

DOLOR VISCERAL Y SENSIBILIZACIÓN NERVIOSA

DOLOR VISCERAL: SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA

Las vísceras reciben una inervación sensorial doble.

Según Gebhart (2000), la mayoría de las fibras sensoriales viscerales terminan en la médula espinal, pero las fibras sensoriales contenidas en los nervios vago y pélvico, que terminan en el tallo cerebral y la médula espinal lumbosacra, respectivamente, también inervan los mismos órganos viscerales. La figura 1 ilustra este patrón único de inervación para el tracto gastrointestinal, clásicamente denominado simpático y parasimpático, pero más apropiadamente designado por el nombre del nervio (por ejemplo, nervio hipogástrico, nervio pélvico).

Los axones sensoriales viscerales son casi exclusivamente fibras Aδ finamente mielinizadas y fibras C amielínicas. La actividad en la mayoría de las neuronas sensoriales viscerales ya sea en las fibras aferentes vagales o en las fibras aferentes espinales, no alcanza la conciencia (Gebhart, 2000).

Por ejemplo, hay una entrada regular en el sistema nervioso central de quimiorreceptores gástricos y hepáticos, barorreceptores aórticos, etc., que no se percibe.

La inervación sensorial del tracto gastrointestinal involucra todas las capas de una víscera (mucosa, músculo y serosa) y los receptores viscerales exhiben quimiosensibilidad, termo-sensibilidad y mecanosensibilidad. Los receptores viscerales, de hecho, son generalmente de carácter polimodal (es decir, responden a múltiples modalidades de estimulación).

Los cuerpos celulares de las neuronas aferentes viscerales, al igual que los cuerpos celulares de las neuronas aferentes somáticas, se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal (excepto los ganglios nudosos que contienen los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales vagales). Sin embargo, la ruta que toman las neuronas aferentes viscerales hacia la médula espinal generalmente implica el paso a través o cerca de los ganglios prevertebrales (donde pueden emitir axones colaterales para influir en los cuerpos de las células ganglionares autónomas y, en consecuencia, las

funciones secretoras y motoras) y los ganglios paravertebrales (Gebhart, 2000).

En contraste con las fibras aferentes que surgen de estructuras somáticas, se estima que el número de fibras aferentes viscerales espinales es menos del 10% de la entrada aferente espinal total de todas las fuentes.

Alguna compensación para esta relativa escasez de entrada visceral es proporcionada por la extensión intraespinal rostro-caudal significativamente mayor de las terminales de las fibras aferentes viscerales. Se ha encontrado que las fibras C viscerales tienen muchas más tumefacciones terminales (que sugieren sinapsis) y áreas terminales, y exhiben una distribución rostro-caudal en varios segmentos de la médula espinal (Gebhart, 2000).

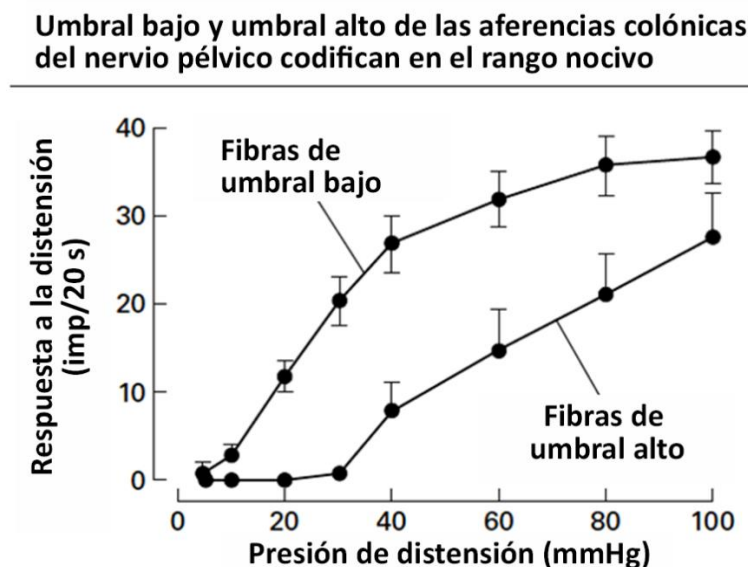


Figura. Las fibras sensoriales del nervio pélvico mecanosensible que inervan la vejiga urinaria o el colon distal tienen umbrales bajos (<5 mm Hg) o altos (> 30 mm Hg) para responder a la distensión (Gebhart, 2000).

Las fibras sensoriales de umbral alto y bajo codifican la presión de distensión dentro del rango nocivo (> 40 mm Hg).

Experimentalmente según Gebhart (2000), la distensión del globo es el estímulo más fiable para los órganos viscerales huecos y es el estímulo más utilizado en experimentos con animales tanto humanos como no humanos.

En consecuencia, sabemos más sobre las propiedades de respuesta de las fibras aferentes viscerales mecanosensibles, generalmente las que inervan

las capas musculares. Las vísceras huecas están inervadas por dos poblaciones de fibras aferentes mecanosensibles: un grupo más grande (70 a 80%) de fibras tienen bajos umbrales de respuesta y un grupo más pequeño (20-30%) de fibras aferentes tienen altos umbrales de respuesta (por ejemplo, > 30 mmHg de presión de distensión).

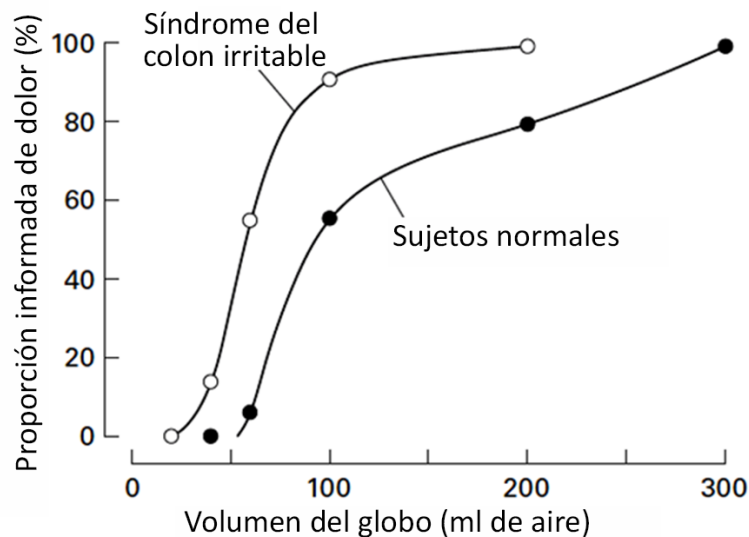


Figura. Ilustración de la presencia de hiperalgesia visceral en pacientes con síndrome de intestino irritable (Gebhart, 2000).

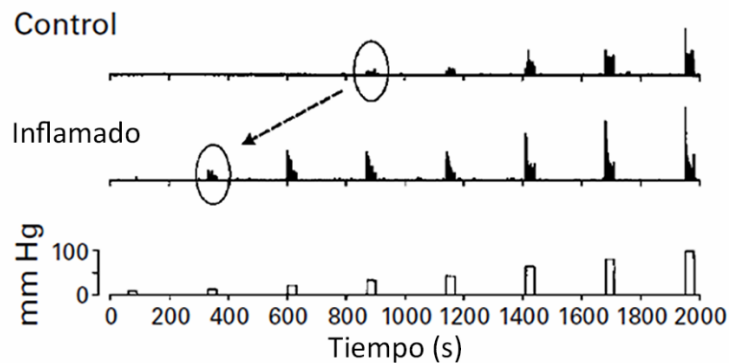


Figura. Las fibras sensoriales viscerales se sensibilizan a la inflamación de órganos experimentales (Gebhart, 2000). En este ejemplo, se muestran las respuestas de una fibra sensorial del nervio pélvico de umbral alto antes (control) y 30 minutos después de la instilación intracolónica de ácido acético al 2,5% (inflamado). Tenga en cuenta que la magnitud de la respuesta a la distensión (abajo) aumenta después de la inflamación y que el umbral de respuesta disminuye de aproximadamente 30 a 10 mm Hg.

Los mecanorreceptores viscerales que tienen bajos umbrales de respuesta (por ejemplo, <5 mmHg) responden dentro del rango fisiológico.

Estas fibras aferentes también responden a presiones de distensión en el rango nocivo (> 30 mm Hg) y codifican bien la intensidad del estímulo. Tenga en cuenta también que la magnitud de respuesta en el rango nocivo es típicamente mayor que la magnitud de respuesta de las fibras de umbral alto a la misma presión de distensión. Los mecanorreceptores viscerales que tienen altos umbrales de respuesta no comienzan a responder hasta que la presión de distensión es igual o superior a presiones que probablemente sean nocivas (Gebhart, 2000).

¿Cómo cambian las respuestas de las fibras sensoriales viscerales en respuesta a la inflamación visceral?

Como suelen hacer, las observaciones clínicas abrieron el camino a cambios en la forma en que se considera el dolor visceral. En 1973, Ritchie⁴ documentó que los pacientes con síndrome del intestino irritable informaban de dolor con volúmenes más bajos de distensión con balón del colon que los sujetos normales (Gebhart, 2000).

FISIOLOGÍA DEL DOLOR VISCERAL

Según Gebhart et al., (2016), las condiciones de dolor visceral crónico son típicamente difíciles de manejar de manera efectiva, en gran parte porque los mecanismos sensoriales viscerales y los factores que contribuyen a la patogénesis del dolor visceral son poco conocidos. La comprensión mecanicista es particularmente problemática en las enfermedades viscerales "funcionales" donde no hay patología aparente y el dolor es típicamente la queja principal. Revisamos aquí la organización anatómica de la inervación sensorial visceral que distingue las vísceras de la inervación de todos los demás tejidos del cuerpo.

Las vísceras están inervadas por dos nervios que comparten funciones superpuestas, pero también poseen funciones notablemente distintas. Además, la inervación visceral es escasa en relación con la inervación sensorial de otros tejidos. En consecuencia, las sensaciones viscerales tienden a ser de carácter difuso, se refieren típicamente a estructuras somáticas no viscerales y, por lo tanto, son difíciles de localizar (Gebhart et al., 2016). Los primeros argumentos sobre si las vísceras estaban inervadas ("sensoriales") y más tarde, si estaban inervadas por nociceptores, se resolvieron mediante los avances revisados aquí en los

atributos anatómicos y funcionales de las terminaciones receptoras en las vísceras que contribuyen al dolor visceral (es decir, nociceptores viscerales).

Es importante destacar que la contribución de la plasticidad (es decir, la sensibilización) de los mecanismos nociceptivos viscerales periféricos y centrales se considera en el contexto de la condición de dolor visceral crónico persistente con una descripción general de la anatomía funcional del procesamiento del dolor visceral.

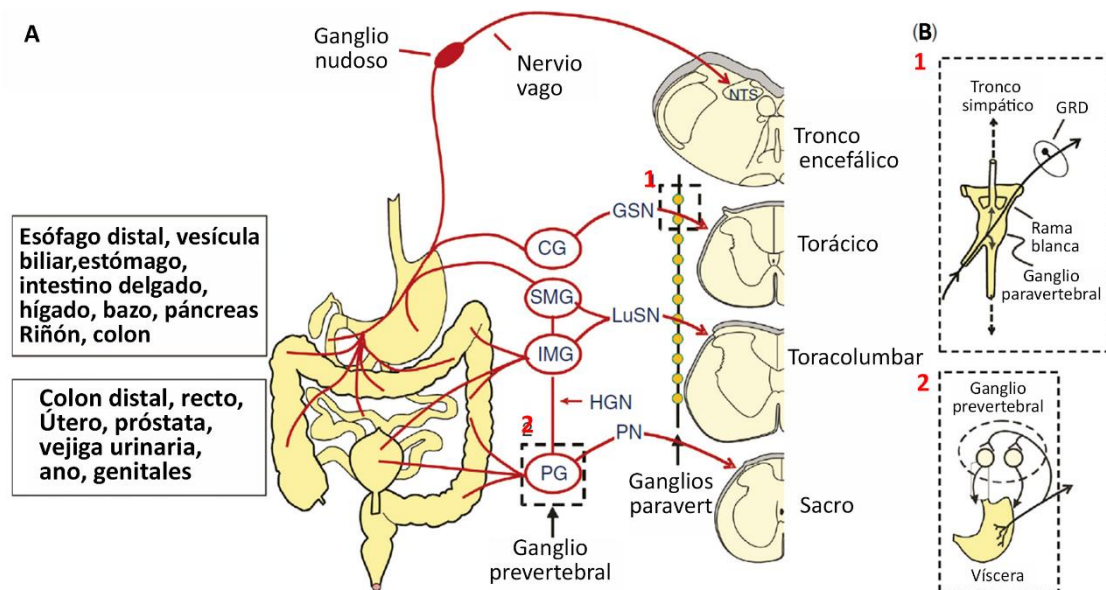


Figura. Ilustración de inervación aferente visceral según Gebhart et al., (2016).

El nervio vago, con cuerpos celulares en el ganglio nudoso y terminales centrales en el núcleo del tracto solitario (NTS) del tronco encefálico, inerva órganos en las cavidades torácica y abdominal. Los nervios espinales viscerales inervan los mismos órganos torácicos y abdominales, así como los del suelo pélvico. Tenga en cuenta que no se ilustra la inervación vagal ni espinal de los órganos torácicos (esófago proximal, corazón, pulmones, tráquea, etc.). La mayoría de las aferentes espinales pasan a través de los ganglios para (parav -) y pre (prev -) -vertebrales (recuadros 1 y 2, respectivamente; consulte B para obtener más detalles). No se ilustran ni el ganglio de la raíz dorsal (GRD) ni la distribución de las aferencias entre los ganglios paravertebrales (ver B). Ganglios prevertebrales: CG, ganglio celíaco; IMG y SMG, ganglios mesentéricos

inferior y superior, respectivamente; y PG, ganglio pélvico. Los ganglios paravertebrales no se nombran y se ilustran como una vertical (HGN, nervio hipogástrico; y S, secretor y M, neuronas motoras (B), GSN, nervio esplácnico mayor.

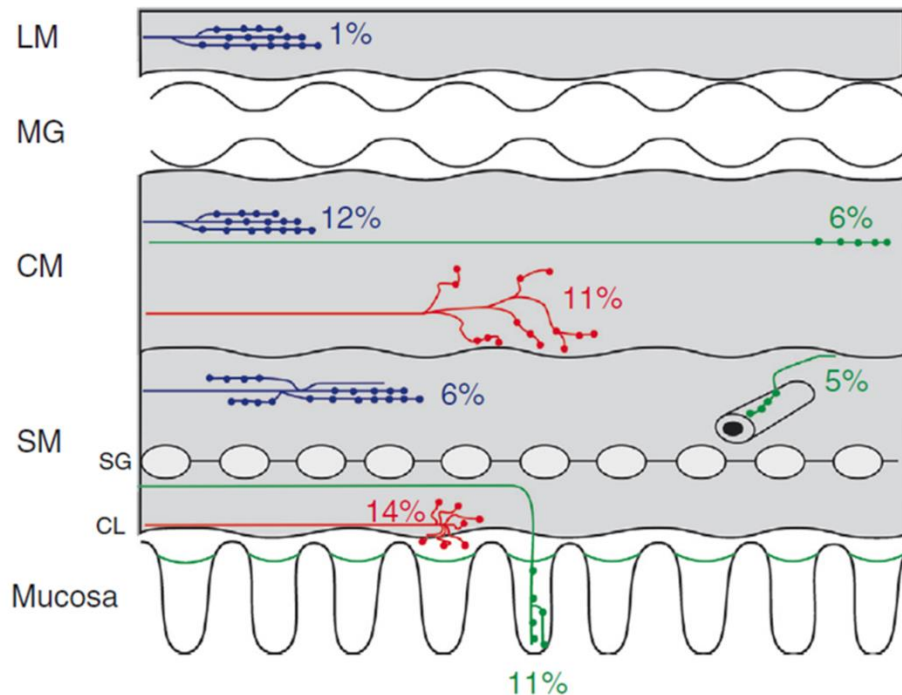


Figura. ilustración de diferentes tipos de terminaciones aferentes del nervio pélvico / rectal que inervan el colorrecto del ratón según Gebhart et al. (2016). Las terminaciones varicosas incluyen aquellas definidas anatómicamente como ramificadas (azul), complejas (rojas) o simples (verde), y están presentes en diferentes proporciones en varias capas del colon y recto: músculo longitudinal (LM), músculo circular (CM), submucosa (SM) y mucosas. No se ilustran las terminaciones varicosas intraganglionares (IGVE), que son comunes en los ganglios mientéricos (MG) y las terminaciones laminares intraganglionares rectales (rIGLE) en los ganglios mientéricos y submucosos (SG). Nótese las altas proporciones de terminaciones de tipo complejo (14% de la inervación colorrectal total) a nivel de las Criptas de Lieberkhun (CL) y las terminaciones de tipo simple en la submucosa (11%) que consisten en terminales axónicos que rodean la base de las Criptas. (con pocas o ninguna varice) e inervan en la mucosa. La vasculatura del músculo liso está inervada por terminaciones simples, pero no extensamente (5% de la inervación total), y las terminaciones varicosas fueron raras en el músculo longitudinal (1%).

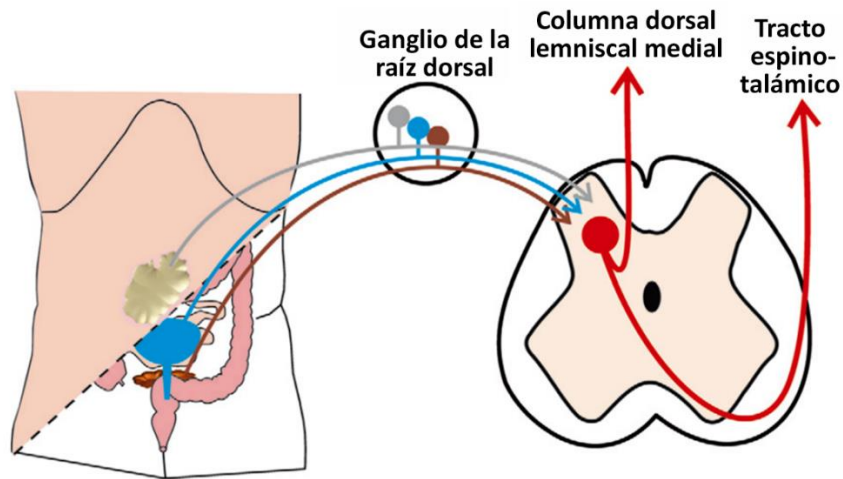


Figura. Convergencia viscerosomática y viscerovisceral de entradas aferentes periféricas en una neurona de la asta dorsal espinal de segundo orden según Gebhart et al. (2016). El área de sensación referida para la vejiga urinaria (azul) y la próstata (marrón) incluye la parte inferior del abdomen. Como se ilustra, la entrada aferente asociada con diferentes somas individuales del ganglio de la raíz dorsal (GRD) de piel / tejido subcutáneo (gris), vejiga (azul) y próstata (marrón) (u otros órganos abdominales / pélvicos) comúnmente convergen en una sola neurona espinal. La entrada aferente visceral se transmite a los sitios supraespinales por dos vías espinales ascendentes: el tracto espinotalámico (STT) en la médula espinal ventrolateral y una vía lemniscal medial (DCML) de la columna dorsal en la médula espinal medial.

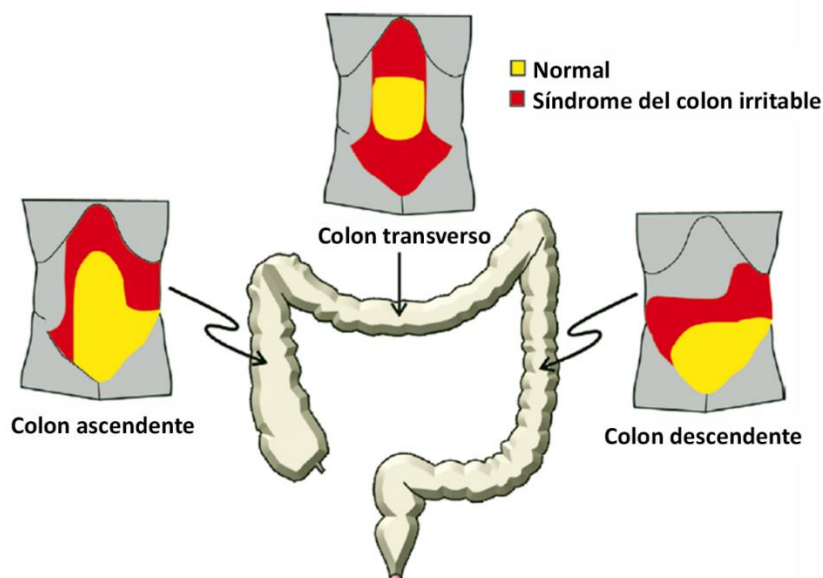


Figura. Las áreas de sensación referida por distensión con balón del colon humano ascendente, transversal y descendente en sujetos sanos normales

(amarillo) y sujetos con síndrome de intestino irritable (SII) se encuentran en el área de sensación referida asociada con el síndrome de intestino irritable (Gebhart et al., 2016).

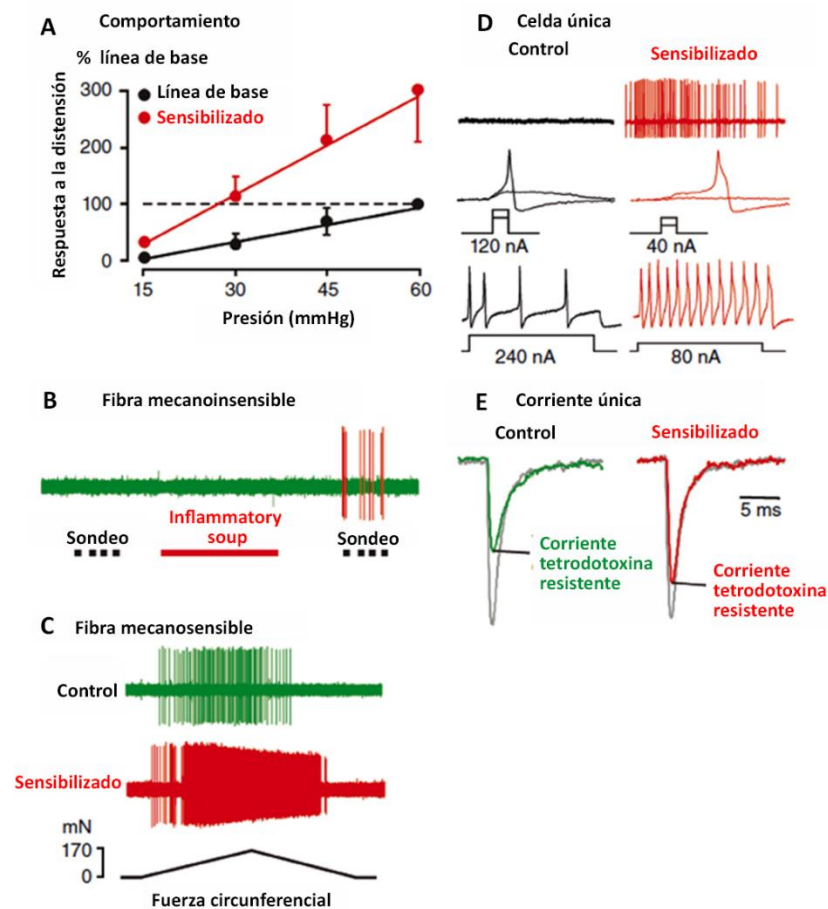


Figura. Ejemplos de sensibilización (rojo) del comportamiento según Gebhart et al. (2016), (A, aumento de las respuestas a la distensión colorrectal después del tratamiento intracolónico con un inflamogeno), fibras aferentes (B, despertar de una fibra aferente colorrectal "silenciosa" mecánicamente insensible; C, aumento de la respuesta de una fibra aferente del nervio pélvico al estiramiento del órgano circunferencial), y las células individuales [D, respuestas de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal que inervan la vejiga urinaria a la inyección de corriente de una rata de control y con inflamación de la vejiga; E, corrientes resistentes a tetrodotoxina (TTX-r) parches de neuronas del ganglio de la raíz dorsal de una rata de control y con inflamación de la vejiga].

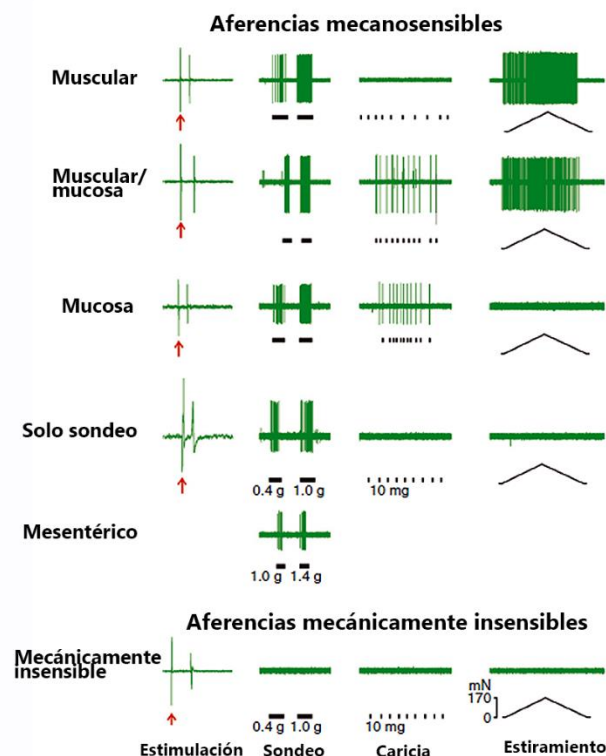


Figura. Respuestas de las terminaciones aferentes de ratón a la estimulación mecánica del colon y recto según Gebhart et al. (2016). Los finales se identificaron mediante estimulación eléctrica (e-stim; columna más a la izquierda; la flecha roja indica artefacto de estímulo) y se clasificaron según las respuestas a diferentes estímulos mecánicos. Todas las terminaciones mecanosensibles respondieron al sondaje vertical como (0,4-1,4 g) de la superficie de la mucosa colorrectal o de la inserción mesentérica (denominada "mesentérica" y presente sólo en la inervación esplácnica lumbar del colon y recto; ver Figura 8). Las terminaciones denominadas musculares también se activaron mediante estiramiento circunferencial (0-170 mN). Las terminaciones mucosas también se activaron acariciando la superficie mucosa (10 mg) y las terminaciones musculares / mucosas también se activaron tanto por estiramiento como acariciando. Las terminaciones previamente designadas como serosas, y activadas solo por sondaje como, se denominan aquí "solo sondaje", ya que no hay evidencia de que los nervios pélvicos / rectales inervan la serosa (228). Las aferencias mecánicamente insensibles no responden a ningún estímulo mecánico. Las terminaciones mucosas son raras (1%) y las terminaciones musculares poco comunes (5%) en la inervación esplácnica lumbar del colon y recto; Las terminaciones mesentéricas que responden al sondaje de intensidad relativamente alta son exclusivas de la inervación esplácnica lumbar del colon y recto (v. fig. 8).

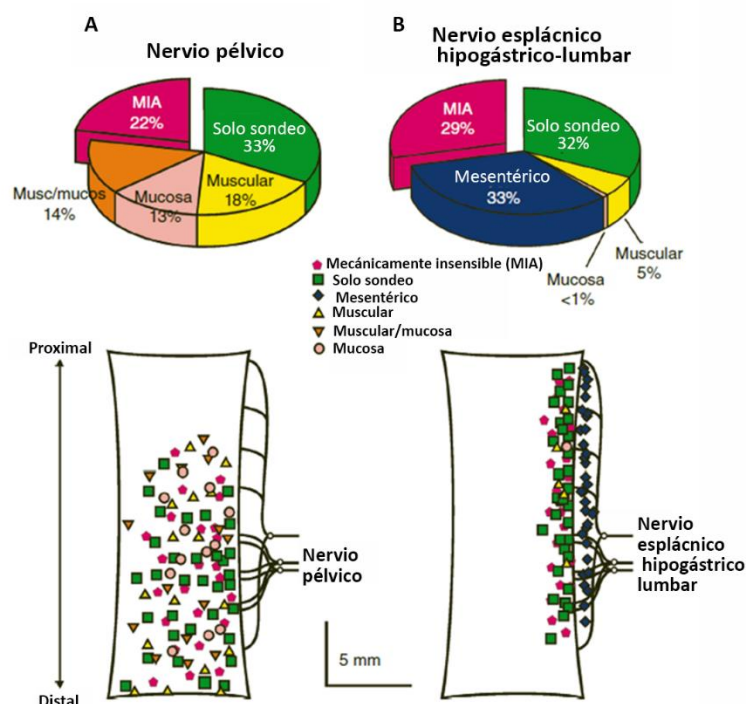


Figura. Proporciones y distribución topográfica de las aferentes mecano-sensibles y mecano-insensibles registradas de las innervaciones del nervio pélvico (NP) y del nervio esplácnico lumbar (LSN) del colon recto del ratón según Gebhart et al. (2016). Tanto las proporciones como la distribución de las terminaciones receptoras difieren significativamente entre las vías de innervación del nervio esplácnico lumbar y del nervio pélvico. Obsérvese la distribución más amplia y caudal de las terminaciones en la vía del nervio pélvico en relación con la agrupación de terminaciones a lo largo del borde mesentérico del colon y la alta proporción de terminaciones en la inserción mesentérica, que responden solo al sondaje romo, en la vía del nervio esplácnico lumbar. Las proporciones de clases aferentes se derivan de más de 600 terminaciones aferentes del nervio pélvico y 200 del nervio esplácnico lumbar; Las distribuciones topográficas de estas terminaciones se ilustran en proporción al número de terminaciones estudiadas, pero se ilustran para mantener la claridad. Aferentes mecánicamente insensibles (MIA). Adaptado, con autorización, de (78, 80, 81).

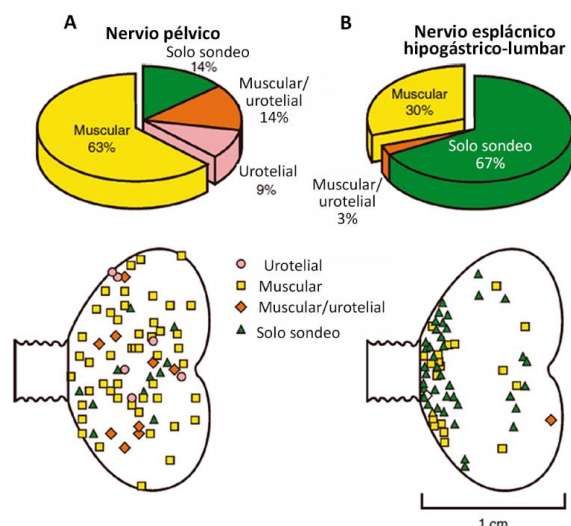


Figura. Proporciones y distribución topográfica de aferentes mecanosensibles registrados de las innervaciones del nervio pélvico (NP) y del nervio esplácnico lumbar (LSN) de la vejiga urinaria del ratón según Gebhart et al. (2016). Tanto las proporciones como la distribución de las terminaciones receptivas difieren significativamente entre las vías de innervación del nervio esplácnico lumbar y del nervio pélvico. Obsérvese la amplia distribución de las terminaciones en la vía del nervio pélvico en relación con el agrupamiento de las terminaciones en la base de la vejiga en la vía del nervio esplácnico lumbar. Adaptado, con autorización, de (260).

DOLOR VISCERAL: MECANISMOS DE SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA Y CENTRAL

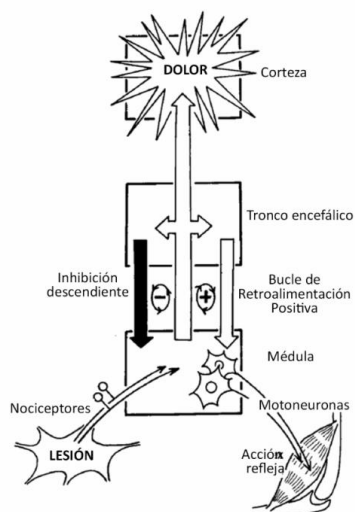


Figura 2. Diagrama de recuadro que muestra cómo el mensaje nociceptivo que resulta de una lesión periférica puede potenciarse mediante un bucle de retroalimentación positiva entre la médula espinal y el tronco encefálico y suprimirse por inhibición descendente según Cervero (1995). Ambos procesos dependen del bombardeo aferente entrante evocado por la lesión periférica en aferentes nociceptivos.

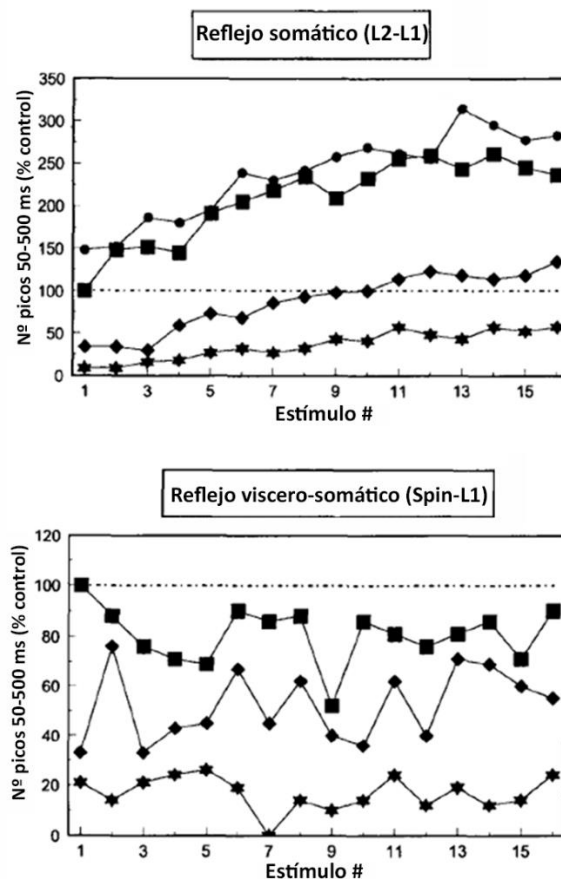


Figura. Efectos del antagonista del receptor de NMDA ketamina sobre la excitabilidad y "liquidación" de los reflejos somáticos y víscero-somáticos en conejos descerebrados y espinalizados según Cervero (1995). Tenga en cuenta que la excitabilidad de la línea de base de ambos reflejos está deprimida por la ketamina, al igual que la "cuerda" observada solo en el reflejo somático. ctrl = control. ctrl,

- KET 1 mg,
- KET 3 mg,
- ◆ KET 10 mg, t.

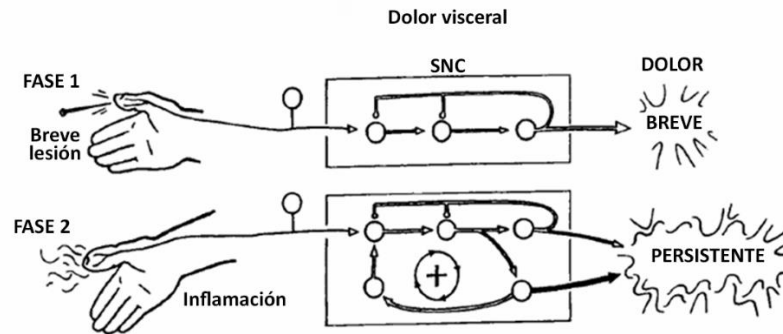


Figura. Modelos de procesamiento del dolor para las fases del dolor según Cervero (1995).

CONVERGENCIA MONOSINÁPTICA DE AFERENTES DE FIBRA C SOMÁTICOS Y VISCERALES EN NEURONAS DE PROYECCIÓN Y CIRCUITO LOCAL EN LA LÁMINA I: UN SUSTRATO PARA EL DOLOR REFERIDO

Según Luz et al. (2015), el dolor referido es un fenómeno de sentir dolor en un sitio diferente al sitio del origen del estímulo doloroso. Surge de una patológica mezcla de vías de procesamiento nociceptivo para entradas viscerales y somáticas. A pesar de numerosos estudios basados en grabaciones de unidades de neuronas espinales y supraespinas, se desconocen el mecanismo exacto y el lugar de esta mezcla dentro del sistema nervioso central. Aquí, registramos selectivamente a partir de neuronas de la lámina I, utilizando una técnica de pinzamiento de parche guiada visualmente, en la preparación de la médula espinal torácica con nervios intercostales (somáticos) y espláncnicos (viscerales) conservados.

Mostraron que las fibras C somáticas y viscerales convergen de manera monosináptica en un grupo de neuronas de la lámina I, que incluye neuronas de proyección y de circuito local. Otros grupos de neuronas de la lámina I recibieron impulsos de aferentes somáticos o viscerales. También han identificado una población de neuronas del circuito local de la lámina I que muestran respuestas inhibitorias generales tras la estimulación de ambos nervios. Por tanto, los datos actuales permiten sacar dos conclusiones importantes. Primero, la lámina I de la médula espinal es el primer sitio en el sistema nervioso central donde las vías somáticas y viscerales convergen directamente en la proyección individual y en las neuronas del circuito local. En segundo lugar, el mecanismo de la convergencia somatovisceral es complejo y se basa en la integración funcional de las entradas excitadoras e inhibitorias monosinápticas y

polisinápticas en grupos específicos de neuronas. Este complejo patrón de convergencia proporciona un sustrato para las alteraciones en el equilibrio entre las entradas viscerales y somáticas que causan el dolor referido.

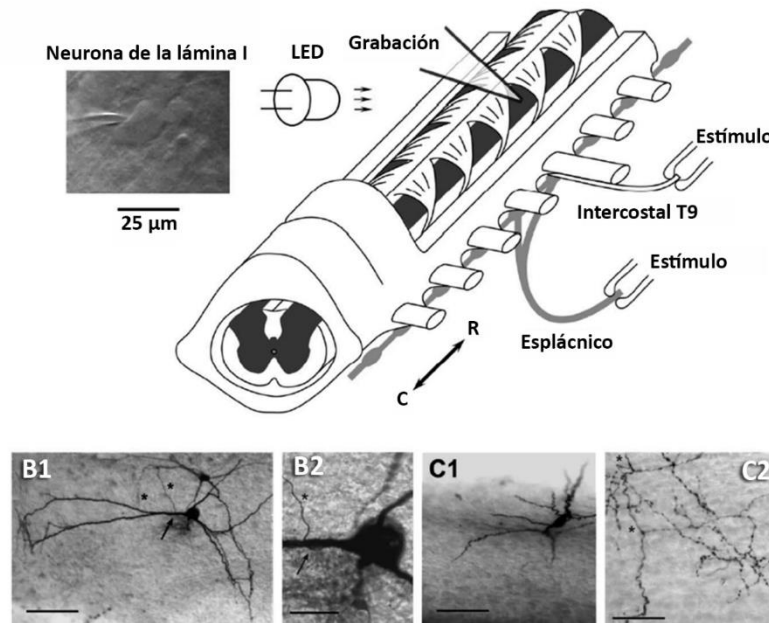


Figura. Preparación de la médula espinal para estudiar la convergencia somatovisceral según Luz et al. (2015).

(A) Preparación de la médula espinal torácica con nervios intercostales T9 y esplácnicos unidos. Los nervios se estimularon mediante electrodos de succión. Se observó una neurona de la lámina I utilizando iluminación LED infrarroja oblicua.

(B1) Fotografía de bajo aumento de una neurona de proyección. Se trata de una neurona aplanada con dendritas extensas, una de las cuales da lugar a un solo axón (flecha). El axón desciende hacia láminas más profundas después de un bucle corto (asteriscos) sin más ramificaciones. Barra de escala, 100 µm.

(B2) Fotografía de gran aumento del punto de inicio (flecha) del axón de proyección (asterisco). Barra de escala, 25 µm.

(C1) Fotografía de bajo aumento de una neurona de circuito local, con una morfología fusiforme somato-dendrítica. El soma se encuentra en la superficie, mientras que las dendritas (desenfocadas) sobresalen ventralmente hacia la lámina II. Barra de escala, 100 µm.

(C2) Microfotografía de gran aumento del axón neuronal del circuito local típico. El axón principal (asterisco) es más grueso con hinchazones regulares, mientras que las ramas laterales frecuentes son delgadas y poseen numerosas varicosidades, algunas de las cuales tienen un diámetro de 1,5 µm.

Barra de escala, 50 mm. Los registros de las neuronas mostradas en (B1) y (B2) y (C1) y (C2) se dan en las Figs. 5A y B, respectivamente.

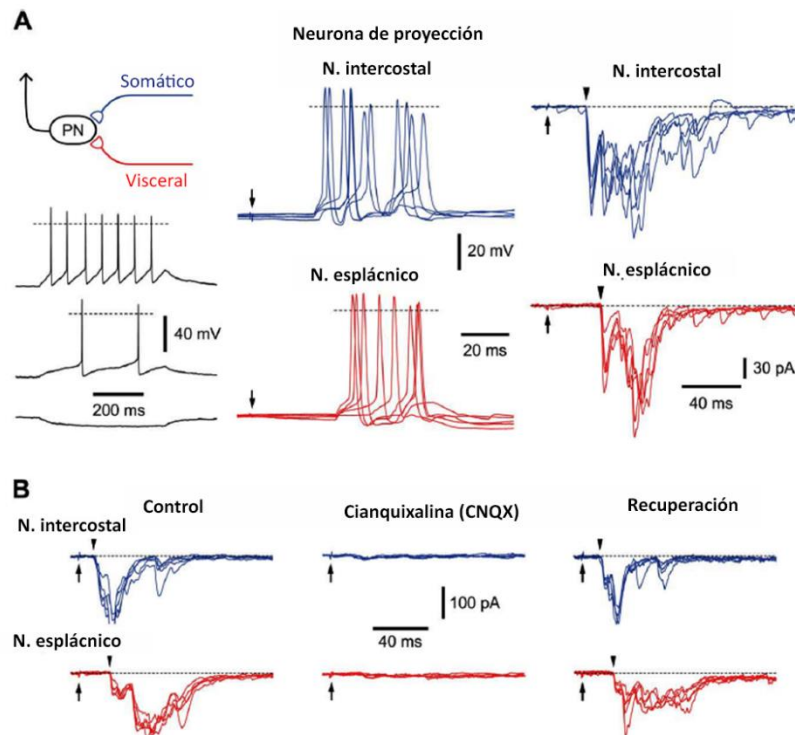


Figura. Neuronas de la lámina I somatovisceral según Luz et al. (2015).

(A) Registro de una neurona de proyección de la lámina I que recibe entradas supraumbrales de los nervios intercostal (trazos azules) y esplácnicos (trazos rojos). Izquierda, patrón de disparo intrínseco de esta neurona de proyección; las corrientes inyectadas fueron (de arriba a abajo) 120, 110 y 210 pA. La línea discontinua en la pinza de corriente indica 0 mV. Medio, Registro de pinza de corriente de potenciales postsinápticos excitadores y picos activados por la estimulación de los nervios intercostales y esplácnicos (pulso, 1 ms, 100 mA). Cada panel muestra 5 trazos consecutivos. Las flechas indican el momento de la estimulación nerviosa. Derecha, registros de pinza de voltaje de las corrientes postsinápticas excitatorias (EPSC) evocadas por la estimulación de los nervios intercostales y esplácnicos (potencial de retención, 270 mV). Cada panel muestra EPSC de 5 estimulaciones consecutivas. Las puntas de flecha indican componentes monosinápticos.

(B) Supresión de las corrientes postsinápticas excitadoras evocadas en una neurona de la lámina I no identificada por CNQX 10 mM. Los nervios fueron estimulados por un pulso de 150 mA (duración de 1 ms).

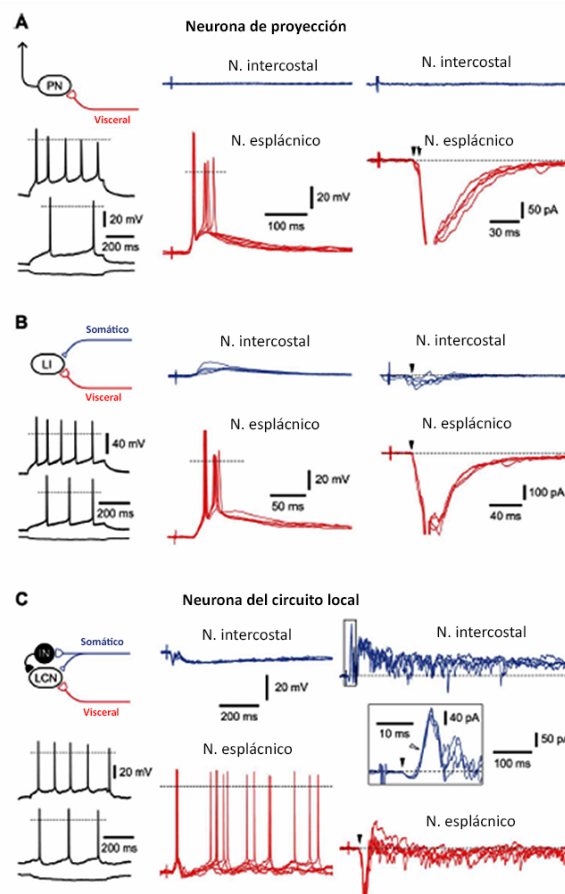


Figura. Neuronas con entradas viscerales dominantes según Luz et al. (2015).

(A) Una neurona de proyección de la lámina I con entrada aferente C visceral supraumbral. Las corrientes postsinápticas excitadoras monosinápticas (EPSC) se indican mediante puntas de flecha (pinza de tensión, 270 mV). Para entradas monosinápticas, se superponen 5 trazas consecutivas. Las propiedades de acción intrínsecas se muestran para las corrientes inyectadas de 170, 140 y 220 pA.

(B) Una neurona de la lámina I no identificada con entradas somáticas viscerales y subumbrales supraumbrales. Las corrientes postsinápticas excitadoras monosinápticas (indicadas por puntas de flecha) fueron mediadas por aferentes C somáticos y viscerales (potencial de retención, 270 mV). Se superponen cinco trazos consecutivos para pinza de corriente y tensión. Propiedades de acción intrínsecas, las corrientes inyectadas son 1100, 150 y 220 pA.

C, Una neurona de circuito local con entradas somáticas inhibitorias y viscerales supraumbrales. Tenga en cuenta que, aunque la estimulación del nervio intercostal evocó corrientes postsinápticas excitatorias de Ad- (punta de flecha llena) y fibra C (no indicadas) monosinápticas (pinzamiento de voltaje, 270 mV), la respuesta general fue inhibitoria

(pinzamiento de corriente). La corriente postsináptica inhibidora de latencia corta era disináptica (punta de flecha abierta, pinza de voltaje) y mediada por fibras de Ad. La estimulación del nervio esplácnico activó un primer pico bloqueado en el tiempo (desencadenado por el potencial postsináptico excitador de la fibra C monosináptica) seguido de una descarga repetitiva causada por potenciales postsinápticos excitadores polisinápticos. Para las propiedades de combustión intrínsecas, las corrientes inyectadas fueron 130, 120 y 220 pA. El dibujo esquemático muestra la posible organización de las entradas sinápticas a esta neurona del circuito local.

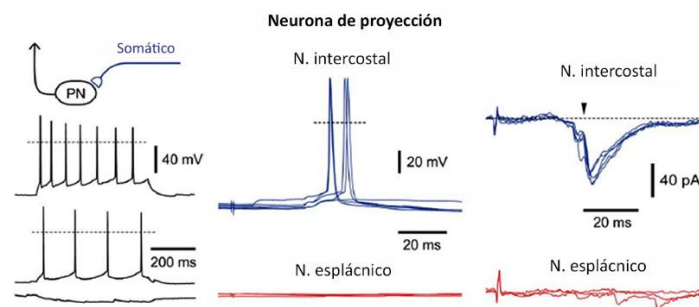


Figura. Neuronas con entradas somáticas dominantes según Luz et al. (2015). Grabaciones de una neurona de proyección que recibe entrada somática supraumbral, pero sin entrada visceral. Los potenciales postsinápticos excitadores somáticos y las corrientes postsinápticas excitatorias están mediados por fibras C. La corriente postsináptica excitadora monosináptica se indica con una punta de flecha. Para el nervio intercostal, se muestran 5 trazos consecutivos superpuestos en la pinza de corriente y voltaje (potencial de mantenimiento, 270 mV). Las propiedades de disparo intrínsecas se muestran para las corrientes inyectadas de 180, 130 y 210 pA.

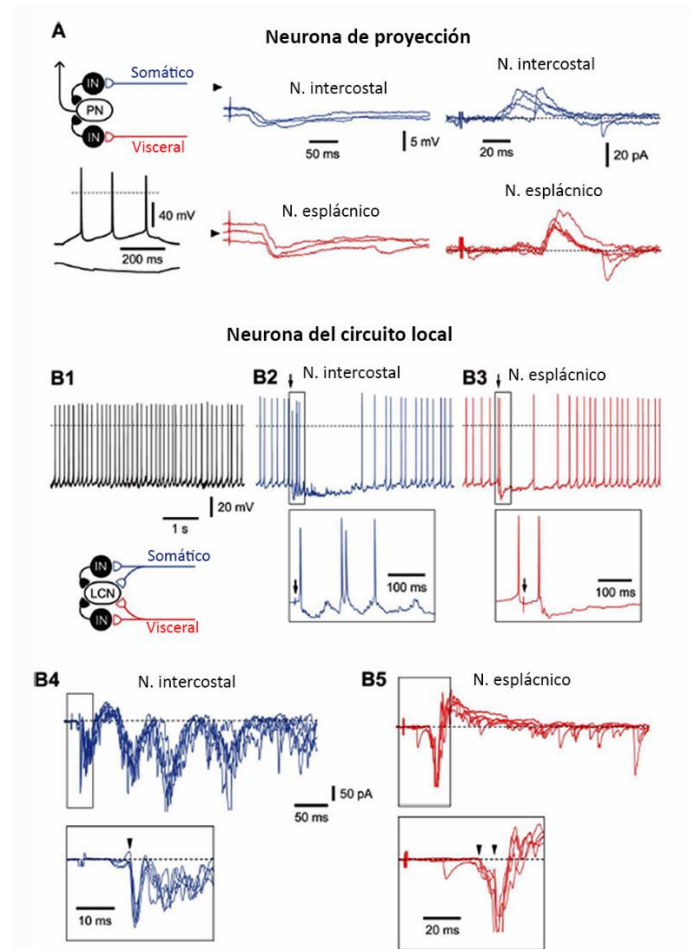


Figura. Neuronas con entradas inhibitorias según Luz et al. (2015).

(A) Registros de pinza de voltaje y corriente de las respuestas evocadas en una neurona de proyección después de la estimulación de los nervios intercostales y esplácnicos. La neurona mostró un patrón tónico de disparo intrínseco (corrientes inyectadas, 120 y 210 pA). Las puntas de flecha en la pinza amperimétrica indican un potencial de 270 mV. En la pinza de tensión, el potencial de retención era de 270 mV.

(B1-B5) Grabaciones de una neurona de circuito local que se dispara rítmicamente y que recibe un patrón complejo de entradas sinápticas de ambos nervios. Pinza de corriente, Registro de disparo rítmico en control (B1) y después de la estimulación (indicada por una flecha) de nervios intercostales (B2) y esplácnicos (B3). Tenga en cuenta que la estimulación provocó uno o varios picos adicionales (que se muestran en los recuadros) seguidos de una inhibición prolongada de la descarga. Pinza de voltaje, registros de corrientes postsinápticas excitatorias y corrientes postsinápticas inhibitorias activadas por la estimulación de los nervios intercostales (B4) y esplácnicos (B5). Las corrientes postsinápticas excitadoras monosinápticas están indicadas por puntas de flecha en los

recuadros. El dibujo esquemático ilustra la posible organización de entradas sinápticas a esta neurona del circuito local.

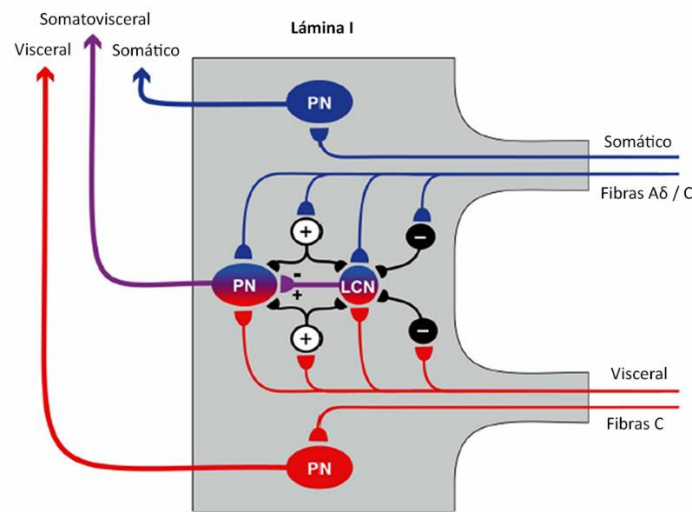


Figura. Modelo propuesto de convergencia somatovisceral de aferentes delgados sobre neuronas de la lámina I según Luz et al. (2015). Las aferencias somáticas (azul) y viscerales (rojo) convergen directamente en una neurona de proyección de la lámina I (NP) y una neurona del circuito local de la lámina I (LCN), donde las vías de procesamiento somático y visceral se fusionan. Neurona del circuito local de la lámina I (puede ser tanto inhibitoria⁵¹ como excitadora²⁷ y puede hacer sinapsis directamente con las neuronas del circuito local.²⁷ Las neuronas excitadoras (1) e inhibitorias (2) intercaladas se muestran mediante circuitos más pequeños; se desconoce su ubicación laminar. Las neuronas excitadoras intercaladas pueden amplificar la entrada principal impulsada por aferentes a una neurona de proyección. Las neuronas inhibitorias intercaladas pueden desempeñar diversas funciones, p. ej., desinhibir una neurona de proyección al suprimir la actividad en una neurona del circuito local inhibitorio rítmico o inducir la inhibición recíproca de entradas somáticas o viscerales. al mismo tiempo, otras neuronas de proyección reciben entradas específicas somáticas o viscerales.

LAS RESPUESTAS CEREBRALES A LA EXPECTATIVA Y LA PRODUCCIÓN DE UN ESTÍMULO VISCERAL EN EL SÍNDROME DE COLON IRRITABLE REFLEJAN LOS UMBRALES DE SENSIBILIDAD VISCERAL

Sólo una fracción de los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) muestra una mayor sensibilidad perceptiva a la distensión rectal, lo que sugiere posibles diferencias en el procesamiento y / o modulación de las señales aferentes viscerales dentro de este grupo. El estudio de Larsson et al. (2012), tenía como objetivo identificar los mecanismos cerebrales que pueden subyacer a estas diferencias de percepción.

Se incluyeron 44 mujeres con síndrome del intestino irritable y 20 mujeres controles sanos (HC), los dos subgrupos del síndrome del intestino irritable fueron similares en edad, duración de los síntomas, síntomas psicológicos y gravedad de los síntomas del síndrome del intestino irritable. Si bien las respuestas cerebrales a la distensión fueron similares en pacientes normo-sensibles y sujetos de control sanos, el síndrome del intestino irritable hipersensible demostró una mayor activación de la ínsula y una desactivación reducida en la corteza cingulada anterior pregenual y más activación en el hipocampo durante las distensiones rectales nocivas, en comparación con los sujetos de control sanos.

Los pacientes con síndrome del intestino irritable hipersensible y normo-sensible diferían sustancialmente en la respuesta cerebral a las distensiones rectales estandarizadas y su expectativa, de acuerdo con las diferencias en la entrada aferente visceral ascendente.

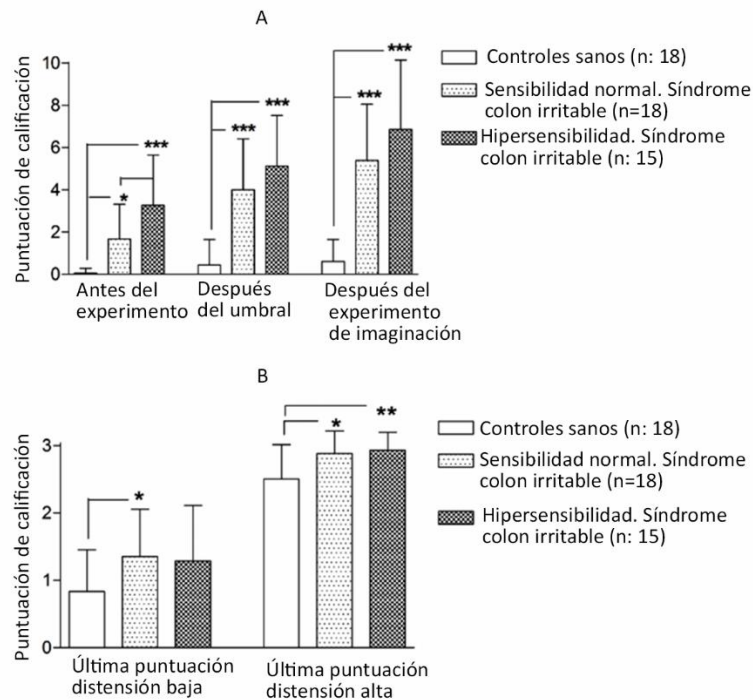


Figura. El gráfico muestra los umbrales de sensibilidad a la distensión rectal de pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) hiper y normo-sensibles y sujetos control sanos (HC), obtenidos por el método ascendente de límites antes del experimento de imagen, ordenados por nivel sensorial (más activación en el hipocampo) según Larsson et al. (2012). Se muestran los valores medios y la DE. Las diferencias se calculan con una prueba t no apareada. a: Calificaciones de la intensidad actual de los síntomas gastrointestinales (GI) durante el experimento. Se utilizó una escala que variaba de 0 a 10 para determinar (A) la intensidad de los síntomas gastrointestinales actuales; la puntuación más baja indica una intensidad débil y la puntuación más alta indica síntomas extremadamente intensos. Se muestran los valores medios y la DE. Las diferencias entre los grupos se calculan con una prueba t no apareada. b: Calificaciones de la última distensión baja y alta del experimento de formación de imágenes. Los sujetos calificados en una escala de 4 puntos como sin sensación (= 0); alguna sensación (= 1); urgencia (= 2); presión máxima tolerable (= 3). Se muestran la media y la DE. Las diferencias se calculan con una prueba t no apareada.

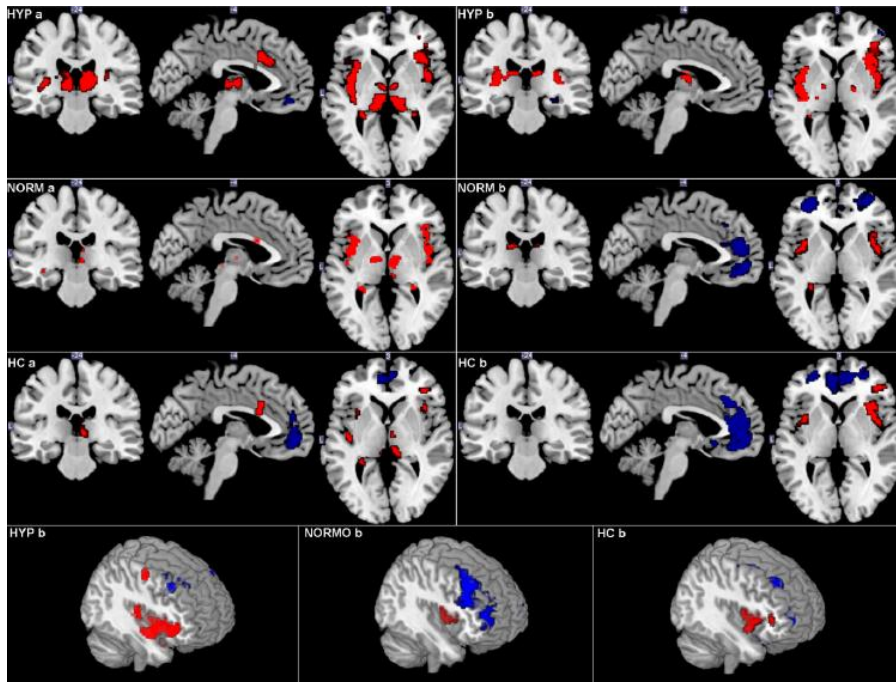


Figura. Respuesta BOLD (<0.01) dentro de la región de interés (ROI) en sujetos de control sanos ($n = 18$), síndrome del intestino irritable normo-sensible (SII) ($n = 18$) y síndrome del intestino irritable hipersensible ($n = 15$) durante (a) distensión rectal alta (45 mmHg) según Larsson et al. (2012). (b) la expectativa de una distensión rectal alta (45 mmHg) Rojo = aumento de la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre, azul = disminución de la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD). HYP = síndrome del intestino irritable hipersensible, NORM = síndrome del intestino irritable normo-sensible, HCs = sujetos de control sanos

INERVACIÓN PERITONEAL: EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA FUNCIONAL

Struller et al. (2017) indican que el peritoneo parietal está inervado por nervios aferentes somáticos y viscerales, el peritoneo parietal recibe ramas sensibles de los nervios intercostales inferiores y de los nervios lumbares superiores. Microscópicamente, se puede encontrar una densa red de fibras nerviosas amielínicas y mielinizadas en todo el peritoneo parietal.

