

# FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR VISCERAL

*Pathophysiology of visceral pain*

**AUTOR:** Paola Rivero Castañeda<sup>1\*</sup>

## RESUMEN

El dolor visceral engloba una miríada de condiciones clínicas agudas y crónicas, que pueden llegar a comprometer la vida, o bien, resultar en espectros que condicionan la calidad de vida de los pacientes. Mientras en algunos casos subyacen patologías evidentes, que pueden tener un diagnóstico y tratamiento asertivos, existen trastornos cuya base no es identificada por una lesión orgánica, a lo que lleva su denominación como trastornos idiopáticos y/o funcionales, cuyo tratamiento depende del quehacer diagnóstico. Por tanto, la comprensión de sus procesos fisiopatológicos, con el enfrentamiento de sus paradigmas respecto al dolor somático, permitirán su acercamiento y manejo asertivo, incluyendo los factores influyentes a lo largo de las vías extrínsecas de señalización así como las características intrínsecas particulares de la inervación visceral aferente.

## ABSTRACT

*Visceral pain englobes a myriad of clinical conditions ranging from acute to chronic, which can potentially threaten life or result in clinical aspects which can affect quality of life. While in some cases there is an underlying pathology that can be diagnosed and treated accurately, in some other cases there is no clear basis on their presentation and thus are named as idiopathic or functional disorders, whose treatment depends on accurate diagnosis. Therefore, comprehension of its physiopathological processes, with confrontation of the existing paradigms respecting somatic pain, will allow its approach and assertive management,*

*considering influencing factors along extrinsic signalling pathways as well as its intrinsic afferent visceral properties.*

## INTRODUCCIÓN

Se define como dolor a la experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial o descrita en términos de dicho daño<sup>1,2</sup>. El dolor representa un síntoma prominente de muchas condiciones clínicas y es modulado significativamente por el sistema nervioso central<sup>3</sup>. Asimismo es un fenómeno multidimensional que consta de un elemento sensorial-discriminativo y uno afectivo, donde se produce la evaluación cognitiva de la sensación nociceptiva, además de una dimensión protectora, expresada a nivel somático, vegetativo y neuroendocrino<sup>4</sup>.

A pesar de que el dolor visceral es un síntoma altamente prevalente, asociado a espectros clínicos crónicos que impactan de manera significativa la calidad de vida de las personas, así como su nivel socioeconómico<sup>3,5</sup>, el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de este tipo de dolor ha sido desplazado a lo largo de los años por la investigación respecto al dolor somático. Quizá esto se debe al obstáculo que implica el estudio de órganos internos en relación con estructuras superficiales como la piel<sup>3</sup>.

Inicialmente se consideró que el dolor visceral tenía un espectro clínico con mecanismos similares a los presentados por el dolor somático; sin embargo, a la fecha se reconocen características particulares del dolor visceral que lo convierten en un reto diagnóstico<sup>4,5,6,7</sup>.

A pesar de las diferencias de los mecanismos generadores del dolor visceral entre los diferentes órganos, existe un principio que aplica a todas las formas de dolor visceral y es que difiere psicológica y fisiológicamente del dolor somático, y por tanto, los mecanismos de este no pueden extrapolarse<sup>6</sup>.

Ante el patrón de presentación y las propiedades únicas que caracterizan los mecanismos del dolor visceral, en la presente revisión ahondaré respecto a los conocimientos adquiridos a la fecha y sus diferencias anatomofuncionales en comparación con el dolor somático.

Inicialmente, abordaré las diferencias generales entre el patrón clínico del dolor visceral respecto al dolor somático. Posteriormente, realizaré un énfasis en las bases para establecer dichas diferencias a partir de la disposición anatómica extrínseca e intrínseca de las terminaciones nerviosas aferentes. Y finalmente, describiré los mecanismos patológicos relacionados a los estados de dolor persistente, tales como sensibilización, hiperalgesia visceral, así como neuroplasticidad.

## DIFERENCIAS ENTRE DOLOR VISCERAL Y DOLOR SOMÁTICO

El dolor que involucra órganos localizados en la región torácica, abdomen o pelvis representa una de las causas más comunes que conduce a la búsqueda de atención médica<sup>9,3</sup>.

En aproximadamente 20% de la población global, el dolor visceral tiene además una presentación crónica que afecta la calidad de vida<sup>5</sup>. Datos epidemiológicos arrojan que un tercio de la población reporta afecciones con duración mayor a 6 meses, con mayor

<sup>1</sup> Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro, Querétaro, México.

