGICO DEL EQUIPO DE MANOMETRÍA INTESTINAL DE ALTA RESOLUCIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Para el registro de la presión intestinal, se utilizó el sistema manométrico Solar GI HRM de la compañía MMS-laborie. El sistema Solar GI HRM es actualmente el sistema de manometría de alta resolución más avanzado disponible. El sistema puede configurarse para hacer estudios con catéteres de estado sólido o catéteres de perfusión de agua. En el caso de los catéteres de perfusión, el sistema de registro cuenta con una torre en la que se pueden utilizar de 8 a 36 sensores de presión, una bomba de presión de agua para mantener el flujo constante de perfusión a través de los canales del catéter y un programa informático para análisis de los registros en trazado de líneas y por imágenes contour plot.



Solar GI HRM



Figura 12: sistema de registro solar GI con 36 canales de registro.

Por las características de los estudios de motilidad intestinal estacionaria, que consisten en estudios prolongados (más de 3 horas) en ayunas y en el periodo posprandial, y las dificultades añadidas que implica realizar una intubación yeyunal, se decidió utilizar un

sistema de perfusión de agua sobre un sistema de estado sólido. Las principales ventajas de los sistemas de perfusión de agua son la mayor resistencia a los acodamientos, el menor precio de los catéteres comparado con los catéteres de estado sólido y la posibilidad de esterilizar los catéteres en autoclave.

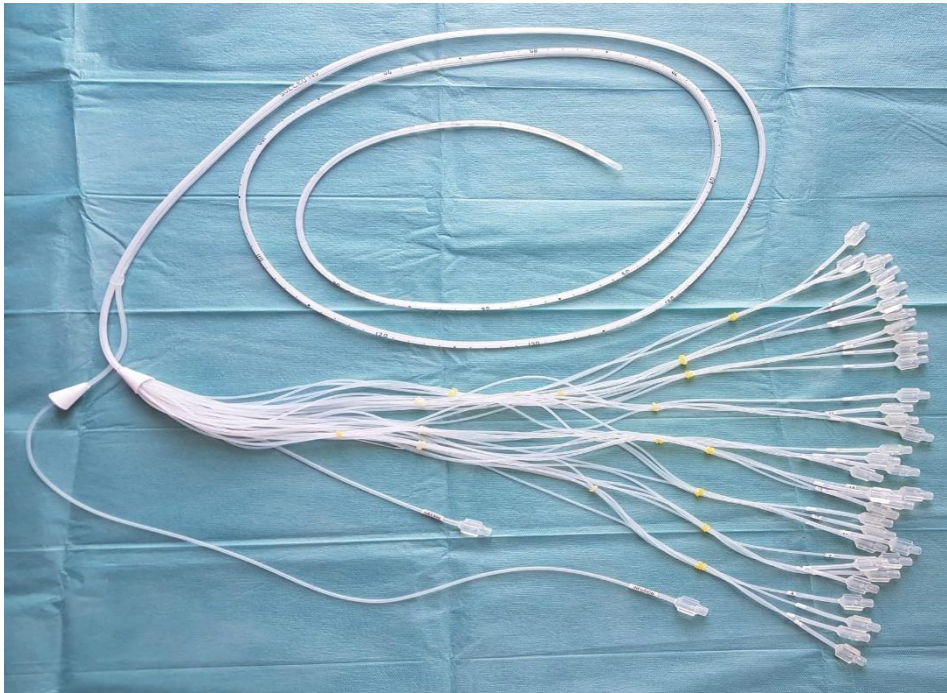


Figura 13: Catéter de perfusión de agua para manometría intestinal de alta resolución.

Para evaluar la motilidad yeyunal, se diseñaron dos catéteres personalizados de 260 cm de largo, uno de 36 canales de perfusión y otro de 35 canales de perfusión. Ambos catéteres estaban compuestos de silicona, tenían un diámetro externo de 4.7 mm, los canales de perfusión tenían un diámetro de 0.4 mm para registro de presión y un lumen central de 1,5 mm para colocación de una guía metálica. Los dos primeros orificios laterales de perfusión (lugares de registro) se ubicaron a 58 y 48 cm de la punta del catéter para registrar las contracciones antrales y duodenales; los siguientes 34 o 22

canales, comenzando a 38 cm de la punta, se encontraban a 1 cm de distancia. Los catéteres contaban con marcadores radiopacos a los 48 cm y 58 cm que se utilizaban para facilitar la localización fluoroscópica durante la intubación. El catéter de 35 canales contaba con una luz añadida que desembocaba al inicio de los 33 canales distales, y se utilizó para infundir nutrición enteral.

En una primera fase de desarrollo, se analizaron con detenimiento las diferentes ventajas y desventajas de los dos sistemas manométricos disponibles actualmente, los sistemas de perfusión de agua y de estado sólido, con el objetivo de decidir el sistema óptimo para el estudio del intestino delgado. Se seleccionó el sistema de perfusión de agua por la durabilidad, la facilidad de esterilización y la posibilidad de solicitar catéteres personalizados para el estudio del yeyuno (45). Es importante mencionar que, aunque los catéteres utilizados son personalizados y de diseño propio, el resto del equipo (tanto la bomba pneumohidráulica, el equipo para obtener el registro y el software para el análisis) se encuentran comercializados. Particularmente el equipo de sensores de presión y la bomba son los mismos que se utilizan para evaluar la manometría esofágica de alta resolución con un sistema de perfusión de agua, por lo que sería muy fácil implementar el procedimiento de manometría intestinal de alta resolución en otros centros que deseen embarcarse en el estudio de la motilidad intestinal con nuestro sistema.

Una de las grandes desventajas de los sistemas de perfusión de agua comparado con los sistemas de estado sólido es que los sistemas de perfusión de agua calculan la presión registrada con respecto a la presión atmosférica en el momento de calibrar el sistema antes de la colocación de la sonda (68), por lo que pueden registrar artefactos de presión relacionados con la posición de la sonda dentro del intestino. Para superar este inconveniente, se desarrolló en colaboración con la empresa que comercializa el equipo manométrico (**Laborie**), una herramienta de análisis novedosa que utiliza como referencia una línea base de presión calculada de manera automática (el percentil 10 de la presión registrada cada 60 segundos) en lugar de la presión atmosférica. Este sistema permite visualizar los eventos contráctiles con mayor definición en el registro de contour plot cuando se analiza el registro obtenido. Además, esta herramienta permite analizar la presión de las contracciones intestinales independientemente de la presión atmosférica, obteniendo valores cuantitativos más objetivos de la presión ejercida por las contracciones intestinales.

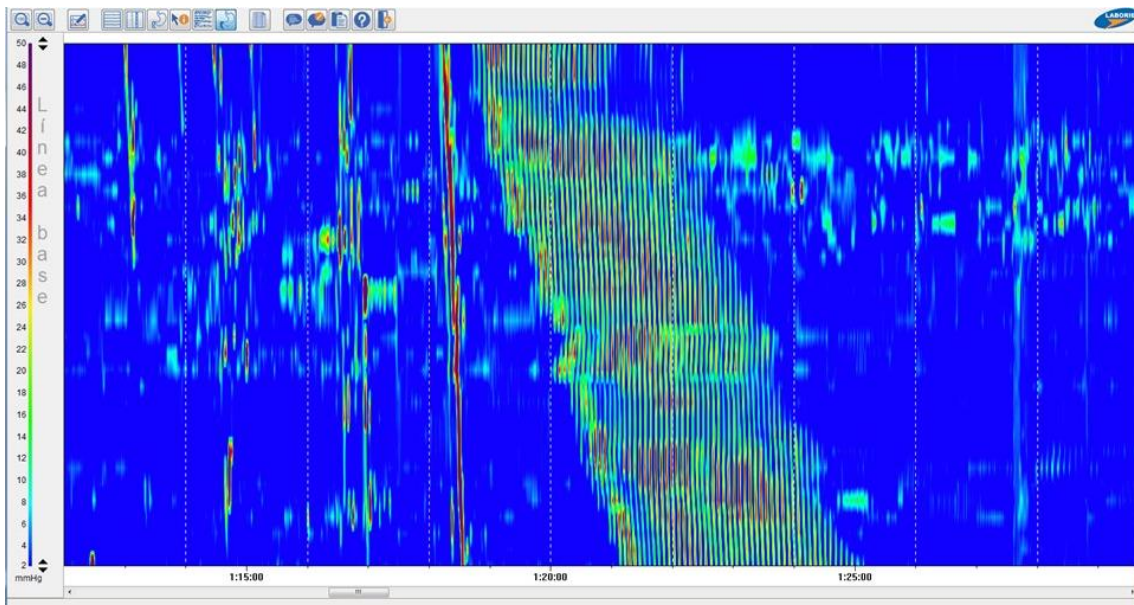
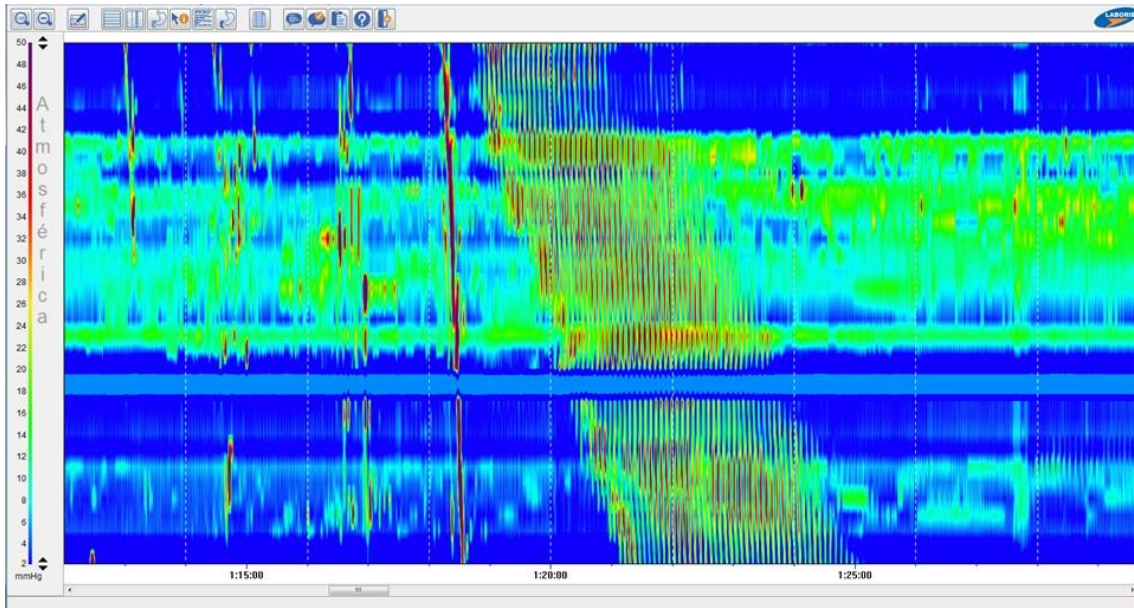


Figura 14: En la imagen superior se aprecia el registro de alta resolución usando como referencia de la línea base la presión atmosférica. En la imagen inferior el mismo registro usando como referencia la línea base calculada por el sistema.

2. HIPÓTESIS

La manometría de alta resolución es una técnica aplicable para la evaluación de la función motora del intestino, con potencial relevancia clínica en el diagnóstico de las alteraciones de la motilidad intestinal.

3. OBJETIVOS

Objetivo Principal

1. Desarrollar un procedimiento nuevo para la evaluación de la motilidad yeyunal mediante manometría de alta resolución.

Objetivos secundarios

- 1 Identificar los patrones de propagación de contracciones a lo largo del yeyuno mediante manometría de alta resolución y su valor en la discriminación entre la actividad en ayunas y postprandial.
- 2 Determinar la sensibilidad de la manometría de alta resolución para detectar respuestas yeyunales inducidas por reflejos retrógrados de larga distancia.
- 3 Determinar el efecto de un aumento del contenido colónico sobre la actividad motora del yeyuno.

4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

4.1 PUBLICACIÓN 1

PROPAGATION PATTERNS OF JEJUNAL MOTOR ACTIVITY MEASURED BY HIGH-RESOLUTION WATER-PERFUSED MANOMETRY




Luis Gerardo Alcala-Gonzalez ^{1 2}, Carolina Malagelada ^{1 2}, Carmen Galan ^{1 2}, Adoracion Nieto ^{1 2}, Anna Accarino ^{1 2}, Fernando Azpiroz ^{1 2}

1 Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

2 Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, Spain.

Neurogastroenterol Motil. 2022 Mar 22:e14351. doi: 10.1111/nmo.14351.

Propagation patterns of jejunal motor activity measured by high-resolution water-perfused manometry

Luis Gerardo Alcala-Gonzalez^{1,2}  | Carolina Malagelada^{1,2}  | Carmen Galan^{1,2} | Adoracion Nieto^{1,2} | Anna Accarino^{1,2} | Fernando Azpiroz^{1,2} 

¹Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Spain

²Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence

Carolina Malagelada, Digestive System Research Unit, Hospital General Vall d'Hebron, 08035-Barcelona, Spain.
Email: cmalagelada@vhebron.net

Funding information

Instituto de Salud Carlos III (PI17/01794, CM20/00182), Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (SAF 2016-76648-R); Societat Catalana de Digestologia (beca Iniciació recerca)

Abstract

Background: The manometric diagnosis of severe intestinal dysmotility is performed at most institutions using catheters with 2–8 sensors 5–10 cm apart. The recent application of high-resolution manometry catheters with closely spaced sensors to other gut segments has been highly successful. The objective of the present study was to determine the feasibility of a jejunal high-resolution manometry method and to carry out a descriptive analysis of normal jejunal motor function.

Methods: A 36-channel high-resolution water-perfused manometry catheter (MMS-Laborie, Enschede, The Netherlands) was orally placed in the jejunum of 18 healthy subjects (10 men, eight women; 21–38 age range). Intestinal motility was recorded during 5 h, 3 during fasting, and 2 after a 450 kcal solid-liquid meal. Analysis of motility patterns was supported by computerized tools.

Key Results: All healthy subjects except one showed at least one complete migrating motor complex during the 3 h fasting period. Phase III activity lasted 5 ± 1 min and migrated aborally at a velocity of 7 ± 3 cm/min. High-resolution spatial analysis showed that during phase III each individual contraction propagated rapidly (75 ± 37 cm/min) over a 32 ± 10 cm segment of the jejunum. During phase II, most contractile activity corresponded to propagated contractile events which increased in frequency from early to late phase II (0.5 ± 0.9 vs 2.5 ± 1.3 events/10 min, respectively; $p < 0.001$). After meal ingestion, non-propagated activity increased, whereas propagated events were less frequent than during late phase II.

Conclusions & Inferences: Jejunal motility analysis with high-resolution manometry identifies propagated contractile patterns which are not apparent with conventional manometric catheters.