Las fibras amielínicas son delgadas y terminan justo debajo del peritoneo parietal. Las fibras mielinizadas pueden penetrar el peritoneo parietal para llegar a la cavidad peritoneal, donde pierden su vaina de mielina y quedan expuestas a estímulos somáticos y nociceptivos. el peritoneo parietal es

sensible al dolor, la presión, el tacto, la fricción, el corte y la temperatura. Los estímulos nocivos se perciben como un dolor agudo y localizado.

El peritoneo visceral en sí no está innervado, pero el tejido submesotelial está innervado por el sistema nervioso autónomo. A diferencia del peritoneo parietal, el submesotelio visceral también recibe fibras del nervio vago, además de los nervios espinales (Struller et al., 2017).

el peritoneo visceral responde principalmente a la tracción y la presión; no a cortes, quemaduras o electroestimulación. Los estímulos dolorosos del peritoneo visceral están mal localizados y son opacos. El dolor en una estructura del intestino anterior (estómago, duodeno o vías biliares) se refiere a la región epigástrica, dolor en una estructura del intestino medio (apéndice, yeyuno o íleon) al área periumbilical y dolor de una fuente del intestino posterior (colon distal o recto) se refiere a la parte inferior del abdomen o región suprapúbica.

Struller et al. (2017) recuerdan que las adherencias peritoneales pueden contener terminaciones nerviosas. Los neurotransmisores son acetilcolina, peritoneo visceral, serotonina, NO, encefalinas, CGRP y sustancia P. El dolor peritoneal crónico puede exacerbarse por inflamación neurogénica, p. por endometriosis.

Anatómicamente, las aferencias viscerales se distribuyen según el tipo y función del órgano diana. Las neuronas aferentes viscerales espinales se proyectan segmentariamente a las láminas I y V y más profundamente de la asta dorsal espinal (Struller et al., 2017):

- estómago, intestino delgado o ciego: T4 a T12,
- dos puntos: T12 a L2 y L5 a S1,
- mesenterio: T5 a T12.

El nervio vago tiene funciones motoras (10 a 20% de las fibras) y sensibles aferentes (80 a 90%). Los axones eferentes de las neuronas en los ganglios de la raíz dorsal sacra también siguen los nervios espláncnicos pélvicos parasimpáticos para irrigar el colon y el recto. Mientras que las vías simpática y parasimpática se superponen en la mayor parte de la longitud del intestino, se cree que las aferentes vagales emiten señales principalmente desde las regiones gastrointestinales superiores y las aferentes pélvicas desde la región colorrectal. Las neuronas vagales aferentes se proyectan viscerotópicamente al cerebro (precisamente en el núcleo del tracto solitario en el bulbo raquídeo) a través de los ganglios

nudosos (Struller et al., 2017).

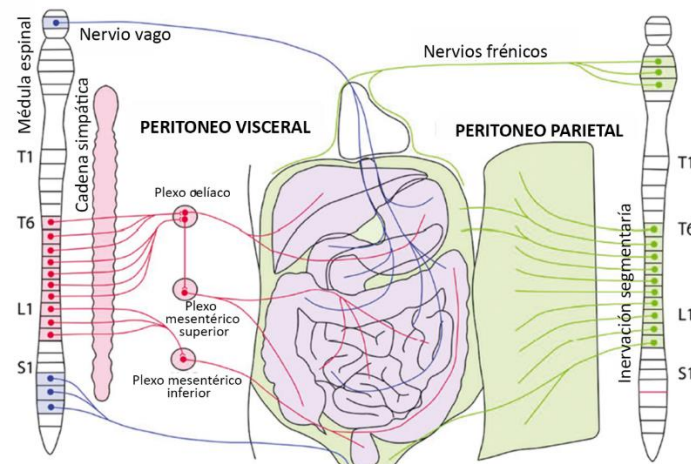


Figura. Inervación del peritoneo. El peritoneo parietal (verde) está inervado por nervios aferentes somáticos y viscerales y recibe ramas sensibles de los nervios intercostales inferiores y de los nervios lumbares superiores según Struller et al. (2017). El diafragma está inervado por los nervios frénicos (centro) y por los nervios intercostales inferiores (periferia). El peritoneo visceral (VIP) en sí no está inervado, pero el tejido submesotelial está inervado por el sistema nervioso autónomo (simpático: rojo; parasimpático: azul). El submesotelio visceral también recibe fibras del nervio vago, además de los nervios espinales. CP: plexo celíaco. SMP: plexo mesentérico superior. IMP: plexo mesentérico inferior.

El sistema extrínseco consta de nervios sensoriales vagales y espinales (Blackshaw et al., 2007), axones motores parasimpáticos vagales y sacros, y axones de neuronas simpáticas en los ganglios prevertebrales (Langley, 1921).

Los receptores de los nervios extrínsecos son sensibles a la presión, la fricción, el corte y el ardor y, por tanto, son comparables a los receptores cutáneos. Dicha información sensorial se transmite desde los órganos gastrointestinales al SNC por dos vías extrínsecas separadas:

- El nervio vago, que transmite la información directamente desde el intestino al rombencéfalo,
- Aferencias espinales que transmiten inervación sensorial indirectamente a través de los ganglios de la raíz dorsal y la médula espinal (Ratcliffe, 2011).

Las aferentes sensoriales viscerales son casi exclusivamente fibras A δ finamente mielinizadas y fibras C amielínicas (Sikandar & Dickenson, 2012).

Las neuronas aferentes viscerales vagales y espinales codifican estímulos mecánicos y químicos y transmiten estos mensajes al SNC. Hay tres clases principales de nervios viscerales aferentes (Jänning, 1996):

- Aferentes mecanosensibles de bajo umbral que responden a la distensión y contracción y otros estímulos. Estos receptores codifican la intensidad y responden a una variedad de estímulos inofensivos a nocivos. Un contraste importante con la nocicepción somática es el papel de las fibras A β de bajo umbral, que solo transmiten sensaciones mecánicas inocuas en condiciones normales.
- Aferentes quimio-sensibles específicos (probablemente solo vagales).

Las aferencias mecanosensibles de alto umbral se encuentran en órganos como el esófago, el colon, el uréter y el útero y responden sólo a estímulos mecánicos nocivos (Jänning, 1996).

Las vísceras también están inervadas por los denominados nociceptores silenciosos (aferentes mecánicamente insensibles) que pueden adquirir mecano-sensibilidad después de la inflamación (Sikandar & Dickenson, 2012).

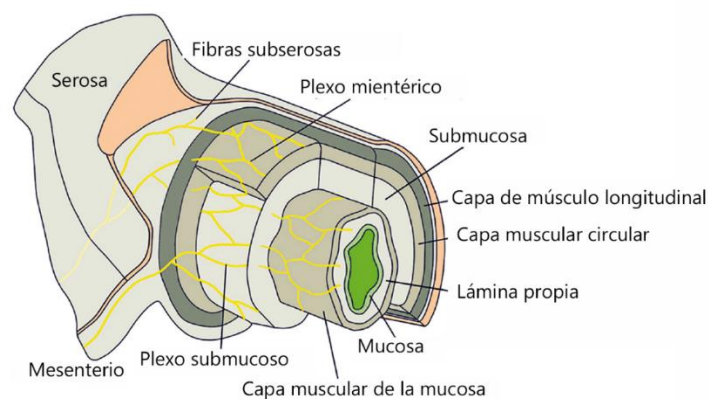


Figura. Inervación del intestino y del peritoneo visceral según Struller et al. (2017). El plexo mientérico proporciona inervación motora a ambas capas musculares del intestino y transmite impulsos parasimpáticos y

simpáticos. El plexo submucoso solo tiene fibras parasimpáticas y proporciona innervación secretora y motora a la mucosa intestinal. Las interneuronas entre ambos plexos representan el posible vínculo funcional entre las vías motoras, secretoras y vasomotoras. No hay terminaciones nerviosas en el peritoneo visceral en sí.

Peritoneo parietal

El peritoneo parietal es sensible al dolor, la presión, el tacto, la fricción, el corte y la temperatura. Está innervado por los nervios frénicos y por los nervios víscero-somáticos espinales sensibles (torácicos inferiores). Las superficies anterior y lateral del peritoneo diafragmático reciben ramas sensibles de los nervios intercostales 6-8 (Körte, 1927).

Por el contrario, la parte central del diafragma recibe una rama sensible del nervio frénico (C3-C5) y tiene una innervación bilateral por neuronas de los ganglios nudosos y de la raíz dorsal cervical (Tanaka et al., 2011).

Según Tanaka et al., (2011), el peritoneo parietal restante recibe nervios sensoriales sólo de los ganglios de la raíz dorsal (ipsilateral) y no del nervio vago.

Esta innervación tiene la misma disposición segmentaria que los dermatomas correspondientes (T6-T12). El dermatoma T6 está en la región xifoidea, el dermatoma T10 en la región periumbilical, el dermatoma T12 se extiende en la parte inferior del abdomen hasta el área suprapúbica. Por tanto, el dolor parietal puede localizarse y, por lo general, lateralizarse hacia la izquierda o hacia la derecha. El peritoneo parietal de la pelvis está innervado principalmente por el nervio obturador, una rama del plexo lumbar (L2-L4).

Anatómicamente, una red de fibras nerviosas cubre el peritoneo parietal, que recibe ramas sensibles de los nervios intercostales inferiores y de los nervios lumbares superiores. Microscópicamente, se puede encontrar una densa red nerviosa de fibras mielinizadas y amielínicas en el peritoneo parietal. Las fibras neurales aferentes se distribuyen por toda la superficie peritoneal, con una densidad de aproximadamente 3 por milímetro cuadrado (en la rata). Estas fibras generalmente corren rectas y paralelas a los nervios intercostales ubicados en los músculos abdominales debajo del peritoneo. Las fibras amielínicas son delgadas (alrededor de 1 μm de diámetro) y sus terminaciones terminan justo debajo de la capa de células

peritoneales. Las fibras mielinizadas a menudo forman haces compuestos por dos o tres fibras que entran en contacto con las células de Schwann. En su curso posterior, estas fibras penetran en la capa de células mesoteliales para llegar a la cavidad peritoneal, donde pierden su vaina de mielina. Las terminaciones en forma de maza de los nervios están cubiertas con fibras de colágeno, contienen muchos neurofilamentos y algunas mitocondrias, pero no vesículas sinápticas (Struller et al., 2017).

Dado que las terminaciones sensoriales se encuentran dentro de la cavidad peritoneal, pueden entrar en contacto con líquidos y células peritoneales y probablemente sean sensibles a estímulos somáticos o nociceptivos (Tanaka et al., 2011).

Además, muchas fibras nerviosas del peritoneo se pueden teñir con antisuero contra el neurofilamento de 200 kD (un marcador de las neuronas mecano-sensoriales) y sus terminales terminan en la base de la asta dorsal, que se sabe que transmite información propioceptiva.

Por tanto, la red nerviosa mielinizada en el peritoneo parietal probablemente transmite información mecanorreceptora sobre la distensión y / o contracción de la pared abdominal (Tanaka et al., 2011).

Los estímulos somáticos, químicos o nociceptivos pueden inducir reacciones reflejas de los músculos abdominales o pélvicos que conducen a una contracción muscular involuntaria (por ejemplo, "protección abdominal" en presencia de peritonitis bacteriana o dolor pélvico crónico en presencia de endometriosis).

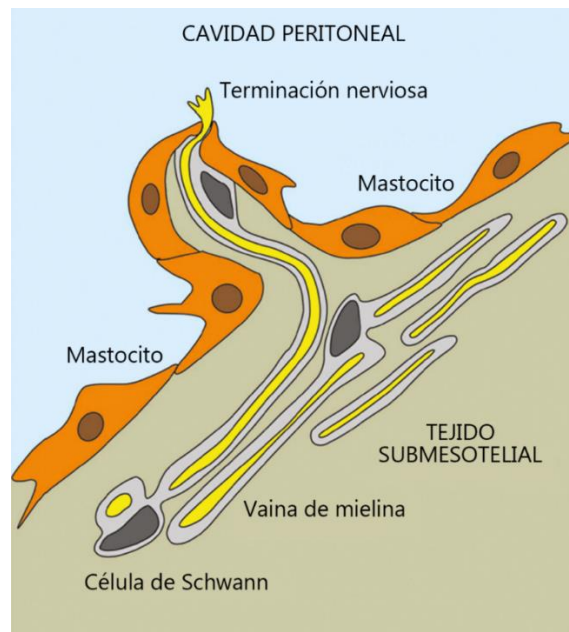


Figura. Innervación del peritoneo parietal según Struller et al. (2017). Un dibujo esquemático de las fibras nerviosas en el peritoneo parietal. Un haz de fibras mielinizadas fue visto en el espacio subperitoneal. Las fibras nerviosas (amarillas) estaban rodeadas por la vaina de mielina (gris), que tenía un núcleo de células de Schwann (gris oscuro). Las fibras nerviosas penetran en la capa de células mesoteliales (MC) y llegan a la cavidad peritoneal.

Peritoneo visceral

El peritoneo visceral está innervado por el sistema nervioso autónomo. Similar al peritoneo parietal, el peritoneo visceral recibe nervios sensoriales de los nervios espinales. Sin embargo, además del peritoneo parietal, el peritoneo visceral también recibe innervación del nervio vago.

En un estudio cadavérico, se encontraron fibras nerviosas amielínicas tanto en la fascia parietal como en la visceral del abdomen (definida como el tejido conectivo que se encuentra inmediatamente debajo del mesotelio), mientras que las fibras mielinizadas se encontraron sólo debajo del mesotelio visceral (Stecco et al., 2017)

Estas fibras nerviosas mielinizadas son probablemente neuronas mecanosensoriales ya que, en el gato, pueden teñirse con un antisuero contra el neurofilamento de 200 kD. Dado que este neurofilamento es un marcador de mecanorreceptores, la red nerviosa mielinizada

probablemente transmite información sobre la distensión y / o contracción del peritoneo (Tanaka et al., 2011).

Las observaciones clínicas durante la cirugía de hernia con anestesia local confirman que el peritoneo visceral es sensible al estiramiento y al desgarro.

La sobre distensión de una víscera conduce a la sensación de dolor. Esto ya fue documentado por Lennander en 1906, quien observó en el paciente humano que el peritoneo visceral es sensible a la tensión, el desplazamiento y el estiramiento, pero no al tacto, la presión y los estímulos térmicos. La estimulación eléctrica de la serosa intestinal provocó contracciones importantes del intestino, decoloración / blanqueamiento del color, pero sin dolor.

EL PERITONEO MÁS ALLÁ DEL TEJIDO: UNA REVISIÓN

La revisión bibliográfica de Icaza-Restrepo et al. (2018) tenía como objetivo exponer, describir y analizar la evidencia más reciente sobre el peritoneo de la morfología, embriología y fisiología.

La evidencia reciente sobre la anatomía, histología y fisiología del peritoneo muestra que esta estructura es más compleja que una membrana serosa sencilla. Estos resultados exigen una nueva conceptualización del peritoneo y ponen de relieve la necesidad de una investigación adecuada para la identificación de relevancia clínica de este conocimiento.

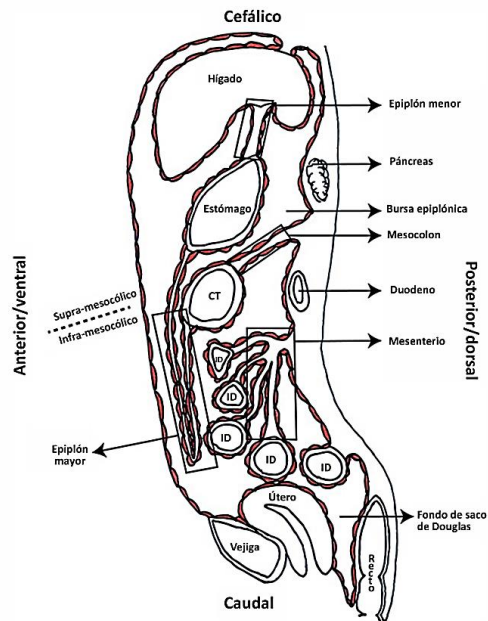


Figura. Vista sagital de la cavidad abdominal según Icaza-Restrepo et al. (2018). St, estómago; TC, colon transverso; SI, intestino delgado; SC, colon sigmoide; R, recto; U, útero; B, vejiga.

El producto final es un tracto digestivo del lado izquierdo (Burn y Hill, 2009), cubierto por peritoneo visceral, una capa parietal adyacente a la pared abdominal y el espacio lleno de líquido en el medio (Healy y Reznick, 1998; Herrick y Mutsaers, 2004; Mutsaers, 2004; Patel y Planche, 2012; Tirkes et al., 2012; Blackburn y Stanton, 2014; van Baal et al., 2017).

El peritoneo embriológico se fusiona formando los mesenterios primitivos que dan lugar a los ligamentos de soporte (p. Ej., Ligamento falciforme) (Healy y Reznick, 1998; Patel y Planche, 2012; Tirkes et al., 2012; Blackburn y Stanton, 2014); el omento mayor y menor (Healy y Reznick, 1998; Liebermann-Meffert, 2000; Patel y Planche, 2012; Tirkes et al., 2012; Blackburn y Stanton, 2014); y el mesenterio adulto (Culligan et al., 2012, 2014; Coffey y O'Leary, 2016; Coffey et al., 2016). Inferiormente, el peritoneo forma el techo de la cavidad pélvica y en las mujeres forma la bolsa de Douglas entre el útero y el recto (Blackburn y Stanton, 2014).

Esta distribución anatómica final permite dividir la cavidad en varios espacios. El mesocolon transversal separa la cavidad en los compartimentos supra y submesocólico que luego se dividen en subespacios (Healy y Reznick, 1998; Tirkes et al., 2012). Un ejemplo de esto es la bolsa omental, el espacio formado por el movimiento izquierdo

de los órganos abdominales durante la embriogénesis, que está limitado anteriormente por el epiplón menor y la pared posterior del estómago.

El acceso a este espacio es de gran importancia para la linfadenectomía y bursectomía en el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico (Kayaalp, 2015; Brenkman et al., 2017).

El hecho de que el tubo digestivo y el peritoneo se formen como estructuras contiguas, explica por qué todos estos subespacios están conectados (por ejemplo, el agujero de Winslow) permitiendo el libre flujo de líquido peritoneal a través de toda la cavidad (Bricou et al., 2008, 2009).

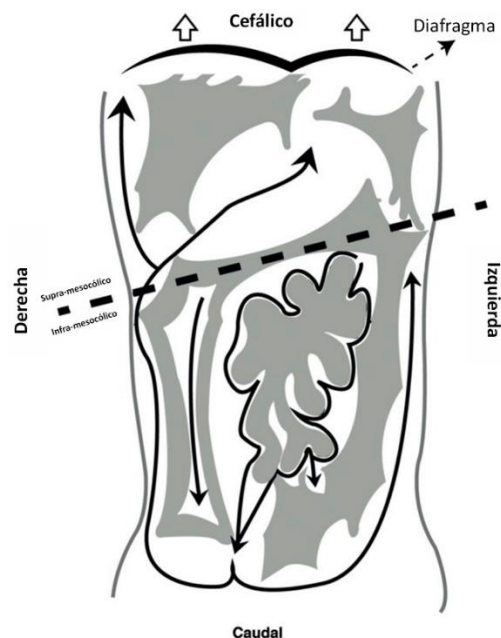


Figura. Compartimentos peritoneales y flujo de líquido peritoneal según Icaza-Restrepo et al. (2018).

Histología y fisiología de la célula mesotelial

El peritoneo se describe generalmente como una barrera protectora y una interfase sin fricción que cubre las vísceras abdominales (Herrick y Mutsaers, 2004; Mutsaers, 2004; Yung et al., 2006; Susan y Tak Mao, 2012), pero es una estructura mucho más compleja. con una gran variedad de funciones.

Además de participar en la embriogénesis del intestino primitivo (Burn y Hill, 2009), las funciones peritoneales incluyen:

- Transporte selectivo de líquidos y células (Mutsaers, 2002, 2004; Susan y Tak Mao, 2012; Retana et al., 2015; van Baal et al. Al., 2017);
- Barrera fisiológica (Davies et al., 1990; Heel y Hall, 1996; Zarrinkalam et al., 2001; Grupp et al., 2007; Kazancioglu, 2009; Susan y Tak Mao, 2012);
- Inducción, modulación e inhibición inmunes (Bird et al., 2004; Susan y Tak Mao, 2012; van Baal et al., 2017);
- Reparación de tejidos y cicatrización (Susan y Tak Mao, 2012; van Baal et al., 2017);
- -prevenir la adhesión y la diseminación tumoral (Mutsaers, 2002, 2004);
- Migración transcelular (Mutsaers, 2002; Herrick y Mutsaers, 2004; Yung et al., 2006; Wang et al., 2010; van Baal et al., 2017).

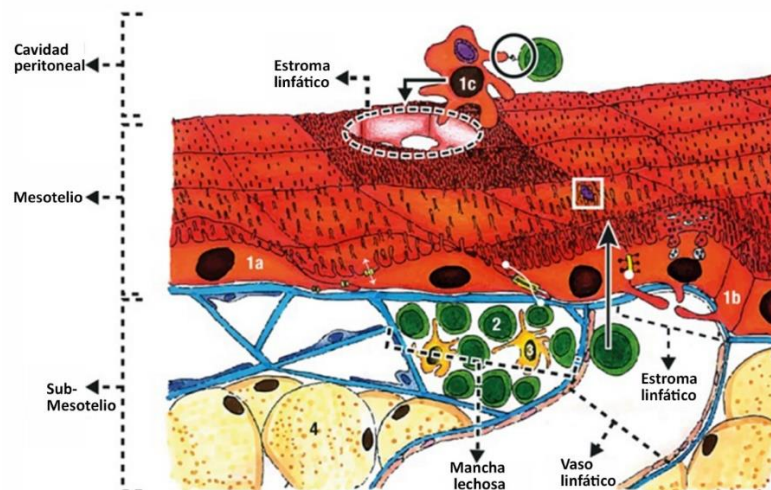


Figura. Organización y funciones mesoteliales según Icaza-Restrepo et al. (2018). El mesotelio está compuesto por células mesoteliales planas (1a) y células mesoteliales cuboideas (1b). El transporte de agua (flecha blanca de dos puntas) se produce a través de las acuaporinas, mientras que la zónula adherente (flecha de dos puntas) y las uniones estrechas (punto blanco) dan soporte y propiedades de barrera selectiva. La célula mesotelial también puede atrapar patógenos (cuadrado blanco), desprenderse (1c), patógenos fagocitarios y presentar antígeno (círculo negro) para la inducción inmunitaria. El submesotelial contiene la membrana basal, el tejido conectivo, los adipocitos (4) y las manchas lechosas fueron principalmente linfocitos (2) y se encuentran macrófagos (3).

Dos capas mesoteliales (peritoneo visceral y parietal) y el espacio intermedio lleno de líquido componen la cavidad peritoneal (Herrick y Mutsaers, 2004; Mutsaers, 2004; van Baal et al., 2017).

Cada mesotelio es una monocapa tortuosa de células mesoteliales superpuestas (Mutsaers, 2002, 2004; Retana et al., 2015) que descansa sobre una lámina basal y su tejido conectivo debajo (submesotelio) (Michailova et al., 1999; Mutsaers, 2002; Bird et al., 2004; Yung et al., 2006; Blackburn y Stanton, 2014; Retana et al., 2015; van Baal et al., 2017).

El sub-mesotelio varía a lo largo del peritoneo (van Baal et al., 2017), pero invariablemente contiene diferentes tipos de células (fibroblasto, adipocitos y otros) y vasos sanguíneos y linfáticos (Bird et al., 2004).

Producción de citocinas y reconocimiento de patógenos

La célula mesotelial ha demostrado funciones inmunomoduladoras a través de la expresión de citocinas como MCP-1 (CCL2) (Jonjic et al., 1992; Kato et al., 2004; Park et al., 2007), MIP-2 (Kato et al., 2004), CXCL1 (Park et al., 2007), Il-6 (Yao et al., 2004; Yamaji et al., 2008), TNF- α , Il-1 β (Yao et al., 2004), Il-8 (CXCL8) (Jonjic et al., 1992; Colmont et al., 2011), Il-10 (Yao et al., 2004) e Il-15 (Hausmann et al., 2000).

La producción de estas moléculas se complementa con el hecho de que la célula mesotelial reconoce los procesos inflamatorios.

Kato y col. (2004) demostraron la expresión constituyente de los receptores tipo Toll (TLR) 1-6, CD14 y MD-2 (necesarios para la transducción de señales de TLR-4) (Kato et al., 2004).

Otros autores han alcanzado resultados similares, demostrando la expresión de TLR-1 (Colmont et al., 2011), TLR-3 y TLR-2 (Park et al., 2007; Colmont et al., 2011; Hwang et al., 2016), TLR-4 (Park et al., 2007; Colmont et al., 2011; Wang J. et al., 2013; Hwang et al., 2016), TLR-6 (Colmont et al., 2011), y TLR-5 (Park et al., 2007; Colmont et al., 2011).

Se han identificado otros receptores como el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (Nod) -1 y Nod-2 (Park et al., 2007), y los receptores AGE (RAGE) (Boulanger et al., 2002).

Algunos de estos estudios se realizaron en modelos murinos o de ratones (Kato et al., 2004; Park et al., 2007; Hwang et al., 2016) mientras que otros se realizaron en células mesoteliales peritoneales humanas (Boulanger et al., 2002; Colmont et al., 2011; Wang J. et al., 2013).

Todos estos son receptores de reconocimiento de patógenos o relacionados con lesiones, que son un componente importante de la inmunidad innata (Turvey y Broide, 2010).

Reparación de tejidos y cicatrices

La resolución inadecuada de una respuesta inflamatoria conduce a una actividad de macrófagos persistente y destrucción de tejidos (Bellingan et al., 2002; Susan y Tak Mao, 2012).

Las células mesoteliales regulan la depuración de macrófagos (Bellingan et al., 2002), mientras que también producen activadores e inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMP) para la reparación de tejidos y cicatrización (Marshall et al., 1993; Chunfeng et al., 1999; Saed et al., 2006).

Como se mencionó anteriormente, las células mesoteliales (especialmente aquellas cerca de manchas lechosas) cambian su fenotipo en respuesta a una lesión (Tsilibary y Wissig, 1983; Mutsaers et al., 1996), y vuelve a la normalidad solo después de la reparación del tejido. Este cambio mesotelial podría ser una forma activa que participa a través del proceso inflamatorio completo, incluida la reparación de tejidos.

Además, las células mesoteliales han demostrado la capacidad de participar en actividad fibrinolítica (Van Hinsbergh et al., 1990), procoagulante (Pronk et al., 1992) y fibrinógena (Davies et al., 1990).

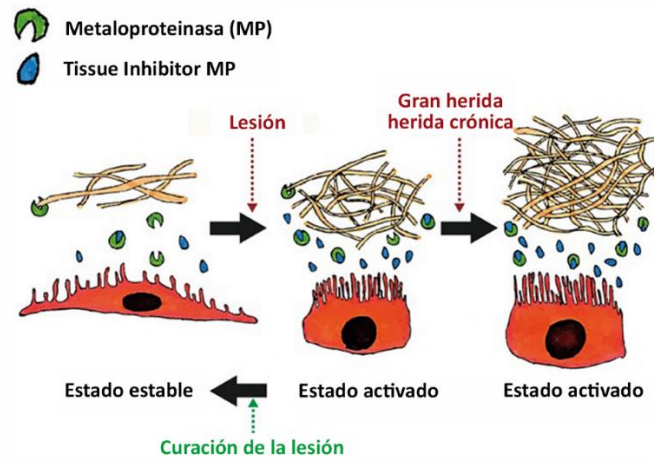


Figura. Formación de adherencia según Icaza-Restrepo et al. (2018).

La reparación y la cicatrización son complejas y dinámicas. La célula mesotelial en estado estable produce inhibidores tisulares de metaloproteinasa (TIMP), gelatinasa de 72 y 92 kD y poca o ninguna colagenasa (MMP1) (Marshall et al., 1993; Chunfeng et al., 1999).

Cuando se estimula con acetato de miristato de forbol (PMA), aumenta la producción de TIMP, gelatinasa de 92 kD y colagenasa (Marshall et al., 1993).

Parece que, en estado estacionario, la degradación de la matriz extracelular está equilibrada, pero se mejora fácilmente a través de ciertas vías inflamatorias. Esto está respaldado por el hecho de que, después de una lesión, las células mesoteliales se separan entre sí (Van Hinsbergh et al., 1990; Chunfeng et al., 1999; Retana et al., 2015) y exponen componentes de la matriz extracelular como el colágeno I y III (Pronk y col., 1992).

Los procesos de cicatrización pueden diferir según el tipo de lesión. Por ejemplo, la producción de TIMP y colagenasa fue mejorada por $\text{TNF-}\alpha$ (Marshall et al., 1993) y el factor de crecimiento de transformación beta ($\text{TGF-}\beta$) (Chunfeng et al., 1999).

Sólo TIMP se mejoró con $\text{Il-1}\beta$, pero el mayor aumento se logró utilizando tanto $\text{TNF-}\alpha$ como $\text{Il-1}\beta$ (Marshall et al., 1993).

Por otro lado, la estimulación con Tisseel (compuesto de fibrinógeno, trombina, aprotinina y CaCl_2) mejora la producción de MMP1 y 2 mientras

reduce TIMP1 (Saed et al., 2006). Esto explica por qué se forman adherencias y, a veces, es protector y otras una complicación.

Comprender estas funciones e interacciones en la cicatrización y la reparación debería ayudar a dilucidar y desarrollar nuevos enfoques para evitar complicaciones relacionadas con la cirugía, o incluso utilizar el mesotelio para la ingeniería y reparación de tejidos.

Algunos autores han observado que las células mesoteliales pueden desprenderse y diferenciarse en células estrelladas hepáticas (HSC), miofibroblasto (Yuchang et al., 2013) y células similares a macrófagos (Katz et al., 2011).

Este proceso se conoce como transición epitelial mesenquimal (Herrick y Mutsaers, 2004; Katz et al., 2011; Yuchang et al., 2013).

Se necesitan más estudios para comprender esta función mesotelial, pero esto aboga por que las células mesoteliales pueden tener funciones más complejas relacionadas con la reparación de tejidos.

Fisiología y drenaje del líquido peritoneal

El líquido peritoneal separa ambas capas del mesotelio con una cantidad de 5 a 100 ml de volumen (Blackburn y Stanton, 2014; van Baal et al., 2017).

Se describe como un derivado sanguíneo ultrafiltrado (Heel y Hall, 1996; Blackburn y Stanton, 2014), que contiene:

- Elementos inmunes como C3, C4 del complemento (Heel y Hall, 1996; Tang et al., 2004),
- Inmunoglobulina G (Davies et al., 1990)
- Péptidos antimicrobianos.
- Defensinas β humanas (h β d) 1 a 3 (Zarrinkalam et al., 2001; Grupp et al., 2007);
- Células inmunes como macrófagos, linfocitos, eosinófilos, células mesoteliales y mastocitos (van Baal et al., 2017).

Todos estos elementos humorales son producidos por la célula mesotelial (Zarrinkalam et al., 2001; Tang et al., 2004; Grupp et al., 2007), y junto con

los componentes celulares, hacen del líquido peritoneal una barrera fisiológica contra la infección.

El líquido peritoneal puede considerarse una barrera fisiológica gracias a la presencia de todos estos componentes humorales y celulares por lo que el mantenimiento de su composición debe llamar nuestra atención. Las soluciones de diálisis peritoneal, la ascitis y el lavado peritoneal pueden cambiar la composición del líquido, pero deben responderse mediante una investigación controlada y adecuada.

Las estomas linfáticas son las principales estructuras responsables del drenaje del líquido peritoneal (Tsilibary y Wissig, 1983; Abu-Hijleh et al., 1995; Li et al., 1997; Wassilev et al., 1998; Bellingan et al., 2002; Wang et al., 1997; al., 2010; Wang JX et al., 2013), y se localizan principalmente en el peritoneo diafragmático.

Las estomas que drenan a los vasos linfáticos (Abu-Hijleh et al., 1995; Li et al., 1997; Wang et al., 2010), atraviesan los ganglios linfáticos paraesternales hasta terminar en el conducto torácico terminal (Abu-Hijleh et al., 1995).

El movimiento diafragmático produce un cambio en la presión hidrostática que mueve el líquido peritoneal hacia arriba (Abu-Hijleh et al., 1995; Bricou et al., 2008). También se han encontrado estomas en otras membranas serosas como túnica vaginal (Wang et al., 2012; Wang JX et al., 2013), pericardio animal y pleura humana (Wang JX et al., 2013), lo que sugiere un drenaje linfático relacionado sistema.

PATRONES DE DOLOR REFERIDOS PROVOCADOS EN LAS ESTRUCTURAS INTRA-PÉLVICAS ENTRE MUJERES CON Y SIN DOLOR PÉLVICO CRÓNICO: UN ESTUDIO DESCRIPTIVO

En este estudio descriptivo y comparativo de Mortenson et al. (2015), se reclutaron 36 mujeres en pareja con dolor pélvico crónico de una lista de espera del departamento de fisioterapia y mediante anuncios en periódicos. Se evaluó consecutivamente la elegibilidad de un grupo de control de 29 mujeres paridas sin dolor pélvico crónico para una cirugía de partería. El criterio de inclusión para el dolor pélvico crónico fue dolor moderado en la región sacra que persistió al menos seis meses después del parto confirmado por pruebas de provocación de dolor pélvico. Los criterios de exclusión en los grupos con y sin dolor pélvico crónico fueron

dolor lumbar o pélvico persistente con inicio antes del embarazo, cirugía de espalda previa y signos neurológicos positivos. El dolor fue provocado por la palpación de 13 puntos de referencia anatómicos intrapélvicos predeterminados. La distribución del dolor referido se expresó en dibujos de dolor y se describió en mapas de dolor y las áreas de dolor referido calculadas.

El dolor provocado por la palpación de los puntos de referencia intrapélvicos posteriores se refirió principalmente a la región sacra y el dolor provocado por la palpación de los huesos isquiático y púbico se refirió principalmente a la ingle y las regiones púbicas, con o sin dolor referido a la pierna ipsilateral. El área de distribución del dolor promedio provocada por la palpación de los 13 puntos de referencia anatómicos fue de $30,3 \text{ mm}^2$ en mujeres con dolor pélvico crónico en comparación con $3,2 \text{ mm}^2$ (1,0 a 5,1) en mujeres sin dolor pélvico crónico, $p < 0,0001$.

Los patrones de dolor referidos provocados por puntos de referencia intrapélvicos en mujeres con dolor pélvico crónico son compatibles con inervación sensorial del esclerotoma. La ampliación de los patrones de dolor referidos indica alodinia y sensibilización central. Los resultados sugieren que el mapeo del dolor puede usarse para evaluar y confirmar la experiencia del dolor entre las mujeres con dolor pélvico crónico y contribuir al diagnóstico.

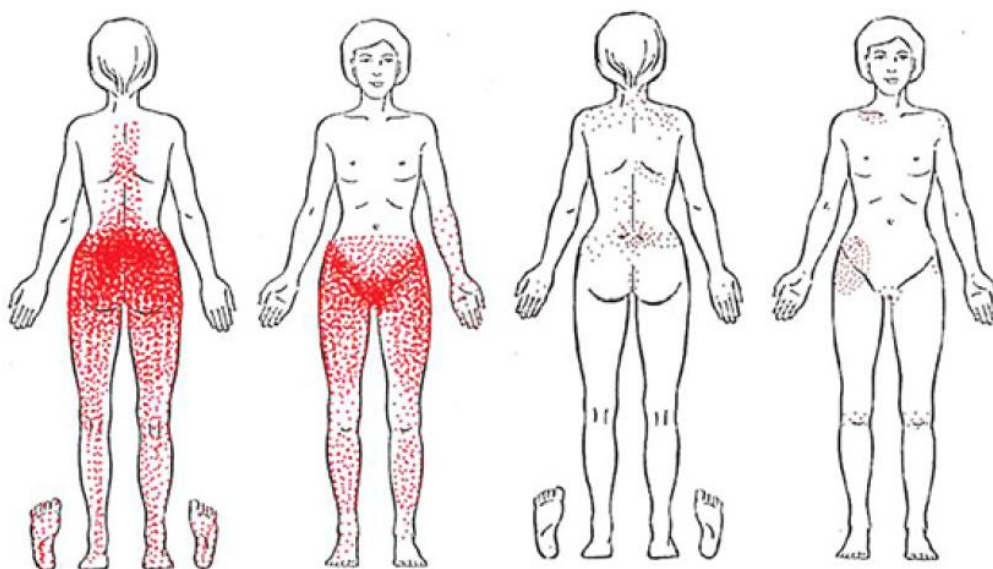


Figura. Distribución del dolor informado en el momento de la inclusión del estudio entre mujeres con y sin dolor pélvico crónico según Mortenson et al. (2015). Las mujeres con dolor pélvico crónico se presentan en el lado izquierdo y aquellas sin dolor pélvico crónico en el lado derecho.

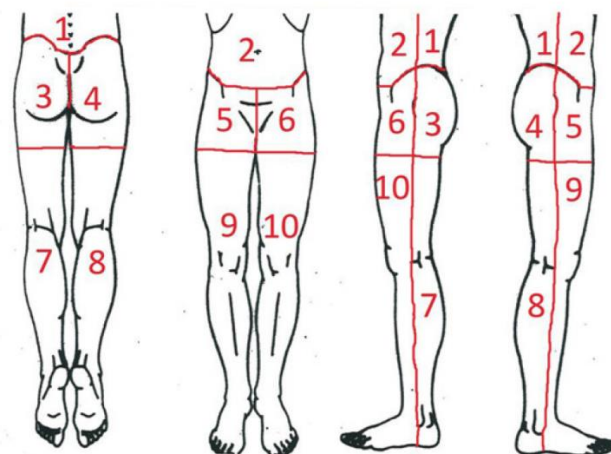


Figura. Modelo de dibujos animados con regiones corporales marcadas utilizado en el procedimiento de mapeo del dolor según Mortenson et al. (2015).

1) lumbar, 2) abdomen, 3) lado sacro izquierdo, 4) lado sacro derecho, 5) lado izquierdo de la ingle, 6) lado derecho de la ingle, 7) pierna hacia atrás lado izquierdo, 8) pierna hacia atrás lado derecho, 9) pierna hacia adelante lado izquierdo, y 10) pierna delantera derecha.

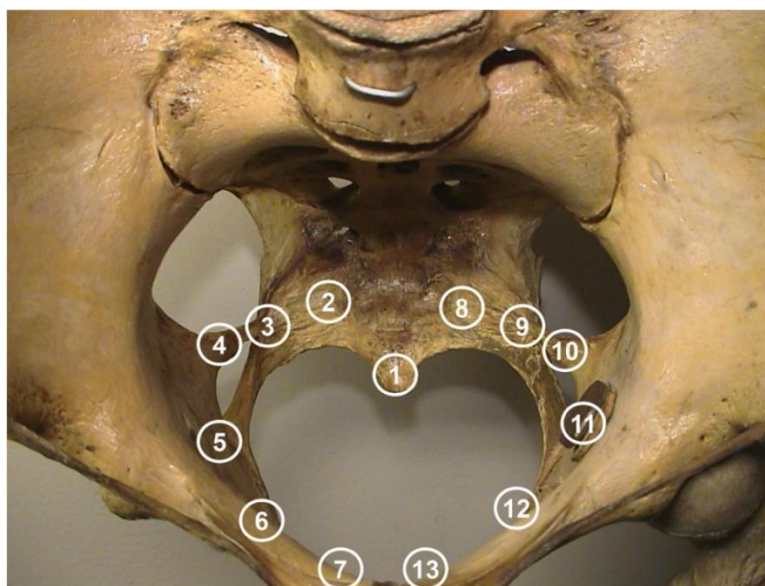


Figura. Trece puntos de referencia anatómicos intrapélvicos predeterminados según Mortenson et al. (2015). 1) os cóccix, 2 y 8) os sacro lateralmente, 3 y 9) ligamento sacroespinoso, 4 y 10) espina isquiática, 5 y 11) os isquion, 6 y 12) os pubis lateralmente y 7 y 13) os pubis medialmente.

La palpación vaginal de los puntos de referencia intrapélvicos se realizó con las mujeres en posición de litotomía supina. La provocación del dolor

se realizó mediante una ligera presión manual sobre cada uno de los puntos de referencia y se pidió a las mujeres que dibujaran la distribución del dolor percibido u otra sensación. SE realizó un mapa para informar la intensidad del dolor en una escala Likert 0-2, (0 = sin dolor, 1 = dolor moderado y 2 = dolor intenso), lo que da como resultado un total de 845 dibujos de dolor (65 mujeres x 13 puntos de referencia). También se les dijo que expresaran libremente su experiencia verbalmente y esto fue luego categorizado por cuatro descriptores: "En blanco" = ninguna sensación, "Otro" = sensaciones referidas no dolorosas, "Difuso" = difícil de dibujar en el dibujo del dolor y " Distinto" = dolor bien definido al dibujar el dolor.

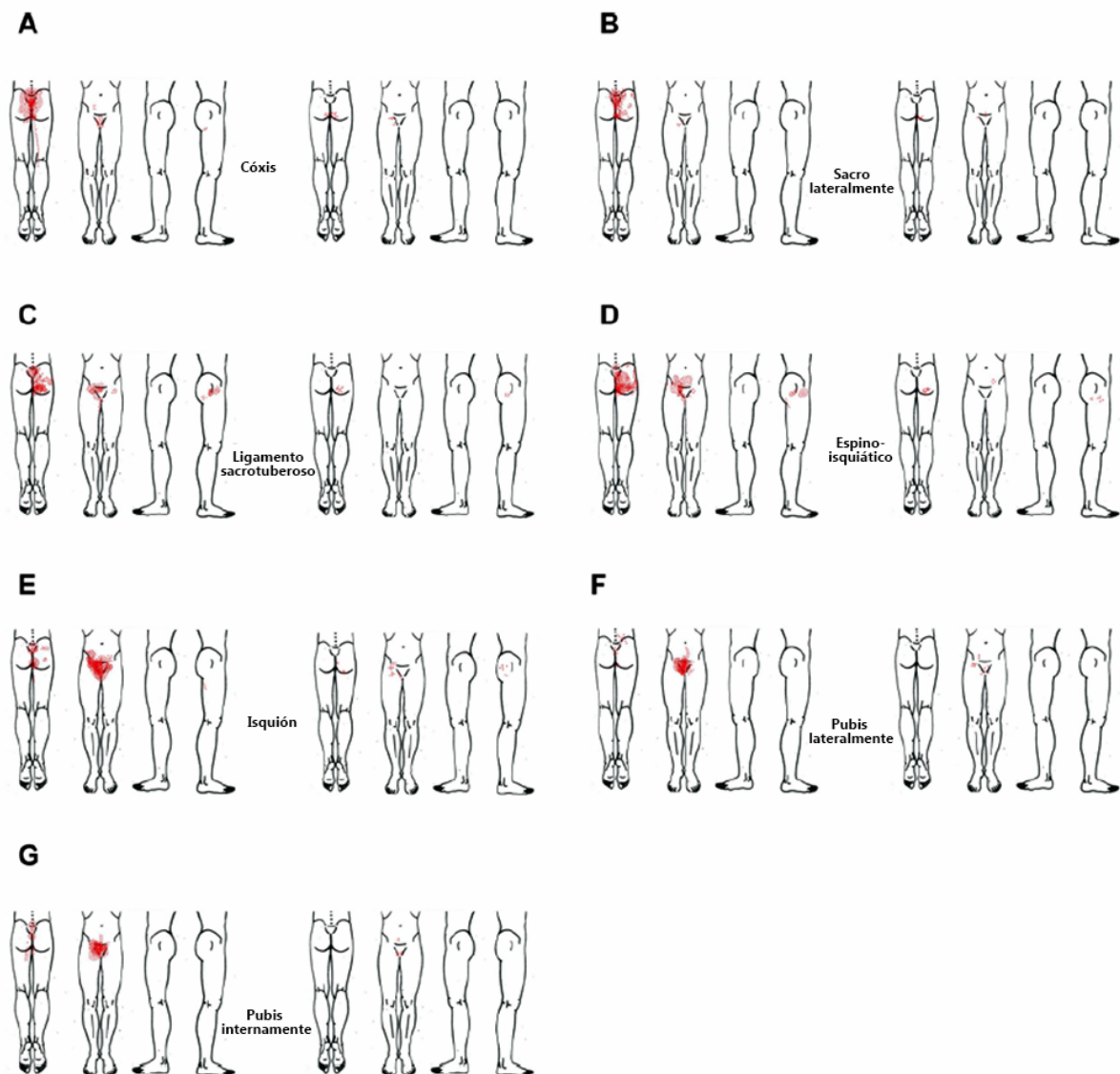


Figura. Distribución del dolor referido provocado por palpación en el respectivo hito anatómico intrapélvico según Mortenson et al. (2015). Palpación del lado derecho y cóccix, en mujeres con y sin dolor pélvico crónico. Las mujeres con dolor pélvico crónico se presentan en el lado

izquierdo y aquellas sin dolor pélvico crónico en el lado derecho, en cada figura.

EL CAMPO RECEPTIVO PARA EL DOLOR VISCERAL REFERIDO A NIVEL OROFACIAL POR LOS NERVIOS VAGOS.

El campo receptivo nociceptivo de los nervios vagos en los animales incluye prácticamente la totalidad de las regiones torácica, abdominal y laringofaríngea. Sin embargo, se cree que el papel de los nervios vagos en la transmisión del dolor visceral en los seres humanos, a excepción del dolor de las enfermedades de las arterias coronarias, es insignificante (Myers, 2020).

El propósito del estudio de Myers (2020) era trazar el campo receptivo del dolor visceral clínico de los nervios vagos en relación con su contraparte nociceptiva en animales.

Los resultados indican que las porciones laringofaríngea y torácica del campo receptivo vagal pueden referir dolor orofacial mientras que la porción abdominal no.

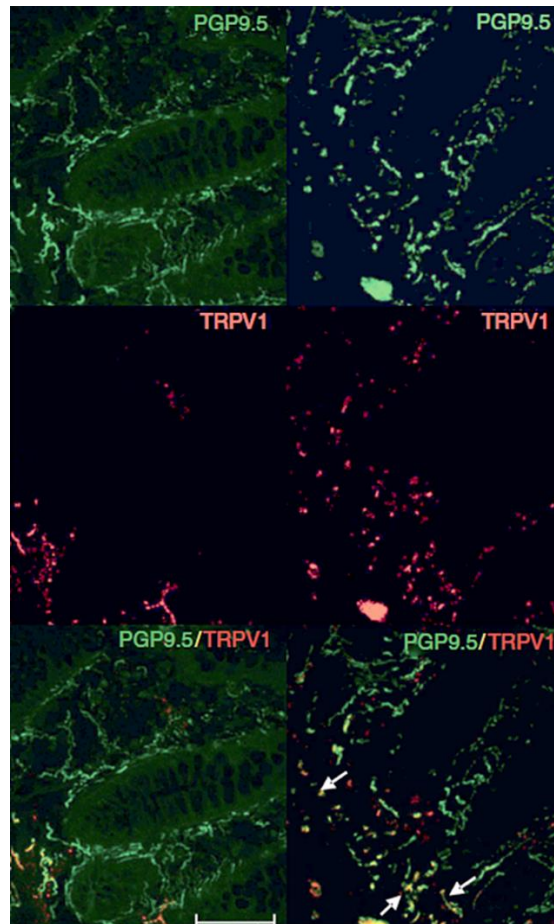


Figura. Tinción inmunohistoquímica de TRPV1 (potencial receptor canal catiónico subfamilia miembro de V transitoria 1) y PGP9.5 (proteína producto del gen 9.5) según Myers (2020). Las flechas blancas indican los sitios de receptor de potencial transitorio canal catiónico miembro de la subfamilia V 1 (TRPV1) y la proteína producto del gen 9.5 colocación en las neuronas aferentes. se muestran imágenes representativas de voluntarios sanos (izquierda) y el síndrome del intestino irritable (SII) de los pacientes (derecha). Barra de escala = 100 μ m.

QUÉ ES EL CONOCIMIENTO ACTUAL

La hipersensibilidad visceral es un mecanismo importante subyacente al síndrome del intestino irritable (SII).

La expresión del nociceptor TRPV1 (miembro 1 de la subfamilia V del canal catiónico potencial del receptor transitorio) aumenta en biopsias rectales de pacientes con síndrome del intestino irritable y en modelos animales de hipersensibilidad visceral.

QUÉ HAY DE NUEVO AQUÍ

Los pacientes con síndrome de intestino irritable con VH a distensión rectal tienen una respuesta de dolor aumentada a la capsaicina agonista del miembro 1 de la subfamilia V del canal catiónico potencial del receptor transitorio, potencial canal catiónico subfamilia V miembro 1 ARN mensajero o expresión de proteína no aumenta en la mucosa rectal de pacientes con síndrome del intestino irritable, incluida la hipersensibilidad visceral.

Los niveles de ansiedad y la hipersensibilidad visceral se asocian de forma independiente con un aumento de las respuestas al dolor a la capsaicina.

MECANISMO NEUROFISIOLÓGICO DEL DOLOR VISCERAL

Según Sengupta (2009), el mecanismo del dolor visceral es aún menos conocido en comparación con el del dolor somático. Esto se debe principalmente a la naturaleza diversa del dolor visceral agravado por múltiples factores como el dimorfismo sexual, el estrés psicológico, el rasgo genético y la naturaleza de la enfermedad predispuesta. Debido a los múltiples factores que contribuyen, existe un enorme desafío para desarrollar modelos animales que idealmente imiten la condición exacta de la enfermedad. A pesar de eso, es bien sabido que la hipersensibilidad visceral puede ocurrir debido a (1) la sensibilización de las aferentes sensoriales primarias que inervan las vísceras, (2) la hiperexcitabilidad de las neuronas espinales ascendentes (sensibilización central) que reciben información sináptica de las vísceras, y (3)) desregulación de las vías descendentes que modulan la transmisión nociceptiva espinal. Según el tipo de condición de estímulo, en el dolor crónico intervienen diferentes vías neurales. En el estrés psicológico de la vida temprana, como la separación de la madre, el dolor crónico ocurre más adelante en la vida debido a la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal y un aumento significativo en la secreción del factor de liberación de corticotropina (CRF). Por el contrario, en las afecciones inflamatorias de la vida temprana como la colitis y la cistitis, hay una desregulación del sistema opioidérgico descendente que da como resultado una percepción excesiva del dolor (es decir, hiperalgesia visceral). Los trastornos funcionales del intestino y el dolor pélvico crónico representan un dolor inexplicable que no se asocia con enfermedades orgánicas identificables.

A menudo, el dolor se superpone entre dos órganos y aproximadamente el 35% de los pacientes con dolor pélvico crónico mostraron una mejoría significativa cuando fueron tratados por trastornos funcionales del intestino. Los estudios en animales han documentado que dos componentes principales, como (1) la dicotomía de las fibras aferentes primarias que inervan dos órganos pélvicos y (2) la convergencia común de dos fibras aferentes en una asta dorsal espinal, son factores que contribuyen a la superposición del dolor de órgano a órgano. Con los informes emergentes sobre las variedades de moléculas de péptidos involucradas en las condiciones patológicas del dolor visceral, se espera que se logre una mejor terapia relativamente pronto para controlar el dolor visceral crónico.

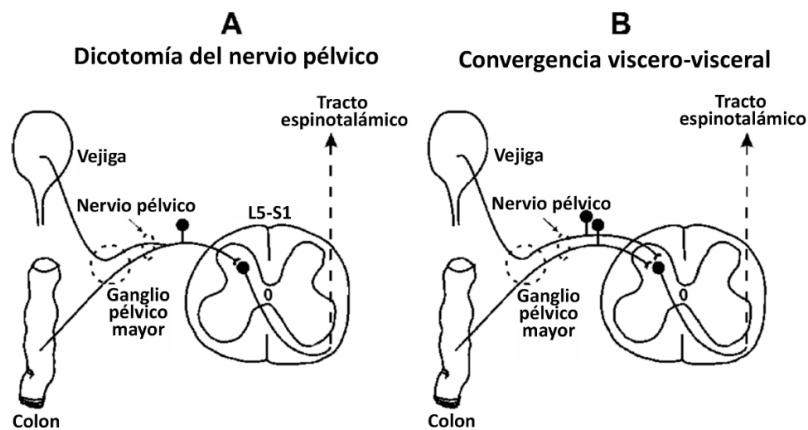


Figura. Dicotomía del nervio pélvico (A) y la convergencia víscero-visceral de las fibras aferentes del colon y la vejiga en la neurona de la asta dorsal espinal (B) según Sengupta (2009). A: Aunque las neuronas sensoriales primarias son células pseudo-unipolares, el etiquetado retrógrado de la vejiga y el colon muestra el coetiquetado del soma del ganglio de la raíz dorsal (DRG) en la médula espinal lumbosacra, lo que sugiere que hay dos colaterales de axones que inervan dos estructuras pélvicas. Por tanto, la sensibilización de una neurona espinal por la inflamación de un órgano puede influir en la sensibilidad del órgano no inflamado inervado por el axón colateral.

B: La convergencia común de dos aferentes sensoriales primarios de dos órganos. Una neurona dorsal espinal es otra vía neural que puede exhibir sensibilización entre órganos. Se ha documentado que una pequeña proporción de neuronas sensibles a la distensión colorrectal también son sensibles a la distensión de la vejiga urinaria y la mayoría de estas neuronas se encuentran en las láminas más profundas de la médula espinal.

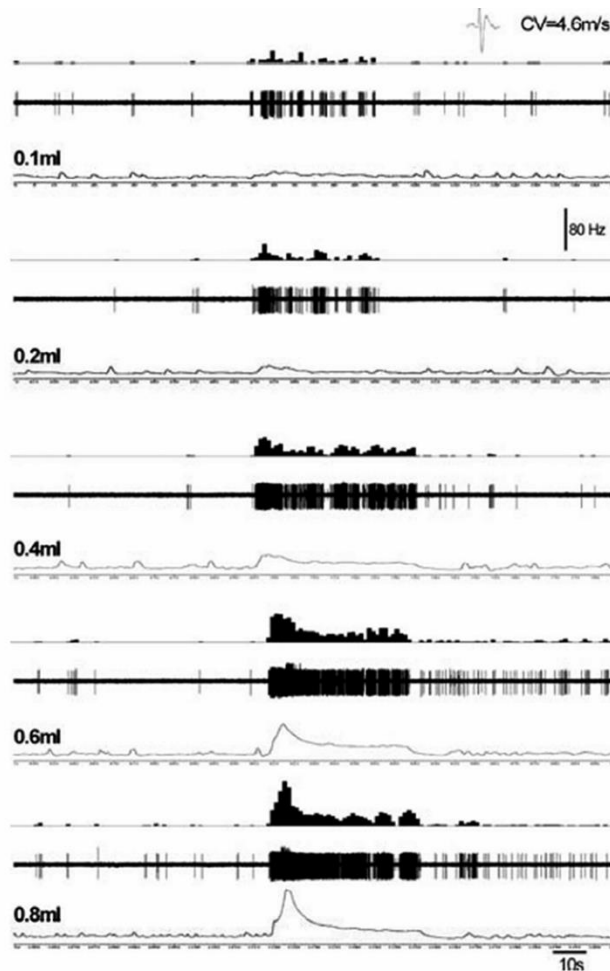


Figura. Características de respuesta de un filamento mielinizado (velocidad de conducción 4.6 ms⁻¹) pélvica fibra aferente del nervio a la distensión isovolumétrica según Sengupta (2009). La fibra exhibe baja activación espontánea en curso cuando la vejiga estaba vacía. Con el aumento de volumen de distensión (0.1- 0.8 ml), la frecuencia de disparo de las fibras aumenta progresivamente y con el volumen más alto (0,6 y 0,8 ml) se desarrolló un aumento post-estímulo en activación espontánea incluso cuando la vejiga estaba vacía. En cada panel, la traza superior representa el histograma de frecuencias (1s binwidth), los potenciales de acción muestran trazas nerviosas medias, y los espectáculos traza de fondo la distensión isovolumétrica de la vejiga.

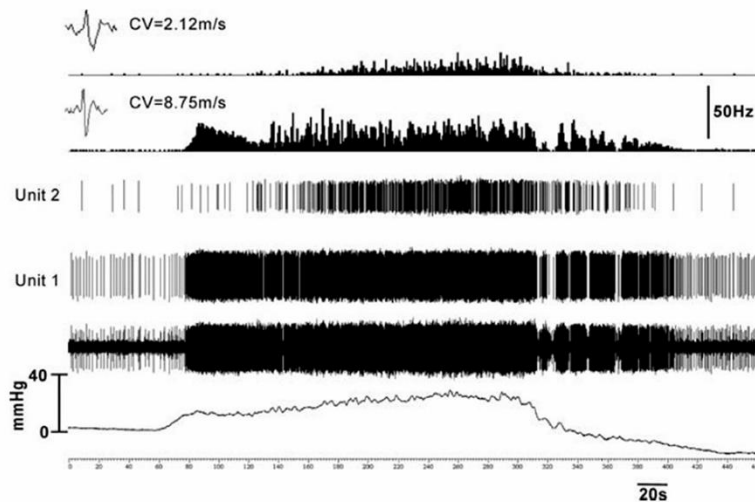


Figura. En ratas, la mayoría de las fibras aferentes de umbral bajo responden a una presión intravesicular <15 mmHg, mientras que una pequeña proporción de fibras aferentes de umbral alto responde a una presión > 25 mmHg (Sengupta, 2009). Esta figura ilustra ejemplos de dos fibras aferentes del nervio pélvico en un registro de múltiples unidades. La unidad 1 que tiene una velocidad de conducción de 8,75 ms – 1 exhibió un umbral bajo de respuesta (aproximadamente 17 mmHg), mientras que la unidad 2 (velocidad de conducción 2,12 ms – 1) comenzó a responder a aproximadamente 32 mmHg. El aferente de umbral bajo (unidad 1) tuvo una descarga espontánea relativamente más alta en comparación con el aferente de umbral alto (unidad 2).