**Autor de correspondencia:** Paola Rivero Castañeda  
**Correo electrónico:** paola.rivero11@anahuac.mx

prevalencia en mujeres<sup>3</sup>, así como en sujetos con diferentes factores perpetuadores de su patología, tales como estrés psicosocial persistente, episodios previos de infección y/o inflamación, antecedentes genéticos y eventos tales como abuso, trauma y experiencias dolorosas durante la edad temprana<sup>9</sup>.

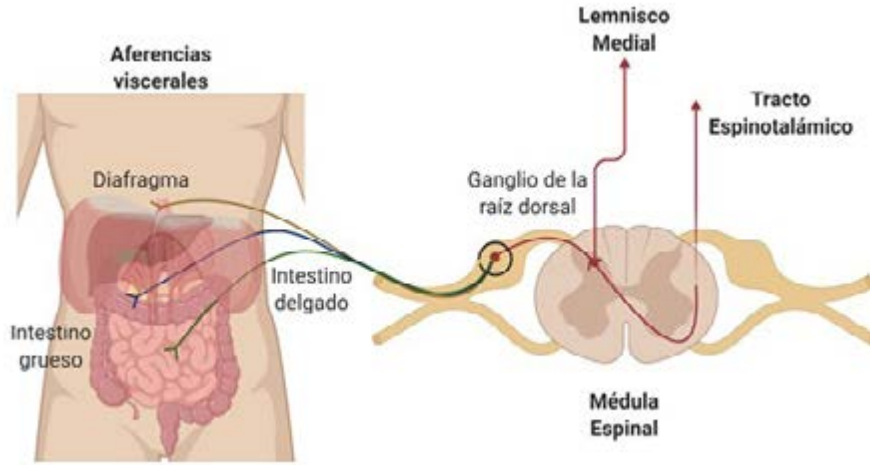
Dentro de las características que a la fecha se conocen respecto al dolor visceral, destaca que éste no es generado por todas las vísceras y puede no estar asociado a lesión directa de las mismas. Esto se debe a las propiedades funcionales de los receptores periféricos encargados de dotar a dichas vísceras de inervación, cuya activación no desencadena percepción consciente, lo que implica que no constituyen propiamente receptores nociceptivos<sup>6</sup>.

Una característica destacable es que el dolor visceral suele referirse a otros sitios diferentes del foco de la afección, incluso a lugares remotos, es difuso, pobremente localizado<sup>5,6</sup> y está acompañado de reflejos motores y autonómicos potenciados<sup>6,7</sup>. Estas características son explicadas a partir de la organización e integración central de las vías que conducen el dolor visceral; este carece de unavíaaisladaencargadadecodificarestímulos provenientes de las vísceras, posee una baja proporción de fibras aferentes viscerales, y sus fibras convergen a nivel espinal con las de origen somático<sup>3,6</sup>.

La distribución referida del dolor visceral puede explicarse mediante dos mecanismos: por una parte, la teoría de la proyección y convergencia, por otra la presencia de axones bifurcados<sup>3</sup>. La teoría de la proyección y convergencia describe la distribución de las fibras a nivel de la médula espinal. En el asta dorsal de la médula espinal las neuronas de segundo orden reciben tanto aferencias viscerales como entradas sensitivas de estructuras somáticas como la piel y el músculo dispuestas en regiones particulares<sup>3,5,7</sup> (**Figura 1**).

El segundo mecanismo detalla que las sensaciones referidas también pueden

explicarse mediante la presencia de axones bifurcados, provenientes de una misma neurona encargada de inervar dos estructuras distintas. Esto explicaría la sensibilización cruzada, que consiste en presencia de trastornos concomitantes en pacientes con afecciones crónicas viscerales, como la comorbilidad existente entre el síndrome de intestino irritable y la cistitis inflamatoria<sup>3,5,7</sup>.