KEYWORDS

high-resolution intestinal manometry, intestinal motility, postprandial motility, propagated contractions

Alcala-Gonzalez and Malagelada share first authorship.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *Neurogastroenterology & Motility* published by John Wiley & Sons Ltd.

1 | INTRODUCTION

Intestinal manometry is the current gold standard test for the diagnosis of intestinal motility disorders, but still relies on the methodology developed 40 years ago using manometric catheters with few (2–8), widely spaced (5–10 cm) recording sites.^{1,2}

High-resolution manometry involves multiple and closely spaced recording sites covering a relatively long segment of the gut.³ This methodology is particularly useful for the analysis of propagation patterns of motor activity.⁴ Indeed, high-resolution manometry has become the gold standard for the evaluation of esophageal motor function.⁵ Interesting data have been produced by exploratory studies in the proximal intestine,^{6–9} but unfortunately, the application of high-resolution manometry for the evaluation of jejunal motility has been limited by the lack of commercially available high-resolution catheters long enough to cover the jejunum. Motor activity of the digestive tract can be recorded using solid-state or water-perfused systems. Solid-state catheters incorporate intraluminal pressure sensors; these catheters may experience shifts in basal pressure during prolonged studies, as required for evaluation of jejunal activity, are relatively fragile considering the sharp bends of the small intestine, and furthermore, are expensive. With multilumen water-perfused catheters, intraluminal pressures are transmitted from intraluminal side holes via water-filled lines to external pressure transducers; perfusion catheters are more robust and considerably less expensive than solid state. The accuracy of the recordings depends on the balance between the compliance of the lines and the perfusion rate. We used a water-perfused system with a perfusion rate that provided accurate detection of pressure waves (phasic jejunal contractions) and a total water load manageable for the duration of the studies.

The aims of the present study were as follows: (a) to determine the feasibility of a high-resolution manometry method to evaluate the activity of the jejunum; and (b) to carry out a descriptive analysis of normal jejunal motor function with particular focus on two aspects: the organization of fasting phase III activity, and the differences between fasting phase II and the postprandial pattern. To these aims, we designed a high-resolution manometry technology to measure jejunal motility by means of a 36-channel perfusion catheter with 1-cm spaced side holes.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design

Unicentric, prospective, pilot study in healthy subjects recording the jejunal motor activity during fasting and after a standard meal by high-resolution manometry. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Vall d'Hebron, and all participants gave their written informed consent before enrollment. The study protocol was registered with the ClinicalTrials.gov (ID: NCT04764019). All co-authors had access to the study data and reviewed and approved the final manuscript.

Key points

- High-resolution manometry provides a new insight into the propagation patterns of jejunal contractile events.
- The different phases of the fasting and postprandial periods are characterized by a specific balance of propagated and non-propagated contractile activity.
- High-resolution manometry enhances the evaluation of jejunal motility, but its clinical value remains to be established.

2.2 | Participants

Eighteen healthy, non-obese subjects without a history of gastrointestinal symptoms were recruited by public advertising. Exclusion criteria were chronic health conditions, use of medications (except sporadic use of NSAIDs and antihistaminics), alcohol abuse, and use of recreational drugs. Absence of current digestive symptoms was verified using a standard abdominal symptom questionnaire (no symptom >2 on a 0–10 scale). Psychological and eating disorders were excluded using the following tests: Hospital Anxiety and Depression scale, Dutch Eating Behavior Questionnaire (Emotional eating, External eating, Restrained eating), and Physical anhedonia scale.

2.3 | Manometric equipment

A customized 36-channel perfusion high-resolution catheter was designed to measure jejunal motility (Mui Scientific). The catheter was made of silicone and had an external diameter of 4.7 mm, 36 lumens of 0.4 mm for pressure recording and one central lumen of 1.5 mm for guidewire placement. The first two perfusion side holes (recording sites) were located 58 and 48 cm from the tip of the catheter to register antral and duodenal contractions; the following 34 side holes, starting at 38 cm from the tip, were separated by 1 cm (4–38 cm from the tip) to measure jejunal contractile activity. Radio-opaque markers were located before the first and third most proximal side holes to facilitate fluoroscopic localization. The tip of the catheter incorporated a small weight (three 5 × 2 mm tungsten pellets) to facilitate progression of the catheter through the stomach. The catheter was connected to a low-compliance manometric system (Solar GI HRM manometry system, MMS-Laborie), and each channel was perfused with distilled water. Antral and duodenal recording sites served for final positioning of the catheter after intubation under fluoroscopic control.

The standard perfusion rate of the equipment is 0.15 ml/min which implicates a total water load of 1620 ml during the study. To attempt a reduction of the water load, a series of preliminary studies were performed correlating the perfusion rate and the pressure rise in response to occlusion of the side holes. Perfusion rates of

0.075, 0.1125, and 0.15 ml/min were tested; with each perfusion rate, three series of five consecutive 20-s occlusions were performed. Compared to the 0.15 ml/min perfusion rate, the 0.075 and 0.1125 ml/min perfusion rates reduced pressures at 20-s occlusion by 49 ± 3 and $24 \pm 1\%$, respectively; the same relation was observed at different occlusion times. Since lower flow rates impaired pressure recordings, we finally established 0.15 ml/min flow rate per channel to be used.

2.4 | Manometry procedure

Studies were conducted at the Vall d'Hebron GI Motility Unit in the morning, after an overnight fast. The manometric system was first calibrated by connecting the catheter to the perfusion pump and baseline values were adjusted. Then, the catheter, with a metallic guidewire in the central lumen to facilitate localization, was introduced transnasally and placed into the small bowel under fluoroscopic control. Subjects were then conducted to a quiet room where the manometric catheter was connected to the recording system. Fasting intestinal motor activity was measured for 3 h in supine position and then a 450 kcal solid-liquid test meal was ingested in bed with the trunk at an angle of 45° to the horizontal. After meal ingestion, the study was continued in supine position for a 2-h postprandial recording period.

2.5 | Analysis of manometric recordings

Studies were analyzed both visually and using the MMS Database Software v9.5h (MMS-Laborie) by two physicians (CM and LA).

Phases of the MMC were detected visually following standard criteria as follows: Phase III activity defined as regular contractile activity of more than 10 mmHg at a frequency of 10–12 contractions per minute during at least 2 min; Phase I activity, defined as the period of motor quiescence after phase III and followed by phase II; phase II was considered to begin when the first propagated contraction of more than 10 mmHg amplitude was detected after phase I, and to end when phase III activity began.

Baseline pressure was automatically determined every minute of recording using the 10th percentile level. Contractile events were predefined as an increase of pressure exceeding baseline pressure by more than 10 mmHg, lasting more than 2 s and <10 s. Computerized analysis was used to measure the number, frequency, and amplitude of phasic pressure waves (contractions) in fasting and fed periods. Artifacts, defined as simultaneous pressure rises occurring at all recording sites with similar amplitude and identical duration, were automatically excluded. Micturition episodes were identified during the recordings and also excluded from the measurements. Parameters in 10-min periods in the early and late phase II (just after phase I and before phase III, respectively) and early and late postprandial period (beginning and end of postprandial recording, respectively) were measured. In each channel, the area under the curve (AUC) was measured in the fasting and postprandial recording periods. The

AUC was automatically calculated by the system integrating all pressure values above the 10th percentile cut-off level every min and expressed as mmHg*min; hence, the area under the curve is a motility index accounting for the number and amplitude of contractions.

Propagated events were visually identified when the pressure contours of individual contractions overlapped between at least 10 consecutive sensors. Their velocity of propagation was measured as the length of propagation (distance between the first and last sensor detecting each propagated event) divided by the duration of propagation (time interval between the onset of the contraction at the first and last sensor). Non-propagated or shortly propagated irregular activity was measured by computerized analysis in the interim between propagated events during early phase II, late phase II, early postprandial, and late postprandial periods.

2.6 | Statistical analysis

Statistical analysis was performed with GraphPad Prism 9. Mean values (\pm SD) or median and 5th–95th percentile of the parameters measured were calculated. Normality of data distribution was evaluated by the Kolmogorov–Smirnov test. Comparisons of parametric, normally distributed data were made by Student's *t* test, paired tests for intragroup comparisons, and unpaired tests for intergroup comparisons; otherwise, the Wilcoxon signed-rank test was used for paired data within groups, and the Mann–Whitney *U* test for unpaired data between groups. Continuous variables were correlated using Pearson's *R*. One-way ANOVA was used for multiple comparisons; when the ANOVA was significant, post hoc comparisons were performed applying the Bonferroni multiple comparison correction procedure. Differences were considered significant at a *p* value <0.05 .

3 | RESULTS

3.1 | Demographics and study flow

Eight women and 10 men, 21–38 years range with body mass index between 18.5 and 30 kg/m² participated in the study. Jejunal intubation was achieved in all participants in 86 ± 28 min. All participants tolerated the procedure, completed the study, and were included for analysis. Micturition episodes occurred 1–3 times per study (mean 1.8 ± 0.9).

3.2 | Fasting activity

In eight subjects two or more phase III fronts were observed, and in them, total duration of the MMC was 89 ± 38 min (range 44–155 min), including a phase of quiescence (phase I), a phase of intermittent, irregular activity (phase II) and a phase of continuous, rhythmic activity (phase III).

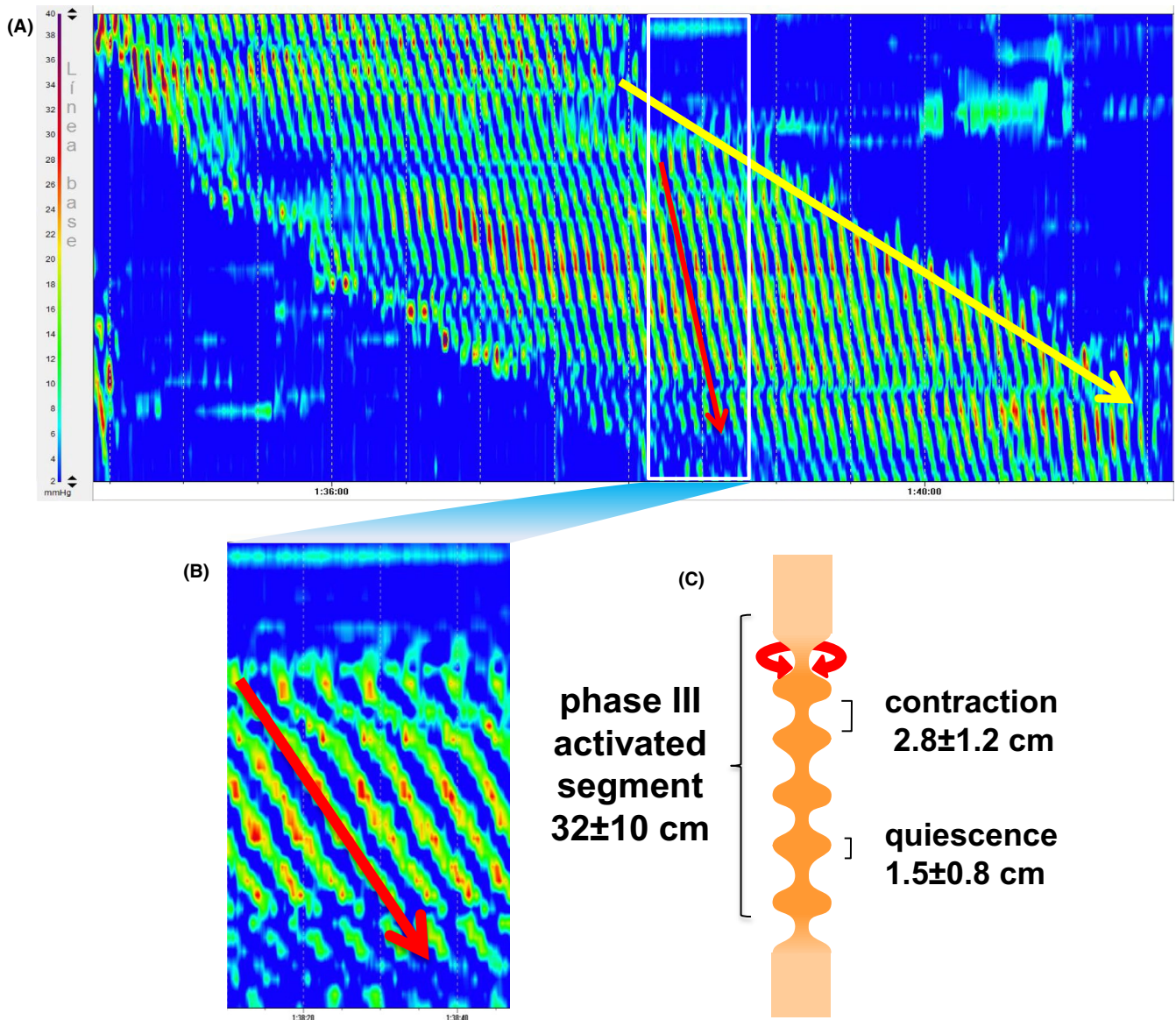


FIGURE 1 Jejunal phase III activity. (A) Example of high-resolution manometry (7 min recording) showing phase III activity. (B) Expanded tracing. (C) Schematic representation of jejunal segment activated during phase III. Note, migration of phase III activity front at 7 ± 3 cm/min (yellow arrow) and propagation of individual contractions at 75 ± 37 cm/min (red arrow) from top to bottom of the entire activated segment

3.2.1 | Phase III

Phase III activity fronts were observed 1–3 times per subject in all subjects but one (total 25 phase III fronts in 17 subjects; mean 1.5 ± 0.7 fronts/subject). Based on the antral recording site, it was detected that 75% of the phase III activity fronts originated in the antrum. The duration of phase III activity (5 ± 1 min; range 2–8 min) was longer at the distal recording sites (mean of 5.2 ± 1.5 min over the 10 proximal sites vs 5.6 ± 1.6 min over the 10 distal sites; $p = 0.029$). Phase III fronts migrated from the most proximal recording sites in caudad direction at a mean velocity of 6.6 ± 2.8 cm/min and the velocity decreased distally (mean of 7.9 ± 3.7 min over the 10 proximal sites, and 6.0 ± 3.0 min over the 10 distal sites; $p = 0.008$). The length of the jejunal segment simultaneously generating phase III activity, calculated by the function: length (cm) = migration

velocity (cm/min) \times duration (min), was 32 ± 10 cm (range 11–37 cm; Figure 1). In 12 phases III, the length of the activated segment exceeded the 33 cm recording span; in the other 13 phases III, the activated segment was entirely visible and in them, the length of the segment directly measured by the number of recording sites activated, exhibited a close correlation with the length calculated by the mathematical function ($R = 0.856$; $p < 0.001$).