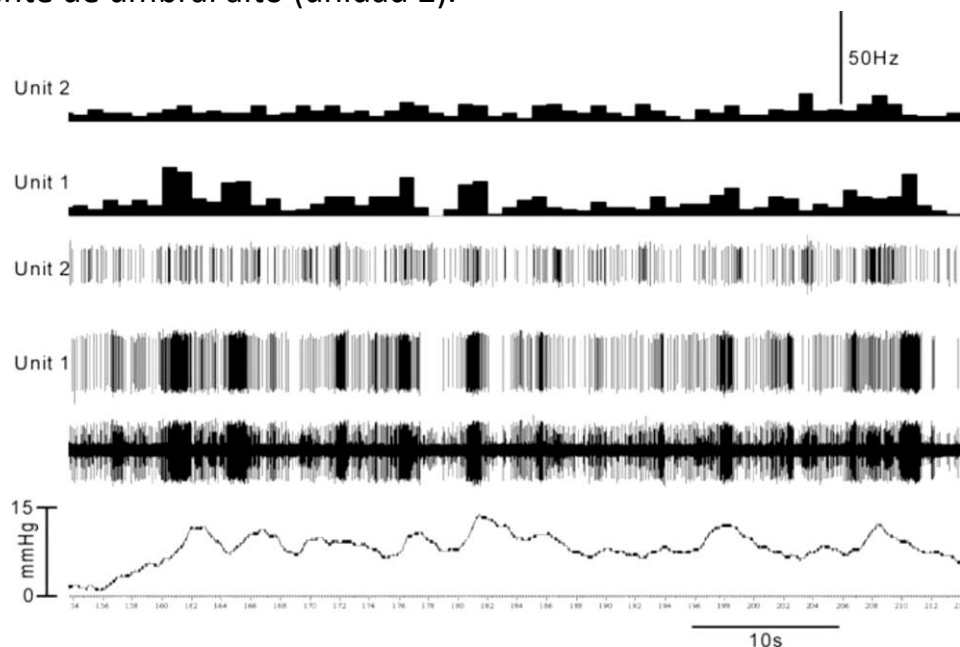


Figura. Características de respuesta de estas dos unidades durante el cambio de presión intravesicular cuando la vejiga está vacía según Sengupta (2009). La fibra aferente de umbral bajo (unidad 1) responde a pequeños incrementos de la presión intravesicular y muestra un cambio

en la velocidad de disparo durante la contracción espontánea del músculo detrusor. Por lo tanto, estos aferentes pueden monitorear constantemente el llenado de la vejiga para señalar la urgencia de la micción. Por otro lado, la fibra aferente de umbral alto (unidad 2) no responde hasta que la presión intravesicular alcanza un cierto grado para señalar la sensación de malestar y dolor.

INFLUENCIAS VISCERALES EN EL CEREBRO Y EL COMPORTAMIENTO

Los procesos mentales y sus sustratos neurales están íntimamente ligados al control homeostático del estado corporal interno. Existe un conjunto de vías interoceptivas distintas que influyen directa e indirectamente en las funciones cerebrales. La organización anatómica de estas vías y las expresiones psicológicas / conductuales de su influencia aparecen a lo largo de dimensiones discretas conservadas evolutivamente que son manejables a una comprensión mecanicista. Critchley & Harrison (2013), revisaron el papel de estas vías como fuentes de sesgos en la percepción, la cognición, la emoción y el comportamiento y posiblemente la base dinámica del concepto de sí mismo.

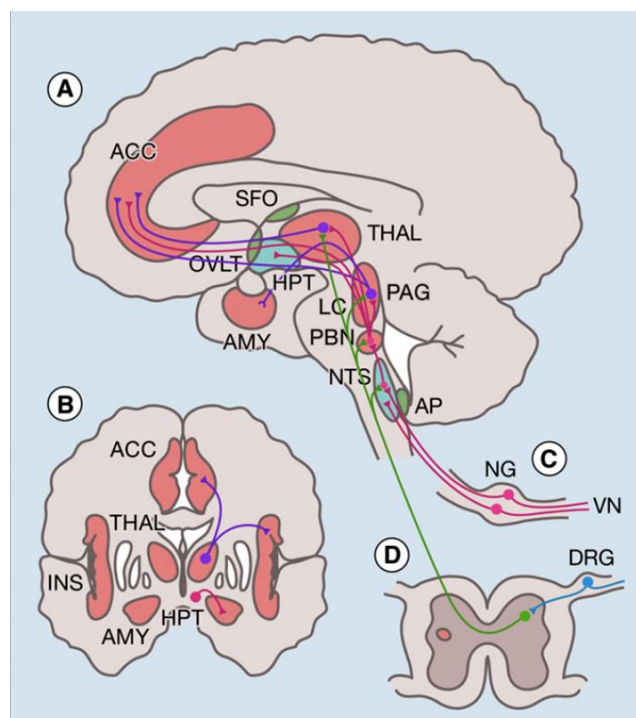


Figura. Diagrama de rutas y centros víscero-sensoriales en el cerebro humano según Critchley & Harrison (2013).

Representados esquemáticamente son (A) parasagital, (B) secciones cerebrales coronales, (C) ganglio nudoso del nervio vago y (D) sección de la médula espinal. Estas figuras ilustran centros víscero-sensoriales y vías neurales interoceptivas. Las entradas aferentes viscerales con cuerpos celulares en el ganglio de la raíz dorsal (DRG) ingresan a la médula espinal (lámina 1) y ascienden en el tracto espinotalámico (verde claro) para terminar en el tálamo víscero-sensitivo (THAL) con salidas más tempranas al núcleo del tracto solitario (NTS), núcleo parabraquial (PB) y materia gris periacueductal (PAG). Las entradas víscero-sensoriales transportadas por el nervio vago (VN) con los cuerpos celulares en los ganglios del nervio vago (ganglio nudoso, NG ilustrado) terminan en el NTS y luego pasan a PB, PAG y THAL (rosa). La información se transmite desde THAL, PAG y PB al hipotálamo (HPT), la amígdala (AMY), la corteza cingulada anterior (ACC) y la ínsula (INS), siendo esta última el sitio principal de representación cortical víscero-sensorial. Los sistemas neuromoduladores, incluidas las vías noradrenérgicas ascendentes (que se originan en el locus coeruleus; LC), también se activan mediante estímulos aferentes viscerales. Los órganos circunventriculares (sitios de intercambio de información humoral y detección de factores circulatorios, verde oscuro) incluyen el área postrema (AP), el organum vasculosum de la lámina terminal (OVLT) y el órgano subfornical (SFO). La información de estos órganos se integra en varios sitios, especialmente HPT y NTS.

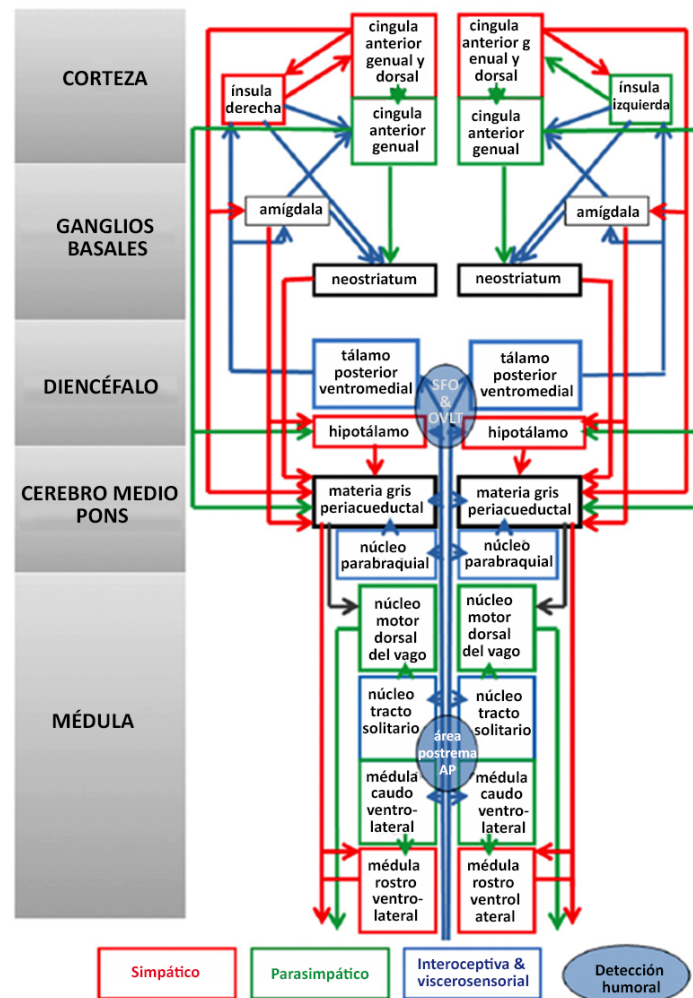


Figura. Diagrama de Critchley & Harrison (2013), que ilustra las vías neurales aferentes y eferentes centrales de interacción que median el control central del estado corporal autónomo.

La figura vincula regiones cerebrales discretas de acuerdo con su asociación con impulsos simpáticos y parasimpáticos aferentes viscerales (por ejemplo, Critchley, 2009; Critchley et al., 2011). Varias preguntas surgen de este marco, incluida la forma en que la lateralización hemisférica se relaciona con el control autónomo y los principales sitios de influencia humoral (por ejemplo, la conectividad AP a NTS). Si bien todas las partes del neuroeje se presentan en este modelo, el acoplamiento inferido del control autónomo con las funciones cognitivas sugiere una mayor sensibilidad de los procesos de control cognitivo (cingulado anterior), motivación hedónica (ínsula, amígdala, cíngulo subgenual) y psicomotor (ganglios basales) que los procesos mnemotécnicos. funciones (amígdala, ver texto) y poco impacto en los procesos sensoriales tempranos. Es necesario establecer la validez de tales inferencias.

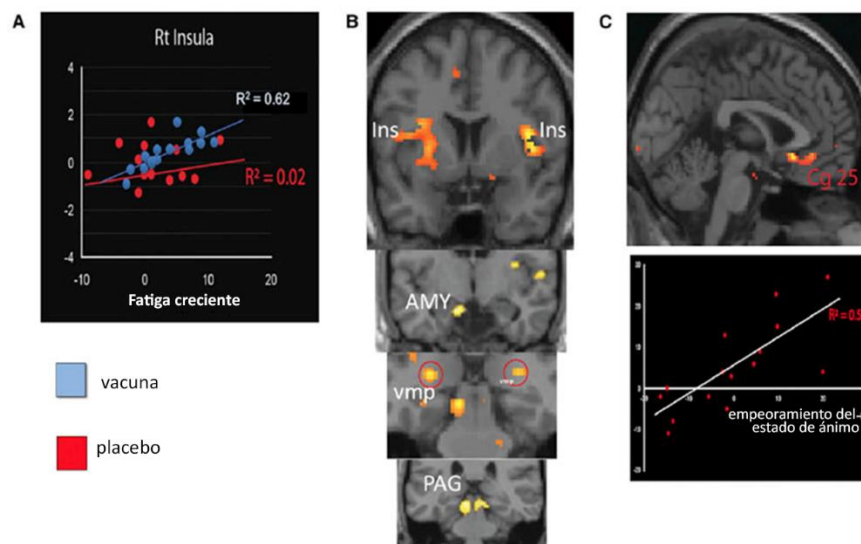


Figura. Impacto de la inflamación periférica en la actividad, cognición y emoción del cerebro humano según Critchley & Harrison (2013).

Neuroimágenes IRM de resonancia magnética funcional en los que se escaneó a los participantes durante estados de inflamación periférica inducida (vacuna contra la fiebre tifoidea) o después de la inyección de placebo.

(A) Reactividad de la corteza de la ínsula derecha a los estímulos (tarea de Stroop); Inflamación prevista (no placebo) indujo fatiga durante el transcurso del experimento (Harrison et al., 2009a).

(B) Después de la inflamación inducida, las regiones cerebrales que muestran una mayor reactividad se asignan a las vías aferentes viscerales centrales conocidas: protuberancia dorsal y materia gris periacueductal (PAG); ventromedial pallidum (vmp), amígdala (AMY) e ínsula.

(C) La reactividad mejorada inducida por la inflamación dentro de la corteza cingulada subgenual (cg25) a los estímulos faciales emocionales predice un empeoramiento del estado de ánimo inducido por la inflamación. La disfunción de esta región está implicada en la pato-etología de la depresión clínica. Este hallazgo (y otros cambios en la conectividad funcional) sugiere que la depresión secuestra los mecanismos para la expresión del aislamiento social y el embotamiento motivacional en las conductas de enfermedad adaptativa.

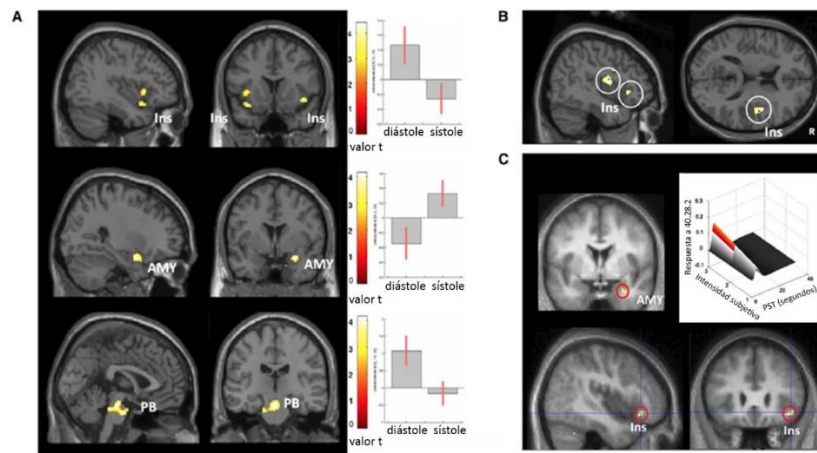


Figura. Estudios de neuroimagen de las interacciones aferentes viscerales con procesos sensoriales, cognitivos y afectivos según Critchley & Harrison (2013).

Los paneles trazan tres ejemplos de experimentos de neuroimagen, trazados en cerebros de plantilla normalizados para indicar la anatomía regional.

Actividad cerebral que predice el efecto de la activación concurrente de barorreceptores en el procesamiento del choque electro-cutáneo. La resonancia magnética funcional se utilizó para indexar los cambios regionales en la actividad cerebral durante una tarea en la que la administración de choques sorprendentes a la piel se bloqueó en el tiempo en diferentes fases del ciclo cardíaco: sístole (durante la activación de los barorreceptores) y diástole (quiescencia de los barorreceptores). El registro simultáneo de la presión arterial latido a latido demostró una atenuación significativa de las respuestas de la presión arterial autónoma a las descargas aplicadas en la sístole en comparación con la diástole. La figura demuestra cambios regionales en la actividad cerebral dentro de la ínsula bilateral (Ins), la amígdala (AMY) y las regiones pontinas (núcleo parabraquial, NP) que expresan esta interacción.

Actividad de la ínsula derecha que refleja la interacción entre la respuesta autónoma periférica y el procesamiento consciente de la amenaza (Critchley et al., 2002). Los pacientes con insuficiencia autónoma pura (FAP), una denervación periférica progresiva de los efectores autónomos, son incapaces de generar cambios en el estado autónomo ante los estímulos de amenaza. Los pacientes y controles con PAF fueron escaneados durante una tarea de condicionamiento del miedo en la que se aprendió la asociación entre los estímulos faciales y un estallido de ruido blanco aversivo en presentaciones repetidas. El enmascaramiento hacia atrás se utilizó en algunas presentaciones para bloquear la

conciencia de los estímulos de amenaza. La actividad dentro de las regiones media y anterior de la ínsula derecha reflejó una interacción de tres vías entre la presencia de amenaza, la conciencia consciente de los estímulos de amenaza (desenmascarado versus enmascarado) y la presencia / ausencia de respuesta autónoma (PAF versus controles). Estos hallazgos sugieren la ínsula derecha como sustrato para la integración de la excitación fisiológica con la valoración consciente, una base para los estados emocionales subjetivos propuesto por el modelo de dos etapas de Schachter y Singer (1962).

Actividad cerebral con ínsula y amígdala derechas que refleja el cambio en las calificaciones de intensidad de los estímulos faciales neutrales en el contexto de una falsa retroalimentación fisiológica del aumento de la frecuencia cardíaca. Los participantes se sometieron a resonancia magnética funcional mientras realizaban un estímulo facial de calificación de la tarea durante el ejercicio isométrico y las condiciones sin ejercicio. A los participantes se les tocaron tonos auditivos, que se les dijo que eran activados por los latidos del corazón. En su mayor parte, esto era cierto, pero cuando se reproducían tonos de bloques de ejercicio durante bloques sin ejercicio, esto resultó en una elevación en las calificaciones emocionales subjetivas de los estímulos faciales neutrales ambiguos. La actividad de la ínsula anterior derecha y la amígdala se correlacionó con este efecto, con implicaciones para las representaciones predictivas del estado corporal y relevancia para la generación de ansiedad y síntomas relacionados.

AMPLIACIÓN INHIBITORIA DE LAS SEÑALES VÍSCERO-SENSORIALES POR UNA RED DISPERSA DE NEURONAS DE SOMATOSTATINA

Según Thek et al. (2019), la integración y modulación de la información sensorial aferente primaria comienza en los primeros sitios de terminación dentro del SNC, donde los circuitos inhibidores centrales juegan un papel integral. La información víscero-sensorial se transmite al núcleo del tracto solitario (NTS) donde inicia respuestas reflejas neuroendocrinas, conductuales y autonómicas que garantizan una función óptima de los órganos internos. Esta entrada excitadora es modulada por diversas interneuronas inhibitoras locales, cuyas funciones no se comprenden claramente.

Aquí mostramos que, en ratas macho, el 65% de las neuronas del tracto solitario que expresan somatostatina (SST) también expresan GAD67, lo que respalda su probable papel como interneuronas inhibitoras. Utilizando grabaciones de células enteras del núcleo de las neuronas del tracto solitario, de cortes horizontales del tronco encefálico de machos y hembras de proteína fluorescente amarilla que expresa somatostatina (YFP) y del canal de expresión de somatostatina rodopsina 2 (ChR2), ratones de proteína fluorescente amarilla, se cuantificó el impacto del núcleo que expresa somatostatina de las neuronas del tracto solitario en el procesamiento víscero-sensitivo. Se obtuvieron de forma fiable fotocorriente excitadoras evocadas por la luz de neuronas proteicas fluorescentes amarillas del canal rodopsina 2 que expresan somatostatina (n = 16) y se determinaron las características de estimulación-respuesta. La mayoría de las neuronas que expresan somatostatina (57%) recibieron información directa del núcleo de las aferentes del tracto solitario, lo que indica que forman parte de un circuito de avance. Todos los registros de neuronas de tracto solitario negativas que expresan somatostatina (n = 72) recibieron entrada de rodopsina 2 del canal que expresa somatostatina.

Las PSC evocadas por rodopsina 2 del canal eran en gran medida inhibitoras y, en contraste con informes anteriores, estaban mediadas tanto por GABA como por glicina. Cuando se sincronizó para coincidir, el canal rodopsina 2 activado de la entrada que expresa somatostatina suprimió los potenciales de acción evocados por ST en las neuronas del tracto solitario de segundo orden, demostrando una fuerte modulación de la entrada víscero-sensorial primaria. Estos datos indican que la red inhibitoria que expresa somatostatina inerva ampliamente dentro del tracto solitario, con el potencial de bloquear la entrada víscero-sensorial para alterar poderosamente la función refleja autónoma y otras conductas.

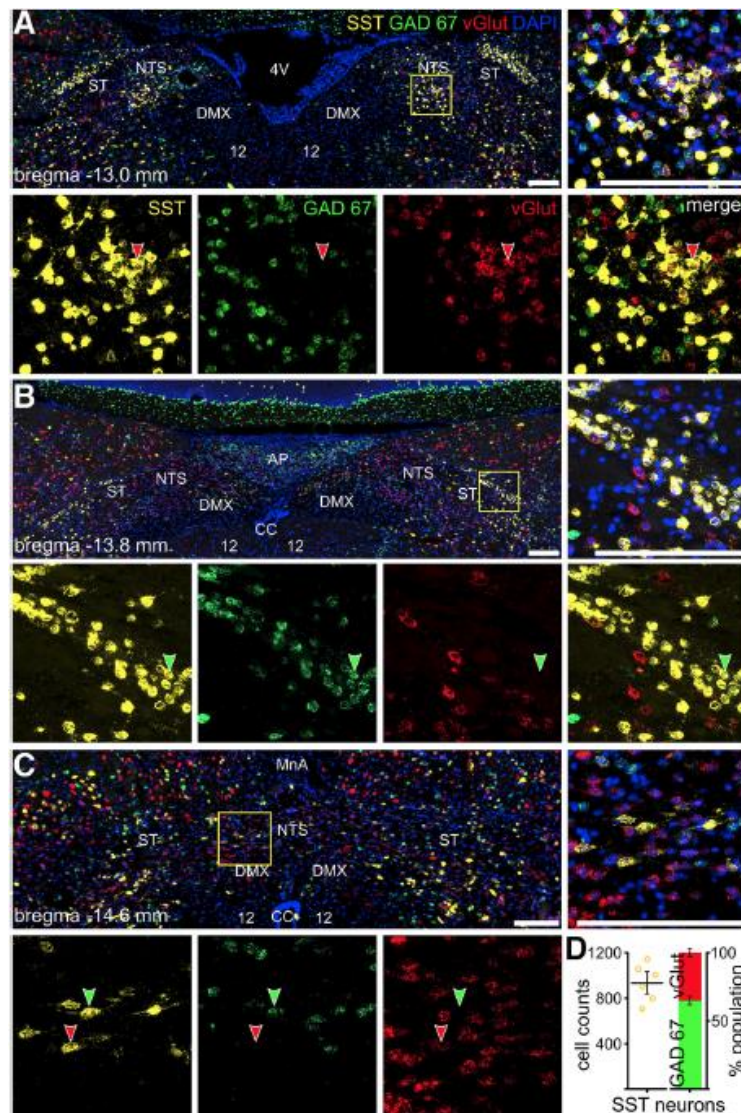


Figura. Las neuronas que expresan ARNm que expresan somatostatina también expresan ARNm para GAD67 o vGlut dentro del núcleo del tracto solitario. Micrografías de fluorescencia según Thek et al. (2019), que muestran la expresión de ARNm para expresión de somatostatina (amarillo), GAD67 (verde), vGlut (rojo) y DAPI (azul) en tres niveles rostro-caudales, diferentes del núcleo del tracto solitario. A, rostral al área postrema; B, postrema de la zona media; C, el núcleo comisural del tracto solitario (NTS). Las áreas encuadradas de color amarillo indican el área para las imágenes adyacentes de mayor aumento. Las puntas de flecha verdes resaltan las neuronas que expresan tanto la expresión de somatostatina como GAD67; Las puntas de flecha rojas resaltan las neuronas que expresan tanto el ARNm del transportador de glutamato vesicular (vGlut) que expresa somatostatina. Se proporciona la posición relativa a bregma. Barras de escala, 200 μm en todas las imágenes. 4V cuarto ventrículo; 12, núcleo hipoglosos; AP, área postrema; CC, canal central; MnA, núcleo accesorio mediano de la médula. D, Las neuronas se

contaron dentro del núcleo del tracto solitario en estos tres niveles (incluido el núcleo para-solitario). Los histogramas apilados muestran el número de neuronas de cada fenotipo neuroquímico (media $\pm$ SEM, derivada de 6 animales).

PROFUNDIZACIÓN DE LOS MECANISMOS DE PERSISTENCIA DEL DOLOR VISCERAL: UNA EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN MÉDULA ESPINAL E INTESTINO.

Lucarini et al. (2020), estudiaron las alteraciones funcionales y morfológicas del intestino y sistema nervioso en el modelo animal de dolor visceral persistente causado por el ácido 2,4-dinitrobenzenosulfónico (DNBS). Este agente, inyectado por vía intrarrectal, indujo una inflamación colónica que alcanzó su punto máximo en el día 3 y remitió progresivamente desde el día 7.

En concomitancia con la inflamación intestinal, los animales desarrollaron hipersensibilidad visceral, que persistió después de la remisión de la colitis durante hasta tres meses. El día 14, la administración de fármacos analgésicos (inyectados por vía intraperitoneal e intratecal) reveló un dolor mixto nociceptivo, inflamatorio y neuropático que se originaba tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. En este momento, el análisis histológico colónico destacó una restitución parcial de la túnica mucosa, depósito de colágeno transmural, infiltración de mastocitos y eosinófilos, y regulación positiva de la sustancia P (SP) -fibras nerviosas positivas, que estaban rodeadas de eosinófilos y MHC- Macrófagos positivos para II.

Se observó una activación significativa de microglia y astrocitos en los cuernos dorsal y ventral de la médula espinal. Estos resultados sugieren que la persistencia del dolor visceral inducido por la colitis se debe a la plasticidad desadaptativa de los sistemas nerviosos entérico, periférico y central.

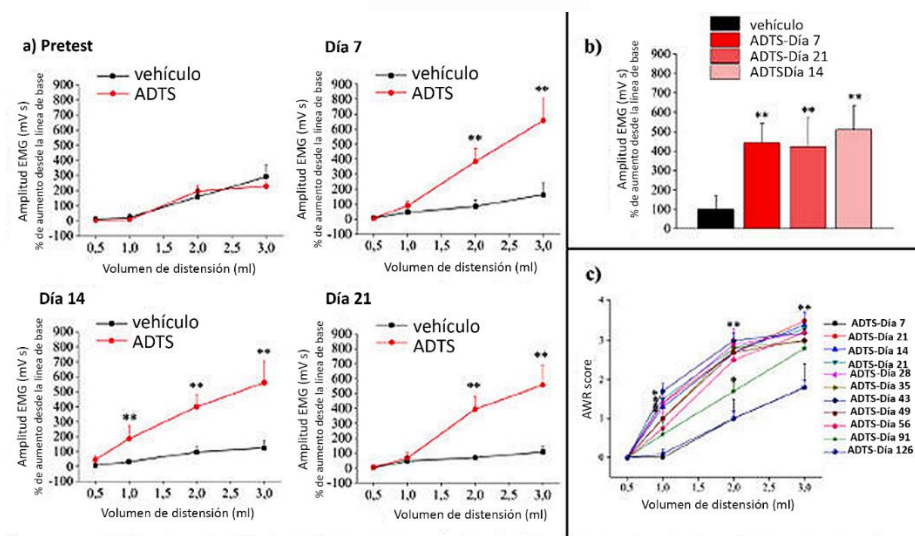


Figura. Evaluaciones de hipersensibilidad visceral y trastornos del comportamiento relacionados en diferentes momentos después de la inyección de ácido dinitrobenzenosulfónico (ADTS) según Lucarini et al. (2020). (a – c) Evaluaciones de la sensibilidad visceral.

(a) Respuesta víscero-motora a la distensión colorrectal.

(b) Respuesta víscero-motora a la distensión rectal.

(c) Reflejo de retracción abdominal en respuesta a la distensión colorrectal. Cada valor representa la media $\pm$ SEM de 8 animales por grupo. * $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$ frente a animales de control tratados con vehículo.

(d – f) Evaluaciones de conductas relacionadas con la depresión y la ansiedad. (d) Prueba de natación forzada; (e) Prueba de campo abierto; (f) Prueba de laberinto más elevado. Cada valor representa la media $\pm$ SEM de 8 animales por grupo. * $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$ frente a animales tratados con vehículo.

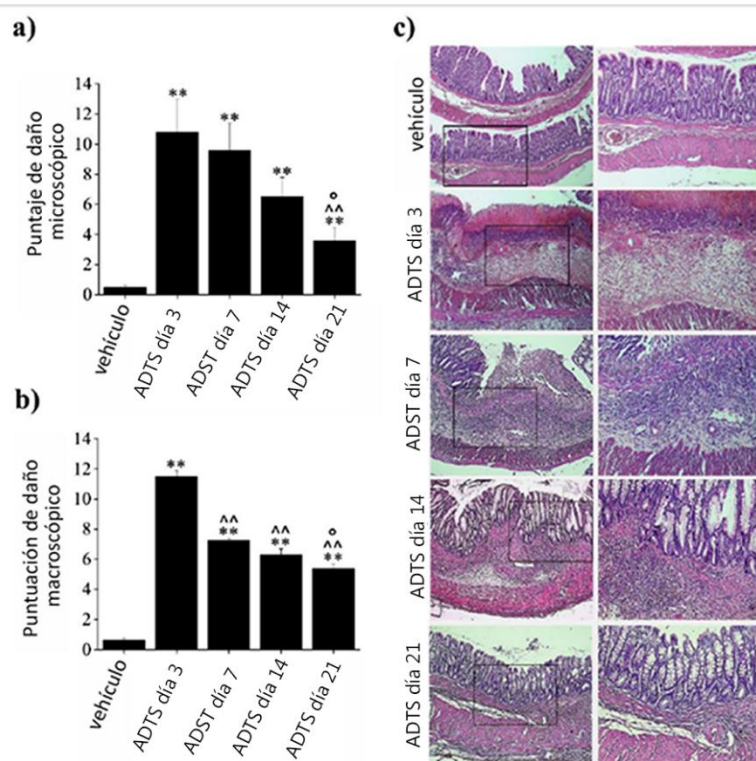


Figura. Evaluación histológica del daño colónico en diferentes momentos después de la inyección de ácido dinitrobenzenosulfónico (ADTS) según Lucarini et al. (2020).

Puntuación de daño macroscópico; (b) puntuación de daño microscópico; (c) imágenes representativas de secciones teñidas con hematoxilina / eosina de colon de espesor completo. Ampliación original: 5 × (columna izquierda), 10 × (columna derecha). Cada valor representa la media $\pm$ SEM de 8 animales por grupo. ** $p < 0.05$ frente a animales tratados con ácido dinitrobenzenosulfónico el día 3. ^ $p < 0.01$ frente a animales tratados con ácido dinitrobenzenosulfónico el día 7.

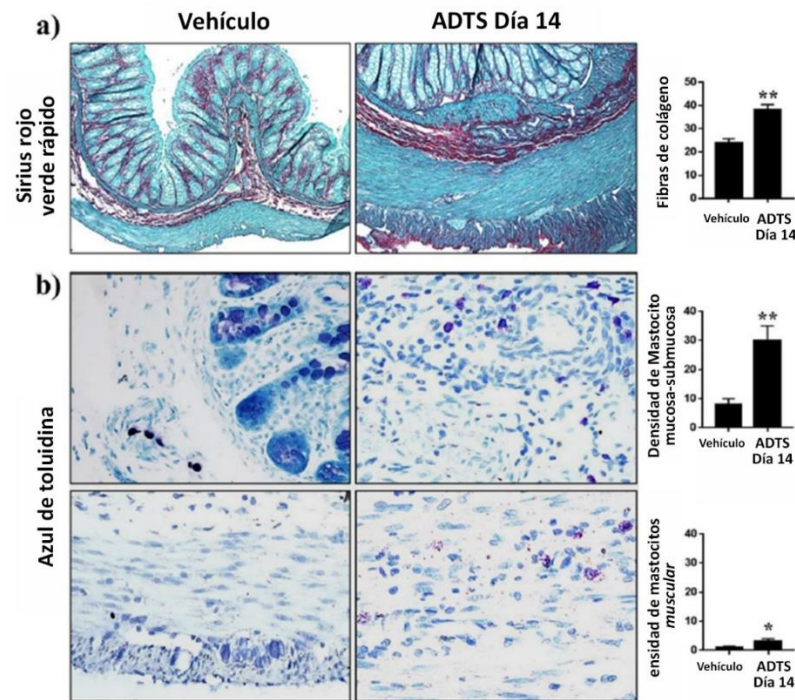


Figura. Evaluación histológica de la infiltración de fibrosis colónica y mastocitos (MC) 14 días después de la inyección de ácido dinitrobencenosulfónico (ADTS) según Lucarini et al. (2020). Imágenes representativas de (a) secciones de colon teñidas con rojo Sirius verde rápido (SR / FG) y (b) teñidas con azul de toluidina obtenidas de controles o animales tratados con ácido dinitrobencenosulfónico el día 14. Para cada animal, 5 campos microscópicos seleccionados al azar de 2 secciones no adyacentes fueron evaluadas. El número total de mastocitos contados fue de 3-11 (vehículo) y 24-39 (ácido dinitrobencenosulfónico) /0,41 mm² en la túnica mucosa-submucosa y 0-1 (vehículo) y 1-4 (ácido dinitrobencenosulfónico) /0,41 mm² en la túnica muscularis. Los gráficos de columna muestran los valores medios de los porcentajes de píxeles positivos (PPP) de las fibras de colágeno teñidas con SR y la densidad de los mastocitos teñidos con azul de toluidina por mm² de áreas colónicas (células / mm²) $\pm$ S.E.M. obtenido de 4 animales para cada grupo. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ frente a animales tratados con vehículo. Ampliación original: 20 $\times$ (a), 100 $\times$ (b).

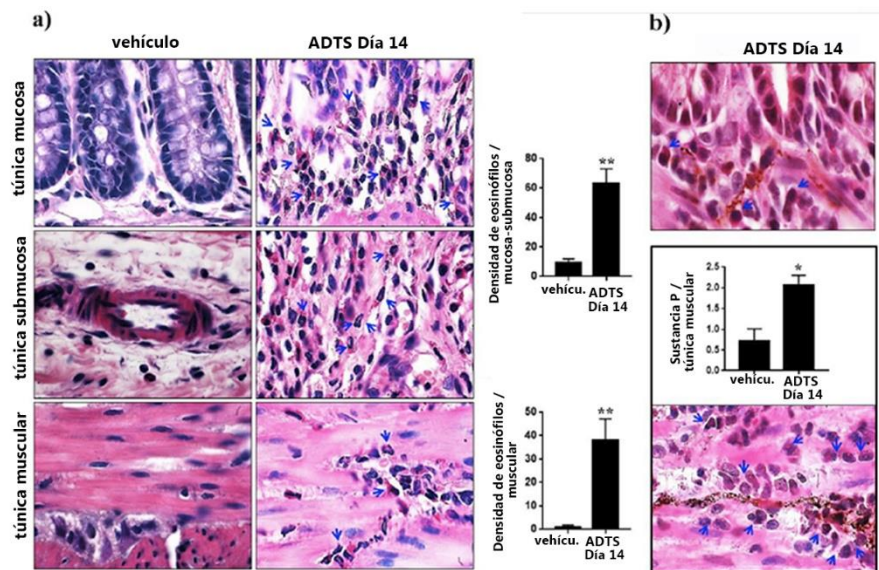


Figura. Infiltración de eosinófilos de la pared colónica cerca de fibras positivas a SP 14 días después de la inyección de ácido dinitrobenzenosulfónico (ADTS) según Lucarini et al. (2020). Imágenes representativas de cortes de colon teñidos con: (a) hematoxilina / eosina (eosinófilos, flechas) y (b) hematoxilina / eosina y sustancia P inmunoperoxidasa. El panel derecho (b) muestra imágenes capturadas de la túnica mucosa (arriba) y muscularis (abajo). Para cada animal, se evaluaron 5 campos microscópicos seleccionados al azar de 2 secciones no adyacentes. El número total de eosinófilos contados fue de 5-18 (vehículo) y 42-88 (ácido dinitrobenzenosulfónico) /0.41 mm² en la túnica mucosa-submucosa y 1-2 (vehículo) y 20-61 (ácido dinitrobenzenosulfónico) /0.41 mm² en la túnica muscular. Los gráficos de columna muestran los valores medios de la densidad de eosinófilos por mm² de áreas de la pared colónica (células / mm²) (a) y el porcentaje de píxeles positivos de fibras reactivas de la sustancia P (b) $\pm$ S.E.M. obtenido de 4 animales para cada grupo. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, frente a animales tratados con vehículo. Ampliación original: 10.

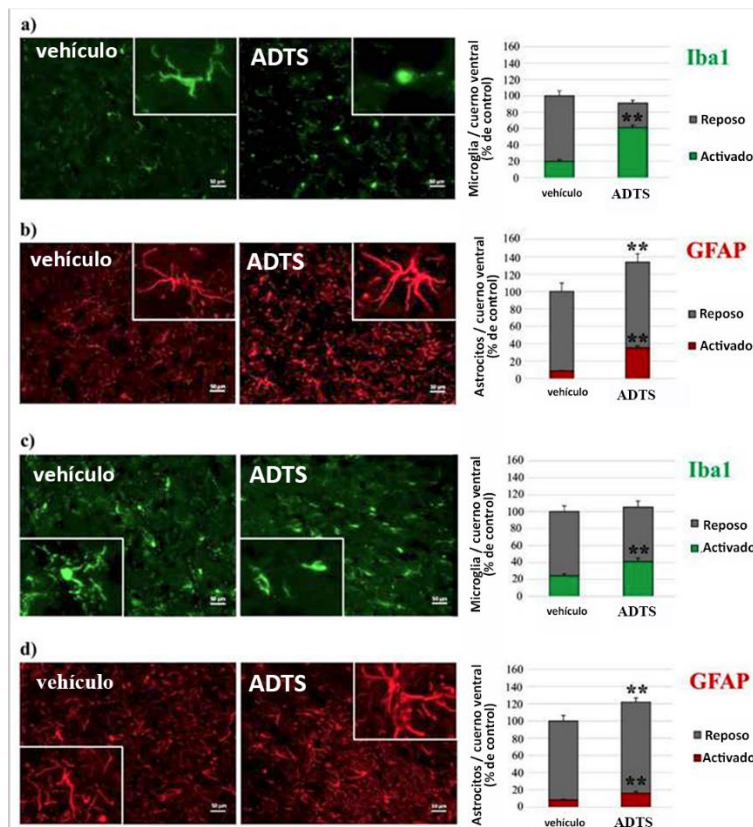


Figura. Evaluación de la activación de microglía y astrocitos en cuernos de la médula espinal según Lucarini et al. (2020).

Densidad celular Iba1-positiva en los cuernos (a) dorsal y (c) ventral de la médula espinal 14 días después inyección de ácido dinitrobenzenosulfónico. Imágenes representativas de células de microglia combinadas marcadas con Iba1 (verde), barra de escala: 50 µm; Proteína ácida fibrilar glial - densidad celular positiva en la(b) asta dorsal y (d) ventral de la médula espinal 14 días después de la inyección de ácido dinitrobenzenosulfónico. Imágenes representativas de células de astrocitos marcadas con proteína ácida fibrilar glial (GFAP) fusionadas (rojo), barra de escala: 50 µm. Cada valor representa la media de 5 ratas, realizado analizando 8 campos independientes para ambos lados de la médula espinal. ** $p < 0.01$ vs. animales de control.

En conclusión, el estudio de Lucarini et al. (2020), destaca la naturaleza compleja del dolor visceral persistente causado por la colitis en ratas y sugiere la posibilidad de emplear enfoques terapéuticos complementarios para aliviar el dolor en los pacientes. En este sentido, la comprensión de los mecanismos moleculares que sustentan la interacción entre la periferia y el sistema nervioso central, en el marco de este contexto fisiopatológico hiperactivo, podría ser la forma de identificar nuevas dianas terapéuticas.

LOS EFECTOS DE LAS MOVILIZACIONES ESPINALES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Según Kingston et al. (2014), la actividad del sistema nervioso simpático es de importancia para los terapeutas manuales, ya que la experiencia del dolor está asociada con la actividad simpática. Ha habido poca exploración sobre los efectos de la movilización de segmentos vertebrales por debajo de la columna cervical. Además de esto, no se ha completado una síntesis de la evidencia de cambios en las medidas de resultado simpáticas.

El objetivo principal de la revisión de Kingston et al. (2014), fue investigar los efectos de las movilizaciones espinales en comparación con un control o un placebo sobre las medidas de resultado simpáticas.

El objetivo secundario fue establecer el nivel de cambio, ya sea excitador o inhibitorio, en las medidas de resultado simpáticas.

Todos los estudios demostraron un aumento constante en las medidas de resultado simpáticas, indicativo de excitación simpática, independientemente de los segmentos movilizados. La síntesis de los resultados estableció pruebas sólidas (múltiples ensayos controlados aleatorios (ECA) de alta calidad de un cambio positivo en la conductancia de la piel, la frecuencia respiratoria, la presión arterial y la frecuencia cardíaca entre la población sana. Ya que solo un estudio investigó los cambios en una población sintomática, hubo evidencia limitada (un ensayo controlado aleatorio) de un aumento en la conductancia de la piel y una disminución de la temperatura de la piel. La evidencia de esta revisión sistemática de Kingston et al. (2014), apoya una respuesta simpático-excitadora a las movilizaciones espinales independientemente del segmento movilizado.

PROPIEDADES BIOMECÁNICAS DIFERENCIALES DEL RECTO Y DEL COLON DISTAL DEL RATÓN INERVADOS POR AFERENCIAS ESPLÁCNICAS Y PÉLVICAS

Según Siri et al. (2019), el dolor visceral es una de las principales quejas de los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII), y este dolor es provocado de manera confiable por la distensión / estiramiento mecánico del colon distal y el recto (colorrecto).

El estudio de Siri et al. (2019), se centra en la biomecánica del colorrecto que podría desempeñar un papel fundamental en la codificación neural mecánica. Recolectamos los 30 mm distales del colorrecto de ratones, divididos uniformemente en tres segmentos de 10 mm de largo (colónico, intermedio y rectal), y realizamos pruebas de estiramiento mecánico biaxial y mediciones del ángulo de apertura para cada segmento de tejido. Además, determinaron las orientaciones y el contenido de las fibras de colágeno a través del grosor de la pared colorrectal mediante imágenes no lineales a través de la segunda generación armónica (SHG).

Los resultados de Siri et al. (2019), revelan un aumento progresivo en la distensibilidad tisular y el pre-estrés desde el colon hasta los segmentos rectales, lo que respalda los hallazgos electrofisiológicos previos de distintas codificaciones neurales mecánicas por aferentes en los nervios esplácnicos lumbares (LSN) y los nervios pélvicos (NP) que dominan el colon y el recto, respectivamente. El colon y recto es significativamente más viscoelástico en la dirección circunferencial que en la dirección axial. Además, los resultados de nuestra segunda generación armónica revelan una rica red de colágeno en la submucosa y se orienta aproximadamente ± 30 grados hacia la dirección axial, de acuerdo con los resultados de la prueba biaxial que presentan casi el doble de rigidez en la dirección axial que en la dirección circunferencial.

Los resultados del estudio biomecánico actual indican claramente el papel destacado de la biomecánica tisular local en la determinación de las funciones de codificación neural mecánica diferencial en diferentes regiones del colon y recto.

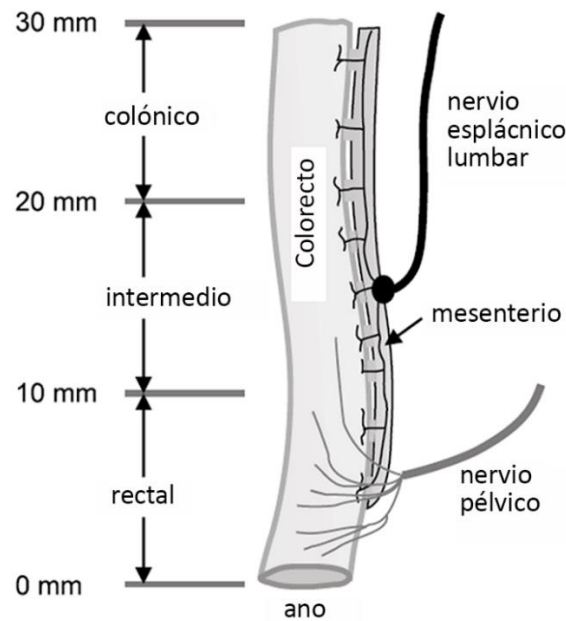


Figura. Esquema de las inervaciones sensoriales del recto y colon distal del ratón (colorrecto) por los nervios pélvico y esplácnico lumbar Según Siri et al. (2019). Considerando el ano como coordenada cero, los 30 mm distales del colon y recto se dividen en segmentos rectal (0 - 10 mm), intermedio (10 - 20 mm) y colónico (20 - 30 mm).

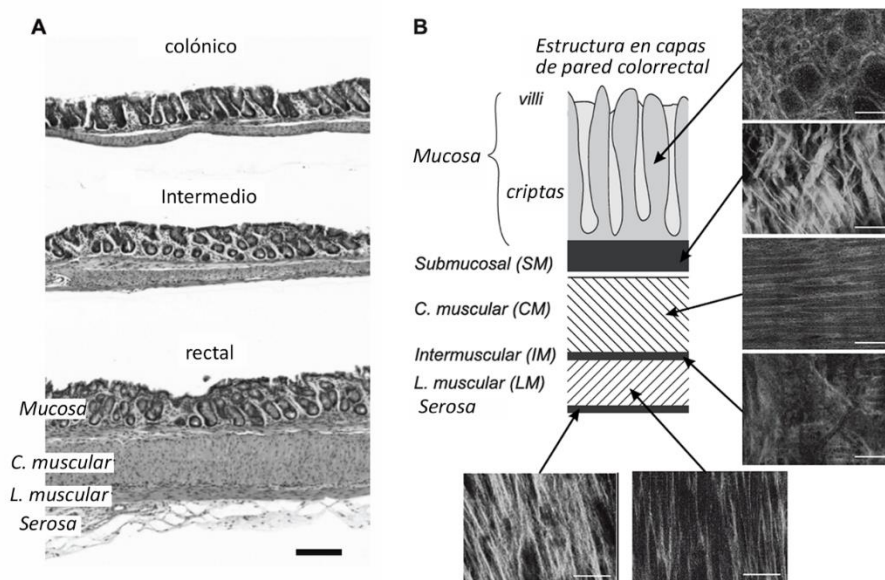


Figura. Estudios histológicos por tinción H & E (A) e imagenología SHG (B), respectivamente según Siri et al. (2019). La tinción H & E confirma la integridad del tejido después del protocolo de estiramiento mecánico biaxial. Las imágenes representativas de SHG muestran diferentes orientaciones y espesores de fibra a través del espesor para las capas correspondientes. C. muscular: muscular circular; L. muscular: muscular longitudinal. Las barras de escala indican 200 μm en (A) y 50 μm en (B).

LA FUNCIÓN DE CARGA DE LA SUBMUCOSA COLORRECTAL Y SU RELEVANCIA PARA LA NOCICEPCIÓN VISCERAL PROVOCADA POR EL ESTIRAMIENTO MECÁNICO

Según Siri et al. (2019 b), los cambios que ocurren en las aferencias viscerales no solo juegan un papel central en el desarrollo de estados de dolor crónico, sino que, en algunos casos, también pueden iniciar o mantener estados de enfermedad. La caracterización fenotípica de las neuronas viscerales ya está en marcha, y los estudios iniciales han identificado propiedades neuroquímicas únicas que podrían convertirlas en objetivos atractivos para nuevos enfoques farmacológicos. Las posibles opciones de tratamiento pueden silenciar farmacológicamente aferentes viscerales específicos o, en casos extremos, extirpar neuronas patológicas mientras se dejan intactas las neuronas sensoriales necesarias para mantener la homeostasis.

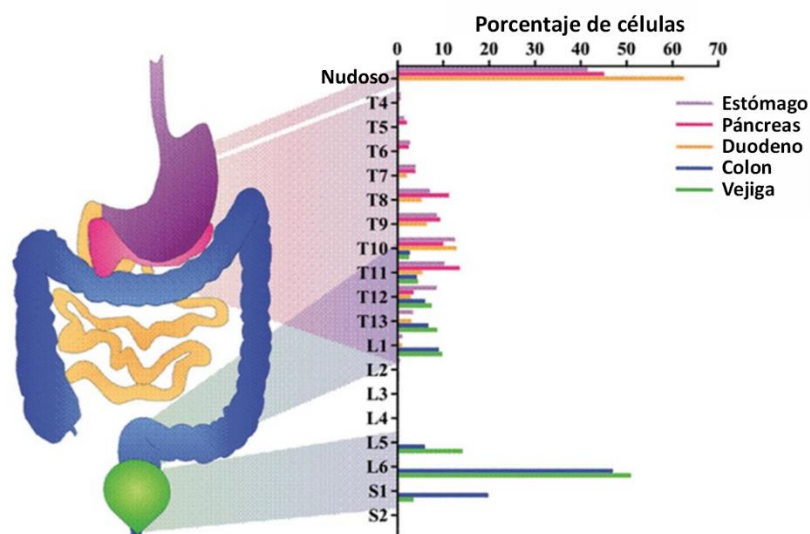


Figura. Distribución vertebral de aferentes viscerales que inervan diferentes órganos según Siri et al. (2019 b). Las neuronas sensoriales que inervan las estructuras viscerales en el ratón se marcaron retrógradamente utilizando la toxina del cólera β (CTB) conjugada con Alexa con flúor y la distribución de aferentes que inervan el estómago (Zhong et al.2008), páncreas (Fasanella et al.2008), duodeno (Zhong) et al.2008), colon (Christianson et al.2006a, 2007) o vejiga (Christianson et al.2007) en ganglios nudosos o de la raíz dorsal (GRD) en estudios de nuestros laboratorios se expresan como porcentaje del total de CTB positivos aferentes en el gráfico anterior.

FISIOLOGÍA. REFLEJOS VÍSCEROSOMÁTICOS

MECANISMO

Según Bath & Owens (2020), en circunstancias normales, los reflejos de estiramiento muscular están mediados por el aparato del huso muscular y los órganos del tendón de Golgi para proteger el músculo de una lesión por estiramiento y esfuerzo excesivos. La médula espinal gestiona simultáneamente la estimulación somática eferente y aferente, así como la entrada aferente visceral en el mismo nivel segmentario a través del sistema nervioso autónomo. Existe un alto grado de convergencia somática y visceral subsiguiente dentro de la lámina I de su materia gris. Las fibras C somáticas y viscerales hacen sinapsis en las interneuronas de la lámina I.

La excitación de estas interneuronas inicia la salida simpática de regreso a las vísceras / vísceras disfuncionales, además de las neuronas motoras alfa y gamma que se proyectan a los músculos esqueléticos relacionados segmentariamente. Esta interacción es el origen del componente somático de un reflejo de estiramiento muscular y, por tanto, un reflejo víscero-somático (Bath & Owens, 2020).

Además, la creencia actual es que tanto el dolor visceral como el somático se llevan al tálamo para su procesamiento en el cerebro a través del sistema anterolateral, lo que significa que ambos tipos de dolor llegan a la corteza cerebral por la misma ruta. Cuando el SNC no puede delinear estas señales, se materializa un reflejo de mala adaptación. En presencia de disfunción visceral, el SNC confunde las entradas aferentes que surgen de las vísceras con las que se originan en estructuras somáticas. Si el SNC no puede distinguir entre las señales sensoriales, malinterpreta la información como si se originara en ambas estructuras simultáneamente (Bath & Owens, 2020).

Esta actividad mal entendida crea un bucle de retroalimentación de espasmo muscular e hipertonicidad sostenida que transmite señales aferentes somáticas a lo largo de la misma vía del SNC que las vísceras disfuncionales, conocida como facilitación segmentaria (Patterson, 1976; Korr, 1947).

La actividad inapropiada del sistema nervioso en estos niveles espinales forma un arco reflejo de mala adaptación que contribuye aún más a la

disfunción visceral y puede impedir los intentos del cuerpo de restaurar el tono fisiológico autonómico de las vísceras. Es esta actividad refleja la que causa la disfunción somática y lleva a los pacientes a buscar tratamiento (Silva et al., 2018; Chin et al, 2019; Jänig, 1987; Luz et al., 2015).

Los reflejos víscero-somáticos pueden entenderse mejor a modo de ejemplo. Una presentación familiar de un reflejo víscero-somático es el infarto de miocardio que se presenta con dolor que se irradia a la parte superior del brazo, el hombro o la mandíbula. El arco reflejo víscero-somático se inicia después de una disfunción visceral (es decir, isquemia del miocardio), que aumenta la propagación de los potenciales de acción a lo largo de las fibras aferentes viscerales que terminan dentro de la sustancia gris dorsal de la médula espinal. Dentro del asta dorsal, la facilitación segmentaria reduce el umbral de la señalización inhibitoria de las interneuronas, conocida como sensibilización central. En consecuencia, la actividad del sistema nervioso en el contexto de la facilitación da como resultado una respuesta eferente exagerada dentro de las estructuras somáticas relacionadas segmentariamente (es decir, dolor en el hombro o en la extremidad superior en el contexto de un infarto de miocardio) a través del aumento de la descarga eferente somática, simpática y motora. La respuesta clínica a estas señales eferentes es una constelación de cambios en la textura del tejido, asimetría, restricción dentro de los tejidos y / o sensibilidad a la palpación (Silva et al., 2018).

Otro ejemplo común de un reflejo víscero-somático clínicamente relevante y fácilmente reconocible es la sensación de dolor en la parte superior del hombro en el contexto de una enfermedad hepatobiliar. Muy a menudo, una complicación de la obstrucción biliar (p. Ej., Colelitiasis), inflamación de la vesícula biliar (p. Ej., Colecistitis), infección (p. Ej., Colangitis ascendente) o neoplasia (p. Ej., Colangiocarcinoma), irritación del epitelio de la vesícula biliar activa los receptores aferentes viscerales, aumentando la transmisión de entrada sensorial anormal en la asta dorsal de la médula espinal. Esta entrada de la vesícula biliar facilita las interneuronas regionales desde los niveles espinales T5 a T9.

La entrada normal a las interneuronas en estos niveles segmentarios luego se amplifica, provocando respuestas eferentes motoras, sensoriales y autónomas excesivas. Por tanto, un paciente con disfunción de la vesícula biliar puede presentar contractura de la musculatura paraespinal que rodea a T5 a T9 (a través de eferentes motores), dolor y / o sensibilidad en el cuadrante superior derecho (a través de eferentes somáticos) y / o calor y eritema de la piel (debido a isquemia local y

señalización eferente autónoma) en la misma región (Bath & Owens, 2020).

Significación clínica

Los reflejos víscero-somáticos producen hallazgos somáticos (como dolor referido o cambios en la textura del tejido relacionados por segmentos) que pueden ayudar a dirigir al médico a un foco específico de disfunción visceral. También pueden ayudar al médico examinador a estrechar el diagnóstico diferencial cuando el cuadro clínico no está claro. Cuando se combina con un historial completo y una reconciliación física y medicación, y la consideración de factores ambientales (es decir, enmascaradores comunes como ropa ajustada o una quemadura solar), la disfunción somática puede exponer la disfunción visceral oculta. Por ejemplo, un varón de mediana edad con antecedentes de hiperparatiroidismo primario puede presentar hipertonicidad en la musculatura paraespinal (Bath & Owens, 2020).

Visceras	Niveles médula espinal
Cabeza y cuello	T1-T4
Corazón	T1-T5
Pulmones	T2-T7
Esófago	T2-T8
Tracto GI superior / intestino anterior (estómago, hígado, vesícula biliar, bazo, páncreas, proximal duodeno)	T5-T9
Tracto GI medio / intestino medio (distal duodeno, yeyuno, íleon, colon ascendente, proximal 2/3 del colon transverso)	T10-T11
Tracto GI inferior / intestino posterior (distal 1/3 del colon transverso, colon descendente, sigmoide colon, recto)	T12-L2
Apéndice	T12
Riñones	T10-T11
Suprarrenales	T10
Uréteres	T10-L1
Vejiga	T11-L2
Gonadas	T10-T11
Útero y cuello uterino	T10-L2
Próstata	T12-L2

Figura. Inervación del sistema nervioso simpático de las estructuras viscerales según Bath & Owens (2020).

ENTRADA DE AFERENCIA COLÓNICA Y ACTIVACIÓN DE LA NEURONA DE LA ASTA DORSAL DIFIEREN ENTRE MÉDULA ESPINAL TORACOLUMBAR Y LUMBOSACRA

Harrington et al. (2019), identificaron distintas poblaciones de neuronas aferentes colónicas en los ganglios de la raíz dorsal toracolumbar y lumbosacra y sus proyecciones centrales dentro de las respectivas regiones de la médula espinal, cuyo patrón sugiere una distribución específica de la modalidad entre las dos regiones espinales. También mostramos cómo las aferencias colónicas en las vías esplácnicas y pélvicas transmiten de manera diferencial información mecanosensorial a la médula espinal y contribuyen al reclutamiento de los circuitos de la médula espinal que procesan estímulos inocuos y nocivos.

En general, este estudio proporciona una imagen más completa de las vías espinales relevantes para la mecano-sensación colónica.

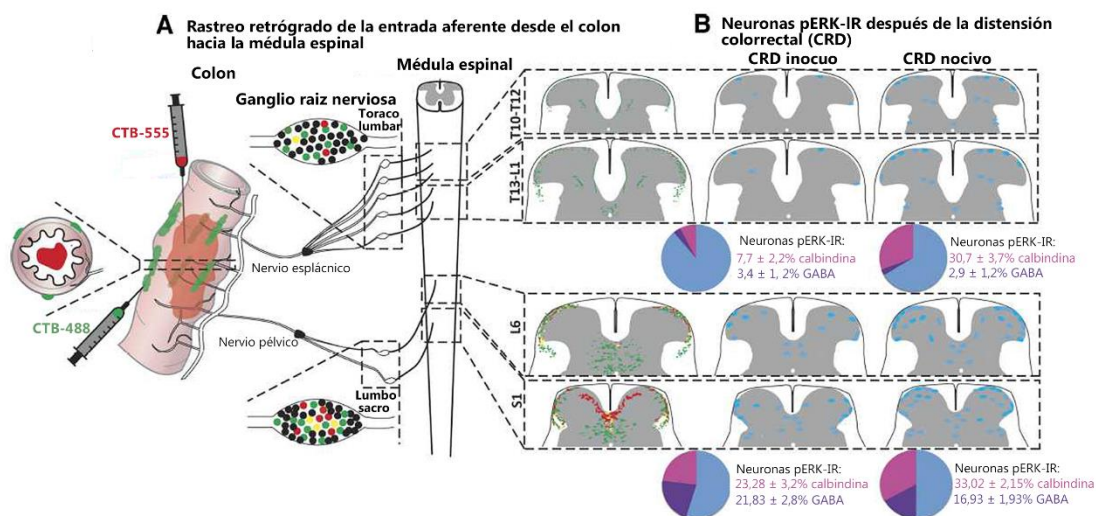


Figura. Esquema del resumen según Harrington et al. (2019). En el ratón, la entrada aferente colónica en la médula espinal (A) se identificó mediante inyecciones subserosas de la "pared" con la toxina del cólera B (CTB) -488 (verde), que se realizaron en 2 sitios a cada lado de la circunferencia del colon (es decir, 2 en la línea media, 2 en el lateral izquierdo y 2 en el lateral derecho) con 6 puntos de inyección en total, cada uno con un volumen de 2 µl.

También se inyectó CTB-555 (rojo) en la luz del colon mediante una única inyección a través de la pared del colon (línea media) con la aguja entrando en el lumen donde se expulsaron 5 µl de tinte cuando se extrajo

la aguja. Estas inyecciones de toxina del cólera B dieron como resultado el etiquetado de distintas poblaciones de neuronas dentro de los ganglios de la raíz dorsal toracolumbar (T10-L1) y lumbosacra (L6-S1) (ganglio de la raíz dorsal) y proyecciones dentro del asta dorsal (asta dorsal) de los respectivos segmentos de la médula espinal. El amarillo indica el grado de etiquetado de CTB-488 y -555 en estas ubicaciones. Las neuronas de la asta dorsal de la médula espinal activadas por distensión colorrectal se identificaron marcando MAPK ERK 1/2 fosforilada (proteína quinasa activada por mitógeno fosforilada; neuronas azules) (B). Esto mostró que las presiones inocuas y nocivas de la distensión colorrectal evocaron inmunorreactividad de proteína quinasa activada por mitógenos fosforilada dentro de las neuronas de la asta dorsal, cuya ubicación y contenido neuroquímico difería entre la médula espinal toracolumbar y lumbosacra. Gráficos circulares que resumen los porcentajes de neuronas inmunorreactivas (IR) de proteína quinasa activada por mitógeno fosforiladas etiquetadas para calbindina (magenta) o ácido α -aminobutírico (GABA; púrpura) que muestran cómo las proporciones de neuronas de proteína quinasa activada por mitógeno fosforilado que no estaban definidos neuroquímicamente por estos marcadores (azul), diferían entre la presión de distensión colorrectal y la región de la médula espinal.

REGISTRO IN VITRO DE LA ACTIVIDAD NERVIOSA AFERENTE MESENTÉRICA EN LOS SEGMENTOS YEYUNO Y COLÓNICO DE RATÓN.