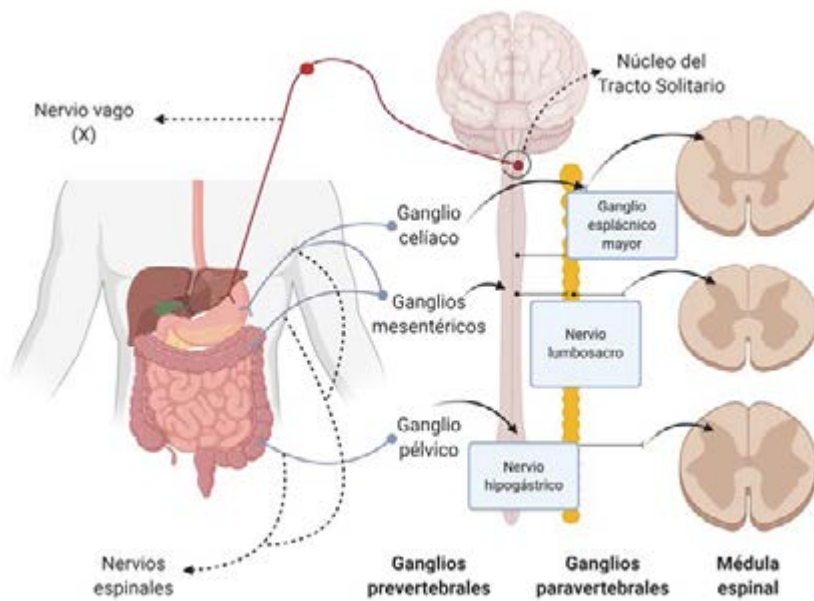
**FIGURA 1.** Convergencia de aferencias provenientes del diafragma (viscero-somático), y tracto gastrointestinal (viscero-visceral), hacia una neurona de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal, precedidos de su paso por el ganglio de la raíz dorsal. Las vías ascienden a partir de la vía espinotalámica, así como a partir del lemnisco medial, a partir de su sinapsis a nivel de las láminas I o V, con proyección hacia el tallo cerebral, hipotálamo y/o tálamo.

### DIFERENCIAS ENTRE DOLOR VISCERAL Y DOLOR SOMÁTICO

La médula espinal y el tronco encefálico reciben información visceral a partir de dos grupos de neuronas anatómicamente distintas, las neuronas aferentes viscerales vagales y espinales<sup>3,7</sup>. Las neuronas aferentes vagales se proyectan hacia la médula oblongada, principalmente al núcleo del tracto solitario, generalmente sin contribuir a sensaciones algícas, sino a mecanismos de regulación (**Figura 2**), mientras las fibras espinales se proyectan hacia la médula espinal, constituyendo las vías dependientes del nervio esplácnico (T10-L2) y del nervio pélvico (L5-S1), a nivel del ganglio de la raíz dorsal<sup>5,7</sup>.

Las aferencias espinales hacen sinapsis en el asta posterior de la médula espinal (láminas I, II y V), con neuronas e interneuronas excitatorias e inhibitorias, así como neuronas de segundo orden, conformando la vía del tracto espinotalámico y la vía espinoparabraquial<sup>3,7</sup> (**Figura 1**).

La vía espinoparabraquial posee predominantemente proyecciones hacia centros cognitivos y límbicos, incluyendo amígdala, hipotálamo, y sustancia gris periacueductal, asociada a respuestas autonómicas y afectivas. El tracto espinotalámico proyecta sus fibras hacia el tálamo, donde se produce proyección hacia la corteza prefrontal y áreas límbicas, asociando los procesos de componente emocional y retroalimentación cognoscitiva, para luego descender mediante circuitos inhibitorios dentro del tronco encefálico y regular respuestas autonómicas de huida<sup>3,7</sup>.



**FIGURA 2.** Inervación aferente visceral. El nervio vago, con sus cuerpos celulares localizados en el ganglio nodoso, se dirigen al núcleo del tracto solitario a nivel del tronco encefálico, invirtiendo a los órganos de las cavidades torácica y abdominal. Los nervios espinales viscerales invierten los mismos órganos torácicos y abdominales, así como a los órganos pélvicos, pasando a través de ganglios para y prevertebrales.

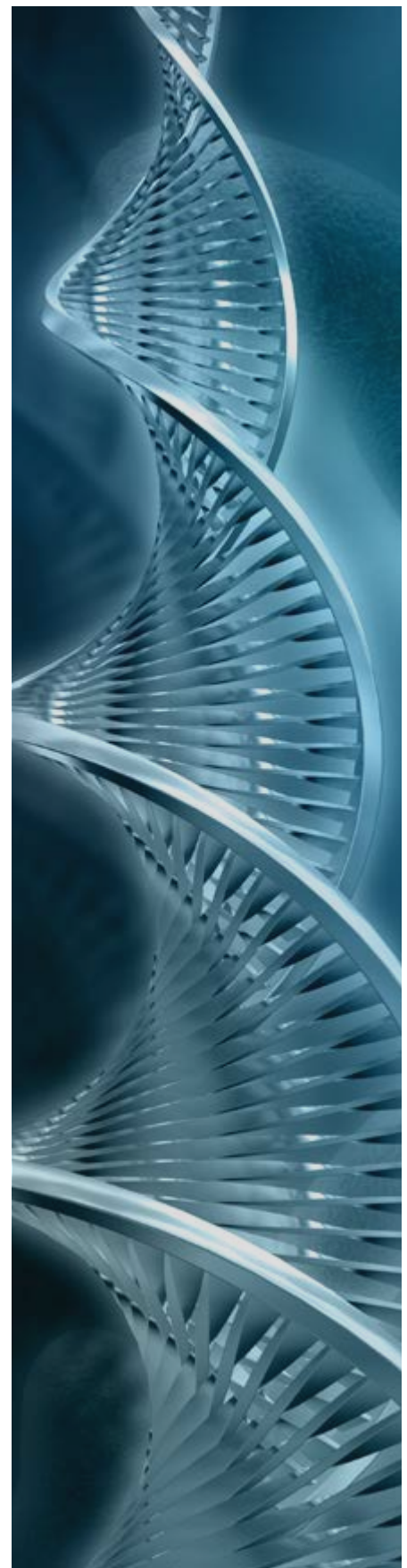
### DISPOSICIÓN INTRÍNSECA DE LA INERVACIÓN VISCERAL Y BASES FUNCIONALES DE LA NOCICEPCIÓN