Jejunal phase III activity was characterized by continuous phasic activity at a rhythm of 11 ± 1 contractions/min (Table 1), and the frequency was similar at the proximal and distal recording sites. At each recording site, the individual contractions had an average duration of 3.4 ± 0.5 s and were simultaneously recorded over several contiguous recording sites covering an extension of 2.8 ± 1.2 cm of intestine. Contractions were separated by a gap of 2.1 ± 0.3 s and the length of the quiescent jejunal sections between contractions

TABLE 1 Jejunal motility normal range values in the fasting and postprandial periods

	Mean \pm SD	5th-95th percentile
Phase I		
Frequency, contractions/min	0.4 \pm 0.1	0.2-0.6
Contraction amplitude, mmHg	14.5 \pm 3.4	12.0-18.9
AUC, mmHg*min	94 \pm 5	67-123
Phase II		
Early phase II		
Frequency, contractions/min	0.9 \pm 0.4	0.3-1.8
Contraction amplitude, mmHg	14.1 \pm 6.8	5.7-23.2
AUC, mmHg*min	121 \pm 43	83-197
Late phase II		
Frequency, contractions/min	2.1 \pm 0.5	1.3-3.0
Contraction amplitude, mmHg	20.7 \pm 3.2	16.2-26.4
AUC, mmHg*min	178 \pm 38	129-243
Phase III		
Frequency, contractions/min	11.0 \pm 0.8	10.2-12.0
Contraction amplitude, mmHg	24.0 \pm 3.6	17.3-29.3
AUC, mmHg*min	548 \pm 101	405-733
Postprandial period		
Early postprandial		
Frequency, contractions/min	3.9 \pm 1.5	2.1-7.9
Contraction amplitude, mmHg	22.4 \pm 2.8	18.2-29.3
AUC, mmHg*min	270 \pm 105	182-449
Late postprandial		
Frequency, contractions/min	3.4 \pm 1.1	1.8-5.9
Contraction amplitude, mmHg	20.7 \pm 3.0	16.8-27.2
AUC, mmHg*min	233 \pm 75	165-374

was 1.5 \pm 0.8 cm. Hence, the area of jejunum activated during phase III (32 \pm 10 cm), generated 7.8 \pm 3.0 contracted sections of intestine of 2.8 cm separated by corresponding 1.5 cm sections of non-contracted intestine (Figure 1). High-resolution analysis also showed that the individual contractions conforming phase III propagated over the entire segment of activated intestine (from top to bottom), traveling rapidly at 75 \pm 37 cm/min. The propagation velocity of the individual contractions correlated with the migration velocity of the phase III activity front, that is, when the phase III migrated faster, the propagation velocity of the individual contractions was quicker ($R = 0.76$, $p < 0.001$).

3.2.2 | Phase II

The mean duration of phase II was 72 \pm 36 min (31-137 min range). Contractile activity was irregular, but, a consistent increase over time from early to late phase II was observed in all subjects (AUC 121 \pm 43 vs 178 \pm 38 mmHg*min, respectively; $p < 0.001$; Table 1).

Most contractile activity during phase II corresponded to propagated contractile events which increased in frequency from early to late phase II (0.5 \pm 0.9 vs 2.5 \pm 1.3 events/10 min, respectively; $p < 0.001$). Most events (79%) initiated at the proximal recording sites and propagated at 80 \pm 33 cm/min throughout the 34 jejunal recording sites, the rest originated at different levels and migrated over 22 \pm 5 cm (Figure 2). Retrograde propagation was exceptional (2 \pm 4% of events per subject). The number of contractions in these propagated events ranged between 1 and 5, similarly in early and late phase II ($p = 0.176$). Single-contraction events (34%) propagated faster than multiple contraction events (106 \pm 32 vs 68 \pm 25 cm/min, respectively; $p < 0.001$). The proportion of single vs multiple contraction events and their velocity of propagation did not change from early to late the phase II. No rhythm in the sequence of propagated events was detected.

In-between these propagated events, contractile activity was scarce and corresponded to phasic, low-amplitude, non-propagated, or shortly propagated contractions (Figure 3); to note, the number of contractions in these interim periods corresponded to a relatively small proportion (26 \pm 13%) of the total contractions during phase II, including propagated events.

3.2.3 | Phase I

Phase I lasted 12 \pm 5 min (range 5-21 min) and was characterized by practically absent contractile activity (0.4 \pm 0.1 contractions/min; Table 1).

3.3 | Postprandial activity

After meal ingestion, intestinal contractility increased and remained stable in frequency and amplitude throughout the 2-h postprandial recording period (AUC 270 \pm 105 mmHg*min in the early vs 233 \pm 75 in the late postprandial period; $p = 0.094$). The AUC of the postprandial period was consistently higher than during fasting phase II ($p < 0.001$ vs both early and late phase II; Table 1).

The increase in contractile activity was due to an increase in non-propagated or shortly propagated irregular activity which was more intense than during phase II (3.1 \pm 1.6 vs 1.1 \pm 0.4 contractions/min; $p < 0.001$; Figure 2).

By contrast, propagated events were less frequent than during late phase II (Figure 3). The proportion of single-contraction propagated events was reduced compared to phase II (16% vs 34%; $p = 0.001$) and remained stable throughout the postprandial period. No rhythm in the sequence of these propagated events was detected.

3.4 | Effect of sex and body weight

No significant differences were found when comparing motility parameters between men and women, except the velocity of phase III

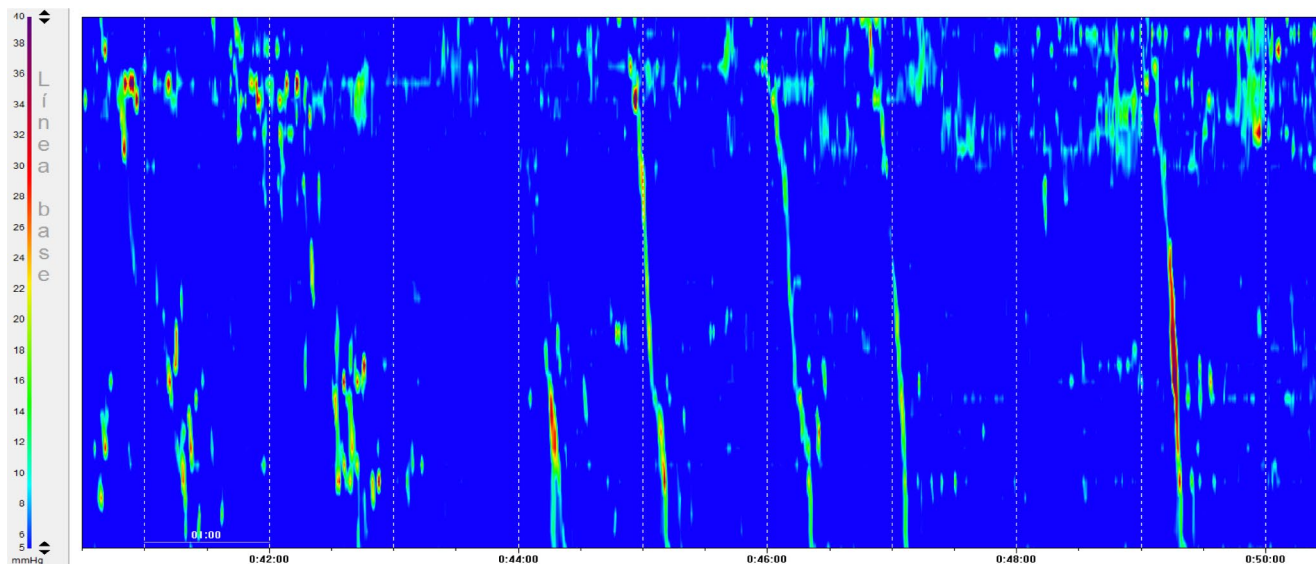
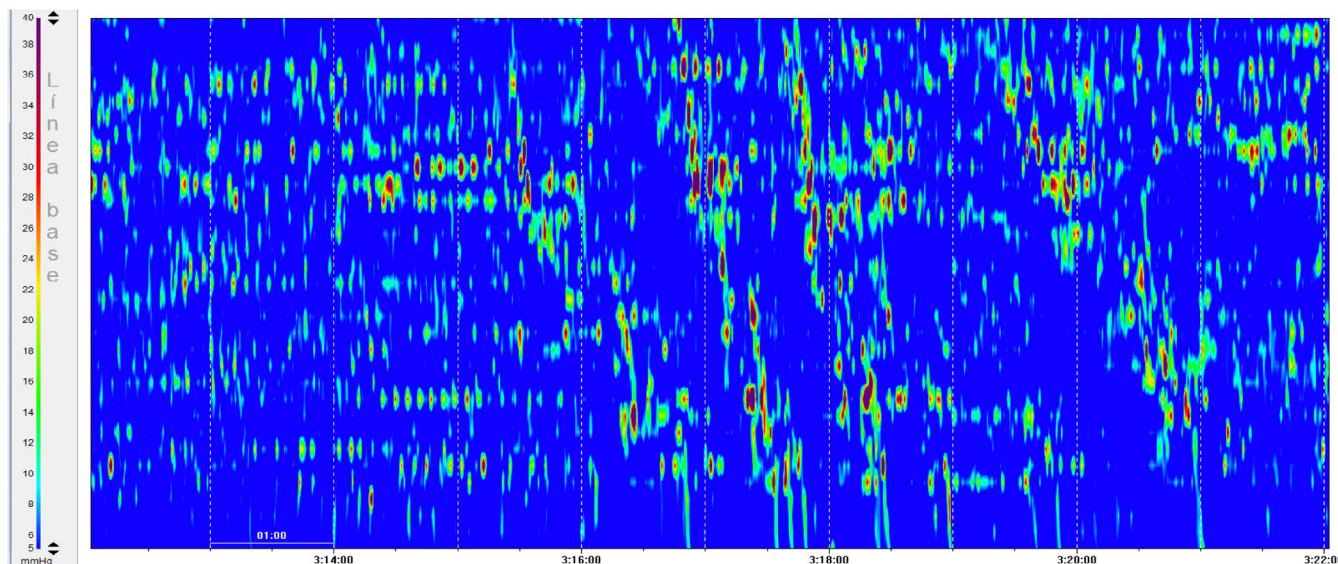
(A) Fasting phase II**(B) Postprandial**

FIGURE 2 Fasting late phase II and postprandial high-resolution manometry recordings (10 min) in the same subject. Note, different contribution of propagated and non-propagated activity with increased non-propagated activity and reduced propagated events in the postprandial period as compared to fasting phase II

migration, which was slower in women (5.6 ± 1.8 vs 8.9 ± 3.6 cm/min, $p = 0.017$). No correlations between body mass index and the motility parameters measured were detected.

4 | DISCUSSION

Our study shows that high-resolution manometry identifies two distinct motor components in the jejunum: non-propagated and propagated activity. Two aspects should be highlighted in this regard: the organization of fasting phase III fronts, and the striking differences between fasting phase II activity and the postprandial pattern.

The muscle cells within the intestinal wall generate continuous rhythmic oscillations (8–12 cycles/min) of their membrane potential called slow waves. When membrane depolarization of the slow wave overcomes a certain threshold, spiking activity triggers phasic contractions of the smooth muscle. Intestinal motor function is orchestrated by the interstitial cells of Cajal, also called pacemaker cells, which are electrically coupled to the smooth muscle cells through gap junctions forming an extensive electrical syncytium that controls the propagation of contractions.^{10,11} Our data show that during phase III a relatively long segment of jejunum becomes activated; the rhythm, propagation length, and velocity of the individual contractions during phase III indicate that every

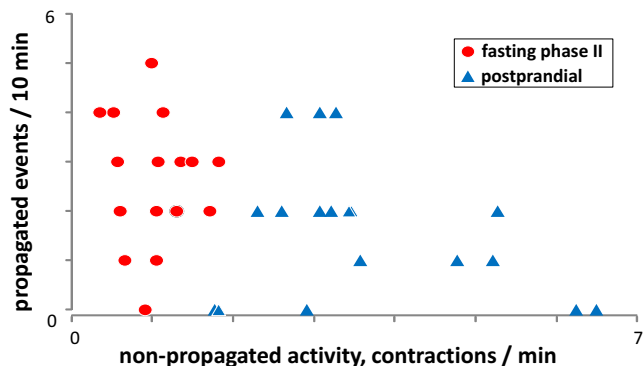


FIGURE 3 Individual data correlating propagated events and non-propagated activity. Note, discrimination between fasting late phase II and postprandial activity by high-resolution manometry

slow wave reaches the depolarization threshold and generates propagated contractions running from top to bottom of the activated segment.

In contrast to the uniformity of propagated activity during phase III, high-resolution manometry identified during phase II continuous non-propagated activity with interspersed propagated events. Propagated events were characterized by fronts of 1–5 powerful contractions rapidly propagating over long segments of the jejunum, and accounted for the major part of the activity, while non-propagated activity was relatively scarce and weak. High-resolution manometry after meal ingestion identified a distinctly different postprandial motor pattern, in which non-propagated (or shortly propagated) contractile activity became more prominent, with more frequent and stronger contractions, while propagated events decreased.

Classical studies in dogs correlating intestinal motor patterns with flow of contents help to interpret our results.^{12–14} Indeed, flow of contents was maximal during fasting phase III, with peristaltic contractions squeezing the activated segment of jejunum, but still quite active during phase II, supporting the concept of the house-keeper role of fasting activity, which is concordant with the predominant propagated activity detected by our study during fasting.^{15,16} Conceivably, the prominent non-propagated or shortly propagated activity in the postprandial period is related to mixing and stirring of contents, while sparse propagated events contributed to spreading of chyme recruiting more distal areas of the intestine in the digestive process.¹⁷

Our study shows that small bowel high-resolution manometry is feasible. The superiority of multiple, closely spaced sensors in the evaluation of propagated activity has been previously described both in the small bowel and colonic studies.^{18–20} The catheter designed was custom-made, but the rest of the perfusion manometry equipment is standard. Intubation was uneventful in all participants and the test was well tolerated.

Technical limitations in the acquisition process have to be acknowledged. The elasticity of the wall and the length of the silicon catheter increases the compliance of the line. By a series of

preliminary studies, we determined the perfusion rate to be used, but still the system damps the recording of pressure peaks. Comparisons with conventional low-compliance or solid-state equipments can be figured out based on phase III activity, which is decreased by approximately 2–5 mmHg by our system.^{21–23} During the 5 h recording, a relatively high water load flows from the perfused channels into the intestine, calling for bladder emptying during the study. The span covered by the catheter (33 cm) was too short to measure the length of the jejunal segment simultaneously generating phase III: 50% of phases III exceeded 33 cm and a formula had to be used to estimate the phase III span. Furthermore, the acquisition of multiple data requires automated analysis. With the current tools, we focused on relatively long-distance propagated activity, but the analytical paradigms can be further developed and upgraded for a more precise definition of non-propagated and shortly propagated activity.