Para Nullens et al. (2016), los nervios aferentes no solo transmiten información sobre la fisiología normal, sino que también señalan la alteración de la homeostasis y los procesos fisiopatológicos de los diferentes sistemas de órganos desde la periferia hacia el sistema nervioso central. Como tal, el aumento de la actividad o "sensibilización" de los nervios aferentes mesentéricos tienen un papel importante en la fisiopatología de los síndromes de hipersensibilidad visceral y dolor abdominal.

La actividad de las aferencias nerviosas mesentéricas se puede medir in vitro en un segmento intestinal aislado que se monta en un baño de

órganos especialmente diseñado y en el cual se aísla el nervio esplácnico, lo que permite a los investigadores evaluar directamente la actividad nerviosa adyacente al segmento gastrointestinal (Nullens et al., (2016).

La actividad se puede registrar al inicio del estudio en condiciones estandarizadas, durante la distensión del segmento o después de la adición de compuestos farmacológicos administrados por vía intraluminal o serosa. Esta técnica permite al investigador estudiar fácilmente el efecto de los fármacos dirigidos al sistema nervioso periférico en muestras de control; además, proporciona información crucial sobre cómo se altera la actividad neuronal durante la enfermedad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la medición de la actividad de activación neuronal aferente solo constituye una etapa en la compleja cascada de señalización neuronal, y los investigadores deben tener en cuenta no pasar por alto la actividad neuronal en otros niveles (Nullens et al., (2016).

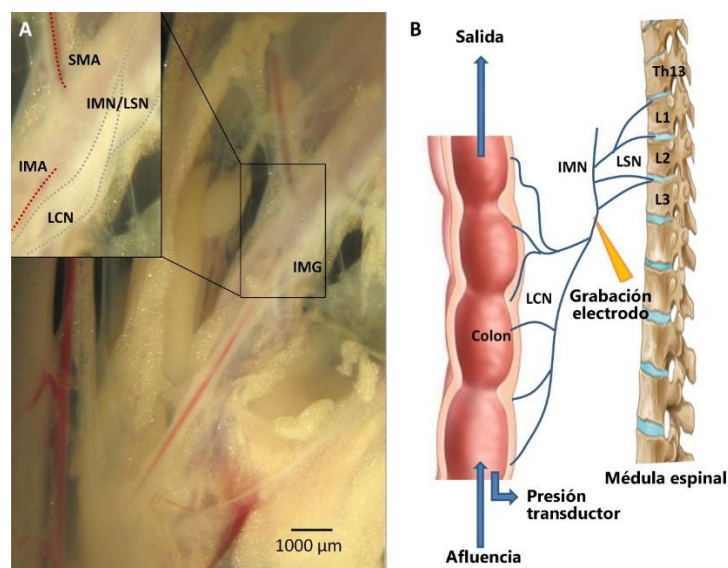


Figura. Neuroanatomía del colon (Nullens et al., (2016).

A) La información sensorial del colon se transmite a través de los nervios colónicos lumbares (LCN) hacia el sistema nervioso central, con estos nervios caminando muy cerca de la arteria mesentérica inferior (IMA). Una porción de las fibras de este nervio colónico lumbar recorrerá el nervio intermesentérico (NMI) para formar los nervios esplácnicos lumbares (NVI). El ganglio mesentérico inferior (IMG) se encuentra en el origen de la arteria mesentérica inferior desde la aorta abdominal. El registro distal del ganglio mesentérico inferior es obligatorio si los investigadores desean estudiar la actividad del nervio aferente viscerofugal.

B) Una descripción esquemática de la configuración experimental. El registro aferente de los nervios colónicos lumbares se realiza en un órgano tanto por medio de un electrodo de succión conectado al sistema de adquisición de datos. La distensión de la rampa se puede realizar al cerrar la puerta de salida mientras continúa el flujo de entrada de la solución de Krebs.

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

EXCITACIÓN DEL ESPLÁCNICO MAYOR Y DE LAS NEURONAS ESPINOTALÁMICAS T1-T5 DEL PRIMATE

En el estudio de Ammons et al. (1984):

1. Se determinaron los efectos de la estimulación eléctrica del nervio esplácnico mayor izquierdo (GSP) sobre las neuronas espinotalámicas T1-T5 (tracto espinotalámico lumbosacro).

Se estudiaron ochenta y cinco neuronas espinotalámicas en 36 monos anestesiados (Macacos). Todas las neuronas se excitaron mediante la manipulación de sus campos receptivos somáticos y mediante la estimulación eléctrica de las fibras aferentes simpáticas cardiopulmonares (cardiopulmonares).

2. mayor estimulación del nervio esplácnico excitó 63 (74%) neuronas espinotalámicas. Hubo un porcentaje creciente de células con mayor entrada del nervio esplácnico en segmentos más caudales y en láminas más profundas.

3. Tanto el nervio esplácnico mayor como la estimulación simpática cardiopulmonar provocaron respuestas tempranas o tanto tempranas como tardías. Las latencias para la activación celular fueron generalmente más cortas para la estimulación simpática cardiopulmonar que para una mayor estimulación del nervio esplácnico ($5,4 \pm 0,8$ frente a $11,3 \pm 2,0$ ms para las respuestas tempranas y $44,2 \pm 4,2$ frente a $111,0 \pm 6,6$ ms para respuestas tardías).

4. Se determinó el número máximo de picos por nervio esplácnico mayor o estímulo simpático cardiopulmonar. En los segmentos T2 y T3, las respuestas tempranas a la estimulación simpática cardiopulmonar fueron significativamente mayores. Sin embargo, en los segmentos más caudales, las respuestas a la entrada simpática cardiopulmonar disminuyeron mientras que las respuestas a una mayor entrada del nervio esplácnico aumentaron hasta que en T4 no hubo diferencia en las dos respuestas. En T5, las respuestas a una mayor entrada del nervio esplácnico fueron mayores. Sin diferencias en las magnitudes de respuestas tardías se observaron en cualquiera de los segmentos.

5. La respuesta de seis células a una mayor estimulación del nervio esplácnico fue inhibida por un tren de estímulos condicionantes aplicados al nervio vago torácico izquierdo.

La inhibición máxima se produjo en un intervalo de CT de 50 ms y las respuestas de la prueba se redujeron significativamente en intervalos de CT de hasta 200 ms. La vagotomía bilateral eliminó el efecto inhibidor.

6. Cortar la cadena simpática izquierda entre las ramas comunicantes T₅ y T₆ eliminó el 27% de la respuesta a una mayor estimulación del nervio esplácnico. Más cortes caudales redujeron aún más la respuesta hasta que el 71% de la respuesta fue abolido por un corte entre T₈ y T₉. Lesiones en la columna dorsolateral de la médula espinal tuvo poco efecto sobre las respuestas, mientras que las lesiones de las columnas lateral y ventrolateral redujeron o abolieron las respuestas.

Ammons et al. (1984) concluyen que una mayor estimulación del nervio esplácnico excita las neuronas espinotalámicas T₁-T₅ a través de vías extraespinales e intraespinales. Se integra una mayor información del nervio esplácnico con información de una variedad de otras fuentes viscerales y somáticas. Una mayor entrada del nervio esplácnico a las células con campos somáticos en la región torácica puede explicar el fenómeno clínico del dolor torácico asociado con trastornos abdominales.

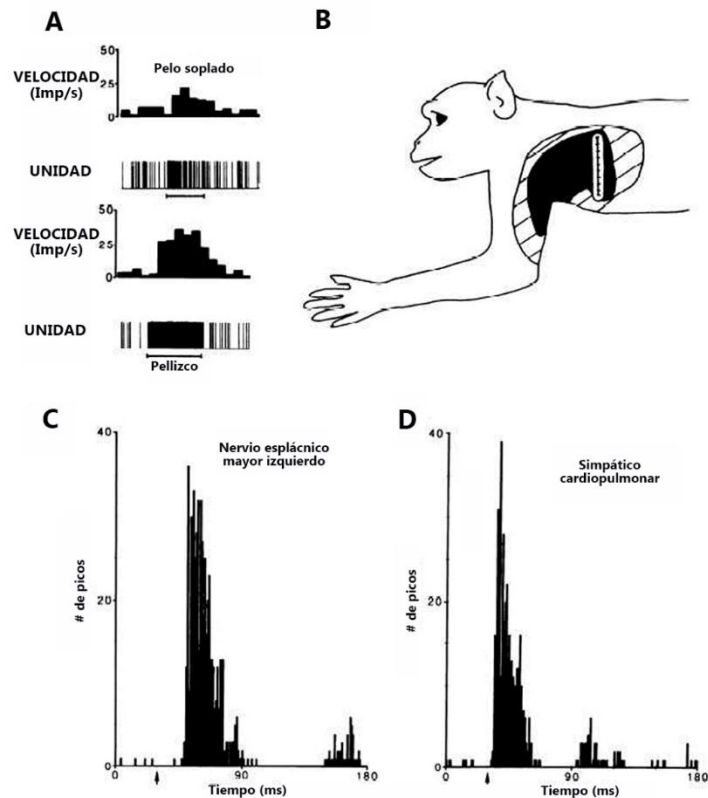


Figura. Respuestas de una célula de rango dinámico amplio (WDR) a estímulos somáticos, del nervio esplácnico mayor y aferentes simpáticos cardiopulmonares según Ammons et al. (1984).

A: respuestas a los pelos que se mueven (dos trazos superiores) y pellizcar la piel y los músculos de la región del pecho (dos trazos inferiores). Los trazos de velocidad son el número de descargas de células por segundo determinado con un medidor de velocidad. El medidor de velocidad cuenta los picos durante un período de 1 s y, por lo tanto, los trazados de velocidad se retrasan en 1 s los trazados de la unidad. Los trazados unitarios representan la actividad celular donde una desviación representa un potencial de acción.

B: campo receptivo somático. El área ennegrecida es la región en la que soplar pelo excitaba la celda. Las respuestas al pellizco de la piel y los músculos se pueden producir en la región que se muestra en negro y con rayas.

C: histograma post-estímulo de la respuesta celular a una mayor estimulación del nervio esplácnico. El histograma es la respuesta acumulada a 50 repeticiones de estímulos. La flecha muestra el punto en el que se aplicó el estímulo. El ancho del contenedor fue de 1 ms.

D: histograma post-estímulo de la respuesta celular a la estimulación aferente simpática cardiopulmonar.

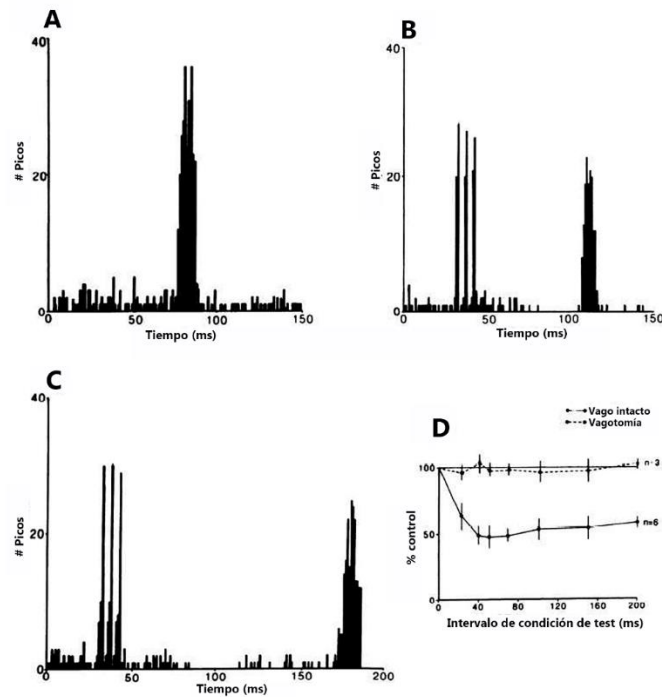


Figura. Mayor interacción vagal del nervio esplácnico según Ammons et al. (1984).

A: histograma post-estímulo de la respuesta de una célula a una mayor estimulación del nervio esplácnico.

B: respuesta a una mayor estimulación del nervio esplácnico cuando va precedida de una serie de estímulos aplicados al nervio vago torácico izquierdo. Los tres primeros picos se deben al artefacto del estímulo vagal. En este caso, el intervalo de la prueba de acondicionamiento fue de 70 ms.

C: respuesta a un intervalo de prueba de acondicionamiento de 140 ms.

D: respuestas de prueba de acondicionamiento promediadas para seis células antes y después de la vagotomía bilateral. La respuesta a una mayor estimulación del nervio esplácnico solo se designó al 100% y el porcentaje de esa respuesta en cada

Se calculó el intervalo de la prueba de acondicionamiento.

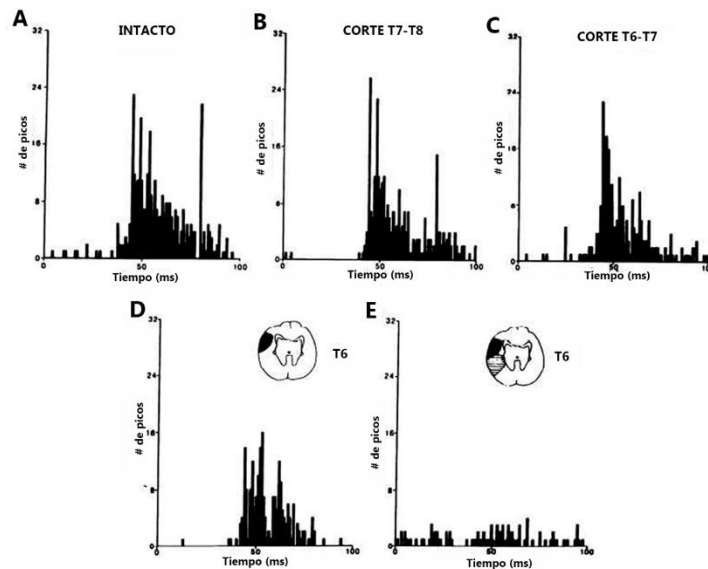


Figura. Efecto de la cadena simpática y los cortes de la médula espinal sobre la respuesta a una mayor estimulación del nervio esplácnico según Ammons et al. (1984).

A: histograma post-estímulo de la respuesta máxima de una célula a una mayor estimulación del nervio esplácnico.

B: respuesta después de cortar la cadena simpática izquierda entre T6 y T7, ramas comunicantes.

C: respuesta tras un corte T7-T8.

D: respuesta tras una lesión colocada en la columna dorsolateral T6 (zona ennegrecida).

E: respuesta después de una segunda lesión colocada justo rostral a la primera (área rayada)

CAMINO DE LOS NERVIOS ESPLÁCNICOS TORÁCICOS A MEDIDA QUE ATRAVIESAN EL DIAFRAGMA

Según Gest & Hildebrandt (2009), la formación y estructura de los nervios esplácnicos mayor, menor y menor es muy variable tanto en su porción intratorácica como en su porción subdiafragmática. Las esplancnicectomías para el control del dolor del abdomen superior que de otra manera sería intratable y otros procedimientos quirúrgicos dependen del conocimiento detallado de la anatomía de estos nervios y sus variaciones. Muchas ilustraciones anatómicas de uso común representan el paso de los nervios esplácnicos torácicos a través del diafragma de manera uniforme como tres nervios que penetran en los pilares en tres lugares separados a lo largo de una línea superoinferior rugosa. Como este patrón no se

corresponde con nuestras propias observaciones esporádicas, realizamos una serie de disecciones para estudiar la anatomía exacta de esta área.

Las disecciones de 24 donantes revelaron que el patrón más común de paso diafragmático de estos tres nervios es a través de una única ubicación en cada pilar. Desde este pasaje crural, los tres nervios divergen para alcanzar sus objetivos, con el nervio esplácnico torácico mayor doblándose anteriormente en casi 90° para entrar en el borde posterolateral del ganglio celíaco. Las ilustraciones anatómicas modernas deben representar estos patrones más comunes de la porción subdiafragmática de los nervios esplácnicos torácicos y mencionar la gran variabilidad de su formación y estructura.

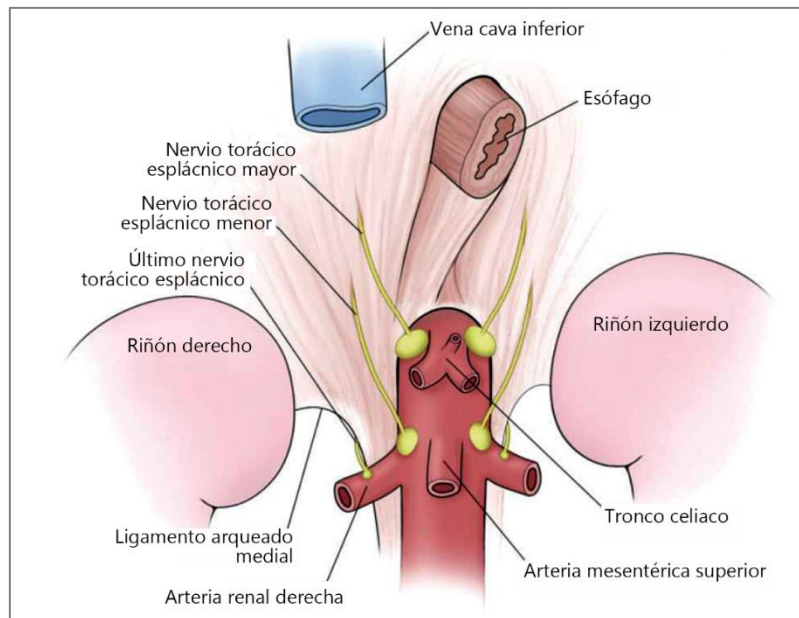


Figura. Ilustración compuesta que muestra el patrón de los nervios esplácnicos torácicos a medida que pasan a través de los pilares del diafragma como se ve comúnmente utilizado atlas modernos (Gest & Hildebrandt, 2009).

BROTE DE TERMINALES CENTRALES AFERENTES DEL COLON Y AUMENTO DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA QUINASA ACTIVADA POR MITÓGENOS ESPINALES EN UN MODELO DE RATÓN CON HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL CRÓNICA

Harrington et al. (2012), con trazado neuroanatómico y colorrectal, intentaron identificar terminales centrales aferentes colónicas, las

neuronas de la asta dorsal activadas por estímulos colónicos en la asta dorsal toracolumbar (T10-L1), y determinar cómo se alteran por hipersensibilidad mecánica colónica crónica postinflamatorio. El rastreo retrógrado del colon identificó terminales centrales aferentes del colon en la asta dorsal, mientras que la inmunohistoquímica para la proteína quinasa activada por mitógenos fosforilados ERK 1/2 identificó neuronas de la asta dorsal activadas por distensión colorrectal (80 mmHg).

En ratones sanos, las terminales centrales aferentes del colon se localizaron principalmente en las láminas I y V de la asta dorsal (y se proyectaron hacia las vías colaterales de la asta dorsal medio y lateral. La distensión colorrectal provocó inmunorreactividad de la proteína quinasa activada por mitógenos fosforilados en las neuronas de la asta dorsal, la mayoría de las cuales eran localizados en las láminas I y LV, las mismas regiones que los terminales centrales aferentes del colon.

En ratones posinflamatorios, los terminales centrales aferentes del colon aumentaron significativamente en T12-L1 en comparación con los ratones sanos. Aunque los terminales centrales aferentes del colon permanecieron abundantes en las láminas I, fueron más generalizadas y ahora estaban presentes en láminas más profundas.

Después de la distensión colorrectal, significativamente más neuronas de la asta dorsal fueron fosforiladas con proteína quinasa activada por mitógenos inmunorreactivos postinflamación (T12-L1), con abundante expresión en láminas I y láminas más profundas, muchas proteínas quinasas activadas por mitógenos fosforiladas. Las neuronas estaban en estrecha aposición a los terminales centrales aferentes del colon, lo que sugiere que los aferentes del colon pueden estimular neuronas específicas del asta dorsal en respuesta a una distensión colorrectal nociva.

En general, Kingston et al. (2014), han demostrado que la densidad terminal central aferente del colon y el número de neuronas de la asta dorsal sensibles en la médula espinal aumentan la inflamación, lo que puede facilitar la representación central aberrante de la señalización nociceptiva del colon después de la hipersensibilidad periférica crónica.

EVIDENCIA DE QUE LAS NEURONAS PROPIOESPINALES C1 Y C2 MEDIAN LOS EFECTOS INHIBIDORES DE LA ENTRADA AFERENTE

ESPINAL VISCEROSOMÁTICA EN LAS NEURONAS DEL TRACTO ESPINOTALÁMICO DE PRIMATES

Según Hobbs et al. (1992):

1. Las neuronas del tracto espinotalámico lumbosacro pueden inhibirse por un pellizco nocivo de la extremidad posterior contralateral o de la extremidad anterior y por la estimulación eléctrica de las aferencias cardiopulmonares simpáticas, esplácnicas e hipogástricas. Un estudio anterior encontró que las secciones transversales espinales entre C2 y C4, a veces abolieron el efecto inhibitorio de la entrada aferente espinal y, a veces, lo dejaron intacto. Esto sugirió que las neuronas propioespinales en los segmentos C1 y C2 podrían mediar este efecto. Para probar si las neuronas en los segmentos C1 y C2 estaban involucradas en la producción de este efecto inhibitorio, se midió la magnitud de la reducción de la actividad neural en la misma neurona del tracto espinotalámico lumbosacro antes y después de la sección espinal en C1 o entre C3 y C7.

2. Todas las neuronas se activaron antidrómicamente desde el tálamo contralateral y la médula espinal torácica. Para que podamos aceptar una neurona para el análisis, las características de la entrada somática y la latencia y la forma del pico antidrómico producido por la estimulación de la médula espinal tenían que ser las mismas antes y después de la sección espinal.

Además, la sección transversal de la columna a menudo provoca un marcado aumento en la actividad celular espontánea, lo que puede afectar la magnitud de una respuesta inhibitoria. Para evitar este problema de confusión, se aceptó una célula para el análisis solo si mostraba una marcada inhibición de la alta actividad celular provocada por el pellizco somático antes de la sección espinal.

Para el análisis, 13 neuronas del tracto espinotalámico lumbosacro cumplieron estos criterios: 6 neuronas estaban en monos con transecciones C, y 7 neuronas estaban en animales con transecciones entre C3 y C7.

3. Después de las secciones transversales en C1, estimulación eléctrica de cardiopulmonar las aferencias simpáticas o esplácnicas o el pellizco de la extremidad anterior ipsilateral o contralateral o de la extremidad posterior contralateral todavía reducían significativamente la actividad neural del tracto espinotalámico lumbosacro. Por el contrario, el efecto

inhibidor de los estímulos somáticos y la estimulación eléctrica de las aferencias viscerales se suprimieron después de las transecciones en C3 o por debajo de esta.

Estos datos de Hobbs et al. (1992) muestran que las neuronas propioespinales en C1 y C2 y los segmentos espinales pueden mediar gran parte del efecto inhibitor sobre las neuronas del tracto espinotalámico lumbosacro producido por la entrada aferente espinal somática y visceral.

AFERENCIAS SOMÁTICAS Y VISCERALES A LA MÉDULA ESPINAL TORÁCICA DEL GATO: ZONA MARGINAL (LAMINA I) DEL CUERNO POSTERIOR

En el estudio de Cervecero & Tattersall (1987):

1. Se registró actividad eléctrica de una sola unidad de cincuenta y cinco neuronas cuyos sitios de registro estaban ubicados en o inmediatamente adyacentes a la zona marginal (lámina I) de la médula espinal torácica inferior (T8-T12) de gatos anestesiados o descerebrados. Sus respuestas a la estimulación de fibras aferentes somáticas y viscerales y los tamaños de sus campos receptivos cutáneos se han analizado y comparado con las respuestas y campos receptivos de neuronas registrados en toda la sustancia gris espinal.
2. Las neuronas se clasificaron de acuerdo con sus respuestas a la estimulación inocua de sus campos receptivos somáticos (es decir, al cepillar y acariciar) o a la estimulación nociva (es decir, pellizcar, apretar y / o calentar por encima de 45 °C). El 52% de todas las neuronas registradas en la lámina I fueron impulsadas exclusivamente por estimulación nociva de la piel (nocireceptiva); El 33% fue impulsado por la estimulación tanto nociva como inocua de la piel (multireceptiva) y el 15% fue impulsado exclusivamente por la estimulación inocua de la piel (mecanorreceptivo).
3. Las entradas aferentes viscerales a estas neuronas se probaron mediante estimulación eléctrica supra-máxima del nervio esplácnico ipsilateral (15 V, 0-2 ms, 0.3 Hz). Se distinguieron dos tipos de neuronas según sus respuestas a la estimulación visceral: (i) neuronas somáticas, impulsadas solo por la estimulación de fibras aferentes somáticas y (ii) neuronas víscero-somáticas, impulsadas por la estimulación de fibras

aferentes somáticas y viscerales de las neuronas registradas en la lámina I, el 33% eran somáticas y el 67% eran víscero-somático. Esta proporción fue muy similar a los porcentajes de neuronas somáticas y víscero-somáticas registrados en toda la materia gris (37 y 63%, respectivamente).

4. Las neuronas víscero-somáticas en la lámina I tenían propiedades de campo receptivo somático similares a las de las neuronas víscero-somáticas de toda la médula espinal. La mitad de ellos eran multirreceptivos, el 39% no eran receptivos y el 11% eran mecanorreceptivos. Sin embargo, las neuronas somáticas en la lámina I tenían propiedades de campo receptivo diferentes de las de las neuronas somáticas de otras láminas: no se registraron neuronas somáticas multirreceptivas en la lámina I; la gran mayoría (78%) eran nociceptiva y el 22% eran mecanorreceptivos.

5. La mayoría de las neuronas somáticas y visceros-somáticas en la lámina I tenían pequeños campos receptivos somáticos, pero, incluso en este grupo de células, las neuronas víscero-somáticas tenían campos receptivos más grandes que las células somáticas.

6. Se probaron proyecciones axonales ascendentes en ambos funículos dorsolaterales y en el cuadrante ventrolateral contralateral en dieciocho neuronas de la lámina I. Se encontró que solo una neurona se proyectaba al cordón cervical. Se trataba de una neurona víscero-somática activada antidrómicamente desde el cuadrante ventrolateral contralateral. La velocidad de conducción estimada de su axón fue de 15 m s⁻¹.

Los resultados de Cervecero et Tattersall (1987) demuestran una convergencia víscero-somática sustancial, pero no absoluta, en las neuronas de la lámina I de la médula espinal torácica. Se sugiere que esto puede desempeñar un papel en la integración espinal del dolor visceral. Además, en la lámina I se conserva un relé nociceptivo somático específico, aunque esta zona recibe muchas fibras aferentes viscerales.

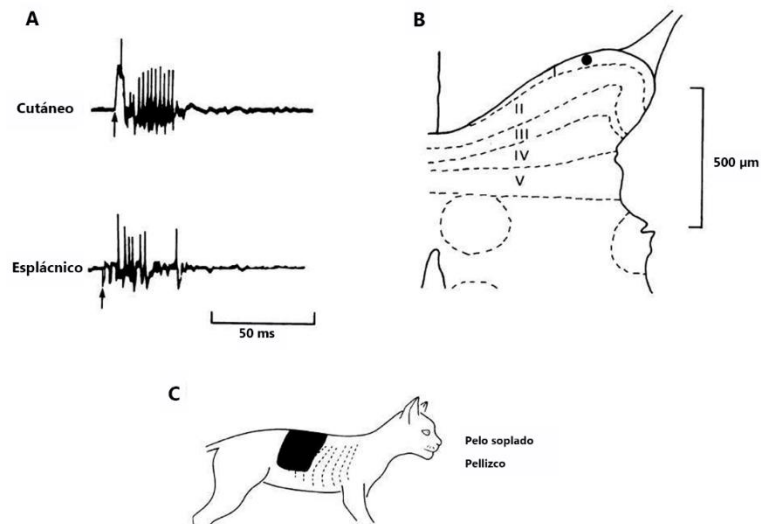


Figura. Ejemplo representativo de una neurona víscero-somática registrada en la lámina I de la médula torácica inferior según Cervejero et Tattersall (1987).

A. Respuestas de esta neurona a la estimulación eléctrica de la piel (cutánea) y del nervio esplácnico. Los estímulos se administraron en los tiempos indicados por las flechas.

B. Ubicación del sitio de registro de esta neurona en la lámina I.

C. Campo receptivo cutáneo de esta neurona a partir del cual podría excitarse por el movimiento del cabello y pellizcando la piel.

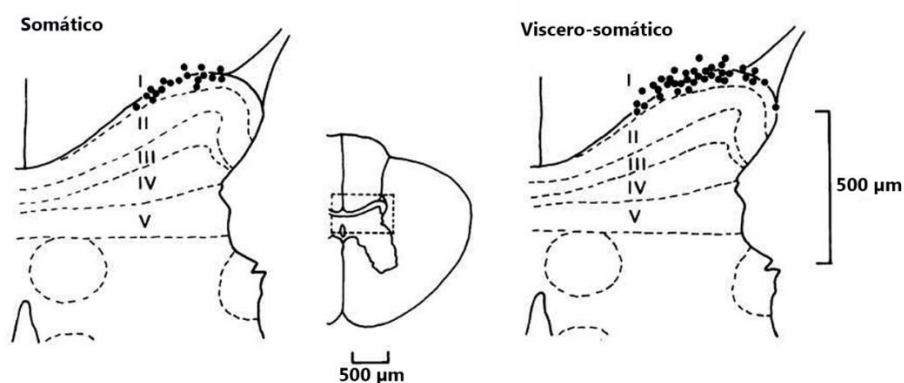


Figura. Ubicación de los sitios de registro de dieciocho neuronas de la lámina I somáticas y treinta y siete víscero-somáticas según Cervejero et Tattersall (1987). Las ubicaciones se han agrupado en secciones transversales estándar de la médula torácica inferior. El diagrama en el

centro de la Figura muestra los contornos de toda la materia gris de esta región de la médula.

NEUROANATOMÍA DEL DOLOR GASTROINTESTINAL INFERIOR

El dolor abdominal crónico que acompaña a la inflamación intestinal surge de la hiperreactividad de las vías de señalización neuronal, inmunitaria y endocrina dentro de los intestinos, el sistema nervioso periférico y central.

En esta revisión Vermeulen et al. (2014), estudiaron cómo la información del nervio sensorial del intestino sano e hipersensible se codifica y se transmite al cerebro. El medio intestinal es monitoreado continuamente por aferencias entéricas intrínsecas y una red nerviosa extrínseca que comprende aferencias vagales, pélvicas y esplácnicas.

Las aferencias extrínsecas transmiten estímulos intestinales a neuronas de segundo orden dentro de las capas superficiales de la médula espinal. Estas neuronas cruzan la comisura blanca y ascienden en el cuadrante anterolateral y en la columna dorsal del asta dorsal a los centros cerebrales superiores, en su mayoría sirviendo funciones reguladoras.

Dentro de las regiones supraespinales y el tronco encefálico, las vías descienden para modular la entrada sensorial. Debido a este control de niveles múltiples, solo una pequeña proporción de las señales intestinales realmente alcanza el nivel de conciencia para inducir sensación o dolor. Sin embargo, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad inflamatoria intestinal) y síndrome del intestino irritable (síndrome del intestino irritable), se han producido cambios neuroplásticos a largo plazo en el eje cerebro-intestino que dan como resultado dolor abdominal crónico.

Esta sensibilización puede estar impulsada, por un lado, por mecanismos periféricos dentro de la pared intestinal que incluye una interacción entre inmunocitos, células enterocromafines, macrófagos, neuronas y músculos lisos. Por otro lado, los cambios sinápticos neuronales junto con el aumento de la liberación de neurotransmisores en la médula espinal y el cerebro conducen a un estado de cuerda central. Además, los factores de la vida, como la inflamación y el estrés, entre otros, contribuyen a la hipersensibilidad. En conjunto, el grado en que cada uno de estos

mecanismos contribuye a la hipersensibilidad en la enfermedad inflamatoria del intestino y el síndrome del intestino irritable puede depender de la enfermedad e incluso del paciente.

El mapeo de la sensibilización a través de estudios en animales y humanos puede mejorar significativamente nuestra comprensión de la sensibilización en la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable. A largo plazo, este conocimiento se puede presentar en posibles dianas terapéuticas para el dolor abdominal en estas condiciones.

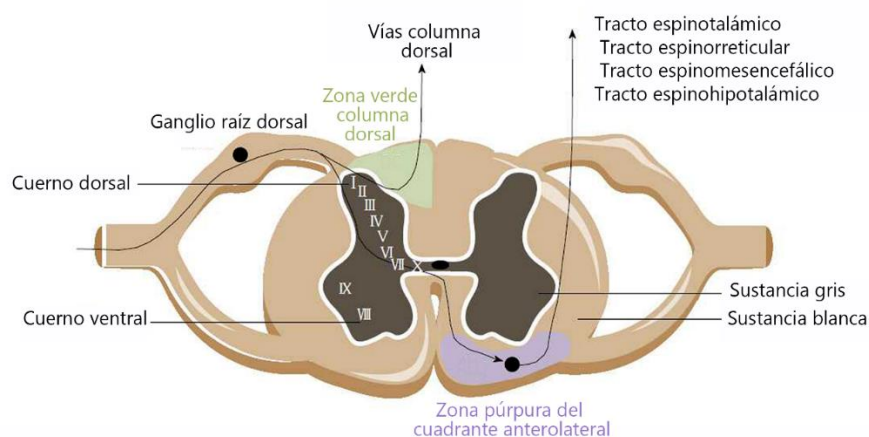


Figura. Sección transversal de la médula espinal según Vermeulen et al. (2014). Las ramas centrales de las aferencias viscerales que inervan el tracto gastrointestinal inferior viajan a través de los ganglios de la raíz dorsal (ganglio de la raíz dorsal) y se proyectan hacia las neuronas de segundo orden en las láminas I, II, V, X de la sustancia gris espinal. Las vías ascendentes surgen en el cuadrante anterolateral (ALQ; zona púrpura) y la región de la columna dorsal (DC; zona verde) en la médula espinal y se proyectan a centros cerebrales superiores (p. Ej., Médula, tálamo).

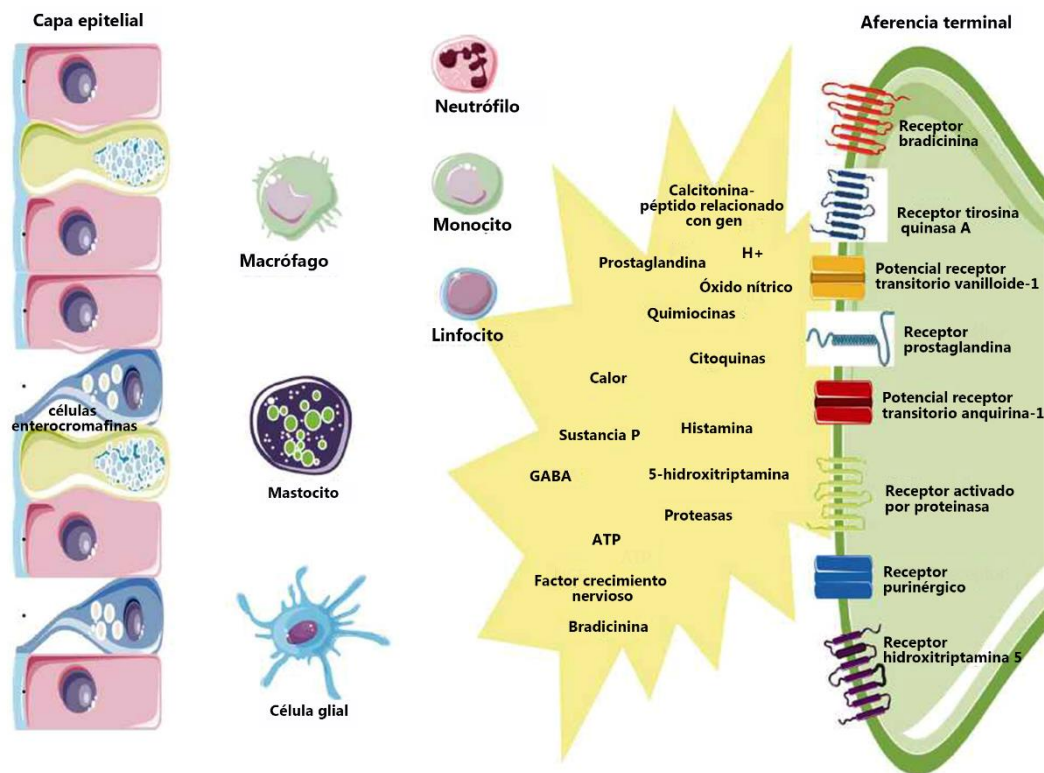


Figura. Subconjunto de células y mediadores inflamatorios responsables de la activación de aferentes sensoriales intestinales después de una respuesta inflamatoria inicial según Vermeulen et al. (2014). 5-HT: 5-hidroxitriptamina; BK: bradicinina; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; ECC: células enterocromafinas; GABA: ácido gamma-aminobutírico; NGF: factor de crecimiento nervioso; NO: óxido nítrico; PAR: receptor activado por proteinasa; PG: prostaglandina; SP: Sustancia P; TrKA: receptor de tirosina quinasa A; TRPA1: potencial receptor transitorio anquirina-1; TRPV1: potencial receptor transitorio vanilloide-1; P2X3: Receptor purinérgico P2X3.

CONCLUSIÓN

El dolor abdominal crónico en la enfermedad inflamatoria del intestino y el síndrome del intestino irritable requiere noción de cómo el intestino inferior se vuelve altamente sensible a cualquier tipo de estímulo. Se utilizan marcadores no invasivos, incluidos PET y fMRI, combinados con farmacología para evaluar la hipersensibilidad en estas patologías. Como apoyo, se están realizando estudios funcionales anatómicos y fisiológicos en roedores (Sharma et al., 2009).

Juntos, estos enfoques descubrieron una cantidad significativa de sustratos y moléculas neuroanatómicas en la hipersensibilidad intestinal, pero el grado en que cada uno de estos mecanismos contribuye a la hipersensibilidad sigue siendo desconocido. Tanto en la enfermedad inflamatoria intestinal como en el síndrome del intestino irritable, la interacción compleja de la sensibilización se produce en diferentes sitios de acción entre el eje cerebro-intestino y puede clasificarse en términos generales: sensibilización de las aferencias viscerales, sensibilización de las aferencias ascendentes de la médula espinal, excitadores descendentes alterados e inhibidores; influencias en las neuronas nociceptivas de la médula espinal y mala interpretación de la sensación no nociva como nociva debido a sesgos cognitivos y emocionales (hipervigilancia) (Anand et al., 2007).

El síndrome del intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal tienen en común muchos de los mecanismos y moléculas de la sensibilización visceral periférica y del SNC. Actualmente, no existe un marcador neuronal inequívoco que discrimine la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable. Sin embargo, se plantea la hipótesis de un control inhibitorio descendente inactivo en el síndrome del intestino irritable, pero no en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Un estudio reciente ha sugerido diferencias en el comportamiento de afrontamiento entre la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable (Pellissier et al., 2010).

Estas diferencias entre la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable sin duda merecen una mayor valoración, sin embargo, deben interpretarse con cautela.

Hay proporcionalmente menos estudios sobre la sensibilidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que en pacientes con síndrome del intestino irritable, lo que dificulta las comparaciones directas. La escasez de estudios sobre la sensibilidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal puede atribuirse al riesgo de poner en peligro la remisión por las distensiones inducidas por baróstato realizadas para las mediciones de sensibilidad. No obstante, en ambos casos, los cambios neuroplásticos son bastante comunes y las diferencias observadas pueden no reflejar per se cambios específicos del trastorno, pero pueden atribuirse a alteraciones afectivas, emociones negativas en anticipación o

durante la estimulación visceral y expectativas y procesos de aprendizaje alterados relacionados con el dolor (Elsenbruch, 2011).

La expectativa de dolor puede explicar hasta el 50% de la variación de las valoraciones del dolor (Wilder-Smith, 2011).

De hecho, el dolor abdominal no se relaciona linealmente con la información sensorial periférica. Una proporción considerable (aproximadamente un tercio) de los pacientes con síndrome del intestino irritable tienen una percepción rectal normal, y una proporción tanto de los pacientes con colitis ulcerosa como con la enfermedad de Crohn tenían umbrales aumentados de percepción y malestar (Chang et al., 2000).

Debido a la complejidad multifactorial de la sensibilización en la enfermedad inflamatoria del intestino y el síndrome del intestino irritable, actualmente hay un éxito bastante limitado de los enfoques terapéuticos disponibles para el síndrome del intestino irritable y los síntomas similares al síndrome del intestino irritable funcional en la enfermedad inflamatoria del intestino. Los avances tecnológicos que permiten mapear la sensibilización pueden ser interesantes para evaluar a los pacientes.

En pacientes con mecanismos de sensibilización periférica, la combinación de propiedades antiinflamatorias y analgésicas dentro de un fármaco parece una ruta prometedora para la investigación traslacional. En pacientes con trastornos del SNC, pueden resultar beneficiosos enfoques como la terapia cognitiva o los agentes antidepresivos que reducen la ansiedad o la hipervigilancia.

En resumen, los mecanismos de hipersensibilidad en respuesta a la inflamación intestinal son complejos y es necesario desentrañar más. Determinar el nivel de sensibilización es crucial para la evaluación de la actividad de la enfermedad y para adaptar la terapia. Varios de estos mecanismos ya definidos se pueden acuñar como objetivos potenciales para el desarrollo de opciones terapéuticas para el dolor gastrointestinal inflamatorio.

ANATOMÍA DE LOS NERVIOS ESPLÁCNICOS TORÁCICOS PARA RESECCIÓN QUIRÚRGICA

Yang et al. (2008) recuerda que los nervios esplácnicos torácicos conducen la sensación de dolor desde los órganos abdominales alrededor del ganglio celíaco. La esplanicectomía es el procedimiento que se utiliza principalmente para el control del dolor visceral intratable. Se disecaron cuarenta y seis paredes torácicas posteriores humanas. Se investigó el patrón de formación, el curso y la incidencia de la comunicación de los nervios esplácnicos torácicos. Los nervios esplácnicos mayores estaban formados por ramas nerviosas de los ganglios simpáticos torácicos T4-T11 y el tipo más común estaba formado por T5-T9 (21,7%).

Las ramas superiores se originaron en T4-T9 mientras que las ramas inferiores emanaron de T7-T11. De dos a siete ganglios contribuyeron a los nervios esplácnicos mayores. En el 54,3% de los especímenes, al menos un ganglio de los nervios esplácnicos mayores -arreglo agangliónico tributario no se ramificó a los nervios esplácnicos mayores. Los nervios esplácnicos menores estaban formados por las ramas nerviosas de los ganglios simpáticos torácicos T8-T12 y el tipo más común estaba formado por T10 y T11 (32,6%). De uno a cinco ganglios estaban involucrados en los nervios esplácnicos menores.

Los nervios menos esplácnicos estaban compuestos por ramas de los ganglios simpáticos torácicos T10-L1 y el tipo más común estaba compuesto por ramas nerviosas de T11 y T12 o sólo de T12 (cada 30,4%). De uno a tres ganglios estaban involucrados en los nervios menos esplácnicos. En el 54,3% de los especímenes existió interconexión entre los nervios esplácnicos mayores y los nervios esplácnicos menores, lo que provocó el posible "bypass" alrededor de la transección de los nervios esplácnicos mayores. Los nervios esplácnicos que aparecen en los libros de texto ocurrieron en una minoría de nuestros especímenes. En este informe proporcionamos datos anatómicos ampliados para la esplanicectomía.

EL POTENCIAL TRANSITORIO DEL RECEPTOR A1 MEDIA EL DOLOR VISCERAL INDUCIDO POR LA DISTENSIÓN GÁSTRICA EN RATAS

Kondo et al. (2009) examinamos la expresión transitoria del potencial del receptor A1 en el ganglio de la raíz dorsal (ganglio de la raíz dorsal), ganglio nodoso (NG) y estómago de ratas mediante el uso de inmunohistoquímica.

Las respuestas electromiográficas a la distensión gástrica (GD) se registraron en el músculo trapecio en ratas con caída del potencial receptor transitorio A1 y en ratas de control.

El potencial transitorio del receptor A1 se expresó predominantemente con neuropéptidos sensoriales en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y del ganglio nodoso, y en las fibras nerviosas del estómago de la rata. La distensión gástrica indujo la activación de la proteína quinasa 1/2 regulada por señales extracelulares (ERK1 / 2) en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y del ganglio nodoso 2 min después de la estimulación, y la mayoría de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal marcadas con proteína quinasa 1/2 reguladas por señales extracelulares fosforiladas eran neuronas positivas para receptores A1 con potencial transitorio.

La inyección intratecal de receptor transitorio de potencial A1 anti-sensación atenuó la respuesta visceromotora y suprimió la activación de la proteína quinasa 1/2 regulada por señales extracelulares en el ganglio de la raíz dorsal, pero no en el ganglio nodoso, neuronas producidas por distensión gástrica.

Además, las inyecciones intratecales e intraperitoneales del inhibidor del potencial transitorio del receptor A1 HC-03003 suprimieron la respuesta a la distensión gástrica nociva.

Conclusiones: La activación del potencial receptor transitorio A1 en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal por distensión gástrica nociva puede estar involucrada en el dolor visceral agudo. Los hallazgos de Kondo et al. (2009) apuntan al bloqueo potencial del potencial receptor transitorio A1 en aferentes primarios como una nueva diana terapéutica para la reducción de la hipersensibilidad visceral.

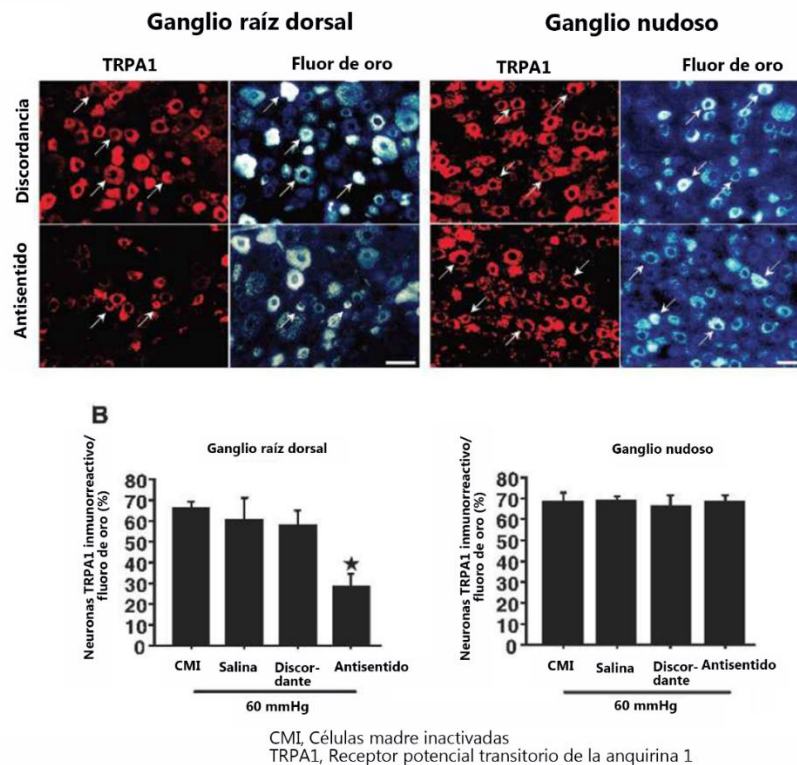


Figura. Confirmación de un bloqueo selectivo de la expresión del potencial transitorio del receptor A1 (TRPA1) en el ganglio de la raíz dorsal, pero no en el ganglio nodoso (NG) según Kondo et al. (2009)

(A) Inmunohistoquímica que muestra la expresión del potencial receptor transitorio A1 en el ganglio de la raíz dorsal T9 / 10 y el ganglio nodoso

(B) Cuantificación del porcentaje de neuronas inmunorreactivas del potencial receptor transitorio A1 en células marcadas retrógradamente en el ganglio de la raíz dorsal T9 / 10 y el ganglio nodoso.

Los datos representan la media con la DE; n = 4 para cada grupo. * p, 0,05 en comparación con el grupo de oligodesoxinucleótidos de desajuste. Barras de escala, 50 mm.

AS, antisentido; ganglio de la raíz dorsal, ganglio de la raíz dorsal; FG, oro flúor; IR, inmunorreactivo; MM, desajuste; NG, ganglio nodoso; ODN, oligodesoxinucleótido; TRP, potencial receptor transitorio.

UN NUEVO MODELO DE DOLOR VISCERAL E HIPERALGESIA REFERIDA EN EL RATÓN

Según Laird et al (2001), la generación de ratones transgénicos que carecen o sobre expresan genes relevantes para el dolor es cada vez más común. Sin embargo, solo un modelo de dolor visceral, la prueba de

contorsiones se usa ampliamente en ratones. Aquí describimos un modelo novedoso, la estimulación química del colon, que hemos desarrollado en ratones. Se inyectaron i.v. ratones de ambos sexos con 30 mg / kg de azul de Evan para la posterior determinación de la extravasación de plasma. Para las pruebas de comportamiento, se colocaron en una rejilla elevada y se administraron 50 µl de solución salina, aceite de mostaza (0,25-2,5%) o capsaicina (0,03-0,3%) insertando una cánula fina en el colon por el ano. Los comportamientos relacionados con el dolor visceral (lamido del abdomen, estiramiento, contracciones del abdomen, etc.) se contaron durante 20 min. Antes de la administración intracolónica, y 20 min después, se evaluó la frecuencia de respuestas de abstinencia a la aplicación de sondas de von Frey en el abdomen. El colon se extrajo postmortem y se midió el contenido de azul de Evan.

La administración de aceite de mostaza y capsaicina provocó comportamientos de dolor visceral dependientes de la dosis, hiperalgesia referida (aumento significativo en las respuestas a los pelos de von Frey) y extravasación de plasma del colon. Las respuestas de comportamiento máximas fueron provocadas por capsaicina al 0,1% y por aceite de mostaza al 1%, respectivamente. Las respuestas conductuales nociceptivas se invirtieron de forma dependiente de la dosis con morfina ($DE_{50} = 1,9 \pm 1$ mg / kg s.c.).

Concluimos que este modelo representa una herramienta útil tanto para el fenotipado de ratones mutantes como para la farmacología clásica, ya que la información sobre dolor visceral, hiperalgesia referida e inflamación del colon se puede obtener del mismo animal. Hiperalgesia visceral referida La hiperalgesia del área somática a la que se refiere el dolor visceral es una observación clínica común y se ha cuantificado mediante estimulación eléctrica y natural en pacientes con una variedad de diferentes estados de dolor visceral (Giamberardino, 1999; 2000; Cervero, 2000). Este fenómeno también se ha medido en modelos animales de dolor visceral. Giamberardino et al. (1995), han documentado un umbral reducido para la estimulación eléctrica de los músculos del tobillo en ratas con calculosis ureteral experimental. La hiperalgesia referida es proporcional a la intensidad del comportamiento espontáneo relacionado con el dolor visceral expresado por los animales, como observamos en el presente estudio. Las ratas con cistitis muestran una mayor capacidad de respuesta a la estimulación térmica y mecánica de la cola y las patas

traseras (McMahon y Abel, 1987; Jaggar et al., 1999), y las ratas con inflamación uterina son sensibles a la palpación de los músculos laterales del tobillo (Wesselmann et al., 1998).

Kondo et al. (2009) encontraron evidencia de hiperalgesia referida en el abdomen, la cola y en menor medida en las patas traseras. Estas áreas son las ubicaciones somatotópicas apropiadas para la derivación del dolor desde el colon (Bonica, 1990). La hiperalgesia referida representó un desplazamiento de la curva de estímulo-respuesta hacia la izquierda, con un aumento en la respuesta a las intensidades de los estímulos que provocaron una abstinencia en las condiciones iniciales (es decir, hiperalgesia) y una nueva capacidad de respuesta a los estímulos que no provocaron ninguna reacción antes de la instilación de irritantes (es decir, alodinia).

El aumento de las respuestas a la estimulación del abdomen podría representar potencialmente una hiperalgesia visceral directa debido a la estimulación del colon inflamado por el movimiento del contenido abdominal en lugar de una verdadera hiperalgesia referida.

Sin embargo, creemos que este no es el caso por dos razones. En primer lugar, observamos una hiperalgesia mecánica paralela en la cola y las patas traseras donde la estimulación externa no afectaría al colon. En segundo lugar, la aplicación de estímulos mecánicos a la superficie ventral del abdomen sólo estimulará directamente el colon terminal si hay un movimiento considerable de la pared abdominal, ya que se encuentra dorsal a los intestinos, vejiga, etc. Los mayores incrementos en la capacidad de respuesta se observaron con la aplicación de pelos de fuerzas inferiores (1, 4 y 8 mN). La aplicación de estos pelos es apenas detectable en la piel humana y no provoca ningún movimiento de la pared abdominal de un ratón.

Por tanto, según Kondo et al. (2009), el aumento de la capacidad de respuesta debe deberse a cambios en la respuesta a la estimulación cutánea, más que a la estimulación directa del colon.

LA DISMENORREA SE ASOCIA CON CAMBIOS CENTRALES EN MUJERES POR LO DEMÁS SANAS

Según Vincent et al. (2011), los pacientes con dolor crónico muestran un procesamiento central alterado de los estímulos nocivos experimentales, disfunción del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal y reducción de la calidad de vida.

La dismenorrea no se considera una condición de dolor crónico, pero se asocia con respuestas conductuales mejoradas a estímulos nocivos experimentales.

Vincent et al (2011) utilizando medidas de comportamiento, resonancia magnética funcional y niveles séricos de hormonas esteroides para investigar la respuesta a estímulos térmicos experimentales en mujeres por lo demás sanas, con y sin dismenorrea.

Las mujeres con dismenorrea informaron un aumento del dolor debido a la estimulación nociva del brazo y el abdomen a lo largo del ciclo menstrual; no se observó ningún efecto del ciclo menstrual en ninguno de los grupos.

Durante la menstruación, se observó la desactivación de regiones del cerebro en respuesta a la estimulación nociva en mujeres de control, pero no en mujeres con dismenorrea. Sin dolor de fondo (es decir, en las fases no menstruales), la actividad en la corteza entorrinal pareció mediar el aumento de respuestas en mujeres con dismenorrea.

El cortisol medio fue significativamente menor en las mujeres con dismenorrea y se correlacionó negativamente con la duración del síntoma. Además, las mujeres con dismenorrea informaron una calidad de vida física pero no mental significativamente más baja.

Así, muchas características de las condiciones de dolor crónico también se observan en mujeres con dismenorrea: específicamente una reducción de la calidad de vida, supresión del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal y alteraciones en el procesamiento central de estímulos nocivos experimentales.

Estas alteraciones persisten cuando no hay dolor de fondo y ocurren en respuesta a estímulos en un sitio distante al del dolor clínico. Estos

hallazgos indican la importancia potencial del tratamiento temprano y adecuado de la dismenorrea.

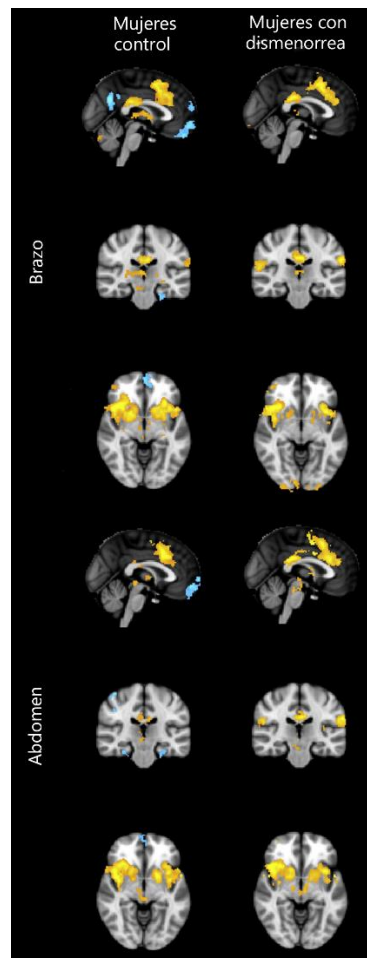


Figura. Resultados de un análisis de efectos mixtos de la respuesta media del grupo a la estimulación térmica nociva del brazo izquierdo y la línea media del abdomen inferior según Vincent et al (2011), para los 2 grupos (mujeres de control y mujeres con dismenorrea) durante la menstruación (día 1 a 2). Los datos mostrados son los resultados de análisis de efectos mixtos con desponderación de valores atípicos y se corrigen para comparaciones múltiples, $z > 3$, $p < .05$. Las imágenes mostradas son $x = 45$, $y = 51$, $z = 33$ y son representativas. Todas las áreas de activación por encima del umbral son enumeradas en la Tabla 4A y B. Las imágenes se presentan radiológicamente, con amarillo que representa la activación y la desactivación azul.

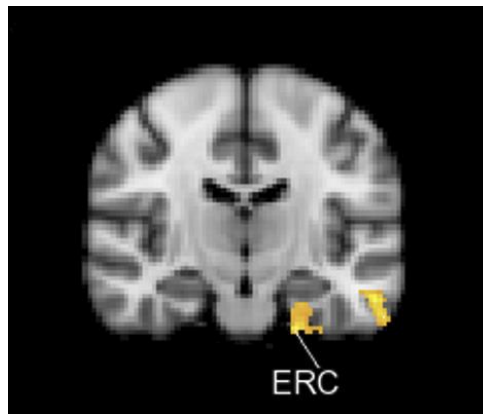


Figura. Resultados del análisis de efectos mixtos que compara la activación cerebral en respuesta a estimulación nociva del abdomen en mujeres de control y mujeres con

Dismenorrea según Vincent et al (2011). Los datos del día 10 al 12 y del día 20 a 22 sesiones de exploración fueron conjunto. Los datos mostrados son los resultados de análisis de efectos mixtos con valores atípicos de ponderación y se corrigen para comparaciones múltiples, $z > 2,3$, $p < 0,05$. Sin las áreas cerebro fueron más activas en el control de contraste-dismenorrea (no mostrado). Las corteza entorrinal izquierda y circunvolución temporal inferior / media fueron significativamente más activo en el contraste Dismenorrea-Control. Estas áreas de activación se muestran en la Tabla 5.

Conclusión

La combinación de evidencia conductual, por imágenes, calidad de vida y endocrina presentada aquí sugiere que la dismenorrea se asocia con cambios centrales que persisten más allá del momento de la menstruación. Sin un estudio longitudinal no es posible saber si estas alteraciones son causa o efecto de episodios repetidos de dolor.

Sin embargo, según Vincent et al (2011) estos datos apoyan la idea de que los cambios centrales ocurren de forma secundaria al dolor. Estos cambios posiblemente podrían predisponer a este grupo de mujeres a desarrollar una condición de dolor crónico después de una agresión relativamente menor (p. Ej., Irritabilidad síndrome del intestino irritable (síndrome del intestino irritable) después de un episodio de gastroenteritis) y, de manera plausible, contribuyen en parte a las diferencias de género observadas en la prevalencia de las condiciones de dolor crónico.

A la luz de los perfiles psicológicos normales de estas mujeres y las connotaciones negativas asociadas con la etiqueta de síndrome de dolor crónico, es difícil saber si estos datos deben considerarse evidencia de apoyo para una reclasificación de la dismenorrea como una condición de dolor crónico, o inclusión dentro de la definición de dolor pélvico crónico. Sin embargo, como mínimo, según Vincent et al (2011) la dismenorrea debe considerarse una afección digna de tratamiento independientemente de la edad de la mujer.

NERVIOS VÁGALES AFERENTES CON PROPIEDADES DE NOCICEPTORES.

Según Kollarik et al (2009), los nervios aferentes vágales son esenciales para la regulación neural óptima de los órganos viscerales, pero a menudo no se consideran importantes para su defensa. Sin embargo, existen subconjuntos bien definidos de nervios aferentes vágales que tienen propiedades de activación indicativas de especialización para detectar estímulos potencialmente dañinos (nociceptores). Esto se ejemplifica claramente por las fibras C broncopulmonares vágales que están inactivas en los pulmones sanos, pero que se activan fácilmente mediante sustancias químicas nocivas y moléculas inflamatorias. También se han identificado en el esófago nervios aferentes vágales con propiedades de activación similares y probablemente existan en otros tejidos viscerales. Además, estos supuestos nociceptores vágales a menudo inician reflejos defensivos, pueden sensibilizarse y tienen la capacidad de inducir sensibilización central. Este conjunto de propiedades es una característica de los nociceptores en los tejidos somáticos.