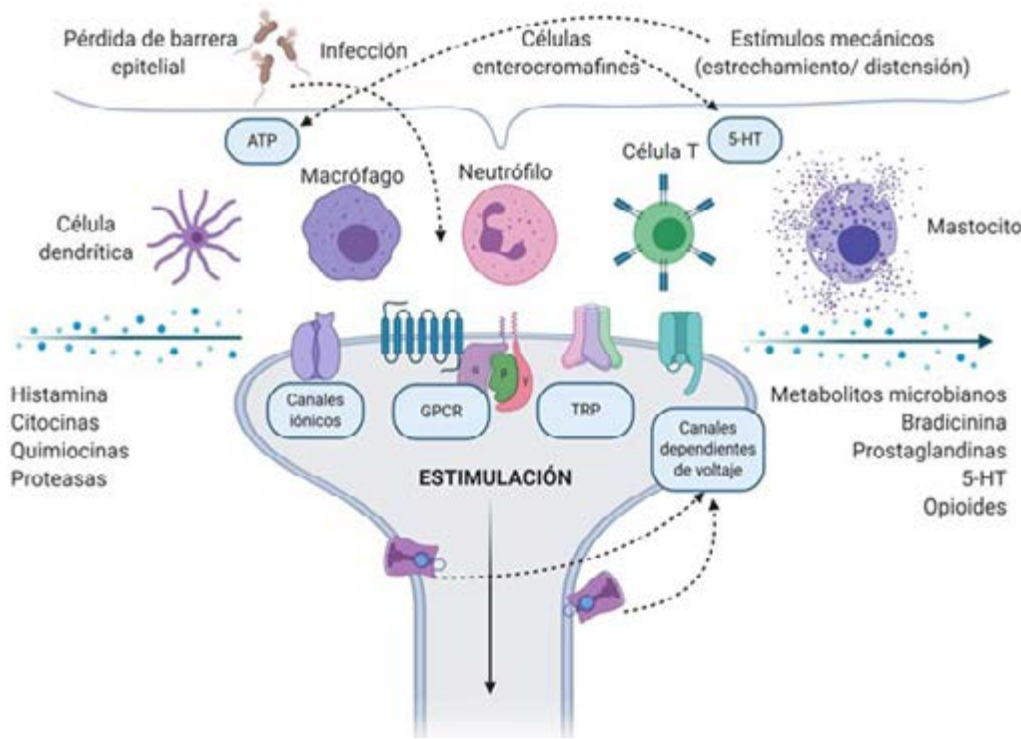
La inervación aferente de las vísceras consiste principalmente en fibras amielínicas de tipo C, cuyas terminaciones poseen propiedades codificadoras dadas a partir de su disposición anatómica intrínseca visceral<sup>5</sup>, así como la presencia de receptores viscerales sensoriales que detectan estímulos nocivos y no nocivos, así como los grados de intensidad de los mismos<sup>6,7</sup>.

Anatómicamente, han sido identificadas cinco clases de aferencias en el colon humano. Estas son aferencias mucosas, musculares, mucoso-musculares, vasculares y aferencias silentes o mecánicamente insensibles. En la vejiga, se han identificado cuatro clases funcionales, constituidas por mecanorreceptores musculares, aferencias uroteliales, músculo-uroteliales, y aferencias silentes. Dichas aferencias suelen ser polimodales, lo que implica su capacidad para responder a diversos estímulos, tanto químicos, térmicos y

mecánicos<sup>5</sup>. La identificación de la diversidad de terminaciones en el resto de los órganos, con sus morfologías moleculares, representa un reto actual.