The relevance of high-resolution manometry for the clinical evaluation of small bowel motor function in patients with suspected dysmotility remains to be established, but the sensitivity of the technique in the detection of propagation patterns of contractile activity may prove valuable for diagnostic purposes.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III and co-financed by the European Union (FEDER/FSE) [PI17/01794]; Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (Dirección General de Investigación Científica y Técnica) [SAF 2016-76648-R]; Ciberehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III. LA was supported by scholarships from the Instituto de Salud Carlos III (CM20/00182) and the Societat Catalana de Digestologia (beca Iniciació recerca).

CONFLICT OF INTEREST

No conflicts of interest.

ORCID

Luis Gerardo Alcala-Gonzalez  <https://orcid.org/0000-0003-3247-1539>

[org/0000-0003-3247-1539](https://orcid.org/0000-0003-3247-1539)

Carolina Malagelada  <https://orcid.org/0000-0001-7097-1492>

Fernando Azpiroz  <https://orcid.org/0000-0002-7327-960X>

REFERENCES

1. Stanghellini V, Camilleri M, Malagelada JR. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: clinical and intestinal manometric findings. *Gut*. 1987;28(1):5–12. doi:<https://doi.org/10.1136/gut.28.1.5>
2. Summers RW, Anuras S, Green J. Jejunal manometry patterns in health, partial intestinal obstruction, and pseudoobstruction. *Gastroenterology*. 1983;85(6):1290–1300. doi:[https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(83\)80009-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(83)80009-2)
3. Dinning PG, Arkwright JW, Gregersen H, O'Grady G, Scott SM. Technical advances in monitoring human motility patterns: review article. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(4):366–380. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01488.x>

4. Lindberg G. High-resolution manometry changes our views of gastrointestinal motility. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(10):780–782. doi:https://doi.org/10.1111/nmo.12225
5. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e14058. doi:https://doi.org/10.1111/nmo.14058
6. Castedal M, Björnsson E, Abrahamsson H. Postprandial peristalsis in the human duodenum. *Neurogastroenterol Motil.* 1998;10(3):227–233. doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.1998.00098.x
7. Castedal M, Abrahamsson H. High-resolution analysis of the duodenal interdigestive phase III in humans. *Neurogastroenterol Motil.* 2001;13(5):473–481. doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.2001.00281.x
8. Desipio J, FriedenberG FK, Korimilli A, Richter JE, Parkman HP, Fisher RS. High-resolution solid-state manometry of the antropyloroduodenal region. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(3):188–195. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2006.00866.x
9. Andrews JM, O'donovan DG, Hebbard GS, et al. Human duodenal phase III migrating motor complex activity is predominantly antegrade, as revealed by high-resolution manometry and colour pressure plots. *Neurogastroenterol Motil.* 2002;14(4):331–338. doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.2002.00337.x
10. Huizinga JD, Parsons SP, Chen JH, et al. Motor patterns of the small intestine explained by phase-amplitude coupling of two pacemaker activities: the critical importance of propagation velocity. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 2015;309(6):C403–C414. doi:https://doi.org/10.1152/ajpcell.00414.2014
11. Costa M, Sanders KM, Schemann M, et al. A teaching module on cellular control of small intestinal motility. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(Suppl 3):4–19. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2005.00712.x
12. Siegle ML, Ehrlein HJ. Interdigestive contractile patterns of the ileum in dogs. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 1987;253(4):G452–G460. doi:https://doi.org/10.1152/ajpgi.1987.253.4.g452
13. Ehrlein HJ, Schemann M, Siegle ML. Motor patterns of small intestine determined by closely spaced extraluminal transducers and video-fluoroscopy. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 1987;253(3):G259–G267. doi:https://doi.org/10.1152/ajpgi.1987.253.3.g259
14. Bueno L, Fioramonti J, Ruckebusch Y. Rate of flow of digesta and electrical activity of the small intestine in dogs and sheep. *J Physiol.* 1975;249(1):69–85. doi:https://doi.org/10.1113/jphysiol.1975.sp011003
15. Kerlin P, Zinsmeister A, Phillips S. Relationship of motility to flow of contents in the human small intestine. *Gastroenterology.* 1982;82(4):701–706. doi:https://doi.org/10.1016/0016-5085(82)90314-6
16. Code CF. The interdigestive housekeeper of the gastrointestinal tract. *Perspect Biol Med.* 1979;22(2-2):S49–S55. doi:https://doi.org/10.1353/pbm.1979.0050
17. Husebye E. The patterns of small bowel motility: physiology and implications in organic disease and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 1999;11(3):141–161. doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.1999.00147.x
18. Baker JR, Dickens JR, Koenigsnecht M, et al. Propagation characteristics of fasting duodeno-jejunal contractions in healthy controls measured by clustered closely-spaced manometric sensors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):100–112. doi:https://doi.org/10.5056/jnm18112
19. Dinning PG, Wiklendt L, Gibbins I, et al. Low-resolution colonic manometry leads to a gross misinterpretation of the frequency and polarity of propagating sequences: Initial results from fiberoptic high-resolution manometry studies. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(10):e640–e649. doi:https://doi.org/10.1111/nmo.12170
20. Dent J, Deloosse E, Dinning P, et al. Manometric demonstration of duodenal/jejunal motor function consistent with the duodenal brake mechanism. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(10):5–7. doi:https://doi.org/10.1111/nmo.13835
21. Bortolotti M, Annese V, Coccia G. Twenty-four hour ambulatory antroduodenal manometry in normal subjects (co-operative study). *Neurogastroenterol Motil.* 2000;12(3):231–238. doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.2000.00204.x
22. Jebbink HJ, vanBerge-Henegouwen GP, Akkermans LM, Smout AJ. Small intestinal motor abnormalities in patients with functional dyspepsia demonstrated by ambulatory manometry. *Gut.* 1996;38(5):694–700.
23. Wilmer A, Van Cutsem E, Andrioli A, Tack J, Coremans G, Janssens J. Ambulatory gastrojejunal manometry in severe motility-like dyspepsia: lack of correlation between dysmotility, symptoms, and gastric emptying. *Gut.* 1998;42(2):235–242. doi:https://doi.org/10.1136/gut.42.2.235

How to cite this article: Alcala-Gonzalez LG, Malagelada C, Galan C, Nieto A, Accarino A, Azpiroz F. Propagation patterns of jejunal motor activity measured by high-resolution water-perfused manometry. *Neurogastroenterology & Motility.* 2021;33:e14240. <https://doi.org/10.1111/nmo.14240>

4.2 PUBLICACIÓN 2

EFFECT OF COLONIC DISTENSION ON SMALL BOWEL MOTILITY MEASURED BY JEJUNAL HIGH-RESOLUTION MANOMETRY

Luis G Alcalá-Gonzalez ^{1,2}, Carolina Malagelada ^{1,2}, Dan M Livovsky ^{1,2}, Fernando Azpiroz^{1,2}

1 Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

2 Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, Spain.

Neurogastroenterol Motil. 2021 Dec;33(12):e14240. doi: 10.1111/nmo.14240.

Effect of colonic distension on small bowel motility measured by jejunal high-resolution manometry

Luis G. Alcalá-Gonzalez^{1,2}  | Carolina Malagelada^{1,2}  | Dan M. Livovsky^{1,2}  |
Fernando Azpiroz^{1,2} 

¹Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

²Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, Spain

Correspondence

Carolina Malagelada, Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona 08035, Spain.
Email: cmalagelada@vhebron.net

Funding information

Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: CM20/00182 and PI17/01794; Israeli Gastroenterological Association; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas; Ministerio de Ciencia e Innovación, Grant/Award Number: SAF 2016-76648-R; Societat Catalana de Digestologia

Abstract

Background: Abnormal motility patterns in the jejunum can be detected in patients with prominent colonic content, and these abnormalities may be due to either a primary jejunal dysfunction or a reflex distortion. The objective of the present study was to determine the effect of colonic distension on small bowel postprandial motility using high-resolution manometry.

Methods: Single center, controlled, parallel, randomized, single blind study in healthy subjects testing the effect of colonic filling vs sham infusion on the responses to a meal in 16 healthy subjects. Nutrients were continuously infused in the proximal jejunum (2 Kcal/min) during the 2-h study period to induce a steady-state postprandial motor pattern. Jejunal motility was measured by water-perfused, high-resolution manometry. After 1 h postprandial recording (basal period), gas was infused during 7.5 min via a rectal tube (720 mL or sham infusion), and jejunal motility was recorded for another hour.

Key Results: Jejunal postprandial motility during the basal period was characterized by two overlapping components: a) continuous segmental activity (non-propagated or shortly propagated) and b) intercurrent propagated fronts (3.8 ± 1.1 fronts of 2-5 clustered contractions/h >10 cm propagation). As compared to sham infusion, colonic gas filling: a) inhibited continuous segmental contractile activity (by $17 \pm 4\%$; $p = 0.044$ vs control group) and b) stimulated intermittent propagated fronts (up to 9.0 ± 2.2 fronts/h; $p = 0.017$ vs control group).

Conclusions and Inferences: Long retrograde reflexes induced by colonic distension distort the balance between segmental and propagated activity, and may affect the normal response of the jejunum to food ingestion. Jejunal manometry in patients may be artifacted by colonic overload.

KEYWORDS

colonic distension, high-resolution manometry, postprandial motility, propagated contractions, small bowel motility

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 The Authors. *Neurogastroenterology & Motility* published by John Wiley & Sons Ltd.

1 | INTRODUCTION

Intestinal manometry is the current gold standard for the evaluation of patients with suspected small bowel dysmotility.¹ However, patients with suspected dysmotility frequently present colonic distension, and in this case, it becomes uncertain whether manometric abnormalities in the small bowel are related to a primary intestinal disorder, for example, gut neuro-myopathy, or are secondary to colonic distension, for example, responses to long-distance retrograde reflexes.

We hypothesized that colonic distension may elicit long-distance retrograde reflexes targeting the upper gut. Our aim was to determine whether and in what form, colonic distension may affect small bowel motility. Since the dysmotility associated to colonic distension is more evident during the postprandial period,² we tested the effect of colonic distension on postprandial motility, experimentally induced by continuous infusion of nutrients directly into the small bowel. In this proof-of-concept study, we tested physiologic levels of colonic distension, using an experimental model that has been previously validated in our laboratory.³⁻⁵ The jejunal response to colonic distension was evaluated by means of high-resolution manometry (HRM) with multiple, closely spaced recording sites, because recent studies showed that HRM identifies motor features undetectable by conventional manometry.⁶

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study design

Single-center, controlled, parallel, randomized, single blind study in healthy subjects testing the effect of colonic distension on the responses to meal ingestion. Colonic distension was produced by filling the colon with gas. The primary outcome was the effect on postprandial jejunal motility; secondary outcomes were the changes in postprandial

sensations, abdominal girth, and vagal tone (Figure 1). Randomization into test group (with rectal gas infusion) and control group (sham infusion) was performed 1:1 by a computer-generated list. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Vall d'Hebron, and all participants gave their written informed consent before enrollment. The study protocol was registered with the ClinicalTrials.gov (ID: NCT05046743). All co-authors had access to the study data and reviewed and approved the final manuscript.

2.2 | Participants

Sixteen healthy, non-obese subjects without a history of gastrointestinal symptoms were recruited by public advertising. Exclusion criteria were chronic health conditions, use of medications (except sporadic use of NSAIDs and antihistaminics), alcohol abuse and use of recreational drugs. Absence of current digestive symptoms was verified using a standard abdominal symptom questionnaire (no symptom > 2 on a 0–10 scale). Psychological and eating disorders were excluded using the following tests: Hospital Anxiety and Depression scale (HAD), Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ—Emotional eating, External eating, Restrained eating), and Physical anhedonia scale (PAS).

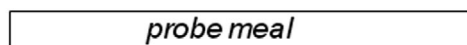
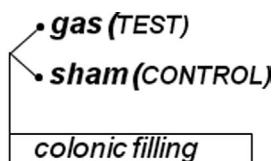
2.3 | Interventions

2.3.1 | Jejunal nutrient infusion

Postprandial condition was induced using a formula composed of 250 ml of a liquid nutrient mixture (Fresubin Protein Energy, Fresenius Kabi, 1.0 kcal/ml) combined with 85 ml of drinkable water. Using an infusion pump (Compat Ella, Nestle) at a rate of 165 ml/h a

Interventions

- rectal infusion
- jejunal nutrient infusion



Outcome measures

- small bowel manometry
- digestive sensations
- girth
- vagal tone

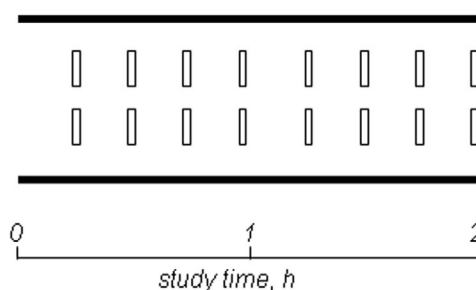


FIGURE 1 Experimental design. The responses to intestinal nutrients (outcomes) were measured before (basal) and during colonic filling; the effects of gas versus sham filling were compared in a parallel, randomized design in healthy subjects ($n = 16$)

steady nutrient infusion of 2.0 Kcal/min was achieved. The nutrient infusion was infused into the jejunum via a catheter (1.02 mm inner diameter) attached to the manometric tube (see below). The nutrient infusion was started at the beginning of the experiment and was maintained during the 2-h study period.

2.3.2 | Colonic filling

After 1 h jejunal nutrient infusion, a balloon-catheter (Foley catheter 20 F; Bard, Barcelona, Spain) was introduced into the rectum and hermetically connected to a volumetric pump (BIG-3000, Soifer). The intra-rectal balloon was inflated with 10 ml of water to prevent anal gas leaks. In the test group, 720 ml of a gas mixture was infused into the colon over a 7.5-min period (at a constant flow rate of 96 ml/min); subsequently the outflow was blocked and colonic gas filling was maintained during 1 h. The gas mixture infused (88% nitrogen, 6.5% carbon dioxide, and 5.5% oxygen, bubbled into water for saturation) mimicked the partial pressures of venous blood gases to minimize diffusion across the intestine–blood barrier.⁷ In the control group a sham infusion was performed. At the end of the study the rectal tube was opened to allow colonic venting (Figure 1).

2.4 | Outcome measures

2.4.1 | Jejunal motor activity

Jejunal motility was measured by high-resolution manometry, using a technique that has been described before in detail.⁶ In brief, a customized 35-channel perfusion catheter (Mui Scientific) made of silicone (external diameter of 4.7 mm) was used. Perfusion side-holes (recording sites) were located 58 and 48 cm from the tip of the catheter, to register antral and duodenal contractions, respectively; the following 33 side-holes were spanned at 1-cm intervals from 37 to 5 cm from the tip, to measure jejunal contractile activity. The nutrient perfusion tube was attached to the manometric tube with the distal end opening 38 cm from the tip, that is, 1 cm above the first jejunal recording site.