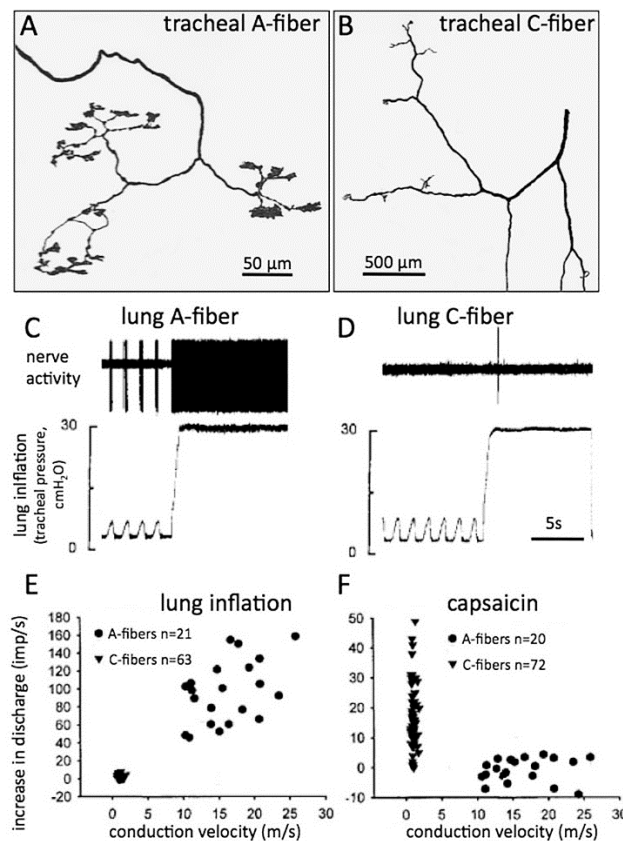


Figura. Propiedades distintivas de los mecano-sensores vágales y nociceptores putativos en el sistema respiratorio según Kollarik et al (2009). Terminales nerviosas de la fibra A vagal mecano-sensible de umbral bajo (A) y la fibra C vagal nociceptiva putativa (B) en la tráquea de cobaya. Los terminales nerviosos se visualizaron mediante la expresión de eGFP después de la transfección de neuronas sensoriales vágales por eGFP que codifica el vector del virus AAV2 / 8 inyectado en los ganglios vágales. Se muestran dibujos asistidos por computadora para mayor claridad. Los terminales de la fibra A formaron estructuras definidas regulares dispuestas paralelas a las fibras musculares traqueales como se describió anteriormente (Mazzone et al., 2006; Mazzone et al., 2008). La estructura de las terminales de las fibras A en el pulmón es similar (Brouns et al., 2006; Yu et al., 2003). Se encontró que una sola fibra A suministra 1 a 5 estructuras que se muestran en (A). Una fibra C típica que se ramifica extensa e irregularmente en grandes áreas (Watanabe et al., 2005). Note la diferencia de diez veces en la escala entre (A) y (B). Respuesta de la fibra A (C) y la fibra C broncopulmonar vagal nociceptiva putativa (D) en el pulmón al inflado pulmonar durante la respiración eupneica y el inflado supra-fisiológico del pulmón en ratas (datos de grupo en (E)). Durante la respiración eupneica, la mayoría de las fibras A en el pulmón son

cíclicamente activas, mientras que la mayoría de las fibras C broncopulmonares están inactivas. Las fibras C en este estudio se definieron por la velocidad de conducción <2 m / s) (REF). Las fibras C broncopulmonares, pero no las fibras A, son estimuladas por la capsaicina (F).

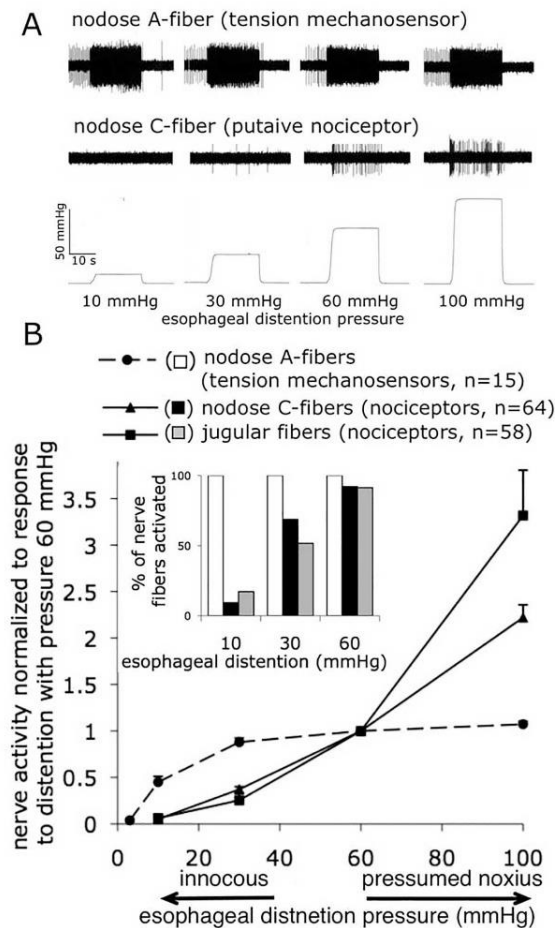


Figura. Distintas propiedades de activación mecánica de los mecano-sensores de tensión y las fibras nerviosas nociceptivas putativas en el esófago de cobaya según Kollarik et al (2009). Rastros representativos de la respuesta de un mecano-sensor de tensión y un nociceptor de nódulos putativo a la distensión esofágica (A) y las curvas de presión-actividad de distensión (los datos están normalizados hasta 60 mmHg) (B). Tenga en cuenta que los mecano-sensores de tensión se saturan a una presión de distensión supuestamente inocua ≈ 30 mmHg, mientras que los nociceptores putativos nodosos y yugulares codifican la distensión esofágica en el rango supuestamente nocivo (hasta 100 mmHg). Recuadro: porcentaje de las fibras nerviosas que se activaron abiertamente con la presión de distensión indicada. Tenga en cuenta que 40 a 50% de las presuntas fibras nociceptivas tienen un umbral ≥ 30 mmHg, mientras que todos los mecano-sensores de tensión tienen un umbral ≤ 10 mmHg. Se

realizaron grabaciones extracelulares de las fibras nerviosas aferentes vágales que proyectan terminales nerviosas mecanosensibles hacia el esófago en el esófago aislado de cobaya inervado por el vago. Las fibras nerviosas aferentes vágales que inervan el esófago de cobaya se originan en los ganglios aferentes vágales yugulares. Los mecano-sensores de tensión se originan exclusivamente en los ganglios nudosos y sus axones conducen potenciales de acción en el rango de fibras A δ (2–10 m / s). Además de los mecano-sensores de tensión de las fibras A δ , los ganglios nudosos también proyectan fibras C nociceptivas putativas (<1 m / s) hacia el esófago. El ganglio yugular proyecta solo fibras nociceptivas hacia el esófago (la mayoría de las fibras yugulares también son fibras C). Consulte el texto para obtener más detalles. Datos combinados de (Yu et al., 2008; Yu et al., 2005) y estudios no publicados.

SENSIBILIZACIÓN E INTEROCEPCIÓN COMO CONCEPTOS NEUROLÓGICOS CLAVE EN LA OSTEOPATÍA Y OTRAS TERAPIAS MANUALES

D'Alessandro et al (2016) nos recuerdan que históricamente, los enfoques utilizados en la medicina manual para explicar los síntomas informados por el paciente se han centrado en el llamado paradigma exteroceptivo. Podría decirse que esta mentalidad carece de un "sistema de lectura" apropiado capaz de interpretar los trastornos musculoesqueléticos desde una perspectiva diferente, donde las propiedades del sistema nervioso se incluyen en un contexto más holístico y funcional. Curiosamente, si se tienen en cuenta los mecanismos subyacentes de un escenario / efecto de tratamiento dado, la mayoría de los resultados de la investigación se centran en una explicación propioceptiva / exteroceptiva, dejando de lado el papel adicional o incluso central de la interocepción. Actualmente, a la fecha, la aplicación de los conocimientos teóricos adquiridos sobre los conceptos neurocientíficos relativamente recientes y la evidencia relativa a la interocepción, la sensibilización, el tacto, las funciones autónomas, la inflamación y el dolor en un escenario de medicina manual clínico / de investigación carece, aunque teóricamente, el impacto sobre los posibles mecanismos etiológicos y los efectos del tratamiento parece ser importante. Aquí, proponemos los fundamentos conceptuales para una nueva forma de interpretar y leer el escenario de resultados clínicos

reportados por los pacientes basada en la interocepción y la sensibilización. Sostenemos que esto proporcionará una base para sentar las bases para futuras investigaciones que se centren en la hipótesis de que las terapias manuales, específicamente la osteopatía, pueden interceder con los estados de sensibilización, en todos los niveles, utilizando vías interoceptivas.

SENSIBILIZACIÓN NEUROLÓGICA

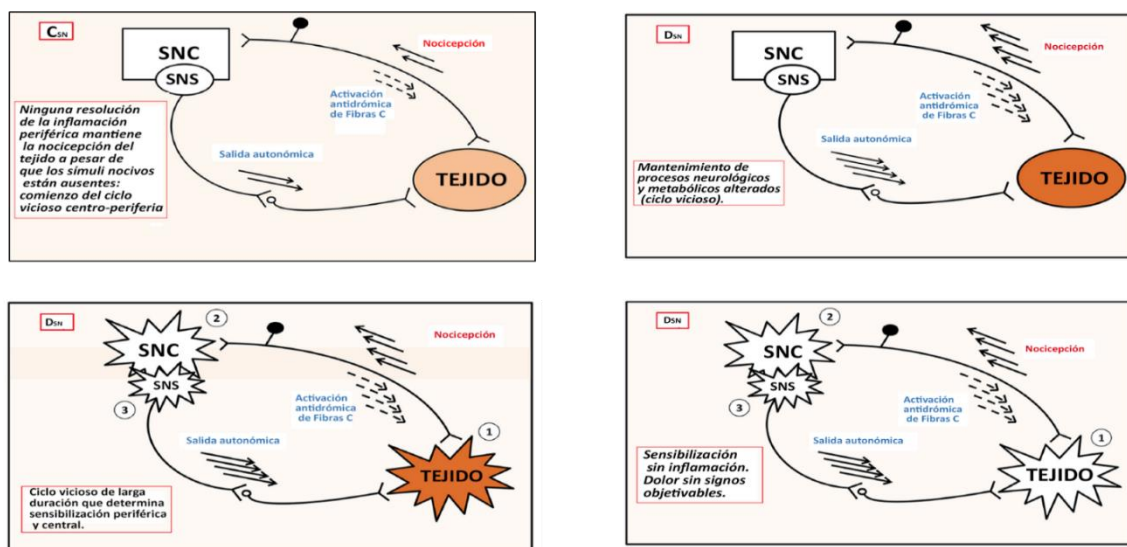


Figura. Actividad neuronal en procesos fisiológicos y de sensibilización según D'Alessandro et al (2016). La figura muestra esquemáticamente los procesos antitéticos y los resultados relativos que ocurren en el proceso de sensibilización fisiológica (Php) y neurológica (NSp) después de que un estímulo (estímulos nocivos, inflamación, herida, trauma) activa la aferencia nociceptiva (recuadro A). Fisiológicamente, la activación antidrómica de las fibras C, la llamada inflamación neurogénica y las eferencias autónomas específicas (recuadro B) mantienen el proceso de curación periférica restaurando tanto la homeostasis como la comunicación interoceptivo-centrífuga fisiológica continua entre la periferia y el SNC (recuadro CPhp). En la columna de la derecha (recuadros rosados), la falta de resolución de la inflamación periférica sostiene la aferencia nociceptiva con una amplificación consecutiva de los fenómenos centrífugos (recuadros CNSp - DNSp) que pueden volverse desadaptativos o neurotóxicos, ver Xanthos y Sandkuhler para más detalles (Xanthos y Sandkühler, 2014). El mantenimiento de este círculo vicioso metabólico-

neuroológico TEJIDO-SNC (recuadro ENSp) podría llevar a PS (1) y CS (2) así como a un estado inflamatorio de auto-mantenimiento interminable (3) (recuadro FNSp). Varias terapias (recuadro FNSp), incluida la OMT, podrían administrarse teóricamente para resolver la sensibilización neurológica en diferentes condiciones clínicas en las que están presentes PS y / o CS. SNC, sistema nervioso central; ANS, sistema nervioso autónomo; PS, sensibilización periférica; Sensibilización central CS; SP, sustancia P; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; ATP, trifosfato de adenosina; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; NPY, neuropéptido Y; MOS, somatostatina; CB, cannabinoide; DAMP, patrones moleculares asociados al peligro; OMT, tratamiento de manipulación osteopática; AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; CAM, medicina alternativa complementaria.

REACCIONES AUTÓNOMAS SISTÉMICAS Y ESPECÍFICAS EN EL DOLOR: COMPONENTES EFERENTES, AFERENTES Y ENDOCRINOS

El sistema nervioso simpático está organizado jerárquicamente. Según Jänig (1985), en la base de esta organización se encuentran los canales simpáticos pre-post/ganglionares que irrigan los órganos diana autónomos, en la parte superior el hipotálamo y las estructuras corticales. Cada nivel de esta jerarquía contiene programas neuronales que gobiernan la actividad simpática de una manera pautada. De acuerdo con esta jerarquía, las reacciones a eventos nocivos que dañan los tejidos, que son organizadas por el hipotálamo y las estructuras cerebrales supra-hipotalámicas, son de carácter más general que las organizadas por la médula espinal, siendo estas de carácter más específico. La médula espinal es probablemente mucho más importante de lo que se creía hasta ahora para la integración y para determinar los patrones de descarga característicos de las neuronas simpáticas pre y posganglionares.

La reacción de defensa se describe como una reacción general a estímulos nocivos. Sus componentes simpáticos consisten en los patrones de descarga en las neuronas simpáticas que irrigan la piel, el músculo esquelético, las vísceras y la médula suprarrenal. Está organizado en el hipotálamo y el tronco encefálico superior. La médula espinal integra reacciones somato-simpáticas, víscero-simpáticas y víscero-viscerales más específicas a los estímulos nocivos que son de carácter protector.

Las aferencias viscerales toraco-lumbares en los nervios "simpáticos" inervan órganos viscerales en las cavidades pélvica abdominal y torácica. Algunas inervan estructuras somáticas profundas del compartimento ventral de la columna vertebral. No existe evidencia experimental concluyente que demuestre que inervan la piel y los tejidos profundos de las extremidades.

Los eventos nocivos en el dominio visceral están codificados por estos aferentes viscerales. Sin embargo, no existe evidencia experimental convincente que demuestre que esto ocurre por aferentes nociceptivos viscerales "específicos". Bien puede ser que los eventos viscerales nocivos estén codificados por la intensidad de las descargas en estas neuronas. No existe evidencia experimental concluyente que demuestre que los nociceptores periféricos estén controlados por la actividad de las neuronas simpáticas posganglionares.

En determinadas situaciones fisiopatológicas, sin embargo, puede suceder que la actividad de las neuronas simpáticas posganglionares, que inervan una extremidad, provoque la excitación de los axones aferentes, estableciendo así un círculo vicioso entre las neuronas aferentes primarias, la médula espinal y la salida simpática. Esta situación puede ocurrir después de lesiones parciales de los nervios periféricos en un síndrome que se denomina "distrofia simpática refleja".

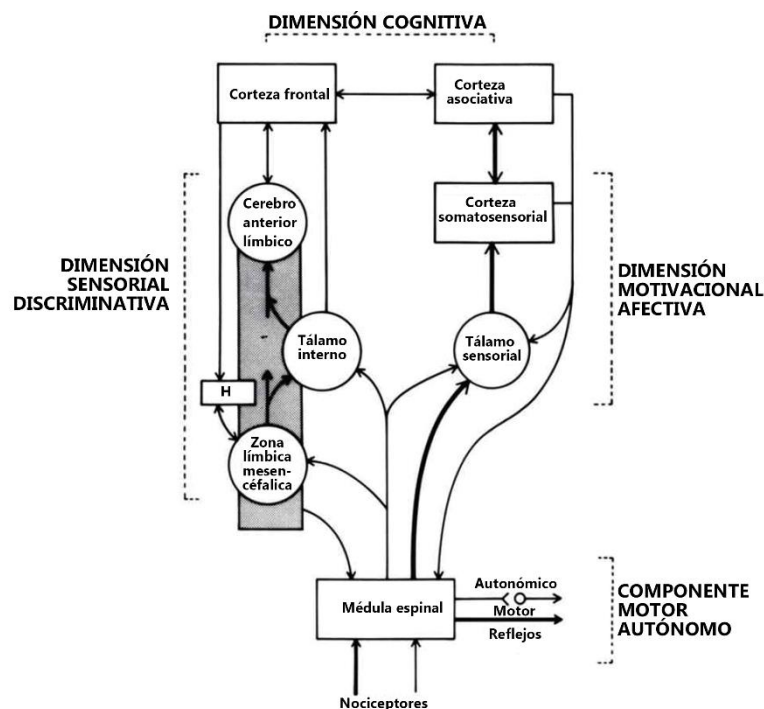


Figura. Diagrama esquemático de las estructuras cerebrales según Jänig (1985), cuyas actividades probablemente estén asociadas con el dolor. Se indican las partes del cerebro probablemente involucradas en las diferentes dimensiones del dolor. Las líneas gruesas entre las estructuras centrales indican el flujo de actividad involucrado en la dimensión discriminativa sensorial. Las líneas gruesas en la periferia indican axones mielinizados, líneas finas amielínicas o finamente mielinizadas. Área punteada: formación reticular. H, hipotálamo. Modificado de Melzack y Casey (1968)

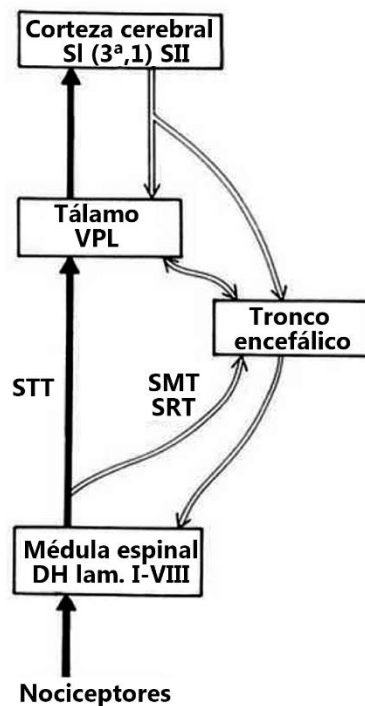


Figura. Esquema simplificado del sistema nociceptivo según Jänig (1985). DH. cuerno dorsal; lam, láminas de materia gris; Tracto espinotalámico STT; Tracto mesencefálico espino SMT; Tracto espinorreticular SRT; VPL núcleo ventral posterolateral; Cortezas somatosensoriales Sf, SII (áreas 3ª y 1) (ver Willis, 1985)

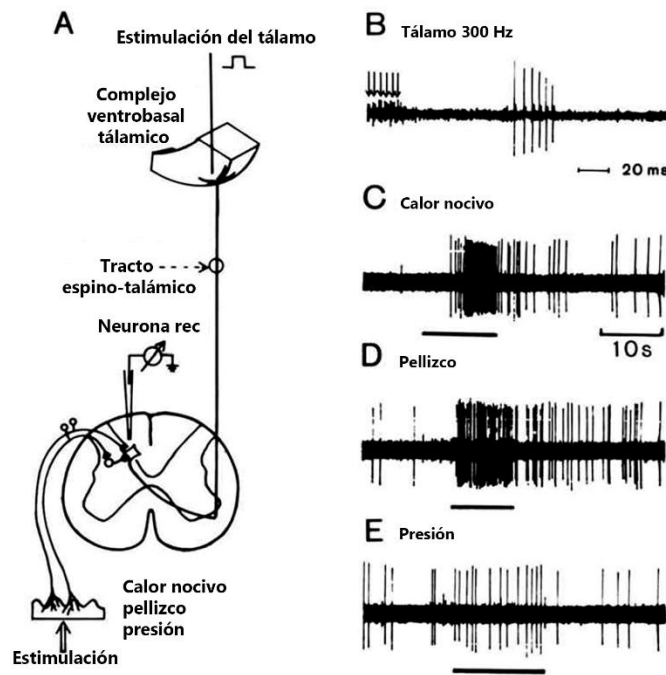


Figura. Respuestas de una neurona nociceptiva específica en la lámina I de la médula espinal en un gato anestesiado según Jänig (1985). La actividad de la neurona se registró extracelularmente con un microelectrodo (ver A). La neurona se proyecta con su axón a través del tracto espinotalámico hasta el tálamo. La estimulación eléctrica repetitiva del complejo ventrobasal del tálamo con un tren de 6 pulsos (1 ms de duración), a 300 Hz activó la neurona antidrómicamente a través de sus axones a unos 300 Hz (8). La neurona fue activada desde la periferia por calor radiante nocivo (45 ° C) aplicado a su campo receptivo cutáneo (C) y pellizcando la piel (D). Después de estimulación nociva repetida, la neurona desarrolló alguna actividad continua (D) y se convirtió en débilmente excitado por una presión inocua aplicada al campo receptivo.

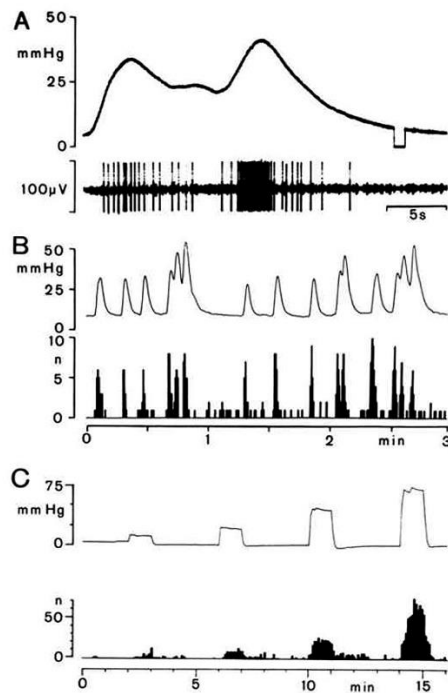


Figura. Respuestas de las aferencias viscerales lumbares únicas en el nervio hipogástrico a las contracciones isovolumétricas de la vejiga urinaria en el gato según Jänig (1985).

A) Unidad única.

B) Actividad multi-unitaria de tres unidades aferentes.

C) Distensión pasiva de la vejiga urinaria a presiones intraluminales variables (registro superior). El cordón sacro fue anestesiado para abolir las contracciones reflejas de la vejiga urinaria. Histograma inferior, actividad en una sola unidad aferente. La presión intravesical (trazos superiores) se midió a través de un catéter en la uretra. n, impulsos por 0,5 s (B) y 5 s (C).

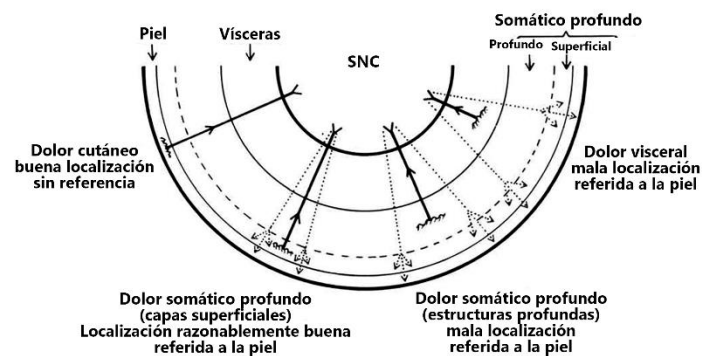


Figura. Localización y referencia (líneas punteadas) del dolor provocado por la piel, estructuras somáticas profundas y vísceras según Jänig (1985).

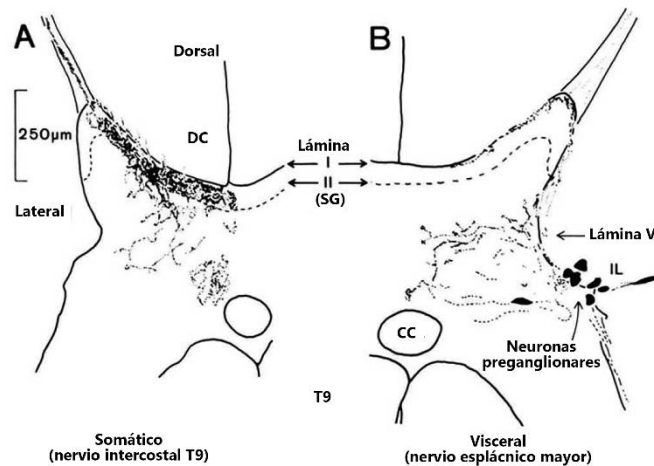


Figura. Reconstrucciones según Jänig (1985), de tres (A) y siete (B) secciones transversales de la proyección de fibras aferentes somáticas (A) y viscerales (B) a la asta dorsal del segmento T 9 de la médula espinal. Las líneas punteadas indican el borde ventral de la sustancia gelatinosa (SG, lámina II). La lámina I bordea la sustancia gelatinosa dorsalmente. Se aplicó una solución de peroxidasa de rábano picante a la rama ventral (nervio intercostal) del nervio espinal T 9 (A) y al nervio esplácnico mayor (B). DC dorsal columnas; Canal central CC; IL núcleo intermediolateral. Modificado de Cervero y Connell (1984).

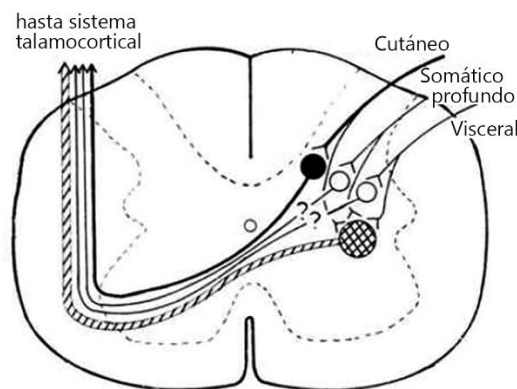


Figura. Posibles tipos de neuronas del tracto espinotalámico con entrada aferente nociceptiva de la piel, estructuras somáticas profundas y vísceras según Jänig (1985).

Para la piel, algunas de las neuronas del tracto espinotalámico son específicas de los nociceptivos. Hasta ahora no se han encontrado neuronas de la asta dorsal que solo obtienen impulsos aferentes de estructuras somáticas profundas o de las vísceras. La mayoría de las neuronas convergentes, que probablemente reciben información aferente de la piel, las estructuras somáticas profundas y las vísceras, son neuronas

de rango dinámico amplio (multisensoriales); Estos obtienen información aferente nociceptiva y no nociceptiva de la piel.

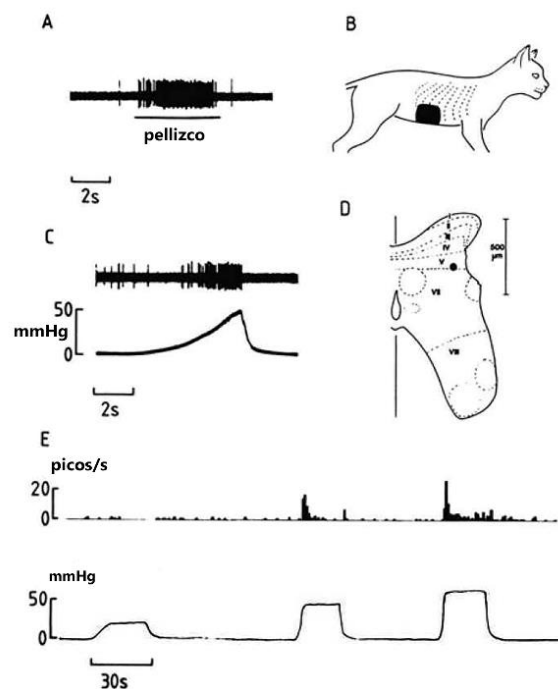


Figura. Respuestas de una neurona de la asta dorsal en la lámina V de la médula espinal torácica caudal a la estimulación de las aferencias somáticas y viscerales en el gato según Jänig (1985).

A) Respuesta al pellizco del campo receptivo cutáneo; la respuesta fue mayor si se estimulaban las estructuras subcutáneas además de la piel. La estimulación inocua de la piel fue ineficaz.

B) Campo receptivo somático.

C) Respuesta de la neurona (trazo superior) a un aumento constante de la presión en la vesícula biliar.

D) Ubicación de la neurona en la médula espinal.

E) Respuestas de la neurona (trazo superior) a varios niveles de presión en la vesícula biliar (trazo inferior).

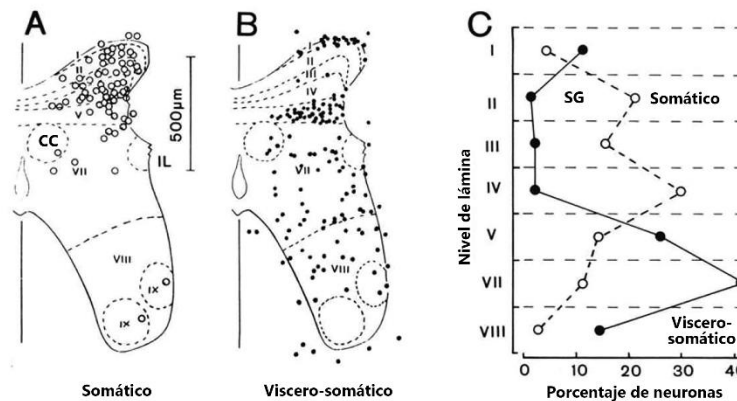


Figura. Ubicación de las neuronas en la médula espinal torácica caudal que solo obtienen impulsos aferentes de la piel (somáticos) o impulsos aferentes convergentes de la piel y vísceras (viscero-somáticos) según Jänig (1985). La materia gris de la médula espinal se divide en láminas según criterios cito-arquitectónicos (Rexed, 1952, 1954). La lámina VI no existe en la médula espinal torácica, la lámina X se organiza alrededor del canal central; las motoneuronas están situadas en la lámina IX; lámina I es la lámina marginal; lámina II es la sustancia gelatinosa de Rolando. IL núcleo intermediolateral; La columna de CC Clark. Tenga en cuenta que prácticamente no hay neuronas viscero-somáticas situadas en las láminas II a IV. Modificado de Cervero (1983 a) y Cervero y Tattersall (1986)

TRASTORNOS VISCERALES Y SOMÁTICOS: ABLANDAMIENTO DE TEJIDOS CON MICROCORRIENTE DE FRECUENCIA ESPECÍFICA

La microcorriente de frecuencia específica (FSM) es una técnica emergente para tratar muchas condiciones de salud. Se aplican pares de frecuencias de estimulación eléctrica a nivel de microamperios en lugares particulares de la piel de un paciente mediante combinaciones de guantes conductores de grafito, toallas humedecidas o parches de gel para electrodos. Un hallazgo constante es un tejido profundo y palpable que se ablanda y se calienta a los pocos segundos de aplicar las frecuencias adecuadas para tratar afecciones particulares. Fenómenos similares a menudo se observan con acupuntura exitosa, técnicas craneales-sacras y otras técnicas basadas en energía (McMakin et al., 2013). Este artículo explora los posibles mecanismos implicados en el ablandamiento de los tejidos. En la década de 1970, el neurocientífico e investigador osteopático Irvin Korr desarrolló una "hipótesis del bucle γ " para explicar la persistencia de un aumento del tono muscular sistémico asociado con diversas disfunciones somáticas. Este artículo resume cómo los fisiólogos,

neurocientíficos, osteópatas, quiroprácticos e investigadores fasciales han ampliado las ideas de Korr al explorar varios mecanismos por los cuales las lesiones o enfermedades aumentan la tensión muscular local o el tono muscular sistémico. Siguiendo la hipótesis de Korr, se sugiere que la mayoría de los pacientes en realidad presentan un tono muscular elevado o áreas tensas debido a traumas previos u otros trastornos, y que el ablandamiento de los tejidos indica que la FSM u otros métodos están afectando la causa de su fisiopatología. Los autores creen que este concepto y la investigación a la que ha conducido serán de interés para una amplia gama de terapeutas energéticos, corporales y de movimiento.

DOLOR VISCERAL: LOS PROS Y LOS CONTRAS, LOS ALTIBAJOS

La revisión de Sikandar & Dickenson (2012), describe las bases neuroanatómicas de la señalización del dolor visceral en el sistema nervioso central y periférico, comparándolo con los dolores somáticos y también los canales y receptores involucrados en estos eventos. Incluimos una descripción general de posibles nuevos objetivos en el contexto de los mecanismos del dolor visceral y la hipersensibilidad.

Esta revisión debe informar sobre el reconocimiento de lo que ocurre en los pacientes con dolor visceral, por qué las comorbilidades son comunes y cómo funcionan los tratamientos analgésicos.

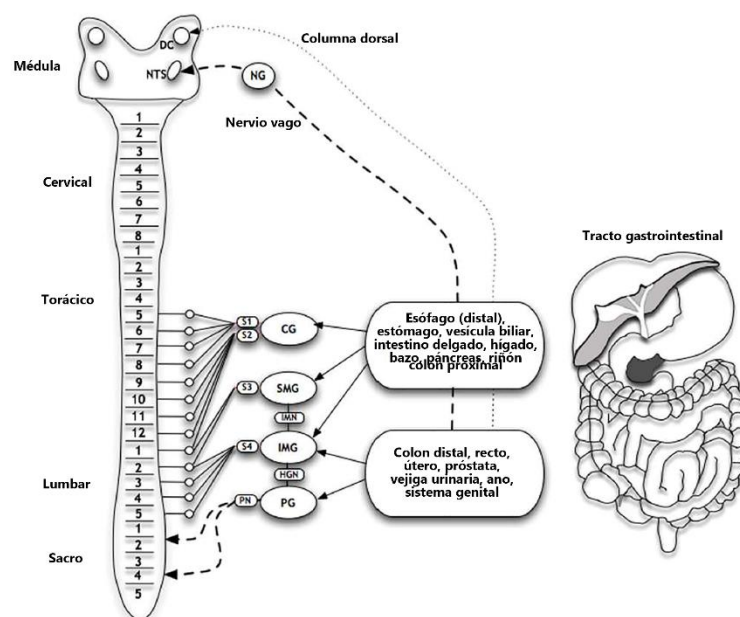


Figura. Inervación del tracto gastrointestinal de la rata según Sikandar & Dickenson (2012). Algunos aferentes viscerales que inervan órganos en las cavidades torácica y abdominal viajan a lo largo del nervio vago con cuerpos celulares en el ganglio nudoso (NG) y terminales centrales en el núcleo del tracto solitario (NTS), o a lo largo del Vía de la columna dorsal (línea de puntos) con cuerpos celulares en los núcleos de la columna dorsal (DC) en el tronco del encéfalo. Otros aferentes que inervan los mismos órganos tienen terminales en la médula espinal, antes de pasar a través de los ganglios pre y / o paravertebrales en ruta con los cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal (no ilustrado; (23)). Las vías rectas indican inervación simpática y las vías con guiones indican inervación parasimpática. (Ganglio prevertebral- CG: ganglio celíaco; SMG: ganglio mesentérico superior; IMG: ganglio mesentérico inferior; PG: ganglio pélvico. Nervios- S1, S2, S3, S4: nervios espláncnicos mayor, menor, menor y lumbar, respectivamente; NMI: nervio intermesentérico; HGN: nervio hipogástrico; NP: nervio pélvico.

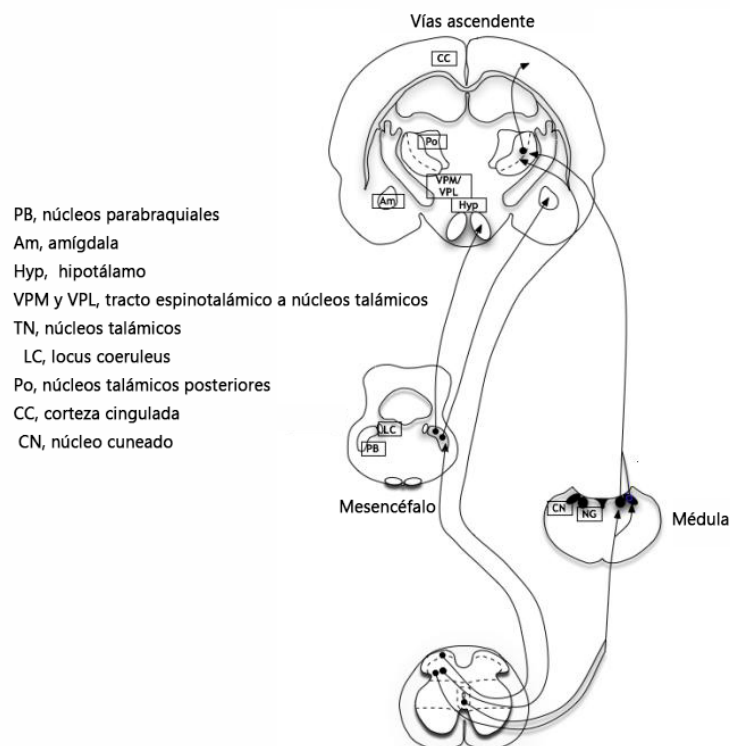


Figura. Vías ascendentes desde las neuronas de la médula espinal en la nocicepción visceral en roedores según Sikandar & Dickenson (2012). Las proyecciones ascendentes de las neuronas de la lámina I en la médula espinal viajan a lo largo de la vía espinoparabraquial hasta los núcleos parabraquiales (PB) con las consiguientes proyecciones hacia la amígdala

(Am) y el hipotálamo (Hyp), mientras que las proyecciones de las neuronas del asta dorsal profunda viajan a lo largo del tracto espinotalámico hacia los núcleos talámicos (VPM y VPL), con proyecciones adicionales hacia la ínsula, la corteza somatosensorial y la corteza prefrontal. Las neuronas de las láminas III-IV y X también pueden viajar a lo largo de la columna dorsal postsináptica con cuerpos de células medulares, con proyecciones adicionales hacia los núcleos talámicos (LC, locus coeruleus; Po, núcleos talámicos posteriores; CC, corteza cingulada; CN: núcleo cuneado; GN: núcleo grácil).

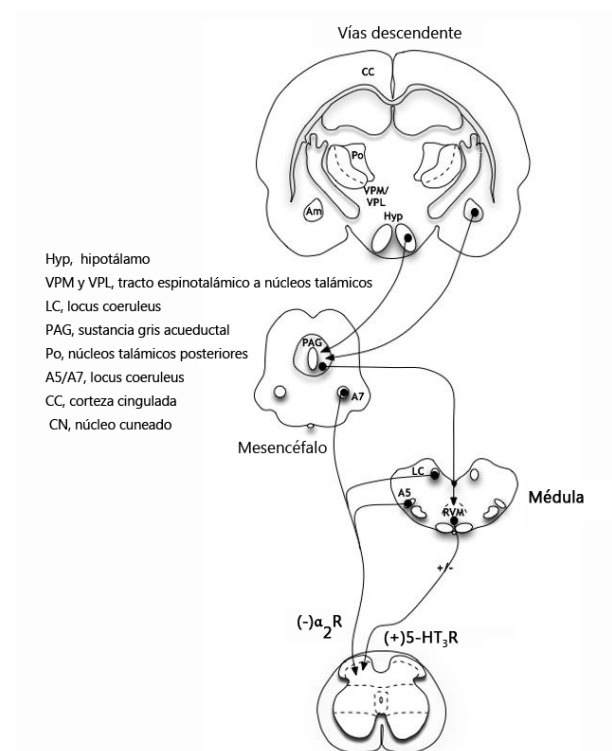


Figura. Vías descendentes en la nocicepción (en roedores) según Sikandar & Dickenson (2012). Las proyecciones descendentes de los centros superiores están integradas en el mesencéfalo y el tallo cerebral. Los controles inhibitorios del complejo locus coeruleus (A5, locus coeruleus, A7) están mediados por receptores adrenérgicos α_2 pre y postsinápticos en la asta dorsal. Los controles descendentes de la RVM pueden ser tanto inhibitorios como facilitadores, aunque una vía facilitadora está mediada por receptores presinápticos 5-HT₃ (Am: amígdala; Hyp: hipotálamo; VPM y VPL: núcleos talámicos; Po: núcleos talámicos posteriores; CC: corteza cingulada; LC: locus coeruleus; PAG: gris periacueductal; RVM: médula ventromedial rostral).

LAS MODALIDADES DE DOLOR VISCERAL Y SOMÁTICO REVELAN VÍAS NOCICEPTIVAS VISCERALES INDEPENDIENTES DE Na_v 1.7

Los canales de sodio activados por voltaje juegan un papel fundamental en la determinación de la excitabilidad neuronal. Específicamente, se requiere el subtipo NaV 1.7 del canal de sodio dependiente de voltaje para detectar el dolor somático agudo e inflamatorio en ratones y humanos, pero se desconoce su importancia en el dolor que se origina en las vísceras.

Hockley et al (2017), utilizando modelos comparativos de comportamiento que evocan las vías del dolor somático y visceral, identificamos el requisito de NaV 1.7 en la regulación del umbral de dolor somático (umbral de dolor por calor nocivo) pero no en la señalización del dolor visceral. Estos resultados nos permiten comprender mejor los mecanismos subyacentes a la transducción de estímulos nocivos de las vísceras, sugieren que la investigación de las vías del dolor debe realizarse de una manera específica de la modalidad y ayudan a dirigir los esfuerzos de descubrimiento de fármacos hacia nuevos analgésicos viscerales.

El canal de sodio controlado por voltaje NaV 1.7 es necesario para el dolor agudo e inflamatorio en ratones y humanos, pero se desconoce su importancia para el dolor visceral. Aquí examinamos el papel de NaV 1.7 en el procesamiento del dolor visceral y el desarrollo de hiperalgesia referida usando un ratón anestesiado para NaV 1.7 específico de nociceptor condicional (NaV 1.7Nav1.8) y un antagonista selectivo de molécula pequeña de NaV 1.7 PF-5198007. Los ratones NaV 1.7Nav1.8 mostraron comportamientos nociceptivos normales en respuesta a la aplicación intracolónica de capsaicina o aceite de mostaza, estímulos que se sabe que provocan una actividad nociceptor sostenida y una sensibilización después de un daño tisular, respectivamente. También se observaron respuestas normales después de la inducción de cistitis por ciclofosfamida tanto en NaV 1.7Nav1.8 como en los controles de la camada. La pérdida, o bloqueo, de NaV 1.7 no afectó las respuestas aferentes a estímulos mecánicos y químicos nocivos en preparaciones nerviosas-intestinales en ratones, o después del antagonismo de NaV 1.7 en el apéndice humano resecado estimulado por presiones de distensión nocivas. Sin embargo, el análisis de expresión de las subunidades α de los

canales de sodio dependientes de voltaje reveló transcripciones de ARNm de NaV 1.7 en casi todas las neuronas colónicas marcadas retrógradamente, lo que sugiere una redundancia en la función.

Por el contrario, utilizando modelos comparativos de comportamiento somático identificamos que la delección genética de NaV 1.7 (en neuronas que expresan NaV 1.8) regula el umbral de dolor por calor nocivo y que este puede ser recapitulado por el antagonista selectivo de NaV 1.7 PF-5198007. Nuestros datos demuestran que NaV 1.7 (en neuronas que expresan NaV 1.8) contribuye a las vías del dolor definidas de una manera dependiente de la modalidad, modulando el dolor por calor nocivo somático, pero no es necesario para el procesamiento del dolor visceral, y abogan por ese bloqueo farmacológico de NaV 1.7 solo en las vísceras puede ser insuficiente para atacar el dolor visceral crónico.

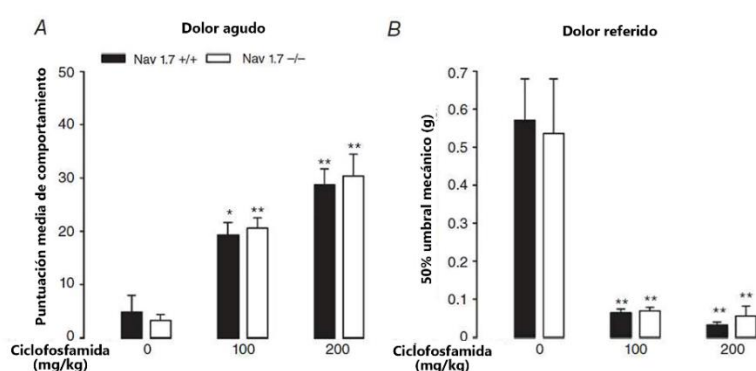


Figura. Comportamientos relacionados con el dolor visceral provocados por la cistitis inducida por ciclofosfamida en ratones Nav1.7Nav1.8 y compañeros de camada según Hockley et al., (2017).

A. se registraron las respuestas conductuales al dolor a intervalos de 30 minutos durante el período de observación de 240 minutos después de la inyección de ciclofosfamida.

B. se evaluó la hiperalgesia mecánica referida mediante estimulación del abdomen con filamento de von Frey 4 h después de la administración de ciclofosfamida. Media $\pm$ SEM de los valores obtenidos en 6–10 animales. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. vehículo.

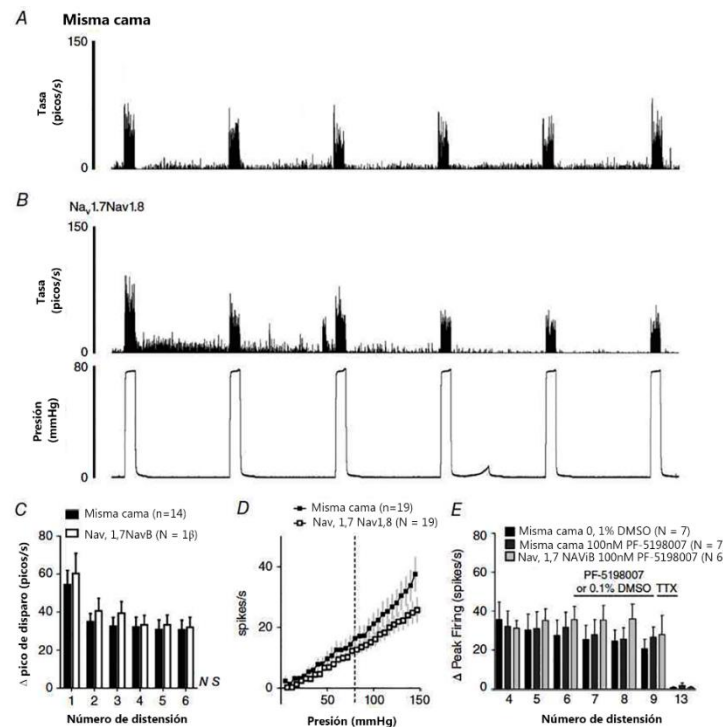


Figura. Respuestas aferentes viscerales a la distensión nociva del colon distal en ratones NaV1.7Nav1.8 y después del antagonismo de NaV1.7 de molécula pequeña según Hockley et al., (2017).

Ejemplo de histograma de tasa de actividad del nervio esplácnico colónico y trazo de presión intraluminal para repetir la distensión fásica (0-80 mmHg; 60 s; intervalos de 9 min) en ratones NaV1.7Nav1.8 (B) y compañeros de camada (A). C, cambio máximo en la tasa de disparo durante las distensiones fásicas en ambos genotipos ($P = 0,46$, ANOVA de dos vías de medidas repetidas). D, tasas de disparo promedio para aumentar la distensión (0-145 mmHg) en incrementos de 5 mmHg en ratones de camada y NaV1.7Nav1.8. E, efecto de PF-5198007 100 nM, vehículo (DMSO al 0,1%) o TTX 100 nM sobre el disparo total evocado durante la repetición de distensiones fásicas de 0-80 mmHg en ratones de camada y NaV1.7Nav1.8.

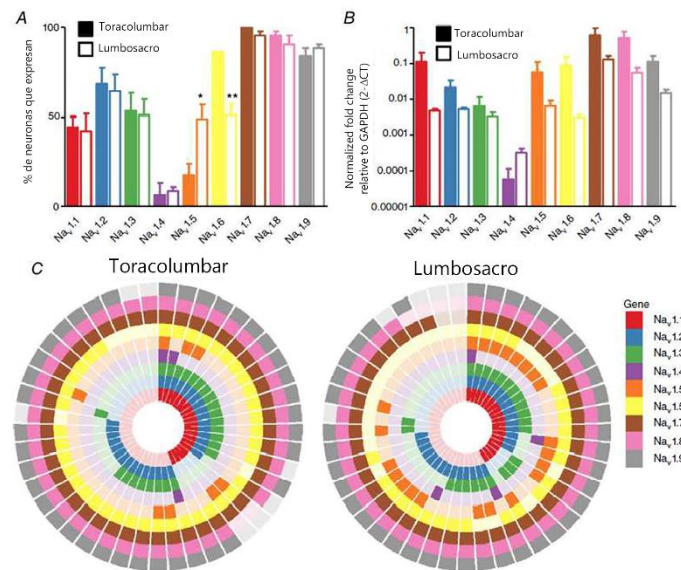


Figura. Expresión de transcripciones de ARNm del canal de sodio dependiente de voltaje en neuronas sensoriales colónicas de ratón mediante qRT-PCR según Hockley et al (2017).

- A) de una sola célula, proporciones de neuronas sensoriales del colon toracolumbar y lumbosacro que expresan transcripciones para NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 y NaV1.9.
- B) expresión relativa de las transcripciones de NaV en neuronas sensoriales del colon toracolumbar y lumbosacro.
- C) análisis de co-expresión de los canales de sodio dependientes de voltaje en poblaciones neuronales sensoriales del colon toracolumbar (izquierda) y lumbosacro (derecha). Cada segmento en los diagramas de rueda es representativo de una sola celda, con un segmento de color que significa expresión positiva.

DOLOR VISCERAL

Según McMahon et al (1995), el dolor persistente de origen visceral es un problema clínico mucho mayor que el de la piel, pero el enfoque abrumador del trabajo experimental sobre los mecanismos del dolor se relaciona con las sensibilidades cutáneas. Hasta hace relativamente poco tiempo, a menudo se asumía tácitamente que las ideas derivadas de los estudios cutáneos podían transferirse al por mayor al dominio visceral.

Sin embargo, hay varias razones para creer que los mecanismos neurales implicados en el dolor y la hiperalgesia, y de hecho nuestro marco

conceptual de estos mecanismos, no se aplican por igual a las estructuras superficiales y profundas.

En primer lugar, la piel se encuentra principalmente con perturbaciones externas y ante estas el organismo puede montar un comportamiento de defensa. Esta consideración llevó a Sherrington (1900), en sus estudios pioneros sobre el dolor, a concluir que "el dolor parece el complemento psíquico de los reflejos protectores".

Sin embargo, estas amenazas externas afectan mucho menos a las vísceras del cuerpo, que están más comúnmente expuestas a los estragos de las enfermedades. En muchos casos, como el paso de un cálculo ureteral o un espasmo del intestino, la naturaleza protectora del dolor es menos obvia, ya que no está claramente asociada con ninguna contramedida eficaz o "reflejos protectores".

Un segundo problema se refiere al concepto de aferentes nociceptivos. Fue Sherrington nuevamente quien postuló la existencia de un conjunto específico de receptores que solo serían activados por estímulos que amenazan o dañan el tejido y que evocarían reflejos de flexión. Varias décadas después de que se formulara esta hipótesis, se obtuvo apoyo experimental directo para la existencia de un gran número de tales receptores en la piel.

Sin embargo, es difícil transferir el concepto de estímulo nocivo a las vísceras, ya que algunas formas importantes de destrucción de tejidos potencialmente mortales, como la perforación de órganos viscerales huecos o procesos neoplásicos, con frecuencia no son dolorosas y, a la inversa, algunos estímulos experimentales que son dolorosas (como la distensión de las vísceras huecas) no siempre dañan los tejidos.

Una última razón para sugerir que los mecanismos del dolor cutáneo y visceral son diferentes es que la naturaleza del dolor de estos dos tejidos presenta marcadas diferencias.

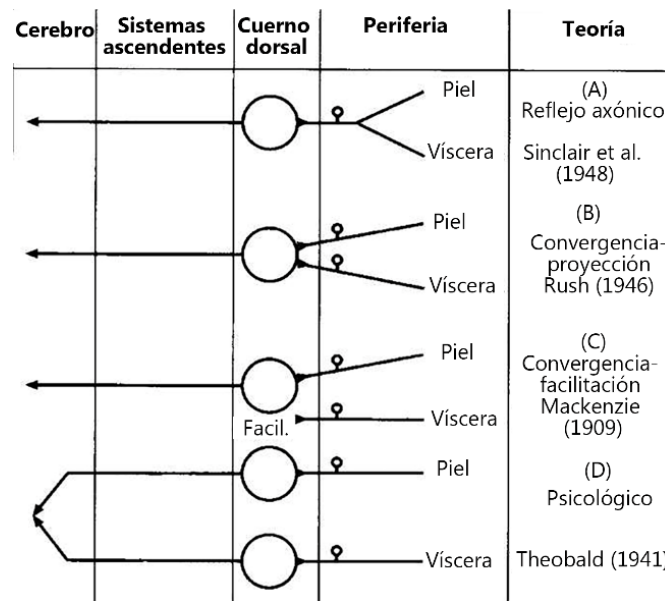


Figura. Diagrama resumen que ilustra los diversos mecanismos teóricos del dolor referido según McMahon et al (1995).

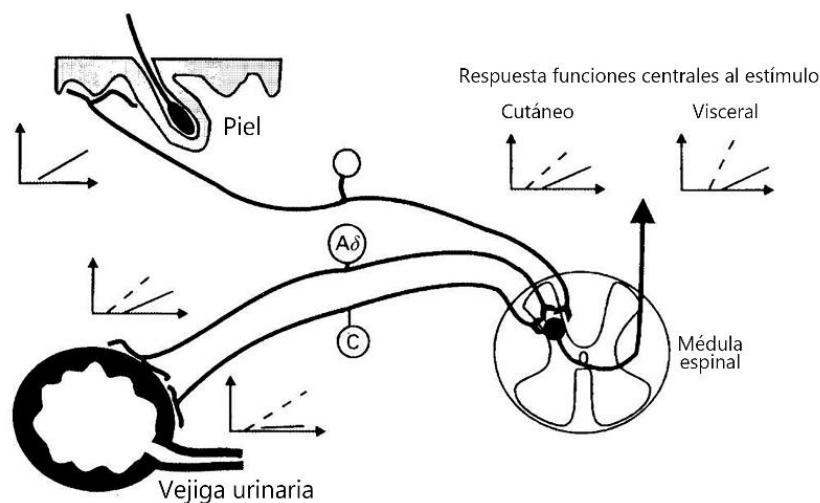


Figura. Resumen esquemático de los cambios observados en las neuronas sensoriales periféricas y centrales después de la inflamación experimental de la vejiga urinaria según McMahon et al (1995). En la periferia, la inflamación aumenta la pendiente de las funciones de estímulo-respuesta de las aferentes mecanosensibles, y además conduce al reclutamiento de aferentes, previamente insensibles mecánicamente. En la médula espinal, las funciones de estímulo-respuesta de las células del asta dorsal también muestran aumentos de excitabilidad, tanto en la vejiga como en las somáticas convergentes. Consulte el texto para obtener más detalles. (—) vejiga normal; (- - -) vejiga inflamada.

NOCICEPCIÓN VISCERAL

Según Westlund (2000), el dolor visceral es de gran preocupación para la comunidad médica porque sigue siendo particularmente resistente a los tratamientos clínicos actuales. Sin embargo, un hallazgo clínico fortuito e inicialmente inexplicable de que una lesión punteada de la columna dorsal en la línea media es eficaz para eliminar el dolor visceral ha iniciado un resurgimiento del interés en el estudio de los mecanismos básicos de la nocicepción visceral. Los hallazgos clínicos y anatómicos han determinado que el dolor visceral, ya sea de origen torácico o pélvico, puede aliviarse mediante lesiones cuidadosamente colocadas dirigidas al borde lateral o al borde medial del fascículo grácil, respectivamente. Los estudios demuestran que el dolor visceral es bastante exclusivo del dolor cutáneo.

AVANCES RECIENTES EN EL DOLOR VISCERAL CRÓNICO

Según Farmer & Aziz (2008), el dolor visceral crónico es una de las causas más frecuentes de morbilidad en la población general. A pesar de un esfuerzo gigantesco de la academia y la industria farmacéutica, una comprensión integrada de los mecanismos fisiopatológicos del dolor visceral crónico, particularmente con respecto a los trastornos gastrointestinales funcionales, sigue siendo incompleta.

Los avances en nuestra comprensión de la estructura y función de la microanatomía de la nocicepción han llevado a la identificación de varios canales iónicos, receptores de neurotransmisores y factores tróficos que pueden estar íntimamente involucrados en el dolor visceral crónico. Estos avances han ido paralelos a los de los campos de la genética, la neurofisiología y la neuroimagen funcional. Estos avances han permitido evaluar objetivamente el procesamiento central de la sensación visceral y además los factores que pueden modular este proceso en salud y enfermedad.

Estos hallazgos tienen importantes implicaciones para la dirección futura de la investigación. El verdadero desafío para el progreso futuro es seguir caracterizando a los pacientes con dolor visceral crónico en términos de su fenotipo clínico, fenotipado y fisiología nociceptiva de forma individual para el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces.

EL PAPEL DE LAS AFERENCIAS VISCERALES VÁGALES EN EL CONTROL DE LA NOCICEPCIÓN

Jänig et al (2000), han demostrado que la actividad en aferencias vágales subdiafragmáticas modula el comportamiento hiperalgésico mecánico en la rata. La vagotomía subdiafragmática disminuye el umbral de retirada de la pata a la estimulación mecánica (línea de base y después de la inyección intradérmica de bradicinina), lo que mejora el comportamiento hiperalgésico mecánico. La mayor parte de esta disminución se genera por una señal endocrina liberada por la médula suprarrenal porque la denervación o extirpación de la médula suprarrenal previene o revierte estos cambios. Este nuevo mecanismo puede implicar que:

- a) el cerebro es capaz de regular la sensibilidad de los nociceptores en todo el cuerpo mediante mecanismos neuroendocrinos,
- b) la sensibilidad de los nociceptores puede verse influenciada por cambios en partes del cuerpo que están alejadas de la ubicación de los nociceptores sensibilizados
- c) las catecolaminas circulantes pueden influir en los nociceptores de una forma diferente a la informada hasta ahora (Jänig y McLachlan, 1994; Jänig, 1996a; Jänig et al., 1996).

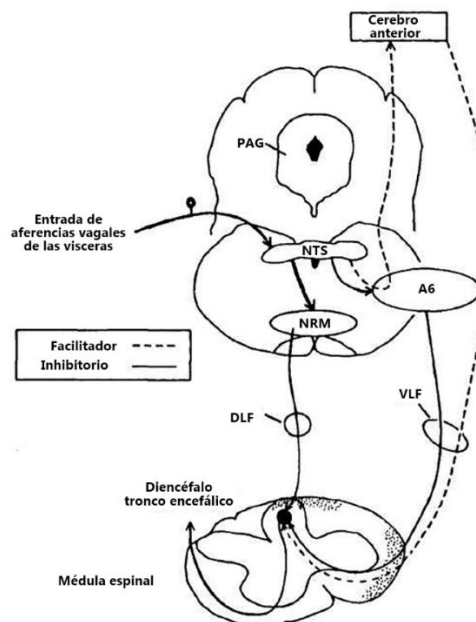


Figura. Diagrama esquemático de las vías centrales y los núcleos del tronco encefálico que median los efectos de la actividad de aferencias vágales de órganos viscerales en la transmisión nociceptiva espinal

según Jänig et al (2000). Las aferentes vágales hacen sinapsis en el núcleo del tracto solitario (NTS). Los efectos inhibidores de la estimulación eléctrica de aferentes vágales abdominales amielínicos están mediados por relés en el locus coeruleus / subcoeruleus (A6) y en el núcleo rafe magnus (NRM). Las fibras descendentes probablemente se proyectan a través de los funículos dorsolateral y ventrolateral (DLF, VLF) de la médula espinal. Los efectos facilitadores de la estimulación eléctrica de las aferentes vágales abdominales mielinizados están mediados por fibras ascendentes hacia y a través del grupo de células A6 hasta el prosencéfalo antes de descender finalmente en el VLF espinal. Estas vías y retransmisiones se organizan bilateralmente. PAG, gris periacueductal. Basado en experimentos con ratas.