Las aferencias silentes o mecánicamente insensibles son importantes en el dolor visceral, pues son aquellas primordialmente implicadas en situaciones de infección o transgresión ante un insulto inflamatorio, generando respuestas álgicas solo ante la presencia de tales estímulos, contribuyendo al fenómeno de hiperalgesia<sup>5,7,8</sup>. De forma general, las aferencias viscerales poseen receptores peptidérgicos, como el péptido asociado al gen de calcitonina (CGRP), el receptor NF200, y el receptor TRPV1, o bien canales iónicos dependientes de voltaje sensibles a sodio. Dicha especialización molecular en las terminaciones aferentes viscerales es lo que permite generar transducción de señales a nivel central, con integración de respuestas autonómicas y generación de sensaciones álgicas. Por otra parte, su cambio conformacional en estados patológicos representa un paso fundamental en la fisiopatología del dolor visceral<sup>3,5,7</sup> (Figura 3).





**FIGURA 3.** Mecanismos de señalización que afectan la sensibilidad aferente visceral. Daño directo, recepción por parte de estímulos mecánicos, o liberación neuroendocrina de serotonina (5-HT), que generan mediadores inflamatorios o péptidos activadores de los receptores localizados en la terminación del nervio aferente. ATP: adenosin trifosfato, GPCR: receptor acoplado a proteína G, TRP: receptores de canal de potencial transitorio.

### PLASTICIDAD VISCERAL AFERENTE Y PROCESAMIENTO CENTRAL DEL DOLOR VISCERAL

La hiperalgesia consiste en un dato clínico donde un estímulo doloroso produce un dolor mayor al esperado. En el dolor visceral su fisiopatología es compleja y depende de neuronas nociceptivas a nivel del sistema nervioso central, como resultado de un estímulo visceral persistente<sup>6</sup>.

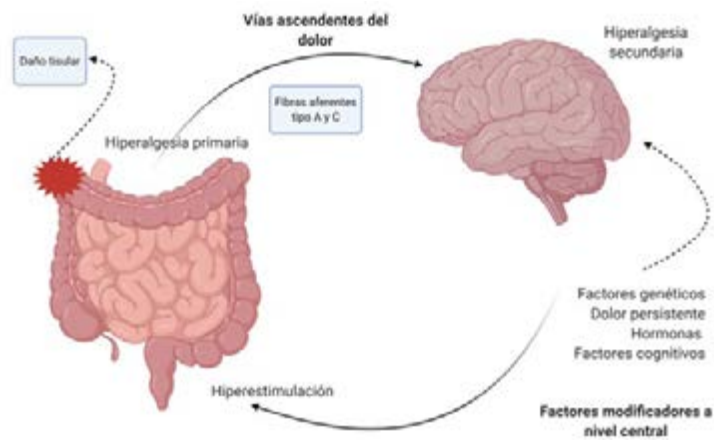
Tradicionalmente, se conocen dos formas de hiperalgesia: hiperalgesia primaria e hiperalgesia secundaria<sup>3</sup>.

La hiperalgesia primaria se produce en el sitio primario de la afección y/o lesión, como consecuencia de una activación incrementada de nociceptores locales, los cuales mandan señales potenciadas a nivel central ante el cambio funcional en su excitabilidad provocado por la estimulación persistente<sup>3,6</sup>.

Este proceso depende de la plasticidad visceral aferente<sup>3</sup>. La sensibilización periférica (donde la excitabilidad de los receptores incrementa mientras su umbral disminuye), desencadena

entonces una respuesta álgica mayor en el sitio de hiperalgesia primaria, o bien en áreas adyacentes o incluso remotas al sitio de lesión. Cuando ocurre lo último, consideramos que se generó hiperalgesia secundaria, que se debe a la alteración en el procesamiento central de los impulsos ante un cambio funcional central que

depende de la neuroplasticidad, el cual aparece ante dicha estimulación nociva persistente<sup>6</sup> (Figura 4).



**FIGURA 4.** Mecanismos básicos del dolor visceral en la hiperalgesia primaria y secundaria. El dolor visceral y la hiperalgesia primaria se producen por estimulación de nociceptores conectados a fibras aferentes de tipo C y A que activan vías del dolor en el sistema nervioso central. La hiperalgesia secundaria se produce a partir de receptores periféricos nociceptivos, sin embargo, mantiene factores centrales influyentes para su manifestación.