After calibration of the manometric system, the catheter with a metallic guidewire in the central lumen to facilitate localization, was introduced transnasally and placed into the small bowel under fluoroscopic control. After intubation, participants were positioned supine in bed, and the catheter was connected to a low-compliance manometric system (Solar GI HRM, MMS-Laborie) and each channel was perfused with distilled water at 0.15 ml/min (total volume infused 315 ml/h). Jejunal motility was continuously registered during the 2-h study period.

2.4.2 | Digestive sensations

Perception scales graded from 0 (not at all) to 6 (very severe) were used to measure: (a) abdominal bloating (defined as fullness/

pressure), (b) sensation of abdominal distension (defined as sensation of increase in girth), (c) borborygmi/colicky sensation, (d) abdominal discomfort, and (e) nausea/vomiting; scales graded from –5 to +5 were used to measure: (f) hunger/satiety (from extremely hungry to completely satiated), (g) digestive well-being (extremely unpleasant to extremely pleasant) and (h) mood (very negative to very positive). Subjects received standard instructions on how to fill-out the scales to report the sensations perceived over the preceding 15-min period during the study (Figure 1). This method has been extensively used and validated in detail.^{3,5,8}

2.4.3 | Changes in girth

Once the participants were positioned in bed (see Procedure below), a non-stretch belt was placed over the umbilicus. The overlapping ends of the belts were carefully adjusted by means of two elastic bands so that the belts constantly adapted to the circumference of the abdominal wall. Measurements during the study were directly taken using a metric tape measure attached to the belts.⁴ Measurements were taken at 15-min intervals without manipulation of the belt-tape assembly.

2.4.4 | Vagal tone

A subset of participants ($n = 8$, four patients from each group) underwent continuous heart rate monitoring during the study to assess changes in heart rate variability. High quality inter-beat data was recorded during the entire experiment using a Bluetooth heart rate strap (H10, Polar Electro). R-R intervals and cardiac interbit intervals were obtained. Vagal tone was assessed using the root mean square of the successive differences between normal heartbeats (RMSSD), as described previously.⁹

2.5 | General procedure

Participants were instructed to follow a diet excluding legumes, vegetables, onion, garlic, nuts, cereals, whole meal bread and fizzy drinks for the 2 days prior to the study; meat, fish, eggs, rice, pasta and/or white bread were permitted, while dairy products, salad, fruit, and alcoholic beverages were prohibited. The evening before the study, they were instructed to eat a light dinner.

The studies were conducted in a quiet isolated room after an 8-h fast. After intubation, participants were positioned supine in bed, the manometric catheter was connected to the manometric system, and jejunal manometry was continuously recorded throughout the study. After a 10-min equilibration period, jejunal nutrient infusion was started and maintained until the end of the studies. The responses to jejunal nutrients were measured for 1 h (basal period). Subsequently, the balloon-catheter was positioned into the rectum, connected to the infusion pump and either gas (in the test group)

sham infusion (in the control group) was performed for 7.5 min and anal outflow was blocked. The effect of colonic filling (with gas or sham) on postprandial activity was studied for 1 h (intervention period) (Figure 1).

2.6 | Data analysis

Manometric recordings were analyzed (by CM and LA) both visually and using the MMS Database Software v9.5h (MMS-Laborie), as previously described.⁶ The total number of phasic pressure waves (reversible pressure increase >10 mmHg, lasting >2 s and <10 s) was automatically measured by computerized analysis. Propagated fronts (2–5 contractions propagating over at least 10 contiguous recording sites) were visually identified. Their velocity of propagation was measured as the length of propagation (distance between the first and last sensor detecting each propagated event) divided by the duration of propagation (time interval between the onset of the contraction at the first and last sensor). Contractile activity that did not fulfill the criteria of propagated front [non-propagated or shortly propagated (<10 cm) contractions], that is, segmental activity, was not directly quantified, but was inferred from the total number of contractions.⁶ The outcomes were analyzed during the last 45 min of the basal period and the intervention period.

Changes in abdominal girth during the study were referenced to the girth measurement at the beginning of the study, that is, before jejunal nutrient infusion was started. Vagal tone, measured by heart rate variability (HRV), was assessed: (a) at the beginning of the experiments, (b) during the basal period, and (c) during the intervention period (either gas or sham colonic filling). Prior to HRV computation, all recorded data were visually inspected for correctness, and then underwent automatic artifact correction. HRV analysis of the exported data was performed on a computer using a dedicated HRV software (HRV Premium 3.4.2, Kubios Oy).

2.7 | Statistical analysis

Primary statistical analysis was performed by comparing the effect of the intervention (differences from basal period) in the gas infusion group (test) versus sham infusion group (control).

Statistical analysis was performed with SPSS Statistics for Windows (V22.0, IBM). Data are presented as mean values \pm standard error. Normality of data distribution was evaluated by the Shapiro Wilk test. Comparisons of parametric, normally distributed data were made by Student's *t*-test, paired tests for intra-group comparisons and unpaired tests for intergroup comparisons; otherwise, the Wilcoxon signed rank test was used for paired data within groups, and the Mann-Whitney U test for unpaired data between groups. Differences were considered significant at a *p* value < 0.05.

TABLE 1 Demographics

	Test group	Control group	<i>p</i> value
Female/male	3/5	3/5	0.617
Age, years	24.0 \pm 2.7	22.5 \pm 0.8	0.114
Weight, kg	69.6 \pm 4.3	69.5 \pm 2.7	0.873
BMI, kg/m ²	22.5 \pm 0.6	22.6 \pm 0.5	0.999

Abbreviation: BMI, body mass index.

3 | RESULTS

3.1 | Demographics and study flow

Sixteen healthy subjects (6 women and 10 men, 19–44 years age range, body mass index between 18.5 and 28 kg/m²) were randomized into test or control groups. There were no differences in age, gender distribution or body mass index between groups (Table 1). Two participants, one in each group, did not tolerate the study procedure and withdrew from the study before the intervention period. Fourteen subjects completed the study protocol (7 subjects per group) and were included for analysis.

3.2 | Postprandial motor activity (basal period)

During the basal period, a postprandial-type motility pattern was recorded in all subjects, characterized by two overlapping components: a background of segmental activity (non-propagated or shortly propagated contractions) with intercurrent propagated fronts (3.8 \pm 1.1 fronts/h) (see definitions in Data analysis section above; Figures 2 and 3). Most propagated fronts (79%) originated at the proximal recording sites and propagated aborally (at 0.75 \pm 0.3 cm/s) throughout the 33 jejunal recording sites (32 cm); the rest originated at different levels and propagated aborally over a mean of 28 \pm 1 cm (no retrograde propagation was observed). The number of propagated fronts was similar in the proximal and distal recording sites; however, segmental activity was more prominent in the proximal than in the distal part of the jejunum, and this was reflected by a higher number of total contractions (3.1 \pm 0.4 vs. 2.2 \pm 0.3 contractions/min, respectively; *p* = 0.001). No differences between test and control groups were detected during the basal period (Figure 3).

3.3 | Effect of colonic distension on jejunal motility

In the test group, colonic filling with gas produced a significant change in jejunal motility with differential effects on the two components of the postprandial pattern, as follows (Figures 2 and 3). Colonic filling with gas was associated with an increase in the number of propagated fronts (increase by 4.1 \pm 1.1 fronts/h; *p* = 0.027 vs. basal period), without significant differences in the site of origin, velocity or distance of propagation. However, the

FIGURE 2 Examples of jejunal high-resolution manometry in the same subject. Note, stimulation of propagated fronts during colonic filling (B) as compared to basal (A)

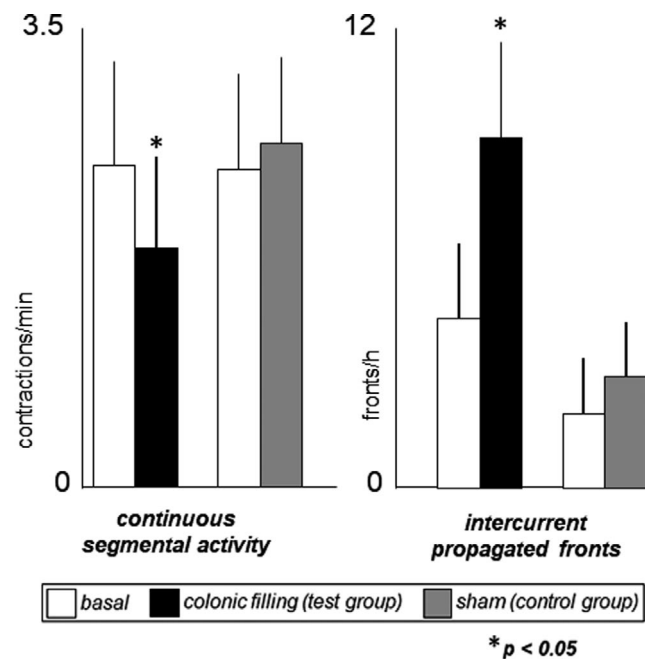
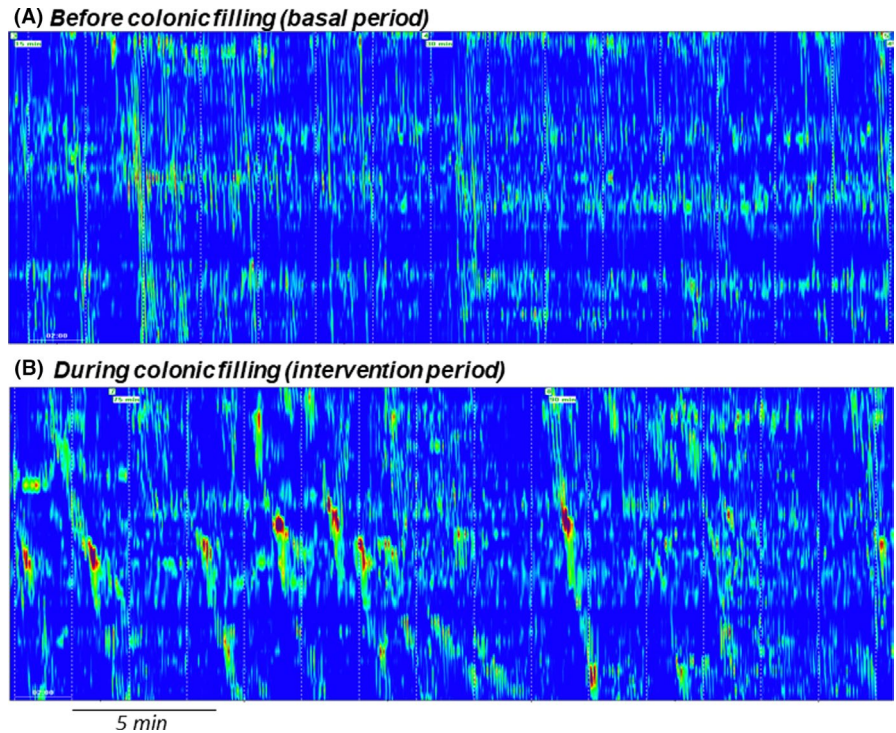


FIGURE 3 Effect of colonic filling on postprandial small bowel motility. Continuous segmental activity [non-propagated or shortly propagated (<10 cm) contractions] decreased, and intercurrent propagated (>10 cm) fronts increased during colonic gas filling (test group), whereas sham infusion had no effects (control group)

total number of contractions decreased (by $17 \pm 4\%$; $p = 0.033$ vs. basal period), reflecting a reduction in segmental activity; no region-specific differences were detected (total number of contractions decreased by $14 \pm 5\%$ in the proximal and $21 \pm 7\%$ in the distal part; $p = 0.404$).

The effect of gas filling on jejunal motility was triggered immediately after gas infusion (3.5 ± 0.4 contractions/min during the 5 min before gas infusion vs. 2.8 ± 0.5 contractions during the 5 min immediately after gas infusion; $p < 0.05$), and was maintained throughout the whole intervention period (2.2 ± 0.4 , 2.3 ± 0.5 , 2.2 ± 0.5 contractions/min in the first, second and third 15-min evaluation periods during gas infusion).

In the control group, sham infusion did not modify jejunal motor activity, neither the number of propagated fronts (change by 0.9 ± 0.5 propagated fronts/h; $p = 0.484$ vs. basal period) or total number of contractions ($10 \pm 11\%$ change from basal; $p = 0.537$ vs. basal period) nor (Figure 3). The changes from basal were significantly different between test and control groups, both the number of propagated fronts ($p = 0.017$) and total contractile activity ($p = 0.044$).

3.4 | Perception of digestive sensations

All subjects tolerated jejunal nutrient infusion during the basal period with perception of mild digestive sensations, similar in control and test groups; to note, participants reported sensation of digestive well-being and positive mood. In the control group, no changes in digestive postprandial sensations were observed during sham infusion. In the test group, colonic filling with gas induced an increase in perception of digestive sensations (Figure 4), and the effect (delta from basal) was significantly more prominent than that of sham infusion for the sensation of abdominal distension ($p = 0.007$), fullness ($p = 0.009$) and discomfort ($p = 0.001$). These sensations were associated with a significant impairment of digestive well-being in the test group ($p = 0.006$ vs. basal), but not in the

control group; $p = 0.457$ vs. basal and $p = 0.005$ vs. test group); a similar trend (not reaching statistical significance) was observed for mood (Figure 4).

3.5 | Effect on abdominal girth

During the basal period, jejunal nutrient infusion did not induce girth changes in either the test or control groups. In the test group, colonic gas filling induced a significant increase in girth (by 17 ± 3 mm; $p = 0.002$ vs. basal), but no change was observed during sham infusion in the control group (change by -1 ± 2 mm; $p = 0.356$ vs basal period; $p = 0.002$ vs. test group).

3.6 | Effect on vagal tone

Vagal tone during the basal period was similar in the test and control groups, and no changes were detected after gas infusion (RMSSD change by -3.7 ± 2.9 ms; $p = 0.498$ vs. basal) or after sham infusion

RMSSD change by 2.0 ± 2.8 ms; $p = 0.251$ vs. basal; $p = 0.185$ vs. gas infusion).

4 | DISCUSSION

Our data indicate that relatively mild colonic distension in healthy subjects induces long-distance retrograde reflexes affecting jejunal motor activity.