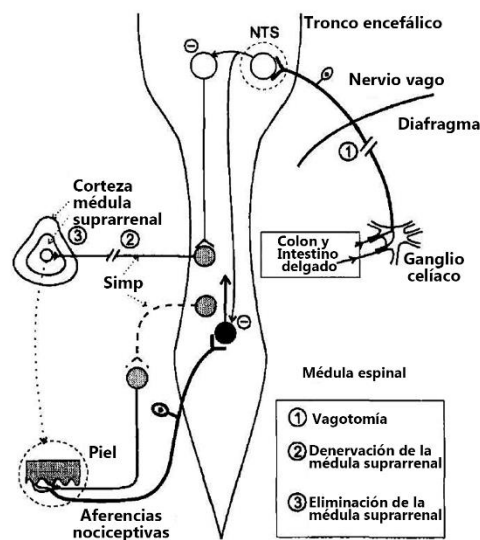


Figura. Esquema resumido de las vías aferentes, centrales y eferentes que pueden estar implicadas en la disminución del umbral basal y del umbral de retirada de la pata inducido por bradicinina después de una vagotomía subdiafragmática según Jänig et al (2000). La actividad en las aferencias vágales que inervan los intestinos delgado y grueso y se proyectan al núcleo del tracto solitario (NTS) inhiben centralmente la vía hacia las neuronas preganglionares que inervan la médula suprarrenal y las neuronas del sistema nociceptivo, p. Ej. en el cuerno dorsal. La interrupción de estas aferencias conduce a la desinhibición de la vía central hacia las neuronas preganglionares que inervan la médula suprarrenal y del sistema nociceptivo central: (1) vagotomía

subdiafragmática y (2) extirpación o (3) desinervación de la médula suprarrenal. Modificado de Khasar et al. (1998b).

DESARROLLO, PLASTICIDAD Y MODULACIÓN DE AFERENCIAS VISCERALES

Según Christianson et al (2008), el dolor visceral es el motivo más común de visitas al médico en los EE. UU. Al igual que el dolor somático, prácticamente todas las sensaciones de dolor visceral comienzan con la activación de las neuronas sensoriales primarias que inervan las vísceras y / o los vasos sanguíneos asociados con estas estructuras. Las aferencias viscerales también juegan un papel central en la homeostasis tisular. Estudios recientes muestran que además de monitorear el estado de las vísceras, estas realizan funciones eferentes a través de la liberación de pequeñas moléculas (p. Ej. Péptidos como CGRP) que pueden impulsar la inflamación, contribuyendo así al desarrollo de patologías viscerales (p. Ej. Diabetes Razavi, R., Chan, Y., Afifiyan, FN, Liu, XJ, Wan, X., Yantha, J., Tsui, H., Tang, L., Tsai, S., Santamaria, P., Driver, JP, Serreze, D., Salter, MW, Dosch, HM, 2006. Las neuronas sensoriales TRPV1 + controlan el estrés de las células beta y la inflamación de los islotes en la diabetes autoinmune, *Cell* 127 1123-1135). Las aferencias viscerales son heterogéneas con respecto a su anatomía, neuroquímica y función. También son altamente plásticos porque su entorno celular influye continuamente en sus propiedades de respuesta.

Esta plasticidad los hace susceptibles a cambios a largo plazo que pueden contribuir significativamente al desarrollo de estados de dolor persistente, como los asociados con el síndrome del intestino irritable, pancreatitis y cánceres viscerales.

La revisión de Christianson et al (2008), examina los conocimientos recientes sobre la anatomía y la neuroquímica aferentes viscerales y cómo las agresiones neonatales pueden afectar la función de estas neuronas en el adulto. También se discutirán nuevos enfoques para el tratamiento del dolor visceral, que se centran en las aferencias primarias.

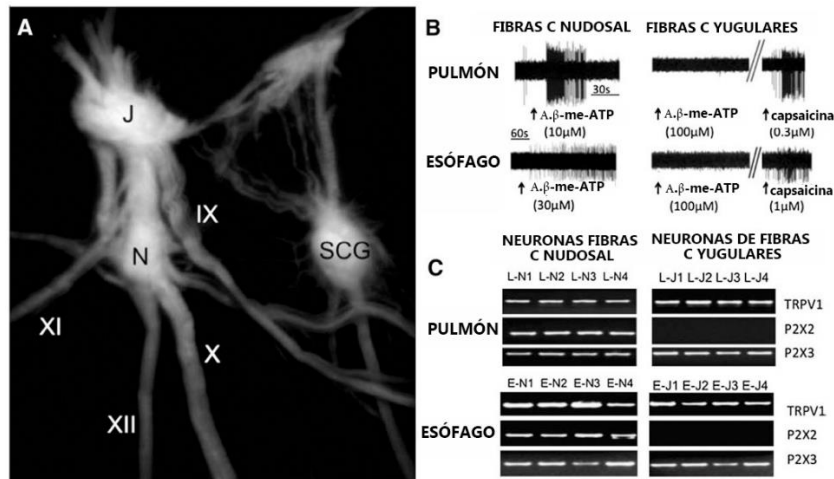


Figura. (A) Microfotografía de los tejidos neurales disecados. J, ganglio yugular vagal, N, ganglio nodoso vagal, IX, nervio glossofaríngeo, X, nervio vago, XI, nervio accesorio, XII, nervio hipogloso, GCE, ganglio cervical superior. (B) Las fibras C nudosas, pero no las fibras C yugulares que inervan el pulmón y el esófago, son estimuladas eficazmente por el agonista del receptor P2X α , β -metileno-ATP. Rastros representativos de los registros extracelulares de una sola unidad elaborados a partir de fibras C nodosas y yugulares que se proyectan hacia el pulmón y el esófago ex vivo; datos de (Undem et al., 2004; Yu et al., 2005) (C) se detectó ARNm para el receptor P2X2 en neuronas de fibra C de nudos individuales, pero no en las neuronas de fibra C yugular. Se realizó RT-PCR de célula única a partir de las neuronas vágales marcadas retrógradamente de los pulmones o el esófago. Las supuestas neuronas de fibra C se identificaron mediante la detección del ARNm del receptor TRPV1. L-N1 a N4 y L-J1 a J4, neuronas nodosas y yugulares representativas, respectivamente, marcadas retrógradamente desde el pulmón. E-N1 a N4 y E-J1 a J4, neuronas nodosas y yugulares representativas, respectivamente, marcadas retrógradamente desde el esófago (Según Christianson et al (2008)).

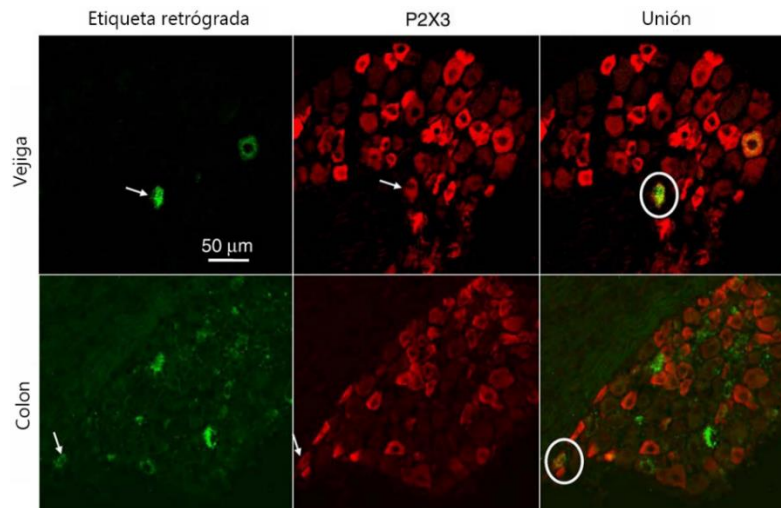


Figura. Las neuronas sensoriales de la vejiga (arriba) y del colon (abajo) en los ganglios de la raíz dorsal expresan receptores P2X3 según Christianson et al (2008). Las células se marcaron retrógradamente desde el órgano y las secciones se tiñeron conjuntamente para los receptores P2X3; las células doblemente marcadas están encerradas en un círculo.

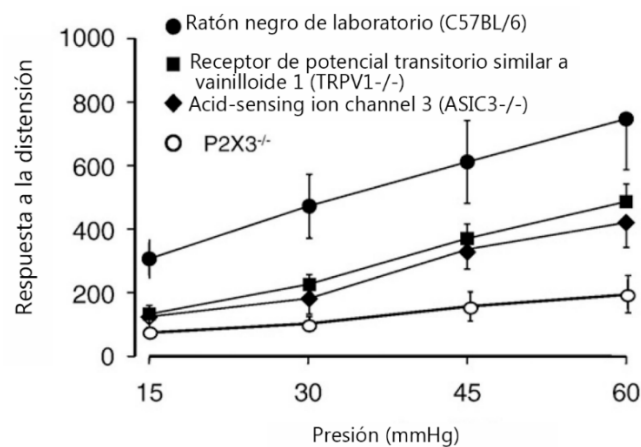


Figura. La mecanosensibilidad evaluada por las respuestas a la distensión colorrectal según Christianson et al (2008), está significativamente atenuada en ratones anestesiados para TRPV1, ASIC3 y P2X3.

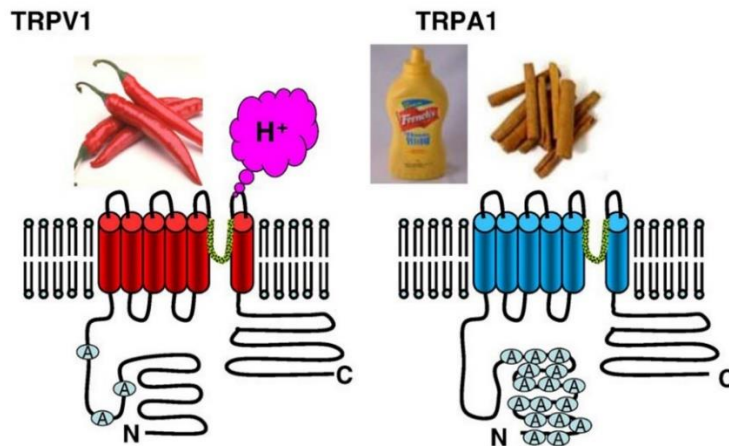


Figura. Ejemplo de dos miembros de la familia de canales TRP según Christianson et al (2008). Se ha demostrado que tanto TRPV1 como TRPA1 desempeñan papeles centrales en el desarrollo de hiperalgesia inflamatoria. El canal TRPV1 puede abrirse mediante sustancias vanilloides como la capsaicina (que se encuentra en los chiles), los protones y el calor nocivo. TRPA1 responde a una serie de irritantes ambientales (p. Ej., Acroleína, un producto del escape de los automóviles) y compuestos vegetales picantes que incluyen isotiocianato (que se encuentra en la semilla de mostaza) y cinamaldehído (que se encuentra en la canela). TRPA1 también es estimulado por aldehídos de alqueno endógenos (Andersson et al., 2008).

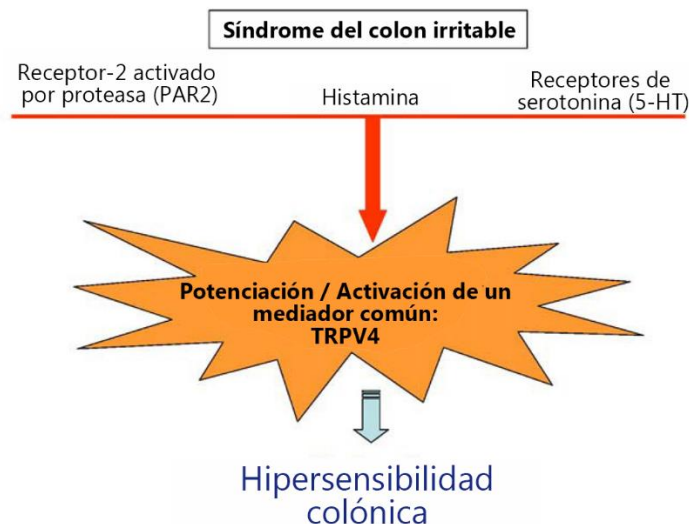


Figura. Modelo de Christianson et al (2008), que sugiere que TRPV4 es parte de una ruta común final para cambios en PAR2, histamina y cambios de 5-HT que conducen a IBS. Se ha demostrado que TRPV4 está aguas

abajo de la activación de PAR2 y el bloqueo de TPRV4 puede prevenir la hipersensibilidad colónica inducida por PAR2.

AFERENCIAS VISCERALES: SU CONTRIBUCIÓN AL DOLOR SIMPÁTICO DEPENDIENTE

Durante 80 años, el sistema nervioso simpático ha estado implicado en ciertos dolores humanos, en particular la causalgia y la distrofia simpática refleja. Esta suposición ha llevado al concepto aceptado de dolor "dependiente simpático".

En la revisión crítica de Schott (1994), se evalúa la evidencia para este supuesto. Se ha encontrado que los fenómenos clínicos que sugieren la afectación del nervio simpático pueden atribuirse de manera más satisfactoria a los efectos de los neuropéptidos liberados por las fibras C aferentes. La evidencia también demuestra que los efectos que se asemejan a la disfunción simpática no se relacionan ni con el dolor ni con el alivio del dolor después del bloqueo simpático.

Las técnicas y los resultados del bloqueo simpático rara vez se han evaluado adecuadamente y se cuestiona la aparente eficacia, especificidad y modo de acción de los fármacos simpaticolíticos periféricos.

Se propone una explicación alternativa: que las aferencias viscerales favorecen una serie de dolores humanos, incluidos aquellos que se han considerado mediados por simpatía.

El uso del término 'aferente visceral' se aclara y amplía para incluir aferentes, particularmente los relacionados con los vasos sanguíneos, que viajan dentro de los nervios autónomos, además de la inervación aferente visceral clásica de los órganos de las grandes cavidades corporales. La evidencia clínico-anatómica aquí revisada indica que este sistema generalizado y extendido de aferencias podría favorecer ciertos dolores. Se describe la relación entre aferentes viscerales, aferentes somáticos y eferentes autónomos, y se encuentra apoyo para la naturaleza unitaria del sistema sensorial previsto por Langley.

Se resumen los resultados contradictorios de los experimentos con animales y los estudios clínicos en el hombre sobre las propiedades de las aferentes viscerales que alivian el dolor; estos confirman que las aferencias viscerales pueden, al menos en ocasiones en el hombre, mediar en un dolor que no se considera típicamente "visceral". Esta conclusión recibe apoyo de una serie de observaciones clínicas: no solo las enfermedades del sistema nervioso autónomo son indoloras, sino que el daño a los nervios autónomos previamente indoloros puede generar dolor, como lo ilustran varias afecciones diferentes; el dolor de enfermedades distintas a las de las vísceras de las grandes cavidades y que involucra a las aferentes viscerales generalizadas puede aliviarse mediante un bloqueo simpático, presumiblemente porque las aferentes que viajan dentro de las fibras autónomas se bloquean simultáneamente; y las enfermedades que deterioran la función de los nervios autónomos pueden ser inesperadamente indoloras.

Las secuelas del sistema nervioso central después de la participación de aferentes viscerales se describen y se consideran relevantes para los fenómenos que a veces se observan con causalgia y afecciones relacionadas: diseminación del dolor; participación del espejo; características asociadas como movimientos involuntarios; y dolor referido. Las aferencias viscerales generalmente son clínicamente silenciosas a menos que se produzcan daños. Esta propiedad es similar a la observada en las "aferencias silenciosas" descritas recientemente, y algunas de las aferencias dentro de estos dos sistemas pueden estar relacionadas o incluso ser iguales.

La implicación aceptada del sistema nervioso simpático en varios estados de dolor parece ser incorrecta.

Según Schott (1994), la evidencia sugiere que son las aferencias viscerales las que, de manera confusa, también viajan dentro del sistema nervioso autónomo las que pueden favorecer el dolor "simpático dependiente".

HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL Y SOMÁTICA EN LA COLITIS INDUCIDA POR ÁCIDO TRINITROBENCENO SULFÓNICO EN RATAS

Se ha demostrado que la inflamación de las estructuras viscerales en ratas produce hiperalgesia visceral / somática.

Los objetivos de Zhou et al (2007) fueron determinar si la colitis inducida por ácido trinitrobenceno sulfónico (TNBS) en ratas conduce a hipersensibilidad visceral / somática. Se trataron ratas macho Sprague-Dawley (200-250 g) con 20 mg de ácido trinitrobenceno sulfónico en etanol al 50% (n = 40) o un volumen equivalente de etanol (n = 40) o solución salina (n = 25) a través del colon. Se utilizaron pruebas de distensión colónica, Von Frey, Hargreaves y reflejo de la cola para evaluar la sensibilidad visceral, mecánica y térmica.

Las ratas mostraron hipersensibilidad visceral a los 2-28 días después de la administración de ácido trinitrobenceno sulfónico ($P < 0,0001$). Las ratas tratadas con etanol también demostraron hipersensibilidad visceral que se resolvió después del día 14. Las ratas tratadas con ácido trinitrobenceno sulfónico demostraron hipersensibilidad somática en los días 14-28 ($P < 0,0001$) en respuesta a estímulos somáticos de la pata trasera. Según Zhou et al (2007), la colitis por ácido trinitrobenceno sulfónico se asocia con hipersensibilidad visceral y somática en áreas de superposición somatotópica. Este modelo de colitis debería permitir una mayor investigación de los mecanismos de hipersensibilidad visceral y somática.

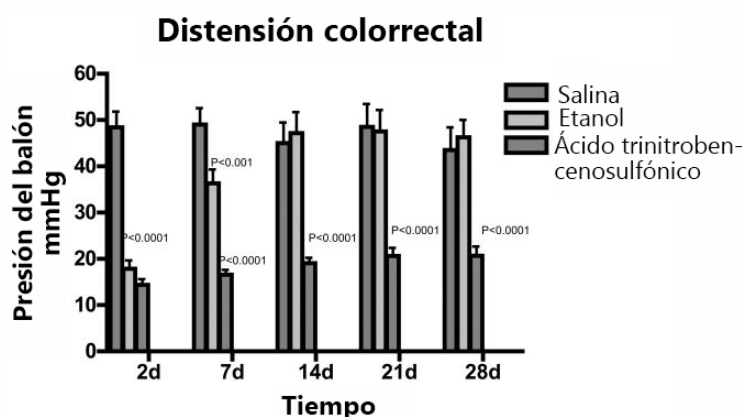


Figura. Gráfico de barras de las presiones de distensión del colon en mmHg frente a los días posteriores al tratamiento con TNBS según de Zhou et al (2007). El verde indicaba ratas tratadas con solución salina, el

azul indicaba ratas tratadas con etanol y el rojo indicaba ratas tratadas con TNBS. Los valores se expresan como medias $\pm$ SEM.

DOLOR VISCERAL: DIFERENCIAS DE GÉNERO EN RESPUESTA A DOLOR CLÍNICO Y EXPERIMENTAL

Según Arendt-Nielsen et al (2004), las diferencias de género en respuesta al dolor visceral tienen implicaciones importantes para los estudios experimentales y al evaluar el dolor clínico. Pocos estudios han explorado en detalle las diferencias de género específicas en respuesta a la estimulación experimental de órganos viscerales seleccionados o enfermedades viscerales específicas.

Sin embargo, se ha demostrado distensión esofágica en mujeres. El efecto de las hormonas sexuales femeninas sobre la función visceral y el dolor se estudia con mayor detalle en estudios experimentales y clínicos. Se encuentran diferencias pronunciadas en la sensibilidad al dolor entre las fases menstruales. Esto también puede interactuar con intervenciones farmacológicas.

Los médicos que evalúan el nivel de dolor de las pacientes en edad reproductiva deben tener en cuenta los efectos fisiológicos y clínicos del ciclo menstrual y los sitios segmentarios somáticos relacionados con el útero y el cuello uterino al evaluar clínicamente el dolor y la actividad de la enfermedad.

Lemaire et al (1980) realizaron un estudio radiológico utilizando la rata consciente ($n = 23$) mostró los diferentes compartimentos putativos a nivel duodenal. Presentamos aquí la presión-volumen-tiempo in vitro de dos compartimentos. El primero se extendía de 0 a 1,7 cm $\pm$ 0,3 desde el píloro, mientras que el segundo incluía la unión con el conducto biliopancreático común. Los resultados significativos mostraron que el primer compartimento tenía un estiramiento relativo con una movilidad pendular predominante; el estiramiento umbral para el inicio de esta motilidad fue de 58 p. 100 del diámetro máximo medio. Por tanto, parecía tener una función capacitiva, mientras que el segundo compartimento actuaba como un sistema de propulsión en el que el tramo umbral para la peristalsis era de 29 p. 100 del diámetro máximo medio.

Según Becker et al (1981), el movimiento de los alimentos ingeridos y las secreciones a través del tubo digestivo y sus apéndices depende de una respuesta altamente integrada y coordinada del músculo liso contenido dentro de la pared del intestino. Esta revisión considerará, en detalle, los diversos factores miogénicos que contribuyen a la propulsión aboral habitual del contenido gastrointestinal.

Arendt-Nielsen et al (2004), enfatizan el papel de los complejos mioeléctricos representados por ondas lentas y potenciales de pico, ya que parecen jugar un papel central en el inicio de la función del esfínter y la peristalsis gastrointestinal. El control mioeléctrico del esfínter de Oddi se analiza en relación con la motilidad gastroduodenal, ya que las alteraciones en este esfínter finamente modulado pueden conducir a disfunción biliar-pancreática y síntomas de enfermedad gastrointestinal superior.

MODULACIÓN SINÁPTICA Y CORRIENTE DE ENTRADA PRODUCIDA POR OXITOCINA EN NEURONAS DE SUSTANCIA GELATINOSA DE CORTES DE MÉDULA ESPINAL DE RATA ADULTA

Los mecanismos celulares para la anti-nocicepción producida por la oxitocina en la asta dorsal espinal aún no se han investigado a fondo.

Jiang et al (2014) examinaron cómo la oxitocina afecta la transmisión sináptica en las neuronas de la sustancia gelatinosa, que desempeñan un papel fundamental en la regulación de la transmisión nociceptiva, mediante la aplicación de la técnica “patch-clamp” de células enteras a las neuronas de la sustancia gelatinosa de cortes de médula espinal de ratas adultas.

La oxitocina aplicada en baño no afectó las transmisiones excitadoras de fibras A δ y fibras C aferentes primarias evocadas mono sinápticamente espontáneas, glutamatérgicas. Por otro lado, la oxitocina produjo una corriente de entrada a -70 mV y aumentó las transmisiones inhibitorias espontáneas GABAérgicas y glicinérgicas. Estas actividades se repitieron con una recuperación lenta de la desensibilización, dependiente de la concentración e imitadas por el agonista del receptor de oxitocina. La corriente de oxitocina fue inhibida por el antagonista del receptor de oxitocina, GDP β S intracelular, U-73122, borato de 2-aminoetoxidifenilo, pero no por dantroleno, queleritrina, dibutiril-AMP cíclico, CNQX, libre de

Ca²⁺ y tetrodotoxina, mientras que las mejoras de la transmisión depresiva espontánea fueron por tetrodotoxina.

Relación corriente-voltaje para la corriente de oxitocina invertida a potenciales negativos más que el potencial de equilibrio para K⁺, o alrededor de 0 mV. La corriente de oxitocina se deprimió en una solución con alto contenido de K⁺, bajo contenido de Na⁺ o Ba²⁺. El antagonista del receptor de vasopresina V1A inhibió la corriente de oxitocina, pero no hubo correlación en amplitud entre un agonista del receptor de vasopresina [Arg8] vasopresina y las respuestas de oxitocina. Se concluye que la oxitocina produce una despolarización de la membrana mediada por la oxitocina, pero no por los receptores de vasopresina-V1A, lo que aumenta la actividad neuronal, lo que resulta en el aumento de la transmisión inhibitoria, un posible mecanismo de anti-nocicepción. Esta despolarización se debe a un cambio en las permeabilidades de la membrana al K⁺ y / o Na⁺, que posiblemente esté mediado por la fosfolipasa C y la liberación de Ca²⁺ inducida por inositol 1,4,5-trifosfato.

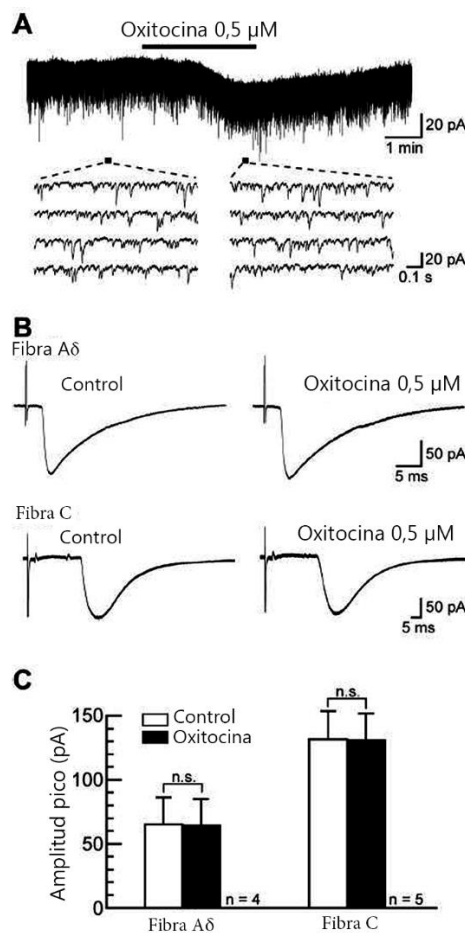


Figura. La oxitocina (0,5 μ M) perfundida durante 3 min produce una corriente de entrada mientras que no afecta la transmisión excitadora

glutamatérgica en la sustancia de rata adulta neuronas gelatinosas (SG) según Jiang et al (2014).

A: registro de la gráfica que muestra corrientes postsinápticas excitadoras espontáneas (corrientes postsinápticas excitadoras) en ausencia y presencia de oxitocina y un cambio en la corriente de retención después de su perfusión. En esta figura y en las siguientes, la duración de la perfusión del fármaco se muestra mediante una barra horizontal sobre el registro del gráfico; cuatro rastros consecutivos de eventos espontáneos durante un período indicado por una barra corta ubicada debajo del registro del gráfico se muestran en una escala ampliada en el tiempo.

B: registros de las corrientes postsinápticas excitadoras de fibras A δ y fibras C aferentes primarias evocadas mono sinápticamente antes (Control) y 1,5 min después del comienzo de la perfusión de oxitocina.

C: las amplitudes máximas de las corrientes postsinápticas excitadoras de fibra A δ y fibra C evocadas mono sinápticamente en ausencia (Control) y presencia de oxitocina (Oxitocina), que se obtuvieron de 4 y 5 neuronas, respectivamente. Estas amplitudes se midieron alrededor de 1,5 minutos después del inicio de la perfusión de oxitocina. En esta figura y en las siguientes, los valores son medias _

SE: n, No. de neuronas probadas. Potencial de retención (VH) = -70 mV. n.s., no significativo.

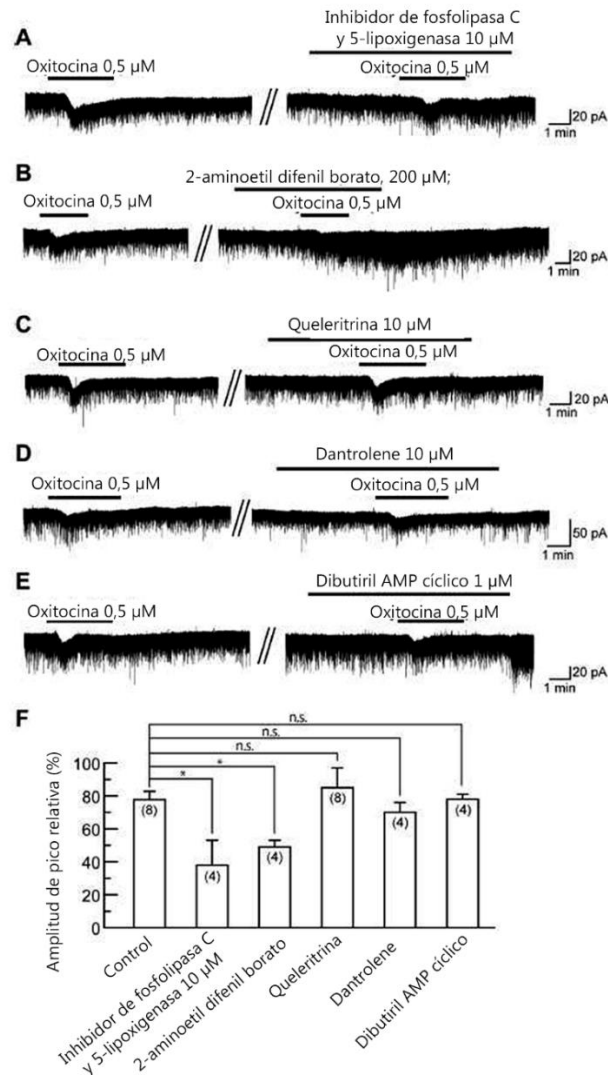


Figura. La corriente de oxitocina ($0.5 \pm \mu\text{M}$) está mediada por la liberación de Ca^{2+} + inducida por la esfolipasa C (PLC) y el trifosfato de inositol 1,4,5 (IICR), pero no por la liberación de Ca^{2+} + inducida por la proteína quinasa C (PKC), Ca^{2+} + (CICR) y cAMP (Jiang et al, 2014).

A – E: registros gráficos de las corrientes de entrada producidas por la oxitocina en ausencia (izquierda) y presencia de un inhibidor de PLC U-73122 (10 μM).

A), un inhibidor de IICR 2-aminoetoxidifenil borato (2-APB, 200 μM ;

B), un inhibidor de PKC queleritrina (10 μM).

C), un dantroleno inhibidor de CICR (10 μM).

D) o AMP cíclico de dibutiril (d-c-AMP, 1 μM)

MI; derecha) en la misma neurona, donde se aplicó este péptido en un intervalo de tiempo de 30 min. F: la amplitud máxima de la corriente de oxitocina en la segunda aplicación en un intervalo de 30 minutos en solución de Krebs que contiene U-73122-, 2-APB-, queleritrina, dantroleno- o dibutilil AMP cíclico, en relación con la de la primera aplicación en condiciones normales Solución de Krebs de la misma neurona ($17,1 \pm 1,0$ pA, $n = 4$; $12,4 \pm 2,7$ pA, $n = 4$; $15,3 \pm 3,2$ pA, $n = 8$; $13,0 \pm 1,7$ pA, $n = 4$; y $13,4 \pm 1,2$ pA, $n = 4$; respectivamente), que se comparó con el (el lado más a la izquierda, calculado a partir de la Figura 2A) obtenido por su aplicación repetida en solución de Krebs normal. Los valores entre paréntesis denotan el no. de neuronas probadas. En esta y las siguientes cifras, * $P < 0,05$. VH = 0 mV

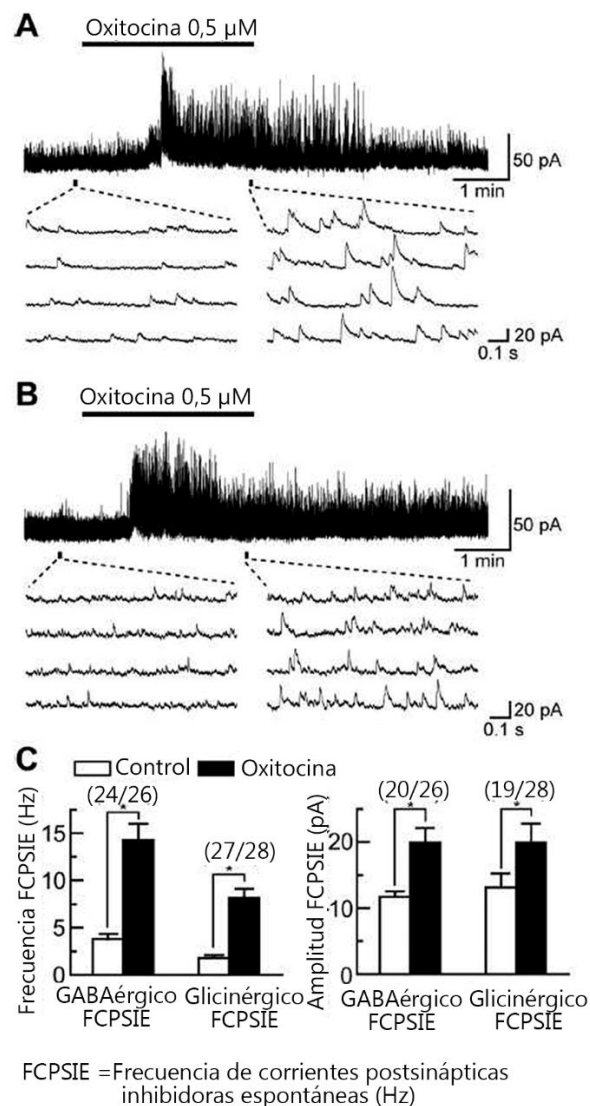


Figura. La oxitocina (0,5 μ M)) aumenta la frecuencia y amplitud de las corrientes postsinápticas inhibitorias espontáneas registradas en las neuronas SG según Jiang et al (2014).

A y B: registros de gráficos que muestran el efecto de la oxitocina sobre las transmisiones inhibitorias espontáneas GABAérgicas (A) y glicinérgicas (B).

C: promedios de las frecuencias y amplitudes de las corrientes postsinápticas inhibitorias espontáneas GABAérgicas y glicinérgicas antes (Control) y alrededor de 2 min después del inicio de la perfusión de oxitocina (Oxitocina). Aquí se muestran los datos obtenidos de neuronas que exhiben cambios de frecuencia y amplitud de corrientes postsinápticas inhibitorias espontáneas de $> 5\%$; La relación entre el N.º de neuronas que presentan este cambio y el de todas las neuronas analizadas se indica entre paréntesis. En esta figura y en las siguientes, se registraron corrientes postsinápticas inhibitorias espontáneas GABAérgicas y glicinérgicas, respectivamente, en presencia de un antagonista del receptor de glicina estricnina (1 μ M) y un antagonista del receptor GABA_A bicucullina (10 μ M). V_H = 0 mV

RECEPTORES DE OPIOIDES EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

Según Holzer (2009), el opio es posiblemente una de las medicinas a base de hierbas más antiguas, y se ha utilizado como fármaco analgésico, sedante y antidiarreico durante miles de años. Estos efectos reflejan las acciones del sistema opioide endógeno y están mediados por los principales receptores opioides μ , κ y δ . En el intestino, la metencefalina, la leuko-enkefalina, la β -endorfina y la dinorfina se encuentran tanto en las neuronas como en las células endocrinas.

Cuando se liberan, los péptidos opioides activan los receptores opioides en los circuitos entéricos que controlan la motilidad y la secreción.

Como resultado, se produce la inhibición del vaciamiento gástrico, el aumento del tono del esfínter, la inducción de patrones motores estacionarios y el bloqueo de la peristalsis. Junto con la inhibición de la secreción de iones y líquidos, estos efectos provocan estreñimiento, una de las reacciones adversas más frecuentes y molestas de la terapia con analgésicos opioides.

Aunque los laxantes se utilizan con mayor frecuencia para mejorar la disfunción intestinal inducida por opioides, su eficacia es insatisfactoria. El

antagonismo específico de los receptores opioides periféricos es un enfoque más racional.

Este objetivo se aborda mediante el uso de antagonistas de los receptores opioides con absorción limitada, como la naloxona oral de liberación prolongada, y los antagonistas del receptor opioide que no atraviesan la barrera hematoencefálica, como la metilnaltrexona y el alvimopan. La evidencia preliminar indica que los antagonistas de los receptores opioides restringidos periféricamente pueden actuar como fármacos procinéticos.

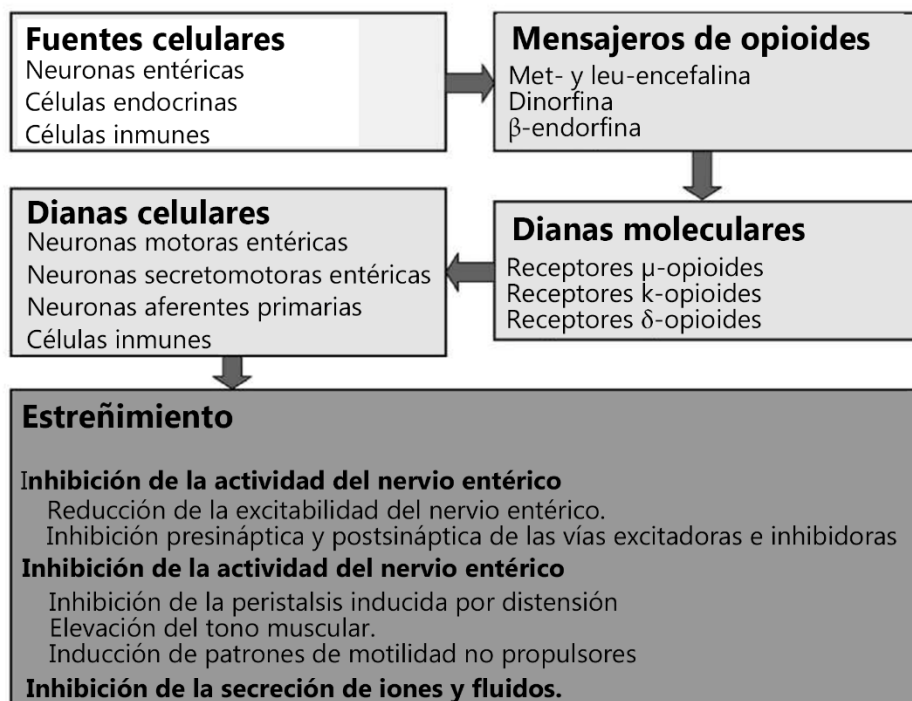


Figura. Visión general del sistema opioide gastrointestinal según Holzer (2009).

VIABILIDAD Y EFICACIA DE LA MOVILIZACIÓN DE LA COLUMNA TORÁCICA SOBRE EL EQUILIBRIO SIMPÁTICO / PARASIMPÁTICO EN UNA POBLACIÓN SANA: UN ESTUDIO PILOTO ALEATORIZADO, CONTROLADO, DOBLE CIEGO

Según Rogan et al. (2019), algunos estudios mostraron que la manipulación espinal puede producir efectos beneficiosos sobre el equilibrio simpático / parasimpático. Por lo tanto, podría plantearse la

hipótesis de que la movilización de la columna torácica es factible y podría influir en las reacciones de equilibrio simpático / parasimpático. El objetivo principal de Rogan et al. (2019), fue describir la adherencia de los participantes a la intervención y al protocolo de medición, identificar eventos adversos inesperados (EAU) después de la movilización de la columna torácica, evaluar el mejor método para medir los parámetros del equilibrio simpático / parasimpático (variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)), presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), perfusión cutánea y eritema) y para estimar el procedimiento de investigación. El objetivo secundario fue evaluar los efectos de la movilización de la columna torácica sobre los parámetros de equilibrio simpático / parasimpático en una pequeña muestra de participantes sanos.

El estudio piloto cruzado de Rogan et al. (2019), investigó la movilización de la columna torácica mediante la movilización posterior-anterior (PAM) y la movilización anteroposterior (APM) en los segmentos T6 a T12 en doce participantes sanos durante dos días consecutivos. Para evaluar la viabilidad, se evaluaron los siguientes resultados: adherencia, eventos adversos inesperados, recolección de datos y análisis de datos. Para evaluar el efecto de la movilización de la columna torácica sobre el equilibrio simpático / parasimpático, se midieron la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la perfusión cutánea y el eritema.

La adherencia fue del 100%. No se informaron eventos adversos inesperados. La movilización posterior-anterior mostró tamaños de efecto mayores en comparación con la movilización anteroposterior en muchas variables secundarias.

Conclusiones

Aunque se alcanzó el 100% de adherencia máxima y no se observaron eventos adversos inesperados, el registro de datos en estudios futuros debe realizarse durante un segundo intervalo de tiempo, mientras que la transferencia de datos del dispositivo al software de computadora debe ocurrir inmediatamente después de completar la medición de cada participante. Los resultados del estudio de Rogan et al. (2019), sugieren que la movilización posterior-anterior puede reducir el índice de variabilidad de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, LF / HF y aumentar la frecuencia cardíaca.



Figura. Movilización posterior-anterior según Rogan et al. (2019).



Figura. Movilización anteroposterior según Rogan et al. (2019).

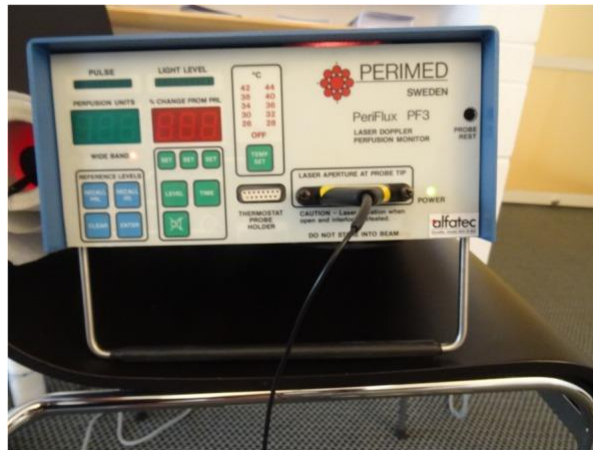


Figure. PeriFlux 4001 Máster según Rogan et al. (2019).



Figure. Cromametro según Rogan et al., (2019).

RECEPTORES VISCERALES Y SUS AFERENCIAS EN EL NERVIOS MESENTÉRICO CAUDAL DEL PATO

1. Koley et al., (1982), estudiaron el comportamiento y las reactividades de los receptores viscerales a diferentes estímulos mecánicos y químicos en preparaciones unitarias simples del nervio mesentérico caudal de patos adultos para examinar las funciones fisiológicas de dichos receptores.
2. En total, se registraron 83 actividades de una sola unidad del nervio mesentérico caudal.
3. Los receptores se agruparon según su ubicación en diferentes capas del recto como (i) sobre los puntos de ramificación del vaso sanguíneo o en la capa serosa, (ii) en la capa muscular o (iii) en la membrana mucosa del recto.
4. Todos los receptores, tanto espontáneos como no espontáneos, respondieron al sondaje mecánico. Los receptores de la capa muscular

también respondieron a la distensión y mostraron una naturaleza de adaptación lenta. La mayoría de los receptores de los otros dos grupos eran del tipo de adaptación rápida.

5. La velocidad de conducción osciló entre 0,76 y 34,6 m/s.

6. Las fibras aferentes simpáticas del intestino posterior ascienden a lo largo del nervio intestinal y se unen al nervio mesentérico caudal a través del ganglio colónico.

MECANISMOS NEURALES DE SENSIBILIZACIÓN CRUZADA DE ÓRGANOS PÉLVICOS

Según Malykhina (2007), las observaciones clínicas del dolor referido viscerovisceral en pacientes con trastornos gastrointestinales y genitourinarios sugieren una superposición de los mecanismos neuro-humorales subyacentes a las disfunciones tanto del intestino como de la vejiga urinaria. La estrecha proximidad de los órganos viscerales dentro de la cavidad abdominal complica la identificación de la fuente exacta del dolor pélvico crónico, dónde se origina y cómo se reubica con el tiempo. La sensibilización cruzada entre las estructuras pélvicas puede contribuir al dolor pélvico crónico de etiología desconocida e involucra vías neurales convergentes de transmisión de estímulos nocivos desde dos o más órganos. La convergencia de información sensorial de estructuras pélvicas discretas ocurre en diferentes niveles de jerarquía del sistema nervioso, incluidos los ganglios de la raíz dorsal, la médula espinal y el cerebro. Los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales que se proyectan hacia el colon, la vejiga urinaria y los órganos reproductores masculinos / femeninos expresan una amplia gama de receptores de membrana y sintetizan muchos neurotransmisores y péptidos reguladores. Estas sustancias se liberan desde las terminales nerviosas después de una mayor excitabilidad neuronal y pueden provocar la aparición de inflamación neurogénica en la pelvis. Múltiples factores, que incluyen inflamación, lesión nerviosa, isquemia, hiperalgesia periférica, trastornos metabólicos y otras afecciones patológicas, alteran drásticamente la función de las estructuras pélvicas directamente afectadas, así como de los órganos ubicados junto a un dominio dañado. La definición de mecanismos precisos de sensibilización cruzada viscerovisceral tendría

implicaciones para el desarrollo de terapias farmacológicas eficaces para el tratamiento de trastornos funcionales con dolor pélvico crónico, como el síndrome del intestino irritable y el síndrome de vejiga dolorosa. En esta revisión se analizan la complejidad de las vías neurales superpuestas y los posibles mecanismos subyacentes a la diafonía de los órganos pélvicos, tanto a nivel sistémico como celular.

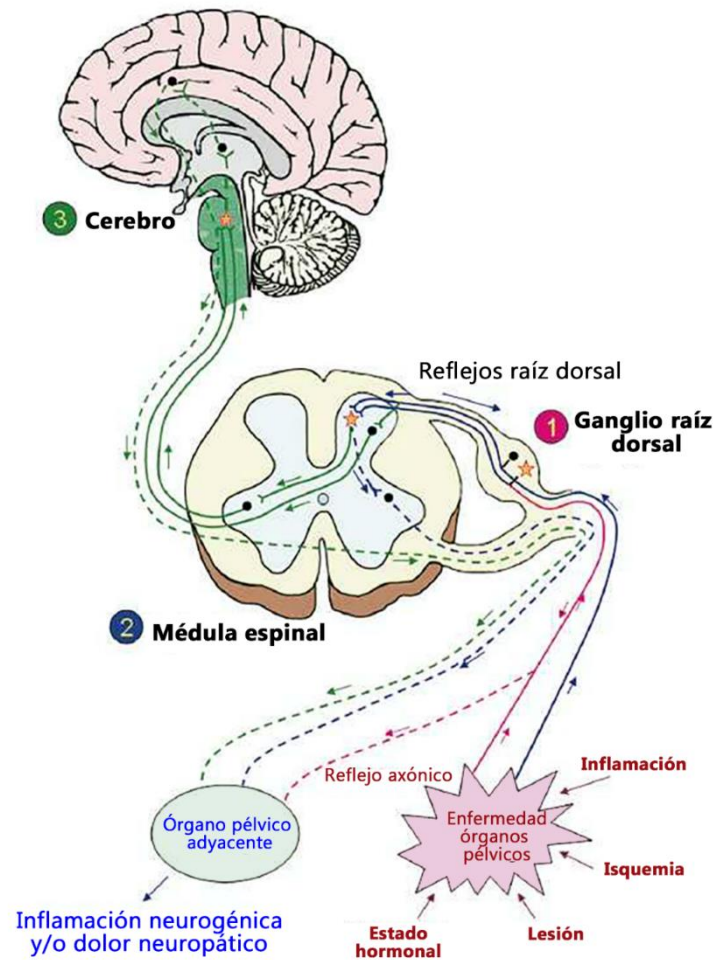


Figura. Representación esquemática de vías aferentes convergentes según Malykhina (2007).

- (1) Convergencia de las vías neuronales sensoriales dentro de un ganglio de la raíz dorsal (DRG) (ruta roja). La propagación de estímulos nocivos de un órgano pélvico enfermo a una estructura adyacente normal se produce a través de aferentes dicotomizantes debido a un mecanismo de "reflejo axónico". Reflejo axónico: propagación antidrómica del potencial de acción (AP) desde el ganglio de la raíz dorsal hacia la periferia.
- (2) Convergencia de información aferente en la médula espinal (ruta azul). -reflejos de la raíz dorsal o DRR (conductancia antidrómica a través de

fibras sensoriales desde la médula espinal hacia la periferia). Tenga en cuenta que una neurona de salida pertenece a la población de neuronas intermediolaterales (no motoneuronas) localizadas principalmente en las láminas VI-VII.

(3) Convergencia de entradas aferentes de dos órganos pélvicos diferentes en el cerebro (ruta verde). Las neuronas convergentes dentro del ganglio de la raíz dorsal, en la médula espinal y en el cerebro se muestran con el símbolo de una "estrella". La propagación ortodrómica de la PA desde los órganos pélvicos hasta los puntos de convergencia se representa mediante líneas continuas y flechas en los colores respectivos para cada ruta. La propagación anterógrada de la AP desde el cerebro, la médula espinal y el DRG hacia la periferia se muestra mediante líneas de puntos.

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

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

Patterson et al. (2003), investigaron mediante inmunohistoquímica la distribución de los receptores del receptor vainilloide en los procesos periféricos y centrales de las neuronas aferentes vágales primarias de rata que inervan el tracto gastrointestinal. El cuarenta y dos por ciento de las neuronas en los ganglios nudosos marcados retrógradamente desde la pared del estómago expresaron inmunorreactividad del receptor vaniloide de baja a moderada (VR1-IR). La inmunorreactividad del receptor vainilloide fue considerablemente menor en los ganglios nudosos en comparación con los ganglios de la raíz yugular y dorsal. En el nervio vago, las fibras de inmunorreactividad del receptor fuertemente vanilloides corrían en fascículos separados que suministraban principalmente dianas cervicales y torácicas, dejando solo fibras de inmunorreactividad del receptor de vainilloide débil en la porción subdiafragmática. Las terminaciones laminares intraganglionares aferentes vágales (terminaciones laminares intraganglionares) en el plexo mientérico gástrico y duodenal no expresaron inmunorreactividad del receptor vaniloide.

De manera similar, la inmunorreactividad del receptor vaniloide estaba contenida en fibras que corrían en perfecto registro con aferentes vágales, pero no estaba colocalizada con peroxidasa de rábano picante en las mismas varicosidades de matrices intramusculares (IMA) y fibras aferentes vágales en la submucosa duodenales marcadas anterógramente desde los ganglios nudosos. Solo en la mucosa gástrica encontramos evidencia de colocalización de la inmunorreactividad del receptor vaniloide en terminales aferentes vagales. Por el contrario, muchas fibras nerviosas que atraviesan los plexos mientérico y submucoso contenían inmunorreactividad del receptor vainilloide detectable, la mayoría de las cuales colocalizaba inmunorreactividad del péptido relacionado con el gen de la calcitonina. En la médula dorsal había un plexo denso de fibras varicosas de inmunorreactividad del receptor vaniloide en los subnúcleos comisural, dorsomedial y gelatinoso del núcleo medial del tracto solitario (NTS) y las caras laterales del área postrema, que se redujo sustancialmente, pero no eliminado en el lado ipsilateral después de vagotomía supranodosis.

Patterson et al. (2003) concluyen que aproximadamente la mitad de las aferencias vágales que inervan el tracto gastrointestinal expresan niveles bajos de inmunorreactividad del receptor vainilloide, pero que la presencia en la mayoría de las estructuras terminales periféricas está por debajo del umbral de detección inmunohistoquímica.

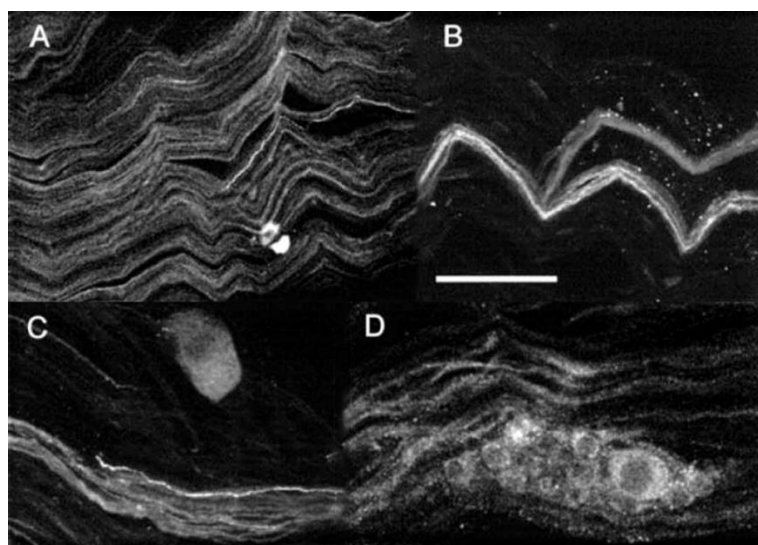


Figura. Inmunorreactividad de vaniloide del receptor A – D en el nervio vago según Patterson et al. (2003). Pilas de 5 a 12 imágenes con focales a

intervalos de 1 a 2 mm. A Muchas fibras del vago cervical muestran una inmunorreactividad del receptor vaniloide de moderada a fuerte. B, C Las fibras fuertemente VR1-IR corren en fascículos separados en el vago torácico. Perikarya neuronal ocasional (C) y paraganglios (D) también expresan inmunorreactividad moderada del receptor vaniloide. Barra de escala B: 50 μ m en A, 30 μ m en B-D.

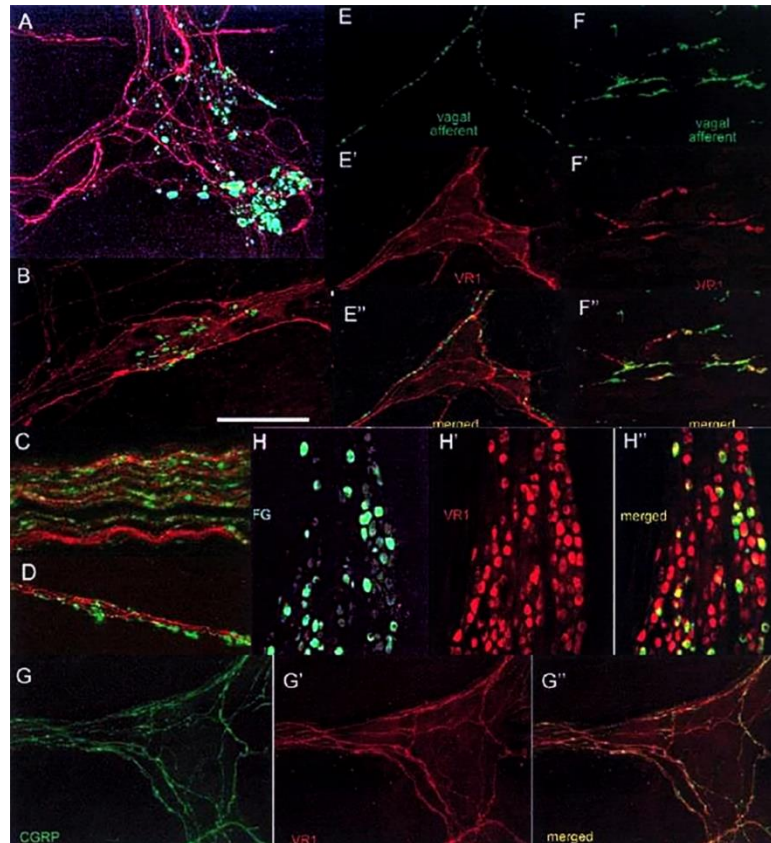


Figura. Inmunorreactividad del receptor vaniloide A – H VR1 en fibras aferentes vágales de rata que inervan el tracto gastrointestinal según Patterson et al. (2003). Se muestran imágenes con focales de uno o dos canales. A, B. Las terminaciones laminares intraganglionares aferentes vágales (verde) en el plexo mientérico del cuerpo gástrico (A) y duodeno (B) no expresan inmunorreactividad del receptor vaniloide. Se ven muchas fibras que atraviesan el plexo expresando inmunorreactividad del receptor vaniloide (rojo). C Los pequeños fascículos nerviosos que entran al estómago contienen fibras aferentes vágales (verde) y fibras receptoras positivas para vaniloide (rojo). D Algunas matrices intramusculares aferentes vágales (verde) discurren paralelas con finas fibras de inmunorreactividad del receptor vaniloide, sin verdadera colocalización. Las fibras aferentes vágales E – E'' (verdes) corren en perfecto registro con las fibras VR1-IR (rojas) a través del plexo submucoso del duodeno,

aunque la imagen fusionada muestra poca colocalización (amarillo) de varicosidades fluorescentes. F – F'' Algunas terminaciones aferentes vágales en la mucosa gástrica muestran colocalización con inmunorreactividad del receptor vaniloide. G – G'' Colocalización de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano): - IR (verde) e inmunorreactividad del receptor vaniloide (rojo) fibras en el plexo mientérico gástrico. H – H'' Muchas neuronas aferentes vágales trazadas retrógradamente desde el estómago expresan inmunorreactividad del receptor vaniloide. Barra de escala en B: 60 mm en A G – G'', 30 μ m en C, D, F– F'', 80 μ m en E – E'', 150 μ m en H-H''.

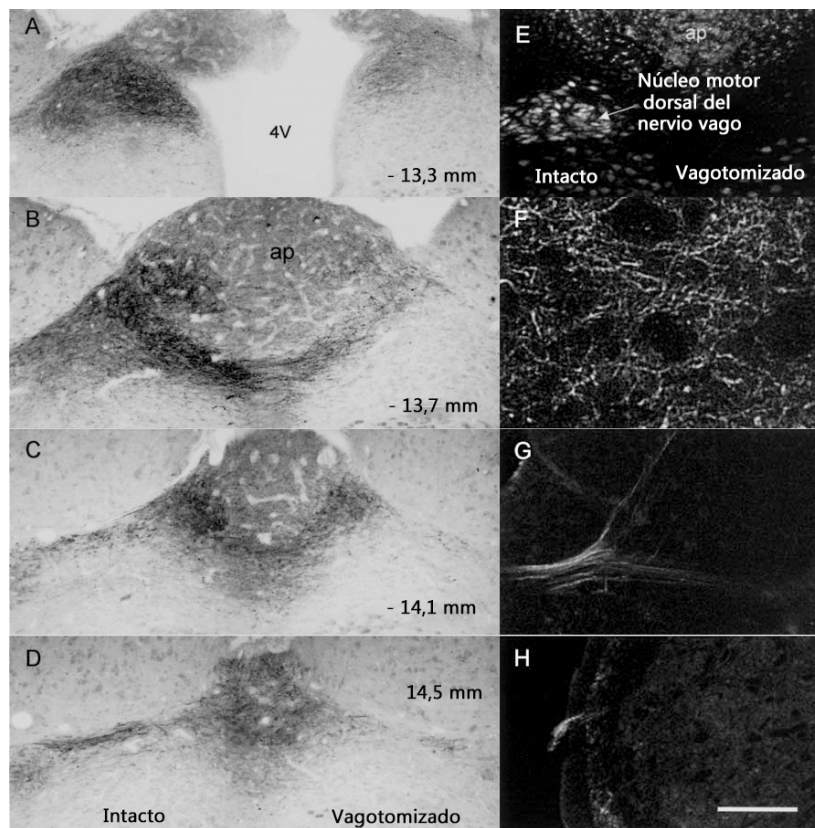


Figura. A-H Distribución de la inmunorreactividad del receptor vaniloide en el bulbo raquídeo dorsal según Patterson et al. (2003). A – E inmunorreactividad del receptor vaniloide del plexo de fibras en el complejo vagal dorsal con nervio vago intacto (hemisferio izquierdo) y 10 días después de la vagotomía supranodosal (hemisferio derecho). Imágenes escaneadas con luz transmitida no con focal de secciones procesadas con el método de inmunoperoxidasa. La vagotomía abolió toda la tinción retrógrada de Fluoro Gold administrado i.v.- en el núcleo motor dorsal como se muestra en las fibras de E. inmunorreactividad del receptor vaniloide en NTS comisural a mayor aumento. G

inmunorreactividad del receptor vaniloide fibras que ingresan a la médula en tracto solitario. H inmunorreactividad del receptor de fibras vanilloides en el núcleo espinal del trigémino. Barra de escala en H: 300 μ m en A – E, 30 μ m en F, 500 mm en G, H.