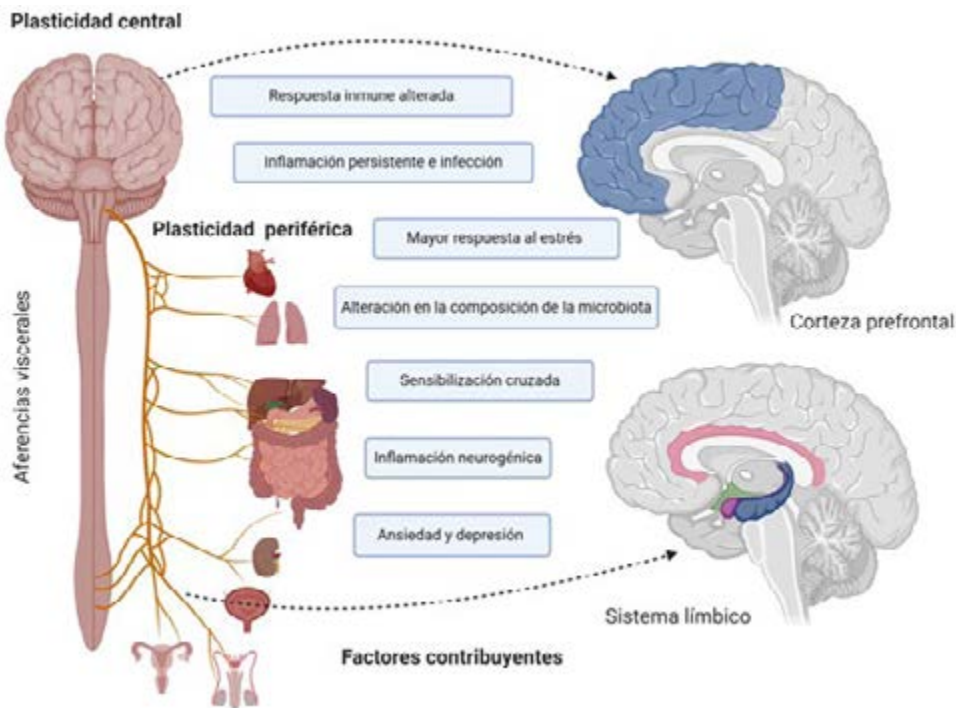




Siguiendo el hilo referente a la hiperalgesia secundaria, como un subtipo de ésta, la hiperalgesia referida se traslada al contexto del dolor visceral, donde, a diferencia del dolor somático, el malestar incrementado puede manifestarse en áreas remotas del cuerpo, generalmente referido a la superficie corporal<sup>6</sup>. El mecanismo de la hiperalgesia referida subyace en la sensibilización central, esta última asociada a su vez a la sensibilización periférica<sup>6</sup>.

La sensibilización periférica depende de factores intrínsecos, (tales como la densidad de inervación, distribución nerviosa convergente a nivel de la médula espinal, y presencia de terminaciones nerviosas bifurcadas)<sup>3</sup>, así como extrínsecos (tales como inflamación, infecciones recurrentes, alteraciones inmunes, cambios en la microbiota y la aparición de disbiosis)<sup>5</sup>. Por su parte, existen factores con implicación sobre la sensibilización central, asociados a

la integración de las señales periféricas. Entre estos factores se encuentran los trastornos de ansiedad, depresión, estrés postraumático y alteraciones en la modulación del dolor a partir de las vías descendentes correspondientes<sup>5</sup> (Figura 5).



**FIGURA 5.** Factores periféricos y centrales que contribuyen al dolor visceral. Se muestran los factores que destacan en la fisiopatología del dolor visceral, dentro de los procesos de plasticidad visceral aferente y neuroplasticidad.

A continuación, se hablará respecto a los factores implicados en el mecanismo generador de la sensibilización periférica y central.

**Inflamación, infección y respuesta inmune**

Durante los procesos infecciosos se producen cambios fisiológicos con la finalidad de contrarrestar el daño y eliminar al agente infeccioso nocivo.

De manera inicial, se produce liberación de mediadores inflamatorios, los cuales generan modificaciones en el microambiente tisular, como aumento de la permeabilidad y reclutamiento de células inmunes. Posteriormente, las células inmunes reclutadas liberan mayor cantidad de mediadores inflamatorios, produciendo una cascada inflamatoria, que cesa una vez se resuelve la causa<sup>5,6</sup>.

Sin embargo, la persistencia de dicho estado inflamatorio conduce a procesos de neuroplasticidad por estimulación vía receptores y canales iónicos dependientes de voltaje, inducidos por los mediadores proinflamatorios liberados de manera persistente, con reclutamiento de mayor número de fibras aferentes viscerales, generando potenciación en la propagación del impulso nocivo<sup>5,6</sup>.