In our experimental model, continuous infusion of nutrients directly into the jejunum induced a steady-state motor activity, without presence of the cycling activity that characterizes the fasting motor pattern. In a recent study using jejunal high-resolution manometry, we demonstrated that in healthy subjects the postprandial motor pattern induced by a normal meal consists of a combination of continuous segmental activity (i.e., non-propagated or shortly propagated contractions) and intermittent propagated activity, the latter characterized by single or short bursts of propagated contractions with higher amplitude than non-propagated activity.⁶ The characteristics of the pattern induced by jejunal nutrient infusion in the

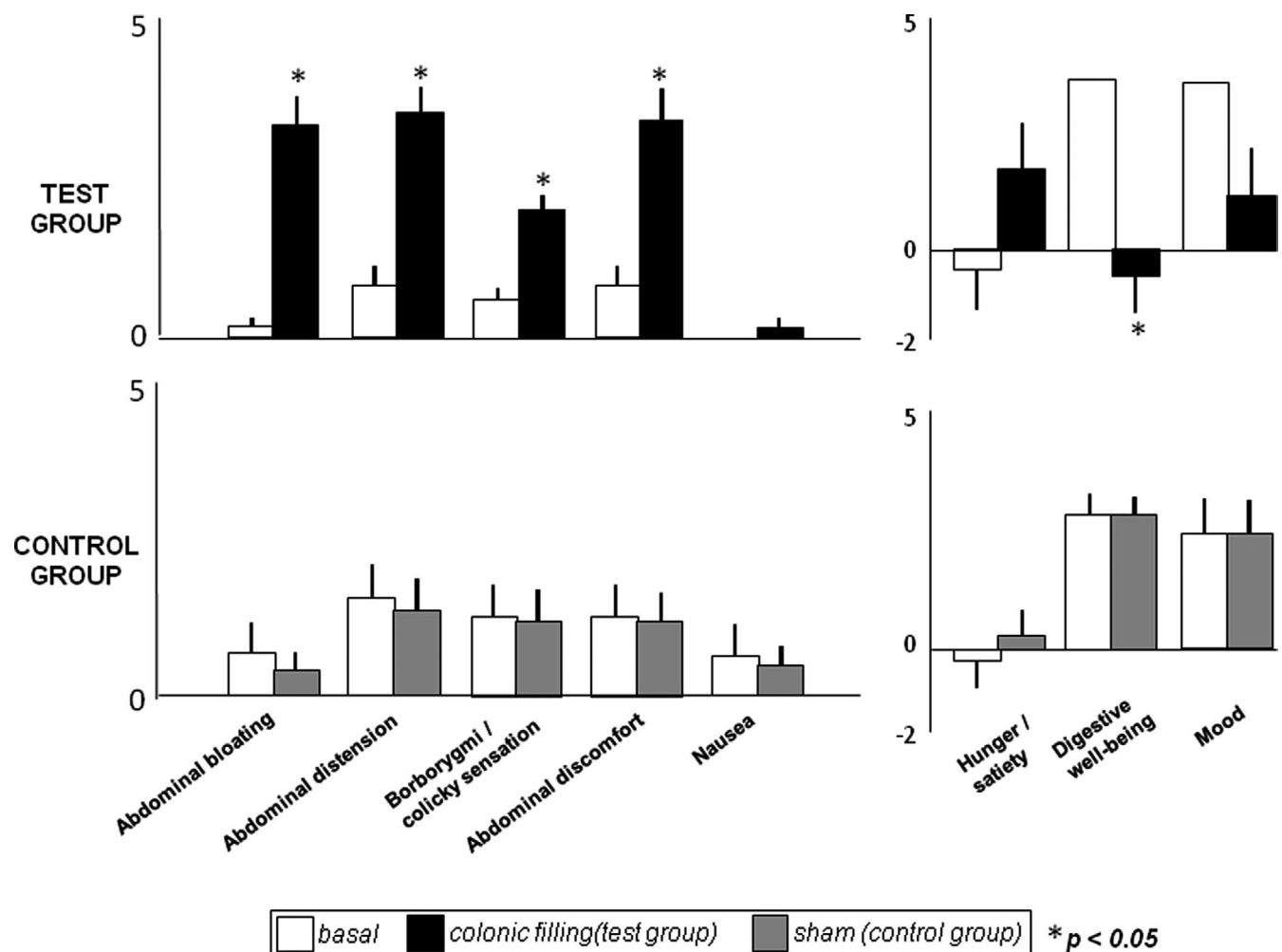


FIGURE 4 Effect of colonic filling on postprandial digestive sensations. Colonic filling was associated with a significant increase of digestive sensations, and impaired hedonic response (test group), whereas sham infusion had no effects (control group)

present study coincide with those of the postprandial pattern after a normal meal. Participants tolerated the nutrient infusion with mild homeostatic sensations, associated to digestive well-being and positive mood, and without discomfort or changes in girth, a response similar to the sensory experience after a comfort meal. These sensations also remained steady over the 2-h nutrient infusion period in the control experiments without colonic gas infusion (sham infusion).

Colonic distension was produced by rectal gas infusion. Previous studies with radiolabeled gas using the same experimental model showed a uniform distribution of the gas infused along the colon, as well as an effective ileocolic junction preventing gas reflux into the small bowel.³ The colonic gas load in the present study induced abdominal sensations, increased girth and reduced digestive well-being, but did not involve nausea or changes in vagal tone, suggesting that the stimulus did not disturb the physiologic conditions. Indeed, the volume load (720 ml) was half to that previously tested.⁵ This colonic stimulus distorted the postprandial motor pattern in the jejunum with differential effects on the two motor components: inhibition of non-propagated contractile activity and stimulation of propagated fronts.

The functional implications of the jejunal response cannot be ascertained, but the propagated fronts resemble the motor pattern that develops in the small bowel proximal to a luminal occlusion. In the presence of intestinal obstruction, the proximal small bowel generates a motor pattern characterized by repeat clusters of contractions that propagate caudally, with suppression of the background of segmental contractions, that is, the "minute rhythm."^{10,11} Conceivably, this response represents a reactive propulsive pattern to overcome the downstream obstacle. Interestingly, the same pattern was observed in patients with suspected dysmotility, who at the time of the test presented the colon distended by fecal retention. In a subset of these patients, small bowel manometry was repeated after colonic cleansing, and the "minute rhythm" pattern was no longer detected.² These non-controlled observations indicate that colonic distension may elicit obstructive motility patterns in the small bowel. The present study with mild colonic distension supports this conclusion, and suggests that the jejunal response was mediated by long retrograde reflexes, but we cannot ascertain the degree of colonic distension required to induce a full blown dysmotility pattern. The manometric catheter used for this study was specifically designed to measure jejunal activity, and hence, the effect of gas distension on the duodenum (and the duodenal transition zone) was not evaluated.¹²

Long-distance retrograde reflexes are a key mechanism in the physiologic feedback control of gut function, regulating gastric tone, gastric emptying, upper small bowel phasic activity and intestinal tone.¹³⁻¹⁶ It has been shown that experimental colonic distension in humans elicits propagated contractions via a local, peristaltic reflex directly mediated by the enteric nervous system.¹⁷⁻²⁰ Colonic stimulation also elicits long-distance reflexes modulating the activity of other areas of the gut.²¹ A recent study in a canine model showed that distension of the colon inhibits small bowel contractions via long-distance retrograde inhibitory reflexes.²²

Our data may have clinical relevance, since it suggests that colonic overload alters normal postprandial motility and hence, the

interpretation of the small bowel manometry. For this reason, it might be recommendable to rule out colonic retention, and if necessary, clean the colon, before investigating small bowel motility.

CONFLICT OF INTEREST

No conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

LA was involved in conduction of studies, data analysis, and manuscript preparation; CM was involved in study design, study management, data analysis and manuscript preparation; DML was involved in data analysis; FA was involved in study design, data interpretation, and manuscript preparation.

ORCID

Luis G. Alcalá  <https://orcid.org/0000-0003-3247-1539>

Carolina Malagelada  <https://orcid.org/0000-0001-7097-1492>

Dan M. Livovsky  <https://orcid.org/0000-0002-8212-9638>

Fernando Azpiroz  <https://orcid.org/0000-0002-7327-960X>

REFERENCES

- Keller J, Bassotti G, Clarke J, et al. Expert consensus document: advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(5):291-308. doi:10.1038/nrgastro.2018.7
- Malagelada C, Monrroy H, Mego M, et al. Fecal impaction in the colon may induce obstructive patterns in intestinal manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(S4):e13671. doi:10.1111/nmo.13671
- Hernando-Harder AC, Serra J, Azpiroz F, et al. Colonic responses to gas loads in subgroups of patients with abdominal bloating. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):876-882. doi:10.1038/ajg.2010.75
- Tremolaterra F, Villoria A, Azpiroz F, Serra J, Agudé S, Malagelada JR. Impaired viscerosomatic reflexes and abdominal-wall dystonia associated with bloating. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1062-1068. doi:10.1053/j.gastro.2005.12.036
- Burri E, Cisternas D, Villoria A, et al. Accommodation of the abdomen to its content: integrated abdomino-thoracic response. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(4):312-e162. doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01846.x
- Alcala-Gonzalez LG, Malagelada C, Galan C, Nieto A, Accarino A, Azpiroz F. Propagation patterns of jejunal motor activity measured by high-resolution water-perfused manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(12):e14240. doi:10.1111/nmo.14240
- Harder H, Serra J, Azpiroz F, Passas MC, Agudé S, Malagelada JR. Intestinal gas distribution determines abdominal symptoms. *Gut*. 2003;52(12):1708-1713. doi:10.1136/gut.52.12.1708
- Monrroy H, Pribic T, Galan C, et al. Meal enjoyment and tolerance in women and men. *Nutrients*. 2019;11(1):119. doi:10.3390/nu11010119
- Monrroy H, Borghi G, Pribic T, et al. Biological response to meal ingestion: gender differences. *Nutrients*. 2019;11(3):702. doi:10.3390/nu11030702
- Summers RW, Anuras S, Green J. Jejunal manometry patterns in health, partial intestinal obstruction, and pseudoobstruction. *Gastroenterology*. 1983;85(6):1290-1300. doi:10.1016/S0016-5085(83)80009-2
- Frank JW, Sarr MG, Camilleri M. Use of gastroduodenal manometry to differentiate mechanical and functional intestinal obstruction: an analysis of clinical outcome. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(3):339-344. doi:10.1111/j.1572-0241.1994.tb07858.x

12. Dent J, Deloof E, Dinning P, et al. Manometric demonstration of duodenal/jejunal motor function consistent with the duodenal brake mechanism. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(10):5-7. doi:[10.1111/nmo.13835](https://doi.org/10.1111/nmo.13835)
13. Rouillon JM, Azpiroz F, Malagelada JR. Reflex changes in intestinal tone: relationship to perception. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 2017;261(2):G280-G286. doi:[10.1152/ajpgi.1991.261.2.g280](https://doi.org/10.1152/ajpgi.1991.261.2.g280)
14. Welch IM, Davison PA, Worlding J, Read NW. Effect of ileal infusion of lipid on jejunal motor patterns after a nutrient and nonnutrient meal. *Am J Physiol.* 1988;255(6 Pt 1):G800-G806. doi:[10.1152/ajpgi.1988.255.6.G800](https://doi.org/10.1152/ajpgi.1988.255.6.G800)
15. Iovino P, Azpiroz F, Domingo E, Malagelada JR. The sympathetic nervous system modulates perception and reflex responses to gut distention in humans. *Gastroenterology.* 1995;108(3):680-686. doi:[10.1016/0016-5085\(95\)90439-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90439-5)
16. Spiller RC, Trotman IF, Higgins BE, et al. The ileal brake—inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut.* 1984;25(4):365-374. doi:[10.1136/gut.25.4.365](https://doi.org/10.1136/gut.25.4.365)
17. Liem O, Van Den Berg MM, Mousa HM, et al. Distention of the colon is associated with initiation of propagated contractions in children. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(1):19-23. doi:[10.1111/j.1365-2982.2009.01383.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01383.x)
18. Pervez M, Ratcliffe E, Parsons SP, Chen JH, Huizinga JD. The cyclic motor patterns in the human colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(5):e13807. doi:[10.1111/nmo.13807](https://doi.org/10.1111/nmo.13807)
19. Milkova N, Parsons SP, Ratcliffe E, Huizinga JD, Chen JH. On the nature of high-amplitude propagating pressure waves in the human colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;318(4):G646-G660. doi:[10.1152/ajpgi.00386.2019](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00386.2019)
20. Heitmann PT, Mohd Rosli R, Maslen L, et al. High-resolution impedance manometry characterizes the functional role of distal colonic motility in gas transit. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;34(1):1-14. doi:[10.1111/nmo.14178](https://doi.org/10.1111/nmo.14178)
21. Miller L, Roland BC, Whitson M, Passi M, Cheung M, Vegesna A. Clinical and translational aspects of normal and abnormal motility in the esophagus, small intestine and colon. In: Said H, ed. *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* Academic Press; 2018:485-516. doi:[10.1016/B978-0-12-809954-4.00022-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809954-4.00022-0)
22. Song J, Yin J, Chen JDZ. Inhibitory effects and sympathetic mechanisms of distension in the distal organs on small bowel motility and slow waves in canine. *Cell Biochem Biophys.* 2015;73(3):665-672. doi:[10.1007/s12013-015-0679-4](https://doi.org/10.1007/s12013-015-0679-4)

How to cite this article: Alcalá-Gonzalez LG, Malagelada C, Livovsky DM, Azpiroz F. Effect of colonic distension on small bowel motility measured by jejunal high-resolution manometry. *Neurogastroenterology & Motility.* 2022;00:e14351. doi:[10.1111/nmo.14351](https://doi.org/10.1111/nmo.14351)

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Tras la fase preliminar de desarrollo del nuevo sistema de manometría intestinal de alta resolución, se realizó un primer estudio prospectivo en 18 sujetos sanos con la finalidad de describir las características de la actividad motora normal del intestino delgado registrada mediante la nueva tecnología. Se registró la motilidad durante 3 horas en ayunas (para evaluar el CMM) y durante 2 horas después de una comida estándar (para evaluar la motilidad postprandial). Los registros se analizaron de forma cualitativa (patrones motores fisiológicos) y cuantitativa (frecuencia y amplitud de las contracciones mediante análisis computarizado).