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

Los avances recientes (Phillipset al., 2009), en la comprensión de las aferentes viscerales, algunos de los cuales se revisan en el presente número, sirven para subrayar lo poco que se sabe sobre el envejecimiento de las aferencias viscerales en el tracto gastrointestinal (GI). A pesar de la importancia clínica del problema (con la edad, la función gastrointestinal a menudo se ve gravemente comprometida), solo se encuentran disponibles algunas observaciones iniciales sobre los cambios estructurales relacionados con la edad de las aferencias viscerales. Los cuerpos celulares aferentes primarios tanto en los ganglios nudosos como en los ganglios de la raíz dorsal pierden material de Nissl y acumulan lipofuscina, inclusiones, agregados y ovillos.

Además, en los cambios en los que nos centramos en la presente revisión, las terminales aferentes viscerales vágales tanto en la pared muscular como en la mucosa del tracto gastrointestinal exhiben cambios estructurales relacionados con la edad. En animales de edad avanzada, ambos tipos de terminales vágales examinados, es decir, las terminaciones laminares intraganglionares y las vellosidades aferentes, exhiben cambios morfológicos distróficos o regresivos.

Estas neuropatías están asociadas con cambios relacionados con la edad en la integridad estructural de los órganos diana de los aferentes afectados, lo que sugiere que los cambios locales en el ambiente trófico pueden dar lugar al envejecimiento de la inervación gastrointestinal. Dada la relevancia clínica del envejecimiento del tracto gastrointestinal, una comprensión más completa de cómo el envejecimiento altera la inervación del intestino y de cómo tales cambios podrían mitigarse deben ser prioridades de investigación.

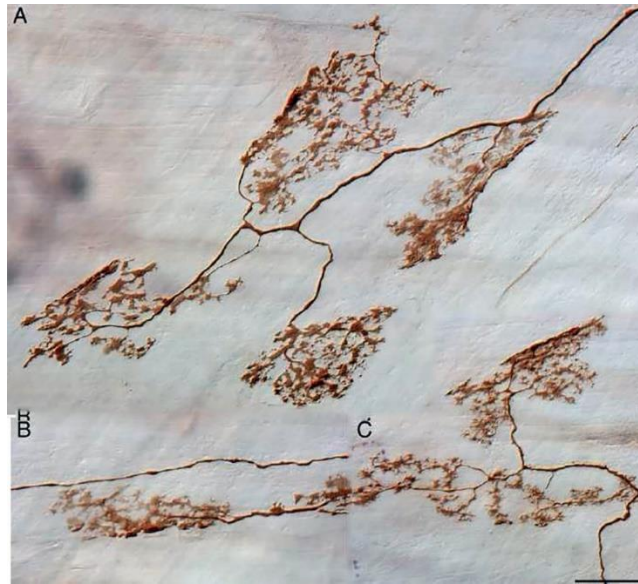


Figura. Las aferencias vágales que terminan en el plexo mientérico se consideran receptores de tensión putativos (Phillipset al., 2009); producen terminaciones conocidas como terminaciones laminares intraganglionares (terminaciones laminares intraganglionares). En una rata adulta (3 meses de edad), un solo axón bien marcado que termina en el cuerpo adyacente a la curvatura mayor tenía un campo receptivo que constaba de aproximadamente 15 terminaciones laminares intraganglionares separadas. Siete de los 15 como terminaciones laminares intraganglionares se representan en los paneles A (4 como terminaciones laminares intraganglionares), B (1 como terminaciones laminares intraganglionares) y C (2 como terminaciones laminares intraganglionares); Se cree que el campo receptivo de un aferente que termina en terminaciones laminares intraganglionares abarca el área ocupada por el grupo de terminaciones laminares intraganglionares. Como las terminaciones laminares intraganglionares se visualizaron inyectando dextrano-tetrametilrodamina-biotina (D-TMR-B); D-3312; 15%, MW 10k, lisina fijable, Molecular Probes, OR) en los ganglios nudosos seguido 14 días más tarde con un inmunohistoquímico DAB permanente protocolo (Powley y Phillips, 2005). Barra de escala en C = 25 μ m para A – C.

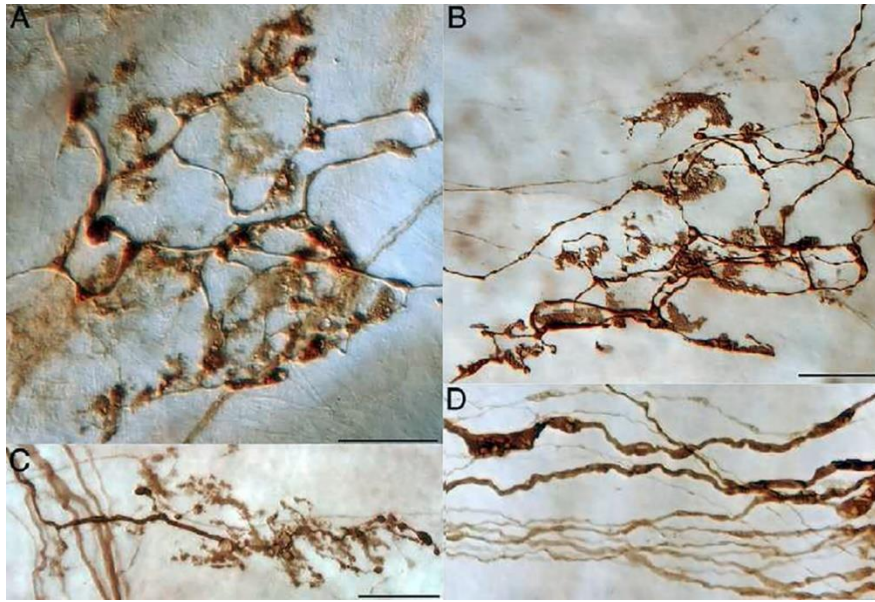


Figura. Las terminaciones laminares intraganglionares en los estómagos de dos ratas de diferentes edades (22 meses de edad) inyectadas en los ganglios nudosos con dextrano-tetrametilrodamina-biotina mostraron un rango de cambios morfológicos consistentes con el deterioro inducido por la edad (Phillips et al., 2009). Estas terminaciones laminares intraganglionares, que tenían un aspecto "envejecido", tenían numerosas inclusiones con núcleos centrales no teñidos que se producían a lo largo de las ramas secundarias y terciarias (A; terminación ubicada directamente debajo del esfínter esofágico inferior en el cuerpo) y placas laminares que eran difusas y bidimensionales (B; terminación ubicada en el lado de curvatura mayor del esfínter pilórico en la zona de transición entre el antro y el cuerpo) en comparación con sus contrapartes de adultos jóvenes (ver Figura 1). Además, en contraste con las terminaciones laminares intraganglionares adultas con arborizaciones, algunas terminaciones laminares intraganglionares envejecidas parecían estar podadas hacia el axón original y menos frondosas en comparación (C; terminación ubicada en el antro). Finalmente, dentro de los haces axonales de aferentes vágales envejecidos marcados con D-TMR-B (D; el haz estaba ubicado en el cuerpo muy cerca de las terminaciones laminares intraganglionares que se muestran en el panel A), los axones de diámetro normal corrían paralelos a los axones con regiones congestionadas que eran de tres a cuatro veces más gruesos. Barras de escala = 25 μ m.

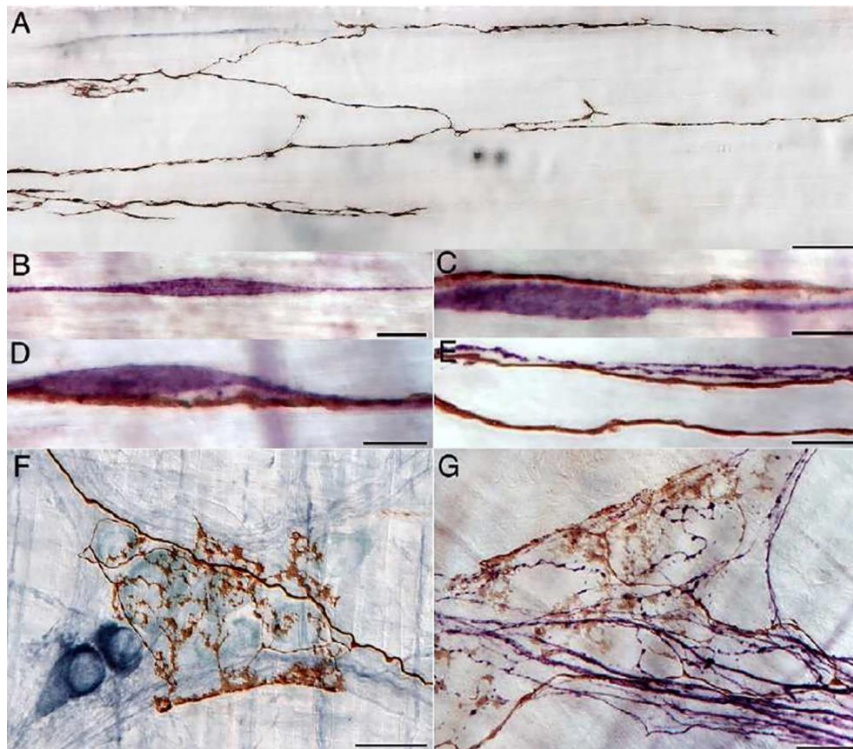


Figura. Las matrices intramusculares (IMA) son terminales aferentes vágales ubicadas en las capas de músculo liso del tracto gastrointestinal y se cree que son mecanorreceptores involucrados en la detección de cambios en la longitud de los órganos terminales que inervan (Phillips et al., 2009). La morfología de las matrices intramusculares consiste en una neurita madre que, al entrar en la capa de músculo liso, se ramifica varias veces en procesos individuales finos que se ejecutan durante varios milímetros en la misma orientación que la capa de músculo en la que terminan las neuritas, creando un patrón distinto de elementos paralelos con elementos de puente ocasionales (fibras marrones; A). Dentro de las capas de músculo liso, las células intersticiales de Cajal de tipo intramuscular (células violetas; B – D) están en estrecho contacto con las matrices intramusculares (fibras marrones rojizo; C – E), lo que indica una posible comunicación entre las dos (Powley et al., 2008). En el mismo estudio, los IMA que corrían en haces nerviosos dentro de las capas musculares hicieron contacto con neuritas individuales (fibras violetas; E). La misma dinámica existe para las inervaciones aferentes vágales del plexo mientérico, con terminaciones laminares intraganglionares (terminales marrones) en estrecho contacto con ambas neuronas (azul oscuro / nitrérgico; azul claro / colinérgico; F) y axones (fibras violetas;

G). Barras de escala = 25 μm para A, F, G; 12 micras para B; 10 μm para C – E.

Resumen

Según el estudio de Phillips et al., 2009, las aferencias viscerales, que son responsables de iniciar los reflejos gastrointestinales y proporcionar retroalimentación sobre los ajustes funcionales del intestino, exhiben una remodelación estructural con el envejecimiento. Las terminaciones vaginales laminares intraganglionares y las vellosidades aferentes, los dos tipos de terminales aferentes viscerales que se han examinado en el intestino hasta la fecha, muestran cambios distróficos y regresivos con el envejecimiento. Estos déficits, uno que se encuentra en la pared muscular y otro en la mucosa, son compatibles con una disminución del soporte trófico. Pero cualquiera que sea el mecanismo, estas características distróficas presumiblemente, comprometen tanto la retroalimentación aferente del intestino envejecido como los reflejos clave para la salud gastrointestinal. Dadas las funciones estratégicas de los aferentes viscerales intestinales y la evidencia de que se deterioran con la edad, al igual que la función gastrointestinal, sin duda se necesitan evaluaciones más sistemáticas del envejecimiento aferente visceral.

ARREGLOS INTRAMUSCULARES VÁGALES: LOS EJES DE MECANORRECEPTORES ESPECIALIZADOS QUE INERVAN LAS CAPAS DE MÚSCULO LISO DEL ESTÓMAGO EXAMINADOS EN LA RATA

A pesar de las funciones fundamentales que desempeña el estómago en la ingestión y la digestión, hay poca información morfológica disponible sobre las matrices intramusculares vágales (IMA), las aferentes que inervan el músculo liso gástrico.

Powley et al. (2016), para caracterizar mejor las matrices intramusculares, las ratas recibieron inyecciones de dextrano biotina en los ganglios nudosos y, después del transporte del marcador, se recogieron preparaciones completas del estómago. Las muestras se procesaron para

el marcaje permanente de avidina-biotina, y subconjuntos de los montajes completos se procesaron de manera inmuno-histoquímica para c-Kit o se tiñeron con azul cuprolínico. Se digitalizaron matrices intramusculares (n = 184) para morfometría y mapeo. A lo largo de la pared del músculo gástrico, las matrices intramusculares poseían características fenotípicas comunes.

Cada matriz intramuscular fue generada por una neurita madre que arborizó extensamente, formando una matriz de múltiples (media = 212) ramas con un promedio de 193 μm de longitud. Estas ramas paralelas y cursaban en aposición con haces de fibras musculares y células intersticiales de Cajal. Las matrices individuales tenían un promedio de 4,3 mm de longitud y volúmenes inervados de lámina muscular, presuntos campos receptivos, con un promedio de 0,1 mm (3). Evaluadas por región y por lámina muscular, las matrices intramusculares mostraron adaptaciones arquitectónicas a los diferentes loci. Un subconjunto (32%) de matrices intramusculares de músculo circular emitieron colaterales polimórficas especializadas a los ganglios mientéricos, y un subconjunto (41%) de matrices intramusculares de músculo longitudinal antral formaron terminaciones netas especializadas asociadas con el límite seroso.

Las matrices intramusculares se concentraron en patrones regionales que se correlacionaron con las adaptaciones biomecánicas únicas del estómago, específicamente las funciones del depósito del estómago proximal y las operaciones de vaciado antral.

Según Powley et al. (2016), en general, las adaptaciones y distribuciones estructurales de las matrices intramusculares estaban en consonancia con las funciones hipotetizadas de las aferencias de los receptores al estiramiento.



Figura. Arreglos intramusculares representativos en el músculo circular del cuerpo de un montaje completo de la pared ventral del estómago según Powley et al. (2016). R: Trazado de Photoshop del cenador IMA (neurita madre que ingresa al campo a partir de las 12:00) desde una sección virtual en 3D recopilada con el software Surveyor. La posición del eje se ilustra en el trazado del contorno de todo el montaje en la parte inferior derecha. B – E: Microfotografías enfocadas de campos dentro de las matrices intramusculares generales; cada microfotografía con letra se refiere a la región del trazado (en A) con la misma designación de letra. Como ilustran las microfotografías, las ramas de las matrices intramusculares contenían varicosidades que variaban, incluso en el mismo árbol, desde puntos puntuales esféricos relativamente simples (p. Ej., C) a varicosidades laminares más aplanadas (p. Ej., B, E). Barras de escala 5 250 mm en A; 8 mm de contorno de montaje completo en A; 20 mm en D (se aplica a B – E).

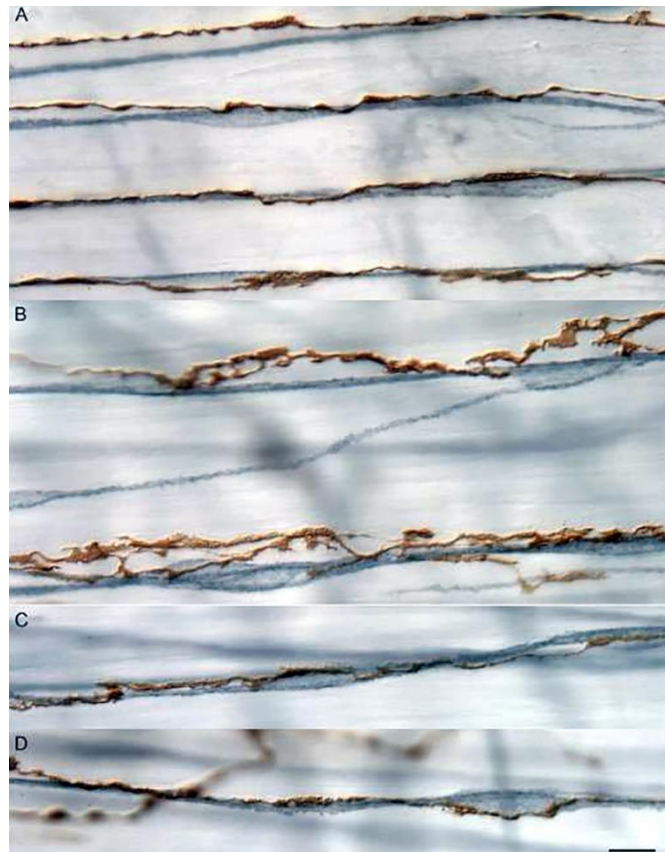


Figura. Las ramas de las matrices intramusculares (marrón, teñidas con 3,30-diaminobenzadina) se ejecutan en aposición apretada con las células intersticiales de Cajal intramuscular (ICC-IM) (azul grisáceo, inmunomarcaje de c-Kit con SG peroxidasa) según Powley et al. (2016). Las ramas de las matrices intramusculares varían en su grado de varicosidad y en la rigidez de la aposición.

A: Cuatro ramas principales vecinas de una matriz intramuscular que cursa en estrecha aposición con una red de vecinos Células intersticiales de Cajal Intramuscular intercalados entre haces de músculo liso (sin teñir). En este ejemplo, las ramas de las matrices intramusculares expresan hinchazones o varicosidades modestas, la mayoría de las cuales están muy próximas a los somas y procesos de las células intersticiales de Cajal intramuscular.

B: dos ramas principales vecinas de una matriz intramuscular discurren cerca de la red intramuscular local de las células intersticiales de Cajal y parecen estar en contacto intermitentemente. En contraste con las ramas de la matriz que se muestran en A, las que se muestran en B son más lameliformes, los contactos aparentes con las células intersticiales de Cajal Intramuscular son más intermitentes y muchas de las laminillas de las

matrices intramusculares parecen estar en los haces de músculo liso (sin teñir) Colindante a la Red Intramuscular de Células Intersticiales de Cajal.

C, D: Dos ejemplos de ramas principales de matrices intramusculares que cursan en estrecha conjunción con Células intersticiales de Cajal Intramuscular y forman hinchazones o varicosidades tanto en las células intersticiales de los somas como en las fibras intramusculares de Cajal. Barra de escala 5 10 mm.



Figura. Estrecha asociación de las ramas principales de las matrices intramusculares (marrón, teñida con 3,30-diaminobenzadina) con haces de fibras musculares lisas (sin teñir, pero con imágenes de DIC) según Powley et al. (2016).

R: Un campo denso de ramas dentro de una matriz intramuscular. Las ramas densamente empaquetadas recorren las superficies texturadas de los fascículos de músculo liso.

B: Dos (en comparación con el ejemplo de A) campos menos densamente ramificados de ramas de matrices intramusculares que se originan (fuera de la vista) de una neurita parental única y

que recorren la superficie de los fascículos de músculo liso. Barra de escala 5100 mm.

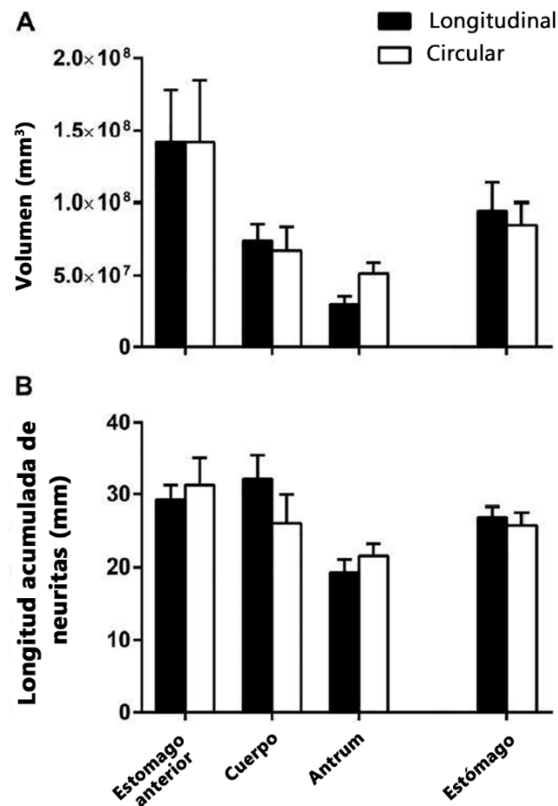


Figura. A: Los volúmenes dentro de las láminas de músculo liso gástrico inervados por los ejes terminales de las matrices intramusculares, los presuntos campos receptivos de las matrices variaron esencialmente en un factor de 3 en las tres regiones gástricas según Powley et al. (2016). B: Las longitudes acumuladas totales de todas las ramas del árbol dentro de los campos receptivos correspondientes fueron más estables entre las regiones y variaron solo en un factor de 0.5. Las matrices intramusculares en una región determinada tendían a tener valores similares tanto en el músculo longitudinal como en el circular. La única excepción, quizás reflejando la especialización lameliforme de "terminación neta" de las matrices intramusculares en el músculo longitudinal antral, fue que las matrices intramusculares longitudinales antrales tendían a tener volúmenes inervados o campos receptivos más pequeños que las matrices intramusculares en la correspondiente hoja de músculo circular.

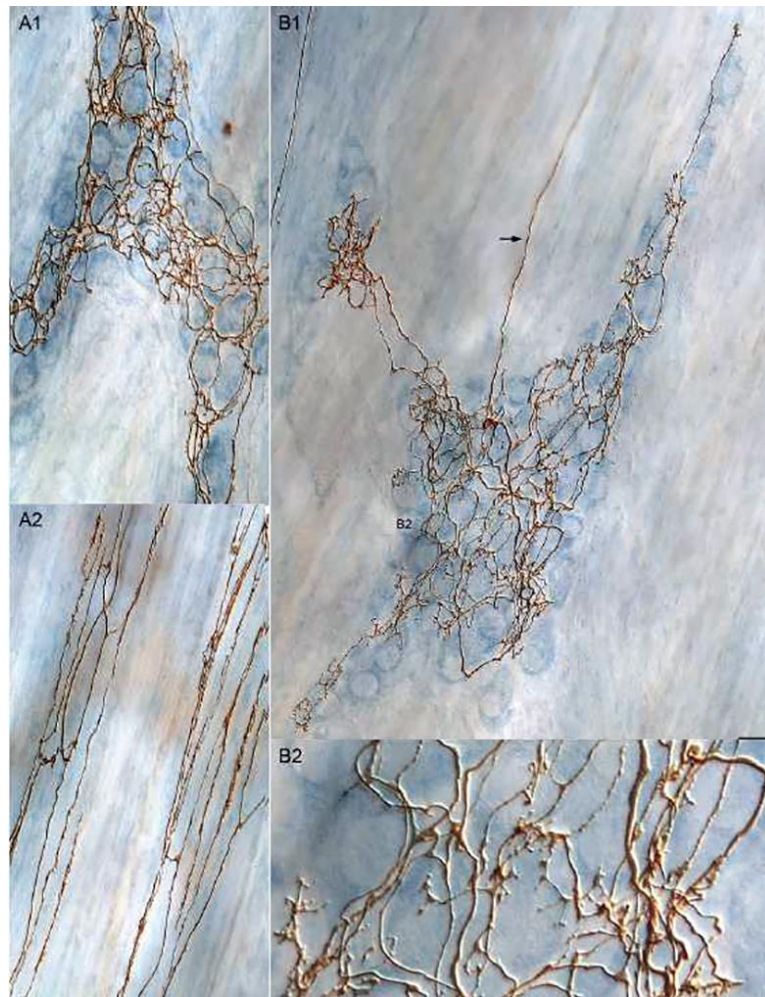


Figura. Fotomicrografías adaptadas al trazado de la Figura 10 que ilustran las diferentes capas y tejidos inervados por el mismo politema y matrices intramusculares polimórficas según Powley et al. (2016).

A1: Microfotografía tomada en el plano óptico del ganglio mientérico de la Figura 10A.

A2: Microfotografía en registro de coordenadas xy con A1 (así como la Figura 10A) tomada en el plano óptico de la matriz de músculo circular subyacente de las matrices intramusculares.

B1: Microfotografía tomada en el plano óptico del ganglio mientérico ilustrado en la Figura 10B.

B2: Microfotografía de alta resolución que ilustra las varicosidades que desarrollaron las matrices intramusculares polimórficas en sus colaterales del ganglio mientérico. Barras de escala 5 20 μm en A2 (se aplica a A1, A2); 20 μm en B1; 10 μm

IDENTIFICACIÓN DE DIFERENTES TIPOS DE TERMINACIONES NERVIOSAS AFERENTES ESPINALES QUE CODIFICAN ESTÍMULOS NOCIVOS E INOCUOS EN EL INTESTINO GRUESO MEDIANTE UNA NUEVA TÉCNICA DE RASTREO ANTERÓGRADO

En los mamíferos, los estímulos sensoriales en los órganos viscerales, incluidos los que subyacen a la percepción del dolor, son detectados por neuronas aferentes espinales, cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal (GRD). Uno de los principales desafíos en los órganos viscerales ha sido cómo identificar los diferentes tipos de terminaciones nerviosas de las aferentes espinales que transducen los estímulos sensoriales en potenciales de acción. La razón por la que las terminaciones nerviosas aferentes espinales ha sido tan difícil de identificar es porque hasta ahora no se había disponibles técnicas que puedan etiquetar selectivamente solo las aferentes espinales, en alta resolución.

Spencer et al. (2014), han utilizado una técnica de rastreo anterógrado, desarrollada recientemente en nuestro laboratorio, que facilita el etiquetado selectivo de solo axones aferentes espinales y sus terminaciones nerviosas en órganos viscerales. Los ratones se anestesiaron, se expusieron quirúrgicamente los ganglios de la raíz dorsal lumbosacra y luego se les inyectó dextrano-amina. Siete días después de la cirugía, se extrajo el intestino grueso. Se identificaron en detalle las características de trece tipos de terminaciones nerviosas aferentes espinales. La mayor proporción de terminaciones nerviosas estaba en la submucosa (32%), músculo circular (25%) y ganglios mientéricos (22%).

Dos clases morfológicamente distintas inervaban los ganglios mientéricos. Estos eran más comúnmente una nueva clase de terminaciones varicosas intraganglionares (IGVE) y ocasionalmente terminaciones laminares intraganglionares rectales (terminaciones laminares intraganglionares rectales). Se encontró que tres clases distintas de terminaciones nerviosas varicosas inervan la submucosa y el músculo circular, mientras que una clase inerva hebras internodales, vasos sanguíneos, criptas de Lieberkühn, la mucosa y el músculo longitudinal. Poblaciones distintas de terminaciones sensoriales fueron péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano).

Spencer et al. (2014), presentan una caracterización completa de los diferentes tipos de terminaciones nerviosas aferentes espinales en un órgano visceral de mamífero. Los hallazgos revelan una serie inesperadamente compleja de diferentes tipos de terminaciones aferentes primarias que inervan capas específicas del intestino grueso. Algunas de las nuevas clases de terminaciones nerviosas identificadas deben ser la base de la transducción de estímulos nocivos y / o inocuos del intestino grueso.

Tipo de terminación	Diámetro del axón (mm)	Varicosidad Diam (mm)	Longitud de la varicosidad (mm)	Extensión física Circunferencial (mm)	Extensión física caudal-rostral (mm)
Músculo longitudinal	160.5	261	361	234623	546618
	(n = 2; N = 2)	(n = 2; N = 2)	(n = 2; N = 2)	(n = 2; N = 2)	(n = 2; N = 2)
Mientérica	160.5	261	261	122619	124617
Varicoso	(n = 31; N = 14)	(n = 31; N = 14)	(n = 39; N = 14)	(n = 39; N = 14)	(n = 39; N = 14)
Mientérica	160.5	361	461	91616	62614
Terminaciones laminares intraganglionares rectales	(n = 10; N = 5)	(n = 10; N = 5)	(n = 10; N = 5)	(n = 10; N = 5)	(n = 10; N = 5)
Internodal	160.5	261	461	ND	ND
Hilo conductor	(n = 9; N = 3)	(n = 9; N = 3)	(n = 9; N = 3)		
Complejo muscular circular	160.5	261	461	439677	250665
	(n = 17; N = 11)	(n = 17; N = 11)	(n = 17; N = 11)	(n = 17; N = 11)	(n = 17; N = 11)
Músculo circular - Simple	160.5	261	361	151670	19616
	(n = 5; N = 3)	(n = 5; N = 3)	(n = 5; N = 3)	(n = 5; N = 3)	(n = 5; N = 3)
Músculo circular-ramificación	160.5	261	461	7596126	176618
	(n = 26; N = 10)	(n = 26; N = 10)	(n = 26; N = 10)	(n = 26; N = 10)	(n = 26; N = 10)
Complejo submucoso	160.5	261	461	264623	380629
	(n = 31; N = 8)	(n = 31; N = 8)	(n = 31; N = 8)	(n = 31; N = 8)	(n = 31; N = 8)
Submucoso-simple	160.5	261	361	256648	281664
	(n = 24; N = 9)	(n = 24; N = 9)	(n = 24; N = 9)	(n = 24; N = 9)	(n = 24; N = 9)
Ramificación submucosa	160.5	261	461	177639	743649
	(n = 14; N = 7)	(n = 14; N = 7)	(n = 14; N = 7)	(n = 14; N = 7)	(n = 14; N = 7)
Submucosa	160.5	261	661	ND	ND
Ganglio/Terminaciones laminares intraganglionares rectales	(n = 2; N = 2)	(n = 2; N = 2)	(n = 2; N = 2)		

Sangre	160.5	261	361	243680	95650
vasos	$(n = 10; N = 4)$	$(n = 10; N = 4)$	$(n = 10; N = 4)$	$(n = 10; N = 4)$	$(n = 10; N = 4)$
Mucosa	160.5	261	361	228636	325655
	$(n = 23; N = 7)$	$(n = 23; N = 7)$	$(n = 23; N = 7)$	$(n = 23; N = 7)$	$(n = 23; N = 7)$

CLAVE: LM se refiere a músculo longitudinal, MG = ganglio mientérico, CM = músculo circular, SM = submucosa, SG = ganglio submucoso y CL = criptas de Lieberkhun, rIGLEs = terminaciones laminares intraganglionares rectales.

Tabla. Características de las diferentes clases de terminaciones nerviosas aferentes espinales identificadas en el intestino grueso de ratón después del marcaje anterógrado de los ganglios de la raíz dorsal in vivo según Spencer et al. (2014).

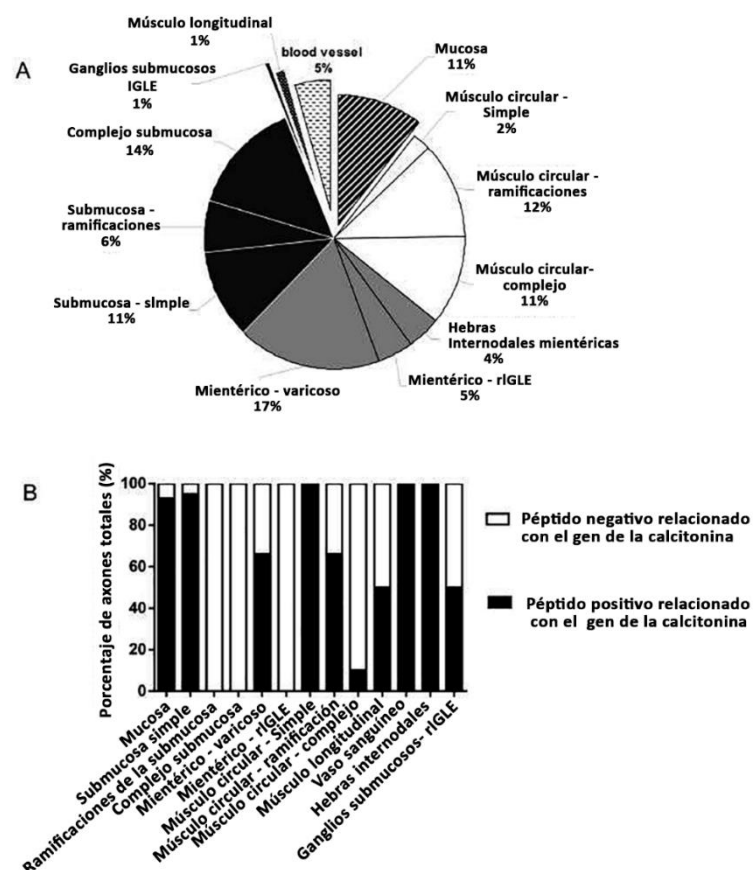


Figura. Representación gráfica de la proporción relativa de terminaciones nerviosas aferentes espinales que inervan distintos sitios anatómicos dentro del intestino grueso según Spencer et al. (2014). A, muestra que la mayoría de las terminaciones nerviosas se identificaron en la capa de músculo circular (3 tipos distintos presentes), submucosa (3 tipos distintos

presentes) y ganglios mientéricos, incluidas las hebras internodales (3 tipos distintos). Se identificaron muy pocas terminaciones en los ganglios submucosos y el músculo longitudinal. El 11% de todas las terminaciones aferentes espinales marcadas de forma anterógrada invocaban la mucosa. B, muestra el porcentaje de terminaciones aferentes espinales marcadas que fueron inmunorreactivas (positivas y negativas) para péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano). Algunas clases de terminaciones nerviosas aferentes espinales, como las terminaciones simples en la capa muscular circular, las de las hebras internodales y los vasos sanguíneos, siempre fueron péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano): inmunorreactivo. Sin embargo, nunca se encontró que las terminaciones laminares intraganglionares rectales en los ganglios mientéricos, las terminaciones de tipo complejo en la submucosa y las terminaciones de tipo ramificado en la submucosa fueran péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano) positivo.

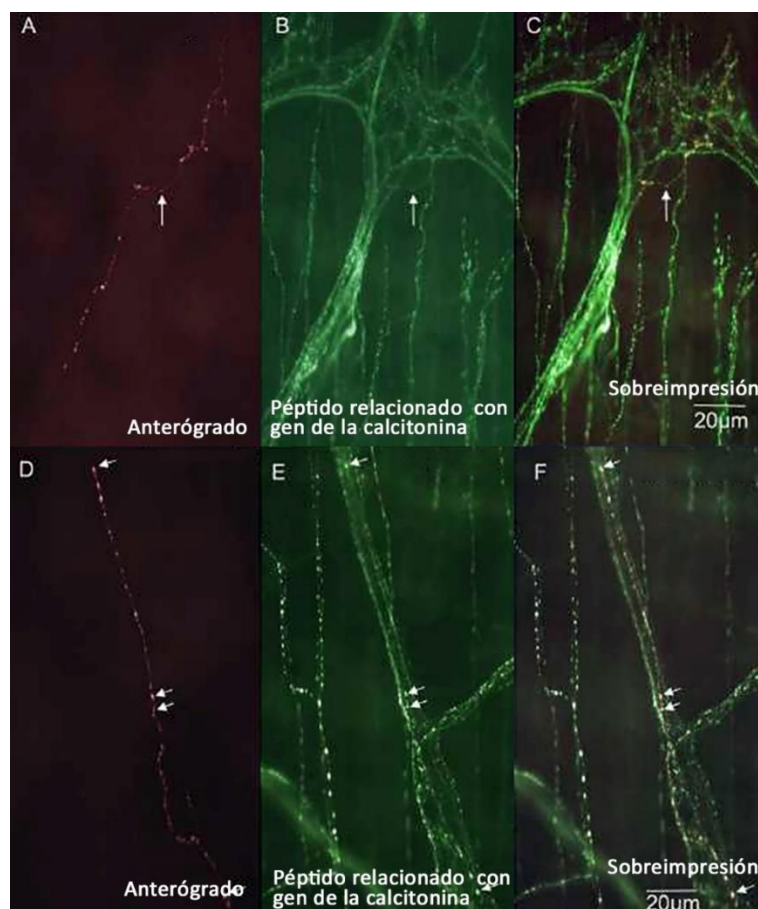


Figura. El marcaje anterógrado de DRG lumbosacro in vivo revela terminaciones nerviosas aferentes espinales identificadas en hebras

internodales que corren entre ganglios mientéricos según Spencer et al. (2014). A, muestra un axón único marcado de forma anterógrada y una terminación nerviosa varicosa que termina en una hebra internodal. B, muestra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano): imagen del panel mostrado en A. esta terminación etiquetada anterógradamente es péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano): positivo. La flecha en el panel B indica el mismo axón aferente espinal que en el panel A. Este péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano): el axón positivo sale del ganglio mientérico brevemente antes de regresar a la hebra internodal. La flecha en el panel C, muestra una imagen superpuesta de los paneles A y B. La flecha en el panel C indica una imagen superpuesta del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano): axón positivo en el panel B y el axón marcado anterógrado en el panel A. El panel D muestra un segundo ejemplo de un animal diferente de un solo axón aferente espinal que termina en una hebra internodal. E, muestra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano): inmunorreactividad de la misma región en el panel A. Las tres flechas en el panel A indican tres varicosidades discretas que también están péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano): positivo (ver flechas) en el panel E. F, muestra una imagen superpuesta de los paneles D y E. Las flechas en el panel F indican en esta imagen superpuesta de varicosidades marcadas anterógradamente y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (aminoácido triptófano): inmunorreactividad.

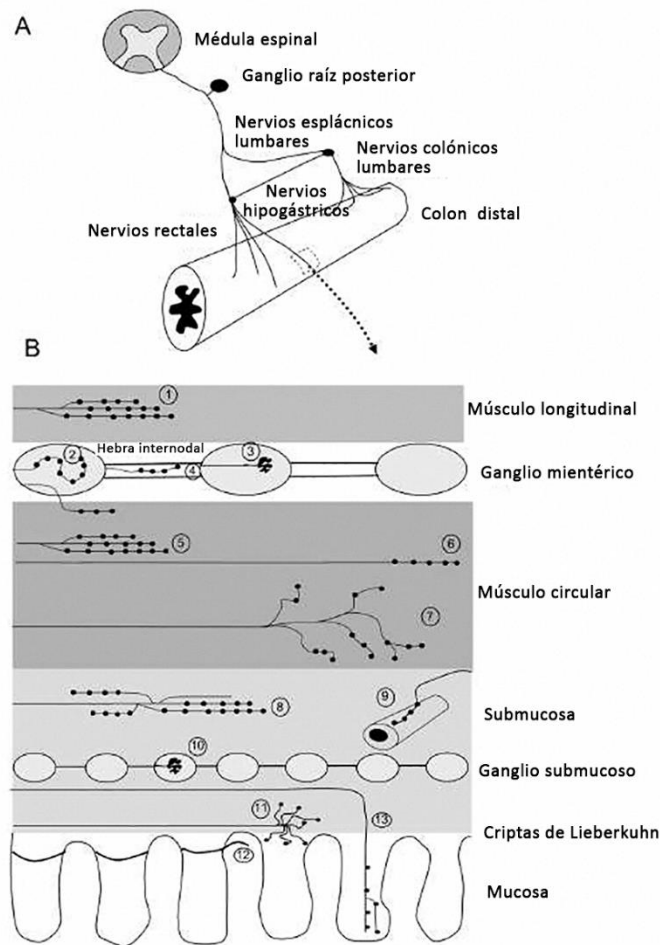


Figura. Representación esquemática de los diferentes tipos de terminaciones aferentes espinales identificadas en el intestino grueso del ratón, después de diminutas inyecciones de dextrano biotina en los ganglios de la raíz dorsal lumbosacra (GRD) in vivo según Spencer et al. (2014).

A. muestra un esquema de las vías nerviosas utilizadas para transportar biotina dextrano al colon distal.

B. muestra que se identificaron 13 tipos distintos de terminaciones nerviosas. 1 muestra terminaciones varicosas en el músculo longitudinal que ocurren muy raramente. Los números 2 y 3 se refieren a dos tipos de terminaciones identificadas en los ganglios mientéricos. 2 se refiere a terminaciones varicosas intraganglionares (IGVE) que son comunes, mientras que 3 se refiere a terminaciones laminares intraganglionares rectales (terminaciones laminares intraganglionares rectales) que son raras, 4 se refiere a terminaciones varicosas en hebras internodales. 5 se

refiere a terminaciones de "tipo ramificación" en la capa de músculo circular que corre paralela a las fibras musculares circulares, como en la Figura 6D. 6 se refiere a terminaciones aferentes de "tipo simple" en el músculo circular que consisten en un solo axón varicoso no ramificado, como en la Figura 6A. 7 se refiere a las terminaciones de "tipo complejo" en el músculo circular que surgen de un solo axón y se ramifican ampliamente a lo largo de la capa del músculo circular sin una orientación preferencial, como en la Figura 5A. 8, se refiere a terminaciones espinales de "tipo ramificación" en la submucosa que se ramifican ampliamente en el eje rostral-caudal, como en la figura 9A. 9, se refiere a las terminaciones de los vasos sanguíneos. 10, se refiere a terminaciones laminares intraganglionares rectales en ganglios submucosos. 11, se refiere a terminaciones de "tipo complejo" en el nivel de las Criptas de Lieberkühn, como en la Figura 9E. 12, se refiere a terminaciones de tipo simple en la submucosa que consisten en terminales de axón que rodean la base de las criptas con pocas o ninguna varicosidad, como en las Figuras 10A y 10D. 13, se refiere a las terminaciones nerviosas que inervan hacia la mucosa. CLAVE: LM se refiere al músculo longitudinal, MG = ganglio mientérico, CM = músculo circular, SM = submucosa, SG = ganglio submucoso y CL = criptas de Lieberkühn.

Conclusiones

El estudio de Spencer et al. (2014), revela una notable complejidad y diversidad de diferentes tipos morfológicos de terminaciones nerviosas aferentes espinales que inervan distintas capas anatómicas del intestino grueso. Se identificaron trece tipos diferentes de terminaciones nerviosas aferentes primarias en el intestino grueso del ratón, cuyos cuerpos celulares residen en los ganglios de la raíz dorsal. Algunas, o todas, las terminaciones nerviosas identificadas, deben ser la base de reflejos neuronales sensoriales inocuos que no alcanzan niveles conscientes, como la distensión colorrectal natural. Además, una población de terminaciones nerviosas identificadas también debe subyacer a la percepción del dolor del intestino grueso, ya que se ha demostrado que las lesiones de la vía del nervio rectal / pélvico in vivo eliminan los reflejos nociceptivos inducidos por estímulos nocivos. Un desafío importante será determinar qué clases específicas de terminaciones nerviosas aferentes primarias

subyacen a la detección de estímulos nociceptivos y no nociceptivos en intestinos sanos y enfermos.

DISECCIÓN DEL PAPEL DE LOS SUBTIPOS DE AFERENCIAS VÁGALES GASTROINTESTINALES

Las aferencias vágales gastrointestinales (GI) transmiten señales sensoriales del tracto gastrointestinal al cerebro. Se han identificado numerosos subtipos de aferentes vágales gastrointestinales, pero sus funciones individuales en la función intestinal y la regulación de la alimentación no están claras. En la última década, los enfoques técnicos para apuntar selectivamente a los subtipos aferentes vágales y evaluar su función han progresado significativamente. Esta revisión de Wang et al. (2020), examina la clasificación de los subtipos aferentes vágales gastrointestinales y analiza las técnicas disponibles actualmente para estudiar las aferentes vágales. Investigar la distribución de los subtipos aferentes vágales gastrointestinales y comprender cómo acceder y modular las poblaciones individuales son esenciales para analizar sus funciones fundamentales en el eje intestino-cerebro.

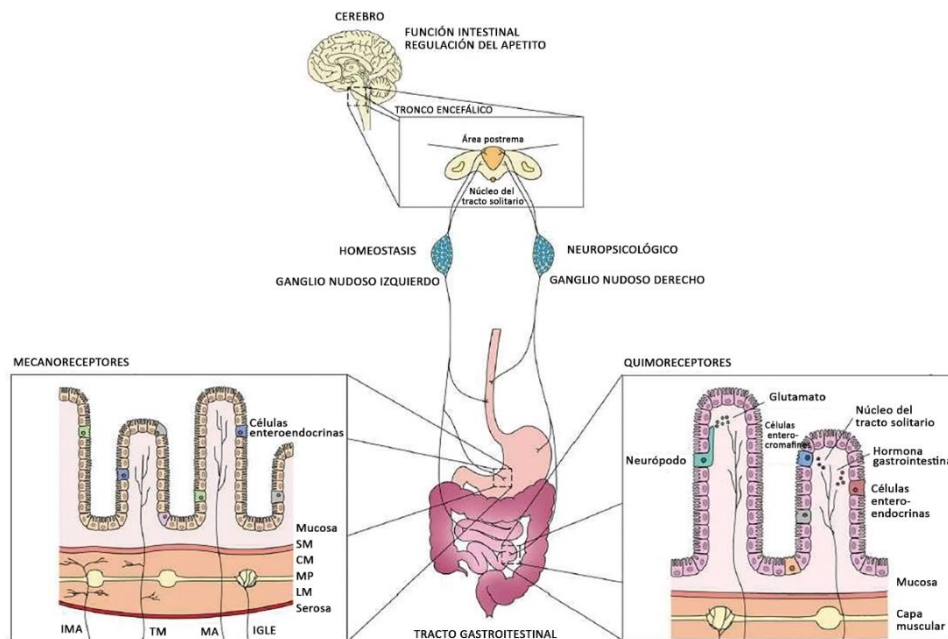


Figura. Descripción general de las aferencias vágales gastrointestinales en el eje intestino-cerebro según de Wang et al. (2020). Una ilustración de la neuroanatomía de las aferencias vágales gastrointestinales y las respuestas sensoriales primarias en las vísceras. NTS: núcleo del tracto solitario, AP: área postrema, NG: ganglios nudosos, EEC: células entero-

endocrinas, CEC: células enterocromafines, 5-HT: 5-hidroxitriptamina, SM: submucoso, CM: músculo circular, MP: plexo mientérico, LM: músculo longitudinal, IMA: matrices intramusculares, TM: aferentes de tensión-mucosas, MA: aferentes de mucosas, terminaciones laminares intraganglionares: terminaciones laminares intraganglionares.

LA SENSIBILIZACIÓN A CORTO PLAZO DE LOS MECANORRECEPTORES DEL COLON SE ASOCIA CON HIPERSENSIBILIDAD A LARGO PLAZO A LA DISTENSIÓN DEL COLON EN EL RATÓN.

Utilizando un modelo de ratón que reproduce las principales características del síndrome del intestino irritable (hipersensibilidad del colon de larga duración sin inflamación), Jones et al. (2007) examinaron las contribuciones de 2 proteínas, el potencial receptor transitorio vanilloide 1 (TRPV1) y el canal iónico sensible al ácido 3 (ASIC3), sobre el desarrollo de hipersensibilidad conductual y evaluó la función de los mecanorreceptores de colon de ratones hipersensibles.

Jones et al. (2007) midieron el comportamiento nociceptivo visceral como la respuesta visceromotora (VMR) a la distensión colorrectal (CRD) antes y después del tratamiento intracolónico con zimósán o solución salina. La patología del colon se evaluó en experimentos paralelos cuantificando la actividad de la mieloperoxidasa, el pH intraluminal y la histología del tejido. Jones et al. (2007) realizaron experimentos electrofisiológicos en ratones hipersensibles sin tratamiento previo y tratados con zimósán utilizando una preparación in vitro de nervio colón-pélvico.

El Zimósán, pero no la solución salina, produjo aumentos significativos y persistentes en las respuestas visceromotoras de los ratones de control; zimósán produjo aumentos no significativos en las respuestas visceromotoras en ratones anestesiados para el receptor de potencial transitorio vanilloide 1 y el canal de iones 3 sensibles al ácido. La actividad de la mieloperoxidasa del colon y el pH no se vieron afectados ni por la distensión colorrectal ni por los tratamientos intracolónicos. Los mecanorreceptores del nervio pélvico registrados en ratones sin

tratamiento o tratados con zimósán tenían una sensibilidad similar al estiramiento del colon. Cuando se aplicó de forma aguda, zimósán sensibilizó a los mecanorreceptores musculares / mucosos en ratones tanto ingenuos como hipersensibles.

Según Jones et al. (2007), el Zimosán produjo una sensibilización aguda de los mecanorreceptores del colon in vitro e hipersensibilidad conductual crónica ($> 0 = 7$ semanas) en ausencia de inflamación. La hipersensibilidad conductual fue parcialmente dependiente del potencial receptor transitorio vainilloide 1 y del canal iónico sensible al ácido 3 porque las deleciones de cualquiera de estos genes redujeron el efecto de zimósán, lo que sugiere que estas proteínas pueden ser mediadores periféricos importantes para el desarrollo de funciones viscerales hipersensibilidad.

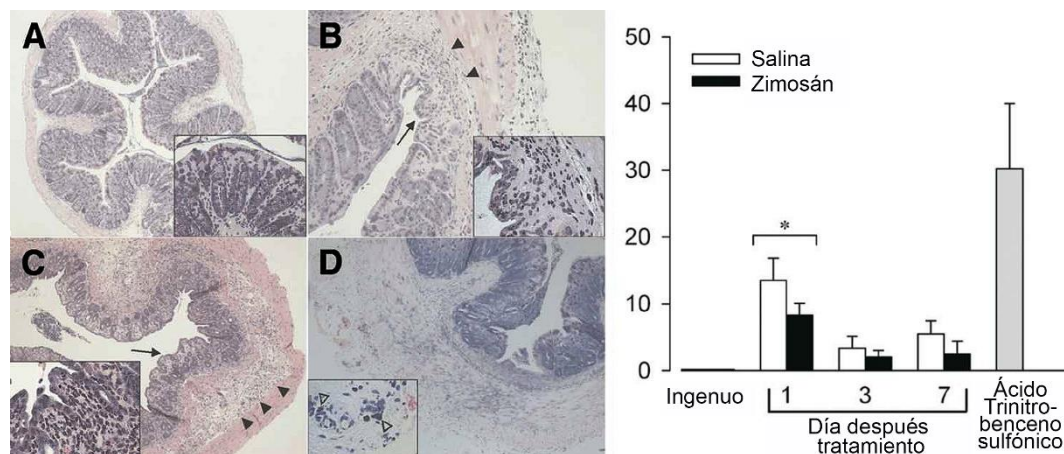


Figura. Fotomicrografías de muestras histológicas representativas de colon de ratón C57BL / 6 tomadas de ratones sin tratamiento previo (A) y 1 día después del tratamiento con zimósán intracolónico (B) o solución salina (C) según Jones et al. (2007). Un día después del tratamiento intracolónico, los dos puntos de los ratones tratados con zimósán y solución salina contenían evidencia de inflamación de grado bajo a moderado, incluida la atenuación del epitelio de la mucosa (flechas) y la infiltración neutrofílica en la submucosa (puntas de flecha sólidas). Estos hallazgos fueron focales y de distribución limitada y disminuyeron en momentos posteriores después del tratamiento intracolónico (datos no mostrados). Se encontraron mastocitos en asociación con focos de inflamación en secciones teñidas con Geimsa (D; puntas de flecha abiertas). La cuantificación de la inflamación del colon se ilustra en el gráfico de barras. Se recolectaron dos puntos de 3 ratones en cada grupo de tratamiento y las secciones de tejido se puntuaron de 0 (sin

inflamación en ninguna sección de tejido) a 40 (inflamación grave presente en todas las muestras; consulte la sección Materiales y métodos para obtener más detalles). Un día después del tratamiento, las muestras de colon de ratones tratados con solución salina y zimósán obtuvieron puntuaciones significativamente más altas que las muestras sin tratamiento previo (* $P < .01$); sin embargo, las puntuaciones obtenidas en los días 3 y 7 no fueron estadísticamente diferentes de las muestras sin tratamiento previo. Es importante destacar que las puntuaciones obtenidas en animales tratados con solución salina y zimósán no fueron significativamente diferentes entre sí en ningún momento. Por el contrario, las muestras de colon obtenidas 3 días después del tratamiento con TNBS intracolónico contenían altos niveles de inflamación.

SENSIBILIZACIÓN CRUZADA DE ÓRGANOS VISCERALES: UNA PERSPECTIVA INTEGRADA

El dolor referido y la sensibilización víscero-somática ha sido bien documentada clínicamente y se ha investigado ampliamente, mientras que el dolor referido y sensibilización víscero-visceral (denominada sensibilización de órganos cruzados) sólo recientemente ha recibido atención como importante para los estados patológicos viscerales. Según Brumovsky & Gebhart (2009), debido a que se ha demostrado ampliamente que las neuronas de segundo orden en el SNC reciben información convergente de diferentes órganos viscerales, se ha asumido que la sensibilización de órganos cruzados surge por el mismo mecanismo de proyección de convergencia que el avanzado para la sensibilización y dolor referido víscero-somático. Sin embargo, la creciente evidencia también sugiere la participación de mecanismos periféricos para explicar la derivación y la sensibilización. Resumimos brevemente el apoyo conductual, morfológico y fisiológico y nos centramos en los posibles mecanismos que subyacen a la sensibilización entre órganos.

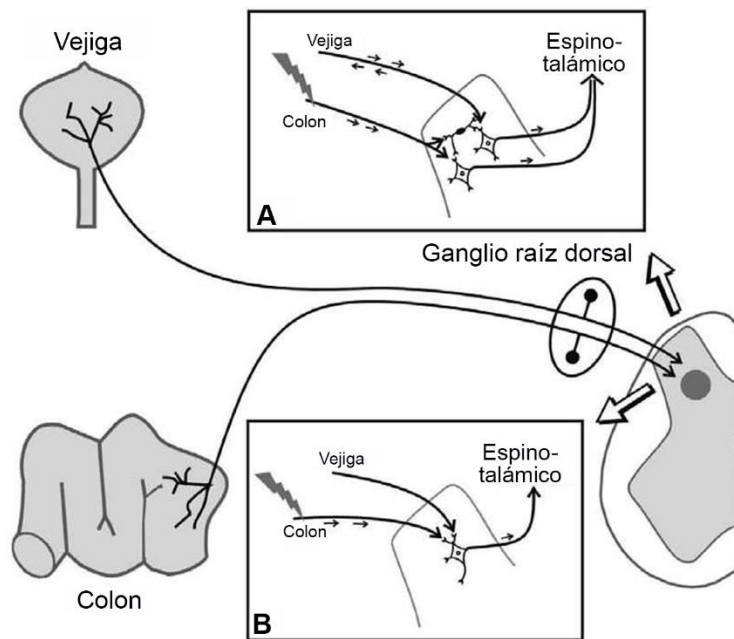


Figura. Mecanismos hipotéticos de sensibilización de órganos cruzados mediada centralmente según Brumovsky & Gebhart (2009). (A) El modelo general ilustra la convergencia de las entradas del colon y la vejiga en la misma neurona espinal de segundo orden. Un insulto al colon (representado por un rayo) aumenta la excitabilidad de la neurona espinal (sensibilización central) de tal manera que la entrada "normal" de la vejiga también es amplificada por la neurona espinal de segundo orden. (B) Alternativamente, la activación por entrada desde el colon de una interneurona espinal inhibidora (círculo relleno) podría conducir a un aumento en la despolarización aferente primaria, generación de reflejos de la raíz dorsal (DRR; Willis 1999) e inflamación neurogénica en la vejiga.

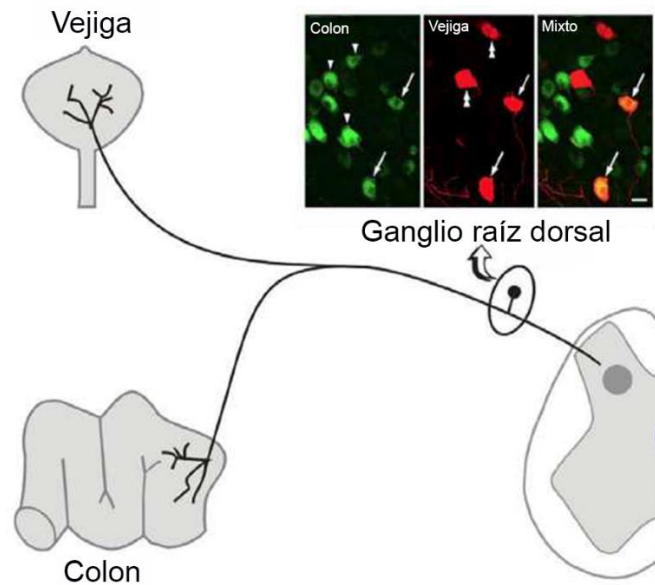


Figura. Mecanismos hipotéticos de sensibilización de órganos cruzados mediada periféricamente según Brumovsky & Gibarte (2009): la neurona aferente primaria dicotomizadora. El modelo general ilustra la innervación del colon y la vejiga por una sola neurona sensorial. El recuadro muestra las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG) que innervan el colon (verde; puntas de flecha), la vejiga (rojo; puntas de flecha dobles) y tanto el colon como la vejiga, como lo demuestra la colocación de las señales verde y roja (amarillo; flechas) en el canal combinado. Barra de escala: 20 μ m.

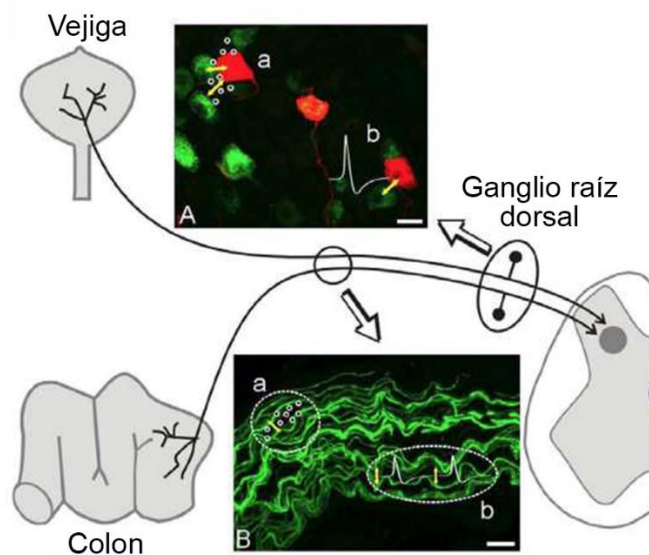


Figura. Mecanismos hipotéticos de sensibilización de órganos cruzados mediada periféricamente según Brumovsky & Gebhart (2009): acoplamiento intraganglionar (A) e interaxonal (B). (A) La liberación

intraganglionar de neuropéptidos y neurotransmisores excitadores como el glutamato puede participar en la interacción entre las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG) (a) del colon (verde) y de la vejiga (rojo) espacialmente cercanas. Este mecanismo obviamente requiere la expresión de receptores de neurotransmisores funcionalmente activos. Alternativamente, el acoplamiento eléctrico (b) podría tener un papel en la sensibilización de órganos cruzados entre las neuronas del ganglio de la raíz dorsal. (B) Se ha descrito el acoplamiento químico (a) así como eléctrico (b) entre las fibras aferentes primarias lesionadas y sanas en los nervios que irrigan la piel y los músculos. Un mecanismo similar también podría estar presente en los nervios viscerales, permitiendo así la sensibilización cruzada dentro de los haces nerviosos. Barras de escala: 20 μm (A); 10 μm (B).