Por otro lado, la liberación de mediadores selectivos, a partir de subtipos específicos de células inflamatorias, es un punto clave para desencadenar respuestas particulares dentro

de la cascada inflamatoria. De manera que la expresión selectiva de algunos subtipos celulares puede conllevar distintas respuestas, como se ha observado en pacientes con síndrome de intestino irritable, quienes en biopsias de colon poseen mayor cantidad de células T CD3 y mastocitos, las cuales median la liberación de histamina, triptasas, tripsina-3 y citocinas proinflamatorias, que interactúan con los receptores TRPV1, TRPV4 y canales de sodio dependientes de voltaje subtipo Nav1.7, que propagan estímulos nocivos a nivel central<sup>5</sup>.

Se conoce como inflamación neurogénica al proceso mediante el cual se induce la liberación de neuropéptidos que funcionan como mediadores inflamatorios como respuesta eferente ante la activación de terminaciones aferentes viscerales. La liberación persistente de dichos mediadores, como la sustancia P, contribuyen a la persistencia del estado inflamatorio, constituyendo un asa de retroalimentación al fenómeno de sensibilización periférica<sup>5</sup>.

#### **Microbiota y disbiosis**

El tracto gastrointestinal contiene una serie de vísceras asociadas al dolor visceral y ha sido sujeto a diversos estudios referentes a su relación con su composición microbiológica constitutiva<sup>5</sup>.

Existen trillones de microbios de una gran variedad de especies en el tracto gastrointestinal, en conjunto denominado microbioma, y éste

juega un papel fundamental en la homeostasis mediante regulación de liberación de mediadores y defensa contra microorganismos no comensales<sup>5</sup>.

En condiciones fisiológicas, la liberación de mediadores permite la generación de estímulos mecánicos y químicos implicados en la peristalsis y la absorción, mientras que las partículas y elementos de la pared de las bacterias Gram negativas, mayormente colonizadoras de porciones distales del intestino, no son reconocidas como patógenas por el sistema inmune y repelen la colonización de otros microorganismos potencialmente nocivos. Así, al alterar la composición habitual de la microbiota, proceso conocido como disbiosis, tales condiciones se modifican<sup>5</sup>.

La disbiosis es usualmente observada ante la administración de antibióticos de amplio espectro al no distinguir entre microorganismos patógenos y comensales, y se asocia al dolor visceral por la sensibilización periférica a partir de dos mecanismos<sup>3,5</sup>. El primer mecanismo consiste en la liberación anómala y persistente de mediadores inflamatorios por los microorganismos patógenos, y el segundo en el reconocimiento de dichos microorganismos por el sistema inmune del hospedero, lo que perpetúa el estado proinflamatorio<sup>5</sup>.

El impacto de la microbiota se ha observado en pacientes que padecen condiciones clínicas crónicas como síndrome de intestino irritable, donde se pierde la relación constitutiva normal del intestino. No obstante, también es apreciable mediante el tratamiento a partir de trasplante fecal en pacientes con infección por *Clostridium difficile*, cuya base sustenta la restauración de la fisiología colónica a expensas de los microorganismos habituales de un sujeto sano<sup>5</sup>.

#### **Procesamiento central**

Finalmente, la sensibilización central resulta de la plasticidad sináptica ante estímulos nocivos continuos y representa la memoria almacenada referente a los mismos. La plasticidad central depende de factores que intervienen en el procesamiento cerebral, de acuerdo a las vías del dolor, asociando emociones y condiciones de estrés<sup>3,5,6,7</sup>.



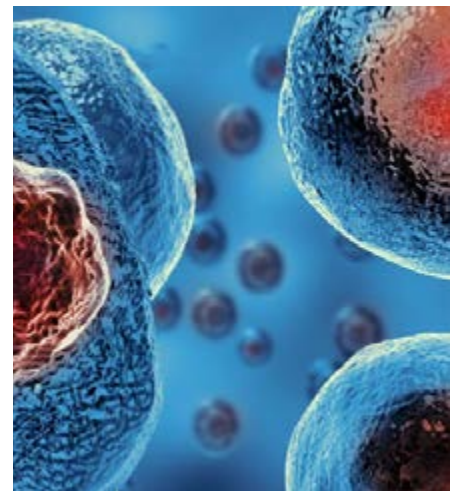
Uno de los ejemplos mejor caracterizados respecto a la plasticidad sináptica en el sistema nervioso central de los mamíferos es la potenciación a largo plazo dependiente de actividad (LTP), que se basa en la estimulación aferente de alta frecuencia, la cual es capaz de despolarizar la célula postsináptica a través de la activación de receptores glutamatérgicos, generando entrada de calcio, y con ello, respuesta sináptica de mayor intensidad relacionado con eventos de memoria y aprendizaje a lo largo del tiempo<sup>6,10</sup>. De manera que la LTP nos permite comprender el fundamento de la sensibilización central mediada por estímulos persistentes y su implicación en la hiperalgesia secundaria. El advenimiento y desarrollo de nuevos estudios imagenológicos para abordar anatómicamente al sistema nervioso central, como el mapeo funcional, la resonancia magnética funcional y la tomografía con emisión de positrones, ha permitido la identificación de patrones de activación cerebral aberrantes en pacientes que padecen estrés y/o ansiedad, así como aquellos que presentaron trauma psicológico a edades tempranas o asociadas a abuso, ante la presentación de condiciones aversivas o en contextos estresantes. El fenómeno de plasticidad en estas condiciones alude al procesamiento de las sensaciones algícas mediadas por dichos factores influyentes, que funcionan como paradigmas condicionados.