En este primer estudio, se demostró que la manometría intestinal de alta resolución permite detectar nuevos patrones de propagación de las contracciones intestinales que no son detectables mediante la manometría intestinal convencional. En el análisis de la actividad contráctil en ayunas, el sistema de alta resolución permitió medir con precisión la longitud del segmento intestinal que se activa simultáneamente durante el periodo de actividad fase III del CMM, demostrándose que medía 32 ± 10 cm (rango 11-37 cm). Además, el nuevo sistema de alta resolución permitió visualizar que la actividad fase III estaba compuesta por múltiples contracciones individuales que propagaban rápidamente a lo largo del segmento activado. Cada una de estas contracciones, que duraban en promedio $3,4 \pm 0,5$ s, cubrían una extensión de $2,8 \pm 1,2$ cm de intestino. Las contracciones estaban separadas por un intervalo de ausencia de actividad de $2,1 \pm 0,3$ s. Por lo tanto, el área del yeyuno activado durante la fase III (32 ± 10 cm), estaba compuesto por 7 ± 3 contracciones individuales. Cada contracción individual propagaba por todo el segmento del intestino activado (en dirección aboral), desplazándose

rápidamente a 75 ± 37 cm/min. La velocidad de propagación de las contracciones individuales correlacionaba con la velocidad de migración del frente de actividad fase III ($R = 0.76$, $p < 0.001$). Es decir, cuando la fase III migraba más rápido, la velocidad de propagación de las contracciones individuales era mayor.

La mayor parte de la actividad contráctil durante la fase II correspondió a frentes propagados de actividad contráctil, estos frentes propagados aumentaban en frecuencia durante la fase II tardía (los 10 minutos antes del inicio de la actividad fase III) con respecto a la fase II temprana (los 10 minutos después de terminar la fase I) ($2,5 \pm 1,3$ frentes/10 min vs $0,5 \pm 0,9$ frentes/10 min, respectivamente; $p < 0,001$). La mayoría de los frentes propagados (79 %) se iniciaron en los sitios de registro proximal y se propagaron a 80 ± 33 cm/min a lo largo de los 33 cm de yeyuno estudiado. La propagación retrógrada fue excepcional ($2 \pm 4\%$ de eventos por sujeto). Los frentes de contracción única (34 %) se propagaron más rápido que los frentes de contracciones múltiples (106 ± 32 cm/min vs 68 ± 25 cm/min, respectivamente; $p < 0,001$). Durante el periodo postprandial, la actividad contráctil intestinal aumentó y permaneció estable en frecuencia y amplitud durante todo el registro postprandial de 2 h. El aumento de la actividad contráctil en el periodo postprandial con respecto al periodo de ayunas se debió a un aumento de la actividad irregular no propagada o de propagación corta, que fue más intensa que durante la fase II del periodo de ayunas ($3,1 \pm 1,6$ vs $1,1 \pm 0,4$ contracciones/min; $p < 0,001$;). Por el contrario, los frentes propagados eran menos frecuentes durante el periodo postprandial que durante la fase II del CMM.

En un segundo estudio, se diseñó un experimento controlado, paralelo, aleatorizado, simple ciego en 16 sujetos sanos para evaluar el efecto de la distensión del colon sobre

la actividad contráctil del intestino delgado en el periodo postprandial. El objetivo primario fue valorar el efecto sobre la motilidad intestinal postprandial medida mediante manometría intestinal de alta resolución y como objetivos secundarios evaluar los cambios en las sensaciones postprandiales, la circunferencia abdominal y el tono vagal. Los participantes del estudio fueron aleatorizados en dos grupos, un grupo intervención (grupo infusión, n = 8) y un grupo control (grupo sham, n = 8). La distribución de los grupos en la edad, género o índice de masa corporal fue similar. Dos participantes, uno de cada grupo, no toleraron el procedimiento del estudio y se excluyeron del análisis. La infusión de nutrientes generó un patrón de motilidad postprandial normal en todos los sujetos, caracterizado por dos componentes contráctiles: un fondo de actividad segmentaria (contracciones no propagadas o de propagación corta), combinado con frentes contráctiles propagados intercurrentes ($3,8 \pm 1,1$ frentes propagados/h). Al comparar la motilidad postprandial del segmento proximal y el segmento distal de yeyuno evaluados, se observó que el número de frentes propagados fue similar en ambas regiones; sin embargo, la actividad contráctil segmentaria fue más prominente en la parte proximal que en la distal del yeyuno ($3,1 \pm 0,4$ contracciones/min en la región proximal vs. $2,2 \pm 0,3$ contracciones/min en la región distal; $p = 0,001$). Con respecto al objetivo primario, la distensión del colon con gas produjo un aumento en el número de frentes propagados (aumento de $4,1 \pm 1,1$ frentes/h; $p = 0,027$ vs. período basal) y una disminución en el número total de contracciones no propagadas o cortamente propagadas (disminución de las contracciones por minuto en un 17 ± 4 %; $p = 0,033$ comparado con el periodo basal), lo que refleja una reducción en la actividad segmentaria. El cambio en la motilidad intestinal se desencadenó inmediatamente después de la infusión de gas ($3,5 \pm 0,4$

contracciones/min durante los 5 min antes de la infusión de gas frente a $2,8 \pm 0,5$ contracciones durante los 5 min inmediatamente posteriores a la infusión de gas; $p < 0,05$). En cambio, en el grupo control, la infusión-sham no modificó la motilidad intestinal con respecto a la basal. En concreto, no modificó el número de frentes propagados (cambio de $0,9 \pm 0,5$ frentes propagados/h; $p = 0,484$ vs. período basal) ni la actividad no propagada o de propagación corta ($10 \pm 11\%$ de cambio del basal; $p = 0,537$ vs período basal). El cambio de la motilidad intestinal en respuesta a la intervención fue significativamente diferente entre los grupos, tanto para el cambio en el número de frentes propagados ($p = 0,017$) como en la modificación de la actividad contráctil segmentaria ($p = 0,044$).

Con respecto a los objetivos secundarios, en el grupo intervención, la distensión del colon se asoció a un aumento en la percepción de las sensaciones digestivas con respecto al grupo control, específicamente en la percepción de distensión abdominal ($p = 0,007$), plenitud ($p = 0,009$) y malestar digestivo ($p = 0,001$). Estas sensaciones se asociaron con un deterioro significativo del bienestar digestivo en el grupo intervención ($p = 0,006$ vs. basal). La infusión de nutrientes no indujo cambios en la circunferencia abdominal en ninguno de los grupos durante el periodo basal, mientras que la distensión del colon en el grupo intervención indujo un aumento significativo en la circunferencia (de 17 ± 3 mm; $p = 0,002$ frente al basal).

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

La manometría intestinal convencional fue desarrollada hace 50 años, y permitió obtener los primeros análisis cualitativos y cuantitativos de la función motora del intestino delgado en sujetos sanos y en pacientes con trastornos de la motilidad intestinal. La manometría intestinal convencional continúa siendo en la actualidad el estándar de oro en la práctica clínica para diagnosticar a pacientes con sospecha de un trastorno de la motilidad intestinal. Los trabajos que componen esta tesis doctoral fueron diseñados para desarrollar un sistema de manometría intestinal de alta resolución que mejore la sensibilidad de la técnica y establecer la manometría intestinal de alta resolución como una nueva herramienta diagnóstica para evaluar la motilidad del intestino delgado.

Estudios previos con diferentes equipos manométricos de alta resolución, la mayoría introduciendo un catéter de manometría esofágica hasta la región antroduodenal, describían las características de la motilidad pilórica o de la región duodenal analizada ((61–63)). Solamente un estudio con un equipo manométrico de alta resolución había evaluado la motilidad del yeyuno, sin embargo, en este estudio los catéteres utilizados contaban con un número muy limitado de sensores (3-4 sensores a 1 o 2 cm de distancia) para evaluar un pequeño segmento del intestino delgado (65). Nuestro equipo de manometría intestinal de alta resolución es el primero en evaluar un segmento largo (33 a 34 cm de intestino delgado) con un catéter que puede utilizarse en la práctica clínica habitual.

Una vez desarrollado el equipo de manometría intestinal de alta resolución, se realizó un primer estudio para valorar la factibilidad de la técnica y describir las características

fisiológicas de la motilidad intestinal mediante manometría de alta resolución. Con este estudio se demostró que la manometría intestinal de alta resolución es un procedimiento que se puede realizar de manera segura y sistemática en voluntarios sanos. En el análisis de los registros de motilidad intestinal, se observó que la manometría intestinal de alta resolución es capaz de identificar dos componentes motores distintos de la motilidad intestinal que no son detectables mediante la técnica convencional: actividad contráctil en forma de frentes propagados y actividad contráctil no propagada o de propagación corta. Evaluando la relación entre los dos componentes de la motilidad intestinal que pueden diferenciarse en los estudios de manometría intestinal de alta resolución, los frentes propagados y la actividad contráctil no propagada, la manometría intestinal de alta resolución es capaz de diferenciar entre la actividad motora de la fase II del intestino delgado en ayunas, donde la motilidad es principalmente en forma de frentes propagados con escasa actividad contráctil no propagada, y la actividad motora del periodo postprandial, donde hay un aumento importante de la actividad contráctil no propagada y un menor número de frentes propagados. Además, la manometría intestinal de alta resolución nos permite analizar con mucho más detalle la organización de los eventos contráctiles de la actividad fase III, permitiéndonos evaluar la organización de las contracciones que forman el frente activado, así como la longitud del segmento que se encuentra activado y las velocidades de propagación, tanto del segmento activado como de las contracciones que lo conforman.

En el segundo estudio de esta tesis, se demostró que la distensión leve del colon en sujetos sanos induce reflejos retrógrados de larga distancia que modifican la actividad motora del intestino delgado. La distensión colónica produjo síntomas digestivos y un cambio en el patrón contráctil del intestino delgado, caracterizado por un aumento en el número de frentes propagados y una disminución de la actividad contráctil no propagada o de propagación corta. Es importante recalcar que con este experimento evaluamos la sensibilidad de la manometría intestinal de alta resolución para detectar cambios en la motilidad intestinal en respuesta a estímulos que no son detectables con manometría convencional.

Aunque el efecto inhibitor de la distensión de un segmento distal en el tracto gastrointestinal proximal se había descrito previamente (69, 70), únicamente habían empleado técnicas indirectas para evaluar la función del intestino delgado, como tiempo de tránsito orocecal, y no habían logrado demostrar con resultados concluyentes el efecto de la distensión del colon sobre la motilidad del intestino delgado en sujetos sanos(71).

Las implicaciones funcionales de la respuesta intestinal a la distensión colónica observada en este estudio no puede determinarse con certeza, sin embargo, el aumento de los frentes propagados y la disminución de la actividad contráctil no propagada o de propagación corta, se asemejan a un patrón de actividad rítmica sugestivo de oclusión luminal (56) En presencia de obstrucción intestinal, el intestino delgado proximal genera un patrón motor denominado “ritmo minuto” caracterizado por grupos repetidos de contracciones que se propagan caudalmente con periodos de quietud motora intercurrente (Frank et al., 1994). Es probable que, con un estímulo más intenso como

una oclusión intestinal completa y sostenida, se podría haber generado un patrón contráctil más sugestivo de dismotilidad.

La manometría intestinal de alta resolución es una nueva herramienta diagnóstica que todavía se encuentra en fase de desarrollo. Los estudios incluidos en esta tesis han servido para establecer que la manometría intestinal de alta resolución es un procedimiento que se puede realizar de manera segura para evaluar la motilidad del intestino delgado. Con el análisis de los registros en voluntarios sanos hemos podido establecer las características de la motilidad intestinal normal, además, hemos demostrado la sensibilidad de la técnica para detectar cambios en los patrones de la actividad contráctil intestinal. Con el objetivo de establecer la superioridad de la manometría intestinal de alta resolución con respecto a la manometría intestinal convencional, se están desarrollando estudios en pacientes con sospecha de un trastorno motor intestinal en los que se analizarán los registros en dos formatos; el registro completo en alta resolución y un registro “simulado” de manometría convencional, analizando 6 puntos de registro separados por 6-7 cm. También se están realizando de forma prospectiva estudios de manometría intestinal de alta resolución en pacientes con enfermedad sistémica que se asocian con neuromiopatía intestinal (por ejemplo, esclerodermia) con el objetivo de describir los patrones de anormalidad objetivados mediante la nueva tecnología.

Posiblemente en un futuro cercano, la manometría intestinal de alta resolución permitirá detectar anormalidades más sutiles de la motilidad intestinal en pacientes con síntomas digestivos crónicos catalogados como trastornos funcionales, como por ejemplo intestino irritable, que no son detectables por los métodos diagnósticos

disponibles en la actualidad, lo que permitirá ofrecerles tratamientos farmacológicos más dirigidos a las alteraciones objetivadas.

7. CONCLUSIONES

1. La manometría intestinal de alta resolución es una técnica factible y bien tolerada, que se puede aplicar para la evaluación de la motilidad del intestino delgado.
2. La manometría intestinal de alta resolución proporciona una nueva dimensión de la función motora yeyunal, identificando patrones de propagación de contracciones, que no son detectables con los sistemas de manometría intestinal convencional.
3. La manometría intestinal de alta resolución es una técnica sensible para evaluar los cambios de la motilidad intestinal inducidos de forma refleja por estímulos distantes
4. La distensión del colon induce una alteración de la motilidad yeyunal, que puede tener relevancia en la evaluación de la motilidad en pacientes con retención fecal.

8. LINEAS A FUTURO

Los trabajos que comprenden esta tesis doctoral han servido para validar una nueva tecnología específica para evaluar la motilidad del intestino delgado. Además de haber demostrado que la nueva técnica es segura y bien tolerada en sujetos sanos, la información obtenida mediante manometría intestinal de alta resolución abre una nueva dimensión en la evaluación de la motilidad intestinal, ya que es capaz de detectar patrones de las contracciones intestinales en ayunas y en el periodo postprandial que pasaban completamente desapercibidos por las técnicas manométricas convencionales.

Con esta nueva tecnología, se abren nuevos proyectos futuros de investigación para entender mejor la fisiología del intestino delgado; realizando estudios experimentales en sujetos sanos para evaluar la respuesta motora del intestino delgado a diferentes estímulos, tanto físicos como farmacológicos, y así poder dilucidar en un futuro la contribución de la respuesta motora intestinal a la génesis de síntomas digestivos.

Por otro lado, esta nueva tecnología tiene un futuro prometedor en la práctica clínica; Por su mayor sensibilidad para detectar cambios en los patrones contráctiles intestinales, se podrá utilizar para el estudio de pacientes con síntomas digestivos graves y sospecha de un trastorno motor intestinal y para evaluar la afectación intestinal en pacientes con enfermedades sistémicas asociadas a dismotilidad intestinal, como la esclerodermia o la amiloidosis. Además, esta nueva tecnología abre la posibilidad de

poder comparar la capacidad diagnóstica de otras técnicas menos invasivas, como estudios por imagen endoluminal mediante cápsula endoscópica o estudios de imágenes externas obtenidas por tomografía o resonancia, utilizando como patrón de oro una técnica de evaluación directa con una sensibilidad elevada para evaluar las características motoras del intestino delgado.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gondolesi G, Ramisch D, Padin J, Almau H, Sandi M, Schelotto PB, Fernandez A, Rumbo C, Solar H. What is the normal small bowel length in humans? first donor-based cohort analysis. *Am J Transplant*. 2012 Dec;12 Suppl 4:S49-54.
2. Thomson AB, Keelan M, Thiesen A, Clandinin MT, Ropeleski M, Wild GE. Small bowel review: normal physiology part 1. *Dig Dis Sci*. 2001 Dec;46(12):2567-87.
3. Thomson AB, Keelan M, Thiesen A, Clandinin MT, Ropeleski M, Wild GE. Small bowel review: normal physiology part 2. *Dig Dis Sci*. 2001 Dec;46(12):2588-607.
4. Volk N, Lacy B. Anatomy and Physiology of the Small Bowel. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017 Jan;27(1):1-13.
5. Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:307-43.
6. Spencer NJ, Hibberd TJ, Travis L, Wiklendt L, Costa M, Hu H, Brookes SJ, Wattchow DA, Dinning PG, Keating DJ, Sorensen J. Identification of a Rhythmic Firing Pattern in the Enteric Nervous System That Generates Rhythmic Electrical Activity in Smooth Muscle. *J Neurosci*. 2018 Jun 13;38(24):5507-5522.
7. Spencer NJ, Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;17(6):338-351.
8. Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease. *World J Gastroenterol*. 2010 Jul 14;16(26):3239-48.

9. Huizinga JD, Lammers WJ. Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009 Jan;296(1):G1-8.
10. Ma ZF, Lee YY, Small intestine anatomy and physiology. In *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility* Oct;23(10):853-2..
11. Malagelada C, Malagelada JR. Small Bowel Motility. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017 Jun;19(6):26.
12. Deloose E, Janssen P, Depoortere I, Tack J. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Mar 27;9(5):271-85.
13. Szurszewski JH. A migrating electric complex of canine small intestine. *Am J Physiol.* 1969 Dec;217(6):1757-63.
14. Vantrappen G, Janssens J, Peeters TL, Bloom SR, Christofides ND, Hellemans J. Motilin and the interdigestive migrating motor complex in man. *Dig Dis Sci.* 1979 Jul;24(7):497-500.
15. Dooley CP, Di Lorenzo C, Valenzuela JE. Variability of migrating motor complex in humans. *Dig Dis Sci.* 1992 May;37(5):723-8.
16. Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghoo Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest.* 1977 Jun;59(6):1158-66.

17. Gielkens HA, van den Biggelaar A, Vecht J, Onkenhout W, Lamers CB, Masclee AA. Effect of intravenous amino acids on interdigestive antroduodenal motility and small bowel transit time. *Gut*. 1999 Feb;44(2):240-5.
18. Szurszewski JH. A 100-year perspective on gastrointestinal motility. *Am J Physiol*. 1998 Mar;274(3):G447-53.
19. Lindberg G. High-resolution manometry changes our views of gastrointestinal motility. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Oct;25(10):780-2.
20. Cogliandro RF, Antonucci A, De Giorgio R, Barbara G, Cremon C, Cogliandro L, Frisoni C, Pezilli R, Morselli-Labate AM, Corinaldesi R, Stanghellini V. Patient-reported outcomes and gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Dec;23(12):1084-91.
21. Lindberg G. Pseudo-obstruction, enteric dysmotility and irritable bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019 Jun-Aug;40-41:101635.
22. Gallego D, Malagelada C, Accarino A, Gori A, Malagelada JR, Azpiroz F, De Giorgio R, Jimenez M. Functional neuromuscular impairment in severe intestinal dysmotility. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Dec;30(12):e13458.
23. Boschetti E, Accarino A, Malagelada C, Malagelada JR, Cogliandro RF, Gori A, Tugnoli V, Giancola F, Bianco F, Bonora E, Clavenzani P, Volta U, Caio G, Sternini C, Stanghellini V, Azpiroz F, De Giorgio R. Gut epithelial and vascular barrier abnormalities in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 Aug;31(8):e13652.

24. Malagelada JR. Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-obstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2000 Aug;3(4):335-340.
25. Rosa-E-Silva L, Gerson L, Davila M, Triadafilopoulos G. Clinical, radiologic, and manometric characteristics of chronic intestinal dysmotility: the Stanford experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;4(7):866-73.
26. Grønlund D, Poulsen JL, Sandberg TH, Olesen AE, Madzak A, Krogh K, Frøkjær JB, Drewes AM. Established and emerging methods for assessment of small and large intestinal motility. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Jul;29(7).
27. Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med*. 1969 Jul 17;281(3):122-7.
28. Read NW, Al-Janabi MN, Bates TE, Holgate AM, Cann PA, Kinsman RI, McFarlane A, Brown C. Interpretation of the breath hydrogen profile obtained after ingesting a solid meal containing unabsorbable carbohydrate. *Gut*. 1985 Aug;26(8):834-42.
29. Bertram F, Andresen V, Layer P, Keller J. Simultaneous non-invasive measurement of liquid gastric emptying and small bowel transit by combined ¹³C-acetate and H₂-lactulose breath test. *J Breath Res*. 2014 Nov 24;8(4):046007.
30. Basile G, Marino B, Passerini L, Ogliari C. Abdominal distension after colonic lactulose fermentation recorded by a new extensometer. *Neurogastroenterol Motil*. 2003 Aug;15(4):427-33.

31. Rao SS, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP, Saad R, Scott MS, Simren M, Soffer E, Szarka L. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Jan;23(1):8-23.
32. Miller MA, Parkman HP, Urbain JL, Brown KL, Donahue DJ, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS. Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of orocecal transit: lactulose accelerates small bowel transit. *Dig Dis Sci.* 1997 Jan;42(1):10-8.
33. Kerlin P, Phillips S. Differential transit of liquids and solid residue through the human ileum. *Am J Physiol.* 1983 Jul;245(1):G38-43.
34. Thompson DG, O'Brien JD, Hardie JM. Influence of the oropharyngeal microflora on the measurement of exhaled breath hydrogen. *Gastroenterology.* 1986 Oct;91(4):853-60.
35. Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol.* 1979;14(3):333-6.
36. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017 May;112(5):775-784.
37. Maurer AH. Gastrointestinal Motility, Part 2: Small-Bowel and Colon Transit. *J Nucl Med.* 2015 Sep;56(9):1395-400.

38. Szarka LA, Camilleri M. Methods for the assessment of small-bowel and colonic transit. *Semin Nucl Med.* 2012 Mar;42(2):113-23.
39. Camilleri M, Bharucha AE, di Lorenzo C, Hasler WL, Prather CM, Rao SS, Wald A. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil.* 2008 Dec;20(12):1269-82.
40. Sarosiek I, Selover KH, Katz LA, Semler JR, Wilding GE, Lackner JM, Sitrin MD, Kuo B, Chey WD, Hasler WL, Koch KL, Parkman HP, Sarosiek J, McCallum RW. The assessment of regional gut transit times in healthy controls and patients with gastroparesis using wireless motility technology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jan 15;31(2):313-22.
41. Maqbool S, Parkman HP, FriedenberG FK. Wireless capsule motility: comparison of the SmartPill GI monitoring system with scintigraphy for measuring whole gut transit. *Dig Dis Sci.* 2009 Oct;54(10):2167-74.
42. Saad RJ. The Wireless Motility Capsule: a One-Stop Shop for the Evaluation of GI Motility Disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016 Mar;18(3):14.
43. Kuo B, Maneerattanaporn M, Lee AA, Baker JR, Wiener SM, Chey WD, Wilding GE, Hasler WL. Generalized transit delay on wireless motility capsule testing in patients with clinical suspicion of gastroparesis, small intestinal dysmotility, or slow transit constipation. *Dig Dis Sci.* 2011 Oct;56(10):2928-38.
44. Parkman HP, Orr WC. The gastrointestinal motility laboratory. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2009 Jan;19(1):171-84, viii.

45. Bredenoord AJ, Hebbard GS. Technical aspects of clinical high-resolution manometry studies. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Mar;24 Suppl 1:5-10.
46. Wang K, Duan LP, Ge Y, Xia ZW, Xu ZJ. A comparative study of 22-channel water-perfusion system and solid-state system with 36-sensors in esophageal manometry. *BMC Gastroenterol.* 2012 Nov 7;12:157.
47. Carlson DA, Ravi K, Kahrilas PJ, Gyawali CP, Bredenoord AJ, Castell DO, Spechler SJ, Halland M, Kanuri N, Katzka DA, Leggett CL, Roman S, Saenz JB, Sayuk GS, Wong AC, Yadlapati R, Ciolino JD, Fox MR, Pandolfino JE. Diagnosis of Esophageal Motility Disorders: Esophageal Pressure Topography vs. Conventional Line Tracing. *Am J Gastroenterol.* 2015 Jul;110(7):967-77; quiz 978.
48. Yadlapati R. High-resolution esophageal manometry: interpretation in clinical practice. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017 Jul;33(4):301-309.
49. Gyawali CP, Bredenoord AJ, Conklin JL, Fox M, Pandolfino JE, Peters JH, Roman S, Staiano A, Vaezi MF. Evaluation of esophageal motor function in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil.* 2013 Feb;25(2):99-133.
50. Yadlapati R, Keswani RN, Ciolino JD, Grande DP, Listernick ZI, Carlson DA, Castell DO, Dunbar KB, Gawron AJ, Gyawali CP, Katz PO, Katzka D, Lacy BE, Spechler SJ, Tatum R, Vela MF, Pandolfino JE. A System to Assess the Competency for Interpretation of Esophageal Manometry Identifies Variation in Learning Curves. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov;15(11):1708-1714.e3.

51. Rao SS, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R, Ackerson K. Ambulatory 24-h colonic manometry in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001 Apr;280(4):G629-39.
52. Bampton PA, Dinning PG, Kennedy ML, Lubowski DZ, Cook IJ. Prolonged multi-point recording of colonic manometry in the unprepared human colon: providing insight into potentially relevant pressure wave parameters. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jun;96(6):1838-48.
53. Lindberg G, Iwarzon M, Tornblom H. Clinical features and long-term survival in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(6):692-9.
54. von Schönfeld J, Evans DF, Renzing K, Castillo FD, Wingate DL. Human small bowel motor activity in response to liquid meals of different caloric value and different chemical composition. *Dig Dis Sci*. 1998 Feb;43(2):265-9.
55. Byrne KG, Quigley EM. Antroduodenal manometry: an evaluation of an emerging methodology. *Dig Dis*. 1997;15 Suppl 1:53-63.
56. Summers RW, Anuras S, Green J. Jejunal manometry patterns in health, partial intestinal obstruction, and pseudoobstruction. *Gastroenterology*. 1983 Dec;85(6):1290-300.
57. Loftus EV Jr, Farrugia G, Donohue JH, Camilleri M. Duodenal obstruction: diagnosis by gastroduodenal manometry. *Mayo Clin Proc*. 1997 Feb;72(2):130-2.

58. Camilleri M. Jejunal manometry in distal subacute mechanical obstruction: significance of prolonged simultaneous contractions. *Gut*. 1989 Apr;30(4):468-75.
59. Greydanus MP, Camilleri M. Abnormal postcibal antral and small bowel motility due to neuropathy or myopathy in systemic sclerosis. *Gastroenterology*. 1989 Jan;96(1):110-5.
60. Malagelada C, Karunaratne TB, Accarino A, Cogliandro RF, Landolfi S, Gori A, Boschetti E, Malagelada JR, Stanghellini V, Azpiroz F, De Giorgio R. Comparison between small bowel manometric patterns and full-thickness biopsy histopathology in severe intestinal dysmotility. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Mar;30(3).
61. Castedal M, Abrahamsson H. High-resolution analysis of the duodenal interdigestive phase III in humans. *Neurogastroenterol Motil*. 2001 Oct;13(5):473-81.
62. Castedal M, Björnsson E, Abrahamsson H. Postprandial peristalsis in the human duodenum. *Neurogastroenterol Motil*. 1998 Jun;10(3):227-33.
63. Desipio J, Friedenber FK, Korimilli A, Richter JE, Parkman HP, Fisher RS. High-resolution solid-state manometry of the antropyloroduodenal region. *Neurogastroenterol Motil*. 2007 Mar;19(3):188-95.
64. Andrews JM, O'donovan DG, Hebbard GS, Malbert CH, Doran SM, Dent J. Human duodenal phase III migrating motor complex activity is predominantly

antegrade, as revealed by high-resolution manometry and colour pressure plots.

Neurogastroenterol Motil. 2002 Aug;14(4):331-8.

65. Baker JR, Dickens JR, Koenigsnecht M, et al. Propagation Characteristics of Fasting Duodeno-jejunal Contractions in Healthy Controls Measured by Clustered Closely-spaced Manometric Sensors. J Neurogastroenterol Motil. 2019;25(1):100-112.

66. Dinning PG, Wiklendt L, Gibbins I, Patton V, Bampton P, Lubowski DZ, Cook IJ, Arkwright JW. Low-resolution colonic manometry leads to a gross misinterpretation of the frequency and polarity of propagating sequences: Initial results from fiber-optic high-resolution manometry studies. Neurogastroenterol Motil. 2013 Oct;25(10):e640-9.

67. Dent J, Deloose E, Dinning P, Corsetti M, Rommel N, Tack J, Wiklendt L, Papageorgiou AW, Arkwright JW. Manometric demonstration of duodenal/jejunal motor function consistent with the duodenal brake mechanism. Neurogastroenterol Motil. 2020 Oct;32(10):e13835.

68. Alcala Gonzalez LG, Oude Nijhuis RAB, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Normative reference values for esophageal high-resolution manometry in healthy adults: A systematic review. Neurogastroenterol Motil. 2021 Jan;33(1):e13954.

69. Youle MS, Read NW. Effect of painless rectal distension on gastrointestinal transit of solid meal. Dig Dis Sci. 1984 Oct;29(10):902-6.

70. van der Sijp JR, Kamm MA, Nightingale JM, Britton KE, Granowska M, Mather SJ, Akkermans LM, Lennard-Jones JE. Disturbed gastric and small bowel transit in severe idiopathic constipation. *Dig Dis Sci.* 1993 May;38(5):837-44.
71. Coremans G, Geypens B, Vos R, Tack J, Margaritis V, Ghooos Y, Janssens J. Influence of continuous isobaric rectal distension on gastric emptying and small bowel transit in young healthy women. *Neurogastroenterol Motil.* 2004 Feb;16(1):107-11.
72. Frank JW, Sarr MG, Camilleri M. Use of gastroduodenal manometry to differentiate mechanical and functional intestinal obstruction: an analysis of clinical outcome. *Am J Gastroenterol.* 1994 Mar;89(3):339-44.

10. ANEXO

Para la realización de la presente tesis doctoral, el candidato recibió financiación a través de un contrato Río Hortega del Instituto Carlos III (Número de expediente CM20/00182) y por la beca de iniciació a la recerca de la Societat Catalana de Digestologia (SCD).