Dichos estudios también han permitido discernir respecto a la disposición anatómica en relación con la proporción de sustancia gris y blanca en pacientes con las condiciones mencionadas con relación a sujetos sanos<sup>3</sup>.

Fisiológicamente, como parte de la respuesta al estrés, la respuesta de pelea o huida, se produce una activación del eje simpático medular y el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal mediante la liberación del factor liberador de corticotropinas (CRH), mediante su unión a receptores en la hipófisis anterior, llevando a la liberación subsecuente de cortisol por parte de la corteza adrenal como preparación para afrontar un obstáculo<sup>5</sup>. La distribución de los receptores de CRH se encuentra en múltiples regiones cerebrales, incluyendo regiones vinculadas a la ansiedad y sensaciones digestivas, siendo entonces que las respuestas maladaptativas a dicho eje representan un factor de riesgo para desórdenes algícos viscerales, situación observada en pacientes con trastornos de ansiedad y depresión, quienes poseen niveles séricos elevados de dicha hormona, escenarios clínicos que suelen asociarse a comorbilidades viscerales, como la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de intestino irritable<sup>3,5,6</sup>

## CONCLUSIÓN

A pesar del conocimiento actual que se tiene respecto al dolor visceral, su fisiopatología aún posee puntos de controversia, de manera que es necesario profundizar sobre su entendimiento. La controversia referente a los factores que perpetúan la hiperalgesia considera procesos periféricos, centrales y su integración. De manera que la dilucidación de su causa principal ya sea sensibilización desde un foco periférico primario, o bien, a partir de factores afectivos, cognitivos, neuroendocrinos, psicosociales y de poblaciones particulares que alteran el procesamiento central de las señales sensoriales viscerales, permitirá el acercamiento asertivo a su tratamiento y, por ende, su impacto en la calidad de vida de aquellos que lo padecen.



## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> IASP announces revised definition of pain Internet. International Association for the Study on Pain. 2020. [Citado 17 de enero de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.iasppain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475>
- <sup>2</sup> Montoro, MA. et al. Dolor abdominal agudo. Asociación Española de Gastroenterología. :91-94.
- <sup>3</sup> Gebhart, GF. et al. Physiology of Visceral Pain. Am J Physiol 2016, 6:1609-1628.
- <sup>4</sup> Jänig W, Häbler HJ. Physiologie und Pathophysiologie viszeraler Schmerzen [Physiology and pathophysiology of visceral pain]. Schmerz. 2002 16(6):429-46.
- <sup>5</sup> Grundy, L. et al. Visceral Pain. Annu Rev Physiol 2019, 81: 11.1-11.24.
- <sup>6</sup> Cervero, F. Pathophysiology of visceral pain. Rev Dor São Paulo 2014, 15(2):133-8.
- <sup>7</sup> Jänig W. Neurobiologie viszeraler Schmerzen [Neurobiology of visceral pain]. Schmerz. 2014 Jun;28(3):233-51.
- <sup>8</sup> Elsenbruch S, Häuser W, Jänig W. Viszeraler Schmerz [Visceral pain]. Schmerz. 2015 Oct;29(5):496-502.
- <sup>9</sup> Sengupta, JN. Visceral Pain: The Neurophysiological Mechanism. Handb Exp Pharmacol. 2009; (194): 31-74.
- <sup>10</sup> Leff, P. et al. Understanding the neurobiological mechanisms of learning and memory: Memory systems of the brain, long term potentiation and synaptic plasticity. Salud Mental. 2002, 35(4): 78-94.
- <sup>11</sup> Cervero, F. et al. Visceral pain. Lancet 1999; 353:2145-48.