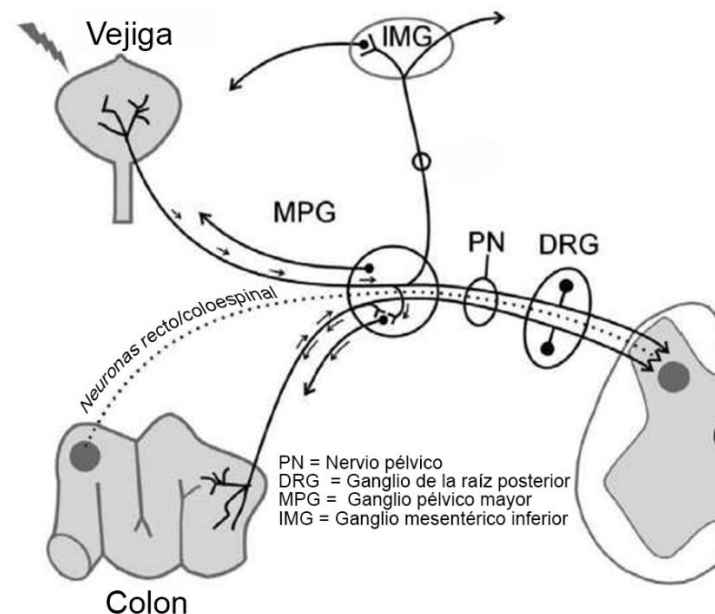


Figura. Mecanismos hipotéticos de interacciones autonómicas/aferencias que conducen a inflamación neurogénica de órganos cruzados según Brumovsky & Gebhart (2009). En este escenario, la sensibilización de las fibras aferentes por lesión de órganos no solo daría lugar a la transmisión de información al sistema nervioso central, sino también a la activación de neuronas autónomas en los ganglios prevertebrales. Por ejemplo, los axones colaterales de las fibras aferentes primarias sensibilizadas de la vejiga harían sinapsis con las neuronas posganglionares en el ganglio pélvico principal (MPG) que inervan el colon. Estas neuronas autónomas, mediante la liberación de varios neurotransmisores, pueden contribuir a

su vez a cambios en la función secretora y motora, así como a la generación de inflamación neurogénica en el colon.

NEUROPATÍA DE LAS FIBRAS PEQUEÑAS Y SÍNDROMES RELACIONADOS: DOLOR Y NEURODEGENERACIÓN

Hsieh et al. (2019) recuerda que el dolor visceral y los trastornos de hipersensibilidad son comunes, pero poco conocidos, y su tratamiento específico es incluso más limitado que para los trastornos somáticos. La hipersensibilidad visceral está mediada por pequeñas fibras sensoriales, las aferentes AS y C, y resulta de sus umbrales de activación reducidos, cambios en el fenotipo o densidad regional alterada. Las hipersensibilidades viscerales y somáticas comparten algunos mecanismos neuropatológicos, así como vías de señalización convergentes, consideradas responsables en la médula espinal del dolor referido y la dismotilidad.

Sin embargo, algunos mecanismos son distintos, tanto en el estado normal como en las condiciones de dolor crónico. El potencial receptor transitorio (receptor de vainilloide tipo I, calor y capsaicina) juega un papel importante en el dolor visceral y el receptor purinérgico P2X3, que se expresa selectivamente por un subconjunto de nociceptores.

Se sabe que los factores neurotróficos, en particular el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF), regulan la función de los nociceptores en la salud y la enfermedad; La sobreexposición de los nociceptores a factores neurotróficos es un mecanismo subyacente clave.

EL ACTO DE EQUILIBRIO: MODULACIÓN ENDÓGENA DEL DOLOR EN TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES

Los trastornos gastrointestinales funcionales (TFGI) se caracterizan por dolor o malestar visceral de causa desconocida. Existe una evidencia creciente de procesamiento anormal de la información sensorial en los trastornos gastrointestinales funcionales. La modulación de la información sensorial se produce en todos los niveles del sistema nervioso, con un

equilibrio dinámico entre la facilitación y la inhibición y una estrecha integración con el control homeostático más amplio del cuerpo. Las vías de reflejo cognitivo, emocional, autónomo y espinal orquestan eficazmente la modulación del dolor supraespinal y espinal, como se demuestra en estudios neurofisiológicos y de imágenes cerebrales. La modulación endógena del dolor se ha estudiado en las condiciones de dolor visceral y se ha demostrado una regulación anormal en el síndrome del intestino irritable (SII) y la dispepsia funcional, así como en otros síndromes de dolor crónico. La mayoría de los pacientes con síndrome del intestino irritable tienen una inhibición del dolor disminuida o incluso una facilitación del dolor en comparación con los controles sanos. Las imágenes cerebrales durante la activación específica de la modulación del dolor endógeno demuestran un centro funcional bastante consistente de regiones moduladoras principalmente frontales, límbicas y del tallo cerebral en humanos sanos.

Los pacientes con síndrome del intestino irritable tienen un patrón diferente de activación y una correlación entre las imágenes y los cambios sensoriales. Debido a que el equilibrio modulador de inhibición y facilitación parece estar distribuido dentro de la misma red funcional, los futuros estudios de imágenes de los mecanismos de modulación deberían incluir condiciones que permitan la cuantificación de los componentes inhibidores y facilitadores.

Un equilibrio modulador alterado bien puede ser un mecanismo fisiopatológico unificador en los trastornos gastrointestinales funcionales, ya que puede ser impulsado por influencias tanto de arriba hacia abajo (es decir, patología del SNC) como de abajo hacia arriba (es decir, activación inmunitaria periférica), pero una mayor validación en diversas Se requiere grupos de trastornos gastrointestinales a lo largo del tiempo. La manipulación terapéutica del sistema modulador es posible tanto por medios farmacológicos como no farmacológicos.

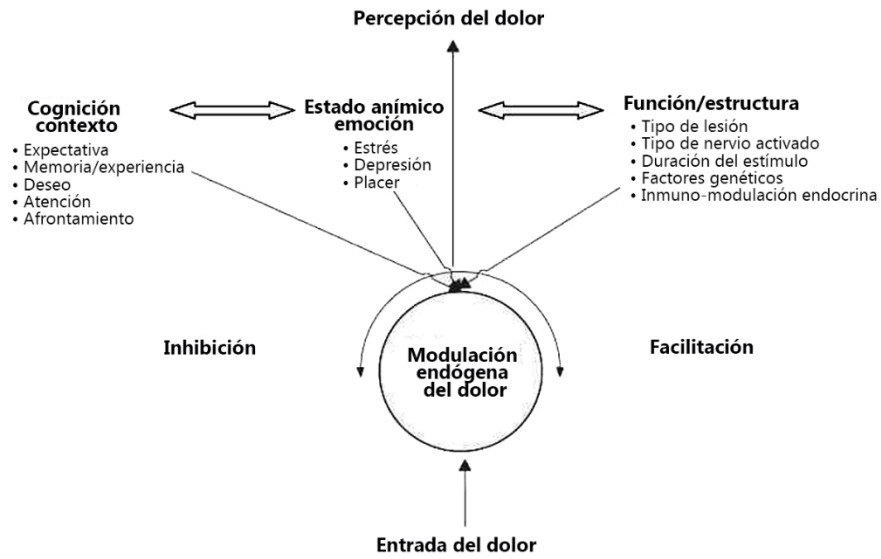


Figura. Factores que se sabe que afectan el equilibrio entre la inhibición del dolor y facilitación.

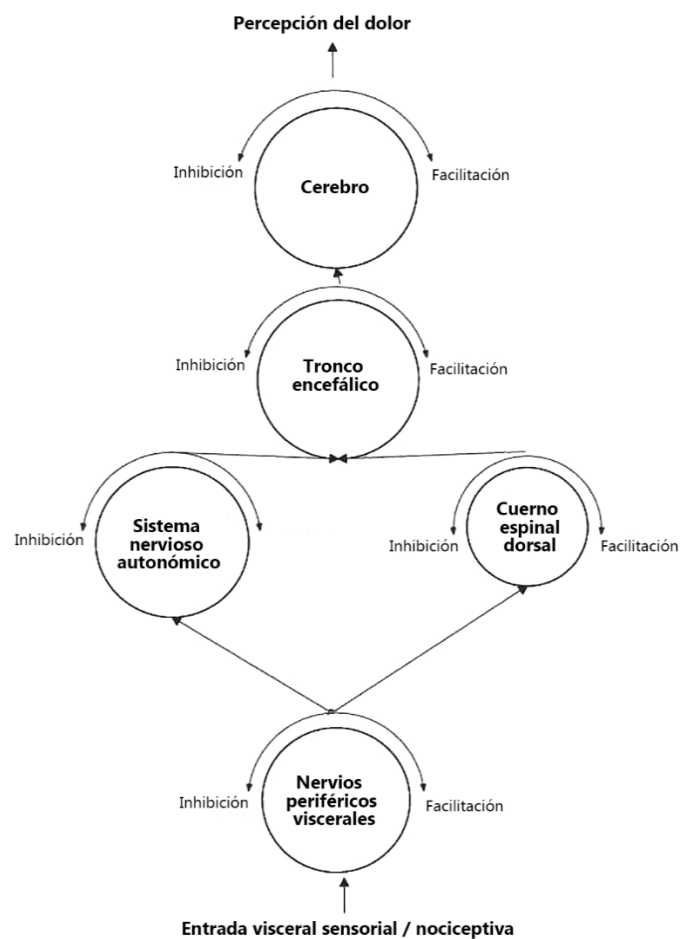


Figura. Interacción entre niveles de modulación del dolor. La inhibición y la facilitación están determinadas interactivamente en cada nivel de procesamiento del dolor.

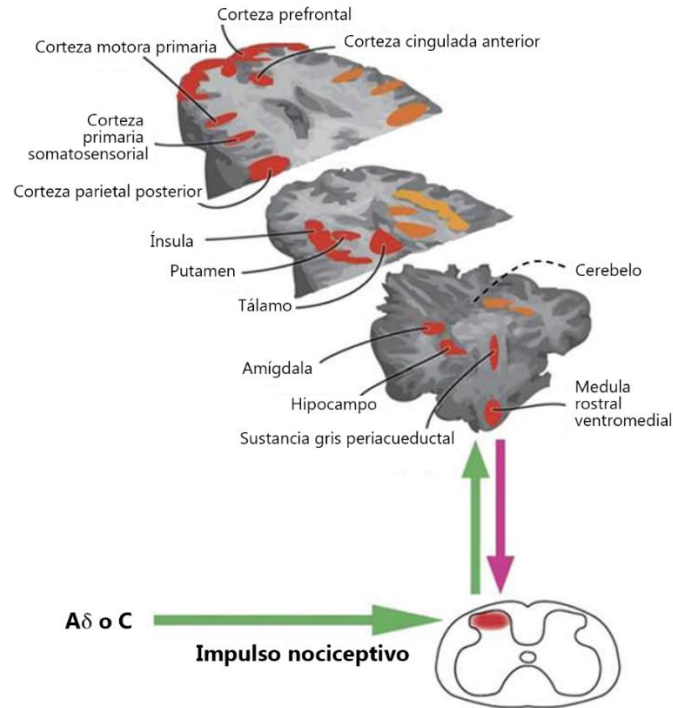


Figura. Las áreas del cerebro que se muestran consistentemente en estudios de imágenes como activas en procesamiento y modulación del dolor.

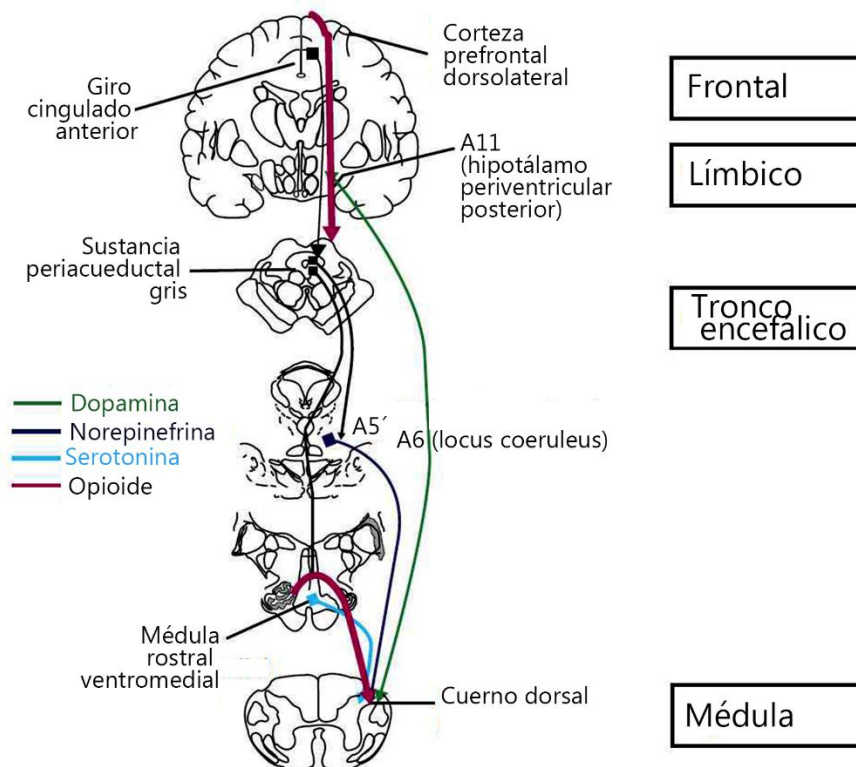


Figura. Vías descendentes de modulación del dolor que identifican el transmisor principal sistemas.

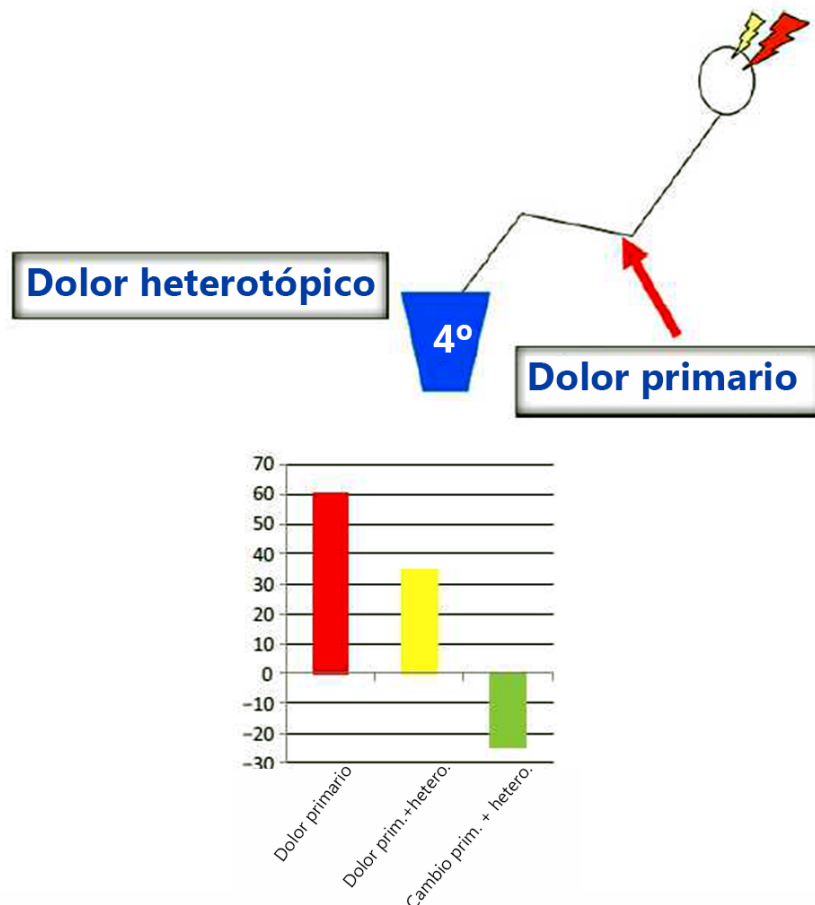


Figura. Modelo para probar la modulación del dolor endógeno mediante estimulación heterotópica.

La estimulación heterotópica denota la modulación de un estímulo de dolor primario por un segundo estímulo doloroso distante (aplicado heterotópicamente). El cambio en el estímulo de dolor primario la intensidad es la medida de resultado. El gráfico muestra resultados típicos para la intensidad del dolor de dolor primario solo (barra roja), intensidad del dolor del dolor primario junto con heterotópico estímulo (barra amarilla) y la intensidad del dolor disminuye debido al estímulo heterotópico (barra verde).

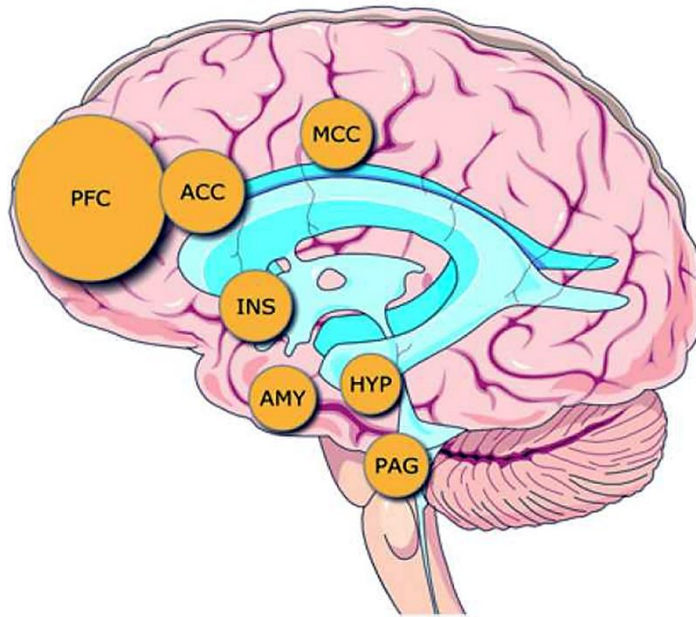


Figura. Áreas del cerebro y del tronco encefálico que muestran las mayores diferencias de activación consistentes entre pacientes con síndrome del intestino irritable y controles saludables durante las imágenes estudios de dolor o malestar rectal.

ACC, anterior (posterior anterior) corteza cingulada; AMY, amígdala; HYP, hipotálamo; INS, ínsula; MCC, corteza cingulada media; PAG, periaqueducto; PFC, cortezas prefrontales.

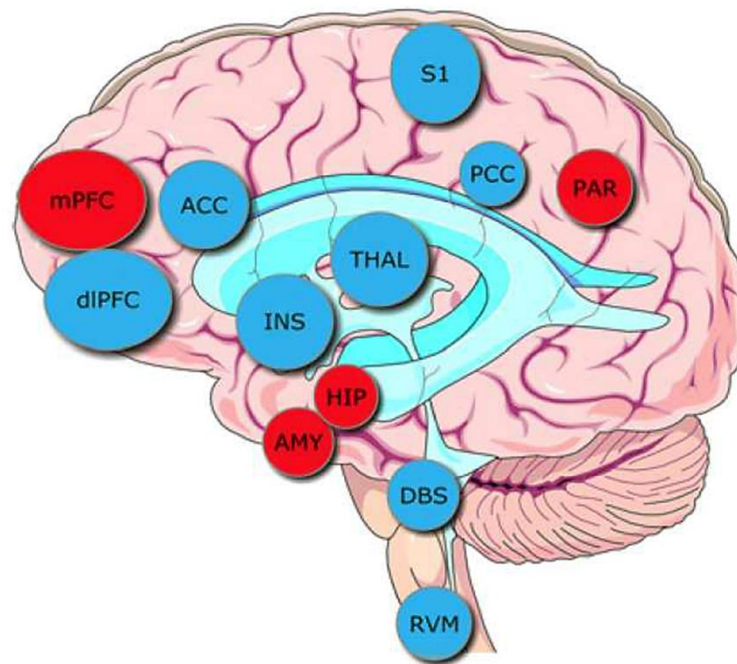


Figura. Áreas del cerebro y del tronco encefálico que muestran la mayoría activaciones consistentes en pacientes con intestino irritable síndrome (rojo) y controles sanos (azul) en imágenes estudios durante la activación de la modulación del dolor utilizando estimulación heterotópica.

ACC, corteza cingulada anterior; AMY, amígdala; DBS, tronco encefálico dorsal (periacueductal gris); HIP, hipocampo; INS, ínsula anterior; PAR, corteza parietal; PCC, corteza cingulada posterior; dIPFC, corteza prefrontal dorsolateral; mPFC, dorsolateral cortezas prefrontales; RVM, médula rostroventral; S1, corteza somatosensorial primaria; THAL, tálamo.

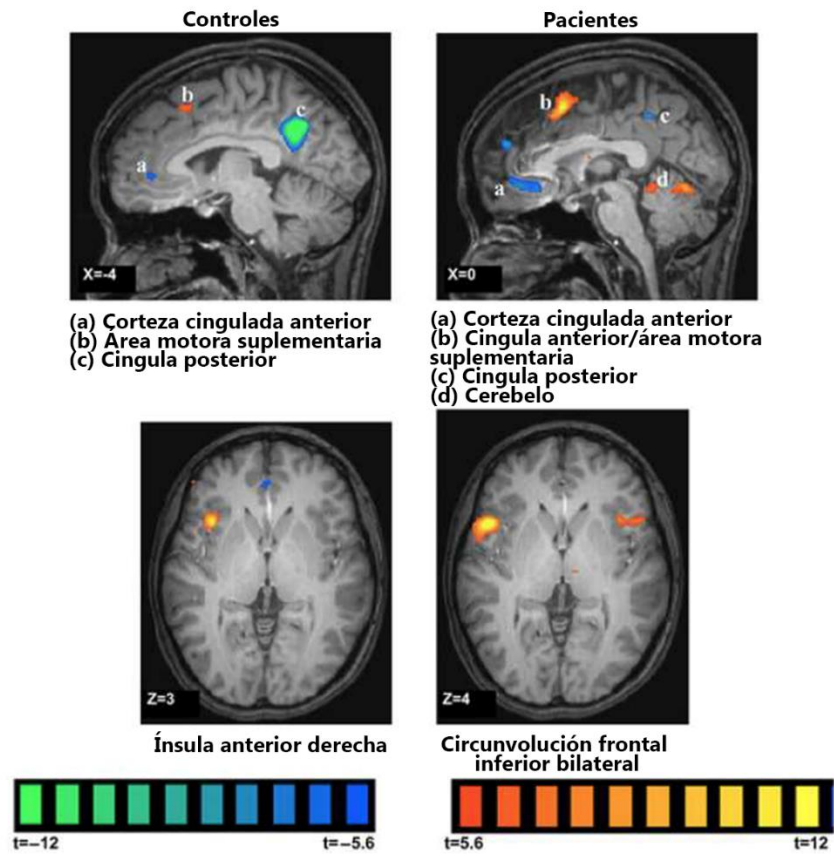


Figura. Resonancia magnética funcional del cerebro que muestra las regiones activadas durante el dolor endógeno modulación por estimulación heterotópica (distensión rectal dolorosa con dolor de pie frío) en controles sanos (columna izquierda) y pacientes con síndrome del intestino irritable (columna derecha).



Figura. Factores que potencialmente impulsan cambios en la modulación del dolor endógeno en síndromes de dolor visceral. El equilibrio modulador desplazado puede actuar como un mecanismo central en síndromes de dolor crónico y pueden predecir la sensibilidad al dolor de un individuo.

EFFECTO DE LA TERAPIA MANUAL OSTEOPÁTICA VISCERAL SOBRE EL DOLOR, LA CALIDAD DE VIDA Y LA FUNCIÓN EN PACIENTES CON LUMBALGIA CRÓNICA NO ESPECÍFICA

Se ha demostrado la eficacia de las aplicaciones de la terapia manual osteopática (OMT) en el dolor lumbar crónico inespecífico. Sin embargo, las aplicaciones viscerales, que son una parte importante de las técnicas de OMT, no se han incluido en esos estudios.

El objetivo del estudio de Tamer et al. (2017) era determinar el efecto de OMT, incluidas las aplicaciones viscerales, sobre la función y la calidad de vida en pacientes con dolor lumbar crónico inespecífico.

El estudio se diseñó con un método simple de asignación al azar en bloques.

Treinta y nueve pacientes con dolor lumbar crónico inespecífico fueron incluidos en el estudio. El grupo OMT consistió en 19 pacientes a los que se les aplicó OMT y métodos de ejercicio. El grupo de terapia manual osteopática visceral estuvo formado por 20 pacientes a los que se les aplicaron aplicaciones viscerales además de las aplicaciones realizadas en el otro grupo. Se realizaron diez sesiones durante un período de dos semanas. Las evaluaciones de dolor (EVA), función (índice de Oswestry) y calidad de vida (SF-36) se llevaron a cabo antes del tratamiento y en la sexta semana de tratamiento.

Se encontró que ambos tratamientos son efectivos sobre el dolor y la función, la función física, el dolor, la salud general, la función social del subparámetro de la calidad de vida. La terapia manual osteopática visceral fue eficaz en todos los parámetros de calidad de vida inferior ($p < 0,05$). Comparando los grupos, se determinó que las limitaciones energéticas y físicas de las puntuaciones de calidad de vida en la terapia manual osteopática visceral eran mayores ($p < 0,05$).

Según Tamer et al. (2017), las aplicaciones viscerales en pacientes con dolor lumbar inespecífico dieron resultados positivos junto con OMT y métodos de ejercicio. Creemos que se deben tener en cuenta las limitaciones de la fascia visceral, que creemos que causan limitaciones y dolor en el segmento lumbar.

MANIPULACIÓN VISCERAL ACTIVA ASOCIADA CON FISIOTERAPIA CONVENCIONAL EN PERSONAS CON LUMBALGIA CRÓNICA Y DISFUNCIÓN VISCERAL: UN ENSAYO CLÍNICO PRELIMINAR, ALEATORIZADO, CONTROLADO, EN DOBLE CIEGO

Objetivo: El propósito del estudio de Villalta Santos et al. (2019) era generar datos para la realización de un análisis de poder para investigar los efectos a corto plazo de la manipulación visceral asociada con la fisioterapia convencional sobre la intensidad del dolor, la movilidad lumbar y la funcionalidad de las personas con dolor lumbar crónico y disfunciones viscerales.

Este fue un estudio preliminar de ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Se realizó una evaluación ciega en la que participaron 20 personas con dolor lumbar crónico con disfunción visceral. La percepción del dolor, la movilidad lumbar y la funcionalidad se evaluaron en 3 momentos: evaluación 1 (1 semana antes de la intervención), evaluación 2 (inmediatamente después de la última intervención) y evaluación 3 (1 semana después de la última intervención). El protocolo consistió en una sesión de 50 minutos de fisioterapia convencional y manipulación visceral. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos: 10 para el grupo experimental (fisioterapia convencional y manipulación visceral) y 10 para el grupo control (fisioterapia convencional y manipulación visceral con placebo).

Se encontraron reducciones significativas en el grupo experimental para la movilidad lumbar y la funcionalidad específica en comparación con el grupo de control ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas para la percepción del dolor y la funcionalidad global.

Según Villalta Santos et al. (2019), la combinación de manipulación visceral y el programa de fisioterapia convencional demostró diferencias significativas entre los grupos a lo largo del tiempo para la movilidad de la columna lumbar y la funcionalidad específica. Estas ganancias se produjeron después de 5 sesiones, una vez a la semana, y se mantuvieron 1 semana después del final del tratamiento.

REFERENCIAS

- Abu-Higley MF, Habbal OA, Mopatis ST. The role of the diaphragm in lymphatic absorption from the peritoneal cavity. *J Anat.* 1995 Jun;186 (Pt 3)(Pt 3):453-67. PMID: 7559120; PMCID: PMC1167005.
- Allen TW, Pence TK. The use of the thoracic pump in treatment of lower respiratory tract disease. *J Am Osteopath Assoc.* 1967 Dec;67(4):408-11. PMID: 5183478.
- Allen TW, Pence TK. The use of the thoracic pump in treatment of lower respiratory tract disease. *J Am Osteopath Assoc.* 1967 Dec;67(4):408-11. PMID: 5183478.
- Ammons WS, Blair RW, Foreman RD. Greater splanchnic excitation of primate T1-T5 spinothalamic neurons. *J Neurophysiol.* 1984 Mar;51(3):592-603. doi: 10.1152/jn.1984.51.3.592. PMID: 6699679.
- Anand P, Aziz Q, Willert R, van Oudenhove L. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 29-46 [PMID: 17280584 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00873.x]
- Aprikalim KH, Livesey DI, Stanley JM, Atkins GJ, Faull RJ. Expression of defensin antimicrobial peptides in the peritoneal cavity of patients on peritoneal dialysis. *Periti Dial Int.* 2001 Sep-Oct;21(5):501-8. PMID: 11757835.
- Arendt-Nielsen L, Bajaj P, Drewes AM. Visceral pain: gender differences in response to experimental and clinical pain. *Eur J Pain.* 2004 Oct;8(5):465-72. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.03.001. PMID: 15324777.
- Baklavadzian OG, Sarkisian SG, Adamian FA, Avetisian EA. Neuronal reactions of the ventromedial hypothalamus to stimulation of gastric mechanoreceptors and to the intra-arterial administration of glucose and sodium chloride. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova.* 1984 Dec;70(12):1651-8. Russian. PMID: 6519301.
- Barbara G, Cremon C, Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014 jul;30(4):352-8. doi: 10.1097/MOG.000000000000070. PMID: 24811054.
- Bath M, Owens J. Physiology, Viscerosomatic Reflexes. 2020 Jun 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 32644644.
- Becker JM, Duff WM, Moody FG. Myoelectric control of

gastrointestinal and biliary motility: a review. *Surgery*. 1981 Apr;89(4):466-77. PMID: 7010653.

- Belling an GJ, Xu P, Cooksey H, Caldwell H, Shock A, Bottoms S, Haslett C, Musters SE, Laurent GJ. Adhesion molecule-dependent mechanisms regulate the rate of macrophage clearance during the resolution of peritoneal inflammation. *J Exp Med*. 2002 Dec 2;196(11):1515-21. doi: 10.1084/jem.20011794. PMID: 12461086; PMCID: PMC2194260.
- Bergeron Y, Ouellet N, Deslauriers AM, Simard M, Olivier M, Bergeron MG. Cytokine kinetics and other host factors in response to pneumococcal pulmonary infection in mice. *Infect Immun*. 1998 Mar;66(3):912-22. doi: 10.1128/IAI.66.3.912-922.1998. PMID: 9488375; PMCID: PMC107995.
- Berkley KJ, Hotta H, Robbins A, Sato Y. Functional properties of afferent fibers supplying reproductive and other pelvic organs in pelvic nerve of female rat. *J Neurophysiol*. 1990 feb;63(2):256-72. doi: 10.1152/jn.1990.63.2.256. PMID: 2313344.
- Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, Leroi AM, Déchelotte P, Ménard JF, Ducrotté P, Coëffier M. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol*. 2011 Dec;106(12):2165-73. doi: 10.1038/ajg.2011.257. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22008894.
- Bird SD, Legged M, Walker RJ. Cultured peritoneal mesothelial cells exhibit apical primary cilia. *Cell Biol Int*. 2004;28(2):79-92. doi: 10.1016/j.cellbi.2003.11.014. PMID: 14984753.
- Blackburn SC, Stanton MP. Anatomy and physiology of the peritoneum. *Semin Pediatric Surg*. 2014 Dec;23(6):326-30. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.002. Pub 2014 Jun 4. PMID: 25459436.
- blackshaw LA, Brookes SJ, Grundy D, Schemann M. Sensory transmission in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19:1–19.
- Blasi F, Tarsia P, Aliberti S. Strategic targets of essential host-pathogen interactions. *Respiration*. 2005 Jan-Feb;72(1):9-25. doi: 10.1159/000083394. PMID: 15753628.
- Boulanger E, Gautier MP, Gautier JL, Boal B, Panis Y, Werner N, Danzi PM, Disquiet P. AGEs bind to mesothelial cells via RAGE and stimulate VCAM-1 expression. *Kidney Int*. 2002 Jan;61(1):148-56. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00115.x. PMID: 11786095.

- Brice A, Batt RE, Chaperon C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right. *Eur J Obstet Gynecology Reprod Biol.* 2008 Jun;138(2):127-34. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.01.014. Pub 2008 Mar 11. PMID: 18336988.
- Brinkman HJF, van der Wilen NI, Rueda JP, van Leeuwen MS, Scheepers JJG, van der Peet DL, van Millersburg R, Bley's RLAW, Cuesta MA. Surgical anatomy of the omental bursa and the stomach based on a minimally invasive approach: different approaches and technical steps to resection and lymphadenectomy. *J Thorac Dis.* 2017 Jul;9(Suppl 8):S809-S816. doi: 10.21037/jtd.2017.07.52. PMID: 28815078; PMCID: PMC5538976.
- Brumovsky PR, Gebhart GF. Visceral organ cross-sensitization - an integrated perspective. *Auton Neurosci.* 2010 Feb 16;153(1-2):106-15. doi: 10.1016/j.autneu.2009.07.006. Epub 2009 Aug 12. PMID: 19679518; PMCID: PMC2818077.
- Buckley MM, O'Halloran KD, Rae MG, Dinan TG, O'Malley D. Modulation of enteric neurons by interleukin-6 and corticotropin-releasing factor contributes to visceral hypersensitivity and altered colonic motility in a rat model of irritable bowel syndrome. *J Physiol.* 2014 Dec 1;592(23):5235-50. doi: 10.1113/jphysiol.2014.279968. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25260633; PMCID: PMC4262336.
- Burn SF, Hill RE. Left-right asymmetry in gut development: what happens next? *Bioessays.* 2009 Oct;31(10):1026-37. doi: 10.1002/bies.200900056. PMID: 19708022.
- Calment CS, Raby AC, Dossey V, Louder E, Foster TL, Jones SA, LA beta MO, Fielding CA, Topley N. Human peritoneal mesothelial cells respond to bacterial ligands through a specific subset of Toll-like receptors. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Dec;26(12):4079-90. doi: 10.1093/net/gfr217. Pub 2011 Jun 1. PMID: 21633096; PMCID: PMC3224115.
- Cervecero F, Tattersall JE. Somatic and visceral inputs to the thoracic spinal cord of the cat: marginal zone (lamina I) of the dorsal horn. *J Physiol.* 1987 Jul;388:383-95. doi: 10.1113/jphysiol.1987.sp016620. Erratum in: *J Physiol (Lond)* 1987 Dec;393:777. PMID: 3450285; PMCID: PMC1192554.
- Cervero F. Visceral pain: mechanisms of peripheral and central sensitization. *Ann Med.* 1995 Apr;27(2):235-9. doi: 10.3109/07853899509031965. PMID: 7632420.
- Chang L, Munakata J, Mayer EA, Schmulson MJ, Johnson TD, Bernstein

- CN, Saba L, Naliboff B, Anton PA, Martin K. Perceptual responses in patients with inflammatory and functional bowel disease. *Gut* 2000; 47: 497-505 [PMID: 10986209 DOI: 10.1136/gut.47.4.497]
- Chila A. *Foundations of Osteopathic Medicine*. Baltimore:Lippincott Williams & Wilkins. 2011. 797-803.
 - Chin J, Francis M, Lavalliere JM, Lomiguen CM. Osteopathic Physical Exam Findings in Chronic Hepatitis C: A Case Study. *Cureus*. 2019 Jan 22;11(1):e3939. [PMC free article]
 - Christianson JA, Bielefeldt K, Altier C, Cenac N, Davis BM, Gebhart GF, High KW, Kollarik M, Randich A, Udem B, Vergnolle N. Development, plasticity, and modulation of visceral afferents. *Brain Res Rev*. 2009 Apr;60(1):171-86. doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.004. Epub 2008 Dec 25. PMID: 19150371; PMCID: PMC2841801.
 - Cianciolo R. Peritoneal defense mechanisms--the effects of new peritoneal dialysis solutions. *Periti Dial Int*. 2009 Feb;29 Suppl 2:S198-201. PMID: 19270217.
 - Coffey JC, Colligan K, Walsh LG, Sehgal R, Dunne C, McGrath D, Walsh D, Moore M, Staunton M, Scanlon T, Dewhurst C, Kenny B, Oroidin C, O'Brien JM, Unadmitted F, Dockery P. An appraisal of the computed axial tomographic appearance of the human mesentery based on mesenteric contiguity from the duodenojejunal flexure to the mesorecta level. *Eur Radial*. 2016 Mar;26(3):714-21. doi: 10.1007/s00330-015-3883-0. Pub 2015 Jul 18. PMID: 26186959.
 - Coffey JC, O'Leary DP. The mesentery: structure, function, and role in disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;1(3):238-247. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30026-7. Pub 2016 Oct 12. PMID: 28404096.
 - Colligan K, Coffey JC, Kiran RP, Malady M, Livery IC, Ramzi FH. The mesocolon: a prospective observational study. *Colorectal Dis*. 2012 Apr;14(4):421-8; discussion 428-30. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.02935.x. PMID: 22230129.
 - Critchley HD, Harrison NA. Visceral influences on brain and behavior. *Neuron*. 2013 Feb 20;77(4):624-38. doi: 10.1016/j.neuron.2013.02.008. PMID: 23439117.
 - D'Alessandro G, Cerritelli F, Cortelli P. Sensitization and Interoception as Key Neurological Concepts in Osteopathy and Other Manual Medicines. *Front Neurosci*. 2016 Mar 10; 10:100. doi: 10.3389/fnins.2016.00100. PMID: 27013961; PMCID: PMC4785148.
 - D'Alessandro G, Cerritelli F, Cortelli P. Sensitization and Interoception as Key Neurological Concepts in Osteopathy and Other Manual Medicines. *Front Neurosci*. 2016 Mar 10;10:100. doi:

10.3389/fnins.2016.00100. PMID: 27013961; PMCID: PMC4785148.

- Davidson MT, Deitch EA, Lu Q, Osband A, Feketeova E, Németh ZH, Haskó G, Xu DZ. A study of the biologic activity of trauma-hemorrhagic shock mesenteric lymph over time and the relative role of cytokines. *Surgery*. 2004 Jul;136(1):32-41. doi: 10.1016/j.surg.2003.12.012. PMID: 15232537.
- Davies SJ, Yudell VM, Gog CS, Cameron JS. Peritoneal defense mechanisms and *Staphylococcus aureus* in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Periti Dial Int*. 1990;10(2):135-40. PMID: 2085598.
- de Araujo AD, Mobli M, Castro J, Harrington AM, Vetter I, Dekan Z, Muttenthaler M, Wan J, Lewis RJ, King GF, Brierley SM, Alewood PF. Selenoether oxytocin analogues have analgesic properties in a mouse model of chronic abdominal pain. *Nat Commun*. 2014;5:3165. doi: 10.1038/ncomms4165. PMID: 24476666.
- Degenhardt BF, Kuchera ML. Update on osteopathic medical concepts and the lymphatic system. *J Am Osteopath Assoc*. 1996 Feb;96(2):97-100. doi: 10.7556/jaoa.1996.96.2.97. PMID: 8838905.
- DiGiovanna E, Schiowitz S, Dowling D. *An Osteopathic Approach to Diagnosis and Treatment*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.2004.
- Downey HF, Durgam P, Williams AG Jr, Rajmane A, King HH, Stoll ST. Lymph flow in the thoracic duct of conscious dogs during lymphatic pump treatment, exercise, and expansion of extracellular fluid volume. *Lymphat Res Biol*. 2008;6(1):3-13. doi: 10.1089/lrb.2007.1017. PMID: 18361766.
- Elsenbruch S. Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural and neuroimmune mechanisms. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 386-394 [PMID: 21094682 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.11.010]
- Farmer AD, Aziz Q. Recent advances in chronic visceral pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008 jun;2(2):116-21. doi: 10.1097/SPC.0b013e328300548a. PMID: 18685408.
- Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep*. 2007 Jul 13;56(RR-6):1-54. PMID: 17625497.
- Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of Visceral Pain. *Compr Physiol*.

2016 Sep 15;6(4):1609-1633. doi: 10.1002/cphy.c150049. PMID: 27783853.

- Gebhart GF. Visceral pain-peripheral sensitization. *Gut*. 2000 Dec;47 Suppl 4(Suppl 4): iv54-5; discussion iv58. doi: 10.1136/gut.47.suppl_4.iv54. PMID: 11076915; PMCID: PMC1766818.
- Gest TR, Hildebrandt S. The pattern of the thoracic splanchnic nerves as they pass through the diaphragm. *Clin Anat*. 2009 Oct;22(7):809-14. doi: 10.1002/ca.20856. PMID: 19753645.
- González-Hernández A, Rojas-Piloni G, Condés-Lara M. Oxytocin, and analgesia: future trends. *Trends Pharmacol Sci*. 2014 nov;35(11):549-51. doi: 10.1016/j.tips.2014.09.004. Epub 2014 Sep 27. PMID: 25270768.
- Graham WG, Bradley DA. Efficacy of chest physiotherapy and intermittent positive-pressure breathing in the resolution of pneumonia. *N Engl J Med*. 1978 Sep 21;299(12):624-7. doi: 10.1056/NEJM197809212991203. PMID: 355879.
- Gruppe A, Kimmel M, Fritz P, Cogenerate B, Stilling H, Kuhlmann U, Stanger EF, Meting T, Ellerman K, Ascher DM. The expression patterns of peritoneal defensins. *Perit Dial Int*. 2007 Nov-Dec;27(6):654-62. PMID: 17984427.
- Haessler S, Schimmel JJ. Managing community-acquired pneumonia during flu season. *Cleve Clin J Med*. 2012 Jan;79(1):67-78. doi: 10.3949/ccjm.79a.11108. PMID: 22219236.
- Hall MJ, DeFrances CJ, Williams SN, Golosinskiy A, Schwartzman A. National Hospital Discharge Survey: 2007 summary. *Natl Health Stat Report*. 2010 Oct 26;(29):1-20, 24. PMID: 21086860.
- Harrington AM, Brierley SM, Isaacs N, Hughes PA, Castro J, Blackshaw LA. Sprouting of colonic afferent central terminals and increased spinal mitogen-activated protein kinase expression in a mouse model of chronic visceral hypersensitivity. *J Comp Neurol*. 2012 Jul 1;520(10):2241-55. doi: 10.1002/cne.23042. PMID: 22237807.
- Harrington AM, Caraballo SG, Maddern JE, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Colonic afferent input, and dorsal horn neuron activation differs between the thoracolumbar and lumbosacral spinal cord. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019 Sep 1;317(3):G285-G303. doi: 10.1152/ajpgi.00013.2019. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31188624.
- Hausmann MJ, Bogachev B, Wailer M, Haimovitz C, Dodecane A. Accessory role of human peritoneal mesothelial cells in antigen presentation and T-cell growth. *Kidney Int*. 2000 Feb;57(2):476-86. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00867.x. PMID: 10652024.

- Healy JC, Reznik RH. The peritoneum, mesenteries and omental: normal anatomy and pathological processes. *Eur Radiol.* 1998;8(6):886-900. doi: 10.1007/s003300050485. PMID: 9683690.
- Heel KA, Hall JC. Peritoneal defenses and peritoneum-associated lymphoid tissue. *Br J Surg.* 1996 Aug;83(8):1031-6. doi: 10.1002/bjs.1800830804. PMID: 8869299.
- Henderson AT, Fisher JF, Blair J, Shea C, Li TS, Bridges KG. Effects of rib raising on the autonomic nervous system: a pilot study using noninvasive biomarkers. *J Am Osteopath Assoc.* 2010 Jun;110(6):324-30. PMID: 20606239.
- Herrick S. E., Musters S. E. (2004). Mesothelial progenitor cells and their potential in tissue engineering. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 36 621–642. doi: 10.1016/j.biocel.2003.11.002
- Hisata Y, Zeredo JL, Eishi K, Toda K. Cardiac nociceptors innervated by vagal afferents in rats. *Auton Neurosci.* 2006 Jun 30;126-127:174-8. doi: 10.1016/j.autneu.2006.02.008. Epub 2006 Mar 29. PMID: 16567129.
- Hobbs SF, Oh UT, Chandler MJ, Fu QG, Bolser DC, Foreman RD. Evidence that C1 and C2 propriospinal neurons mediate the inhibitory effects of viscerosomatic spinal afferent input on primate spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol.* 1992 Apr;67(4):852-60. doi: 10.1152/jn.1992.67.4.852. PMID: 1588386.
- Hobo S, Hayashida K, Eisenach JC. Oxytocin inhibits the membrane depolarization-induced increase in intracellular calcium in capsaicin sensitive sensory neurons: a peripheral mechanism of analgesic action. *Anesth Analg.* 2012 Feb;114(2):442-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e31823b1bc8. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22104073; PMCID: PMC3381882.
- Hockley JR, González-Cano R, McMurray S, Tejada-Giraldez MA, McGuire C, Torres A, Wilbrey AL, Cibert-Goton V, Nieto FR, Pitcher T, Knowles CH, Baeyens JM, Wood JN, Winchester WJ, Bulmer DC, Cendán CM, McMurray G. Visceral and somatic pain modalities reveal NaV 1.7-independent visceral nociceptive pathways. *J Physiol.* 2017 Apr 15;595(8):2661-2679. doi: 10.1113/JP272837. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28105664; PMCID: PMC5390874.
- Hodge LM. Osteopathic lymphatic pump techniques to enhance immunity and treat pneumonia. *Int J Osteopath Med.* 2012 Mar;15(1):13-21. doi: 10.1016/j.ijosm.2011.11.004. PMID: 22977459; PMCID: PMC3437985.
- Holt PG, Strickland DH, Wikström ME, Jahnsen FL. Regulation of

immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol*. 2008 Feb;8(2):142-52. doi: 10.1038/nri2236. PMID: 18204469.

- Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept*. 2009 Jun 5;155(1-3):11-7. doi: 10.1016/j.regpep.2009.03.012. Epub 2009 Apr 2. PMID: 19345246; PMCID: PMC3163293.
- Hsieh ST, Anand P, Gibbons CH, Sommer C. Small Fiber Neuropathy and Related Syndromes: Pain and Neurodegeneration. Springer.2019
- Hughes PA, Brierley SM, Martin CM, Liebrechts T, Persson J, Adam B, Holtmann G, Blackshaw LA. TRPV1-expressing sensory fibres and IBS: links with immune function. *Gut*. 2009 Mar;58(3):465-6. doi: 10.1136/gut.2008.161760. PMID: 19211857.
- Hughes PA, Harrington AM, Castro J, Liebrechts T, Adam B, Grasby DJ, Isaacs NJ, Maldeniya L, Martin CM, Persson J, Andrews JM, Holtmann G, Blackshaw LA, Brierley SM. Sensory neuro-immune interactions differ between irritable bowel syndrome subtypes. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1456-65. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301856. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22767422.
- Hughes PA, Zola H, Penttila IA, Blackshaw LA, Andrews JM, Krumbiegel D. Immune activation in irritable bowel syndrome: ¿can neuroimmune interactions explain symptoms? *Am J Gastroenterol*. 2013 Jul;108(7):1066-74. doi: 10.1038/ajg.2013.120. Epub 2013 May 7. PMID: 23649183.
- Hwang EH, Kim TH, Oh SM, Lee KB, Yang SJ, Park JH. Toll/IL-1 domain-containing adaptor inducing IFN- β (TRIF) mediates innate immune responses in murine peritoneal mesothelial cells through TLR3 and TLR4 stimulation. *Cytokine*. 2016 Jan;77:127-34. doi: 10.1016/j.cyto.2015.11.010. Pub 2015 Nov 12. PMID: 26579632; PMCID: PMC7128242.
- Icaza-Restrepo A, Martin-Saavedra JS, Velez-Leal JL, Vargas-Barato F, Riveros-Dueñas R. The Peritoneum: Beyond the Tissue - A Review. *Front Physiol*. 2018 Jun 15; 9:738. doi: 10.3389/fphys.2018.00738. PMID: 29962968; PMCID: PMC6014125. Burn S. F., Hill R. E. (2009). Left-right asymmetry in gut development: what happens next? *Bioassays* 31 1026–1037. 10.1002/bies.200900056
- Jänig W, Khasar SG, Levine JD, Miao FJ. The role of vagal visceral afferents in the control of nociception. *Prog Brain Res*. 2000; 122:273-87. doi: 10.1016/s0079-6123(08)62145-7. PMID: 10737065.
- Jänig W. Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations [review]. *Biol Psychol* 1996; 42:29–51

- Jänig W. Neuronal mechanisms of pain with special emphasis on visceral and deep somatic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1987;38:16-32.
- Jänig W. Systemic and specific autonomic reactions in pain: efferent, afferent and endocrine components. *Eur J Anaesthesiol*. 1985 Dec;2(4):319-46. PMID: 3910427.
- Jänig W. Systemic and specific autonomic reactions in pain: efferent, afferent, and endocrine components. *Eur J Anaesthesiol*. 1985 Dec;2(4):319-46. PMID: 3910427.
- Jiang CY, Fujita T, Kumamoto E. Synaptic modulation, and inward current produced by oxytocin in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices. *J Neurophysiol*. 2014 Mar;111(5):991-1007. doi: 10.1152/jn.00609.2013. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24335211.
- Jobling P, O'Hara K, Hua S. Female reproductive tract pain: targets, challenges, and outcomes. *Front Pharmacol*. 2014 Feb 13; 5:17. doi: 10.3389/fphar.2014.00017. PMID: 24592238; PMCID: PMC3923189.
- Jones RC 3rd, Otsuka E, Wagstrom E, Jensen CS, Price MP, Gebhart GF. Short-term sensitization of colon mechanoreceptors is associated with long-term hypersensitivity to colon distention in the mouse. *Gastroenterology*. 2007 jul;133(1):184-94. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.042. Epub 2007 Apr 25. PMID: 17553498.
- Joni N, Peri G, Benison S, Sciacca FL, Coletta F, Palicki P, Lanfranc one L, Mantovani A. Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med*. 1992 Oct 1;176(4):1165-74. doi: 10.1084/jem.176.4.1165. PMID: 1383376; PMCID: PMC2119405.
- Juif PE, Poisbeau P. Neurohormonal effects of oxytocin and vasopressin receptor agonists on spinal pain processing in male rats. *Pain*. 2013 Aug;154(8):1449-56. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.003. Epub 2013 May 7. PMID: 23707282.
- Kato S, Yuzawa Y, Tsubaki N, Maruyama S, Morita Y, Mistouch T, Matsuo S. Endotoxin-induced chemokine expression in murine peritoneal mesothelial cells: the role of toll-like receptor 4. *J Am Soc Nephrol*. 2004 May;15(5):1289-99. PMID: 15100369.
- Katz S, Balogh P, Kiss AL. Mesothelial cells can detach from the mesentery and differentiate into macrophage-like cells. *APMIS*. 2011 Nov;119(11):782-93. doi: 10.1111/j.1600-0463.2011.02803.x. Pub 2011 Sep 22. PMID: 21995632.
- Kaya alp C. Bursectomy at radical gastrectomy. *World J*

Gastrointestinal Surg. 2015 Oct 27;7(10):249-53. doi: 10.4240/wjgs.v7.i10.249. PMID: 26523213; PMCID: PMC4621475.

- Kingston L, Claydon L, Tumilty S. The effects of spinal mobilizations on the sympathetic nervous system: a systematic review. *Man Ther.* 2014 Aug;19(4):281-7. doi: 10.1016/j.math.2014.04.004. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24814903.
- Kline CA. Osteopathic manipulative therapy, antibiotics, and supportive therapy in respiratory infections in children: comparative study. *J Am Osteopath Assoc.* 1965 Nov;65(3):278-81. PMID: 5320523.
- Koley J, Sen Gupta J, Pal P, Bhattacharyya S, Sarkar SP, Koley BN. Visceral receptors and their afferents in the caudal mesenteric nerve of the duck. *Br Poult Sci.* 1982 Jul;23(4):315-24. doi: 10.1080/00071688208447963. PMID: 7127169.
- Kollarik M, Ru F, Brozmanova M. Vagal afferent nerves with the properties of nociceptors. *Auton Neurosci.* 2010 Feb 16;153(1-2):12-20. doi: 10.1016/j.autneu.2009.08.001. Epub 2009 Sep 13. PMID: 19751993; PMCID: PMC2818152.
- Kollarik M, Ru F, Brozmanova M. Vagal afferent nerves with the properties of nociceptors. *Auton Neurosci.* 2010 Feb 16;153(1-2):12-20. doi: 10.1016/j.autneu.2009.08.001. Epub 2009 Sep 13. PMID: 19751993; PMCID: PMC2818152.
- Kondo T, Obata K, Miyoshi K, Sakurai J, Tanaka J, Miwa H, Noguchi K. Transient receptor potential A1 mediates gastric distention-induced visceral pain in rats. *Gut.* 2009 Oct;58(10):1342-52. doi: 10.1136/gut.2008.175901. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19515638.
- Korr IM. The neural basis of the osteopathic lesion. *J Am Osteopath Assoc.* 1947 Dec;47(4):191-8.
- Körte W. Die Chirurgie des Peritoneums. Enke, editor. Stuttgart, 1927:16–9.
- Labuz D, Schmidt Y, Schreiter A, Rittner HL, Mousa SA, Machelska H. Immune cell-derived opioids protect against neuropathic pain in mice. *J Clin Invest.* 2009 Feb;119(2):278-86. doi: 10.1172/JCI36246. Epub 2009 Jan 12. Erratum in: *J Clin Invest.* 2009 Apr;119(4):1051. PMID: 19139563; PMCID: PMC2631295.
- Laird JM, Martinez-Caro L, Garcia-Nicas E, Cervero F. A new model of visceral pain and referred hyperalgesia in the mouse. *Pain.* 2001 Jun;92(3):335-42. doi: 10.1016/s0304-3959(01)00275-5. PMID: 11376906.
- Laird JMA, Martinez-Caro L, Garcia-Nicas E, Cervero F. A new model of visceral pain and referred hyperalgesia in the mouse. *Pain.* 2001

Jun;92(3):335-342. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00275-5. PMID: 11376906.

- Langley JN. The autonomic nervous system. Part 1. W. Heffer, editor. Cambridge, 1921.
- Larsson MB, Tillisch K, Craig AD, Engström M, Labus J, Naliboff B, Lundberg P, Ström M, Mayer EA, Walter SA. Brain responses to visceral stimuli reflect visceral sensitivity thresholds in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2012 Mar;142(3):463-472.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.022. Epub 2011 Nov 19. PMID: 22108191; PMCID: PMC3288538.
- Lemaire MC, Legoux M, Morelle O, Thouvenot J. Characteristics of the functional compartmentation of the small intestine. Study at the duodenal level in the rat. *Reprod Nutr Dev*. 1980;20(4B):1187-92. French. PMID: 7349473.
- Lennander KG. Sensibilität der Bauchhöhle. *Mitt Grenzgeb MedChir* 1902; 15:465.
- Liebermann-Effort D. The greater momentum. *Anatomy, embryology, and surgical applications*. *Surg Clin North Am*. 2000 Feb;80(1):275-93, xii. doi: 10.1016/S0039-6109(05)70406-0. PMID: 10685153.
- Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzl S, Lester S, Downie-Doyle S, Smith E, Drew P, Talley NJ, Holtmann G. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):913-20. doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.046. Epub 2007 Jan 26. PMID: 17383420.
- Lorenzo S, Nicotra CM, Mentreddy AR, Padia HJ, Stewart DO, Hussein MO, Quinn TA. Assessment of Pulmonary Function After Osteopathic Manipulative Treatment vs Standard Pulmonary Rehabilitation in a Healthy Population. *J Am Osteopath Assoc*. 2019 Feb 11. doi: 10.7556/jaoa.2019.026. Epub ahead of print. PMID: 30741314.
- Lucarini E, Parisio C, Branca JJV, Segnani C, Ippolito C, Pellegrini C, Antonioli L, Fornai M, Micheli L, Pacini A, Bernardini N, Blandizzi C, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L. Deepening the Mechanisms of Visceral Pain Persistence: An Evaluation of the Gut-Spinal Cord Relationship. *Cells*. 2020 Jul 24;9(8):1772. doi: 10.3390/cells9081772. PMID: 32722246; PMCID: PMC7464824.
- Luz LL, Fernandes EC, Sivado M, Kokai E, Szucs P, Safronov BV. Monosynaptic convergence of somatic and visceral C-fiber afferents on projection and local circuit neurons in lamina I: a substrate for referred pain. *Pain*. 2015 Oct;156(10):2042-51. [PMC free article]
- Luz LL, Fernandes EC, Sivado M, Kokai E, Szucs P, Safronov BV.

Monosynaptic convergence of somatic and visceral C-fiber afferents on projection and local circuit neurons in lamina I: a substrate for referred pain. *Pain*. 2015 Oct;156(10):2042-51. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000267. PMID: 26098437; PMCID: PMC4770360.

- Ma C, Tarnisher RW, Chenin N. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in mesothelial cells and their regulation by transforming growth factor-beta1. *Wound Repair Regen*. 1999 Nov-Dec;7(6):477-85. doi: 10.1046/j.1524-475x.1999.00477.x. PMID: 10633007.
- Malykhina AP. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience*. 2007 Nov 9;149(3):660-72. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.07.053. Epub 2007 Sep 8. PMID: 17920206.
- Marshall BC, Santana A, Xu QP, Petersen MJ, Campbell EJ, Foidal JR, Wilgas HG. Metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in mesothelial cells. Cellular differentiation influences expression. *J Clin Invest*. 1993 Apr;91(4):1792-9. doi: 10.1172/JCI116390. PMID: 8386195; PMCID: PMC288160.
- McMahon SB, Dmitrieva N, Koltzenburg M. Visceral pain. *Br J Anaesth*. 1995 Aug;75(2):132-44. doi: 10.1093/bja/75.2.132. PMID: 7577247.
- McMakin CR, Oschman JL. Visceral and somatic disorders: tissue softening with frequency-specific microcurrent. *J Altern Complement Med*. 2013 Feb;19(2):170-7. doi: 10.1089/acm.2012.0384. Epub 2012 Jul 9. PMID: 22775307; PMCID: PMC3576917.
- McMakin CR, Oschman JL. Visceral and somatic disorders: tissue softening with frequency-specific microcurrent. *J Altern Complement Med*. 2013 Feb;19(2):170-7. doi: 10.1089/acm.2012.0384. Epub 2012 Jul 9. PMID: 22775307; PMCID: PMC3576917.
- Measel JW Jr. The effect of the lymphatic pump on the immune response: I. Preliminary studies on the antibody response to pneumococcal polysaccharide assayed by bacterial agglutination and passive hemagglutination. *J Am Osteopath Assoc*. 1982 Sep;82(1):28-31. PMID: 6897398.
- Mikhailov K, Wassailed W, Wedel T. Scanning, and transmission electron microscopic study of visceral and parietal peritoneal regions in the rat. *Ann Anat*. 1999 May;181(3):253-60. doi: 10.1016/S0940-9602(99)80040-5. PMID: 10363107.
- Mortenson T, Butler S, Lindgren A, Peterson M, Eriksson M, Kristiansson P. Referred pain patterns provoked on intra-pelvic

structures among women with and without chronic pelvic pain: a descriptive study. *PLoS One*. 2015 Mar 20;10(3): e0119542. doi: 10.1371/journal.pone.0119542. PMID: 25793999; PMCID: PMC4368679

- Mueller DM. The 2012-2013 influenza epidemic and the role of osteopathic manipulative medicine. *J Am Osteopath Assoc*. 2013 Sep;113(9):703-7. doi: 10.7556/jaoa.2013.036. PMID: 24005090.
- Musters SE. Mesothelial cells: their structure, function, and role in serosal repair. *Respirology*. 2002 Sep;7(3):171-91. doi: 10.1046/j.1440-1843.2002.00404.x. PMID: 12153683.
- Myers DE. The receptive field for visceral pain referred orofacially by the vagus nerves. *Clin Anat*. 2020 Apr 12. doi: 10.1002/ca.23604. Epub ahead of print. PMID: 32279338.
- Nagata M. Inflammatory cells and oxygen radicals. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005 Aug;4(4):503-4. doi: 10.2174/1568010054526322. PMID: 16101529.
- Noll DR, Degenhardt BF, Fossum C, Hensel K. Clinical and research protocol for osteopathic manipulative treatment of elderly patients with pneumonia. *J Am Osteopath Assoc*. 2008 Sep;108(9):508-16. Erratum in: *J Am Osteopath Assoc*. 2008 Nov;108(11):670. PMID: 18806080.
- Noll DR, Degenhardt BF, Johnson JC, Burt SA. Immediate effects of osteopathic manipulative treatment in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Osteopath Assoc*. 2008 May;108(5):251-9. PMID: 18519835.
- Noll DR, Degenhardt BF, Johnson JC. Multicenter Osteopathic Pneumonia Study in the Elderly: Subgroup Analysis on Hospital Length of Stay, Ventilator-Dependent Respiratory Failure Rate, and In-hospital Mortality Rate. *J Am Osteopath Assoc*. 2016 Sep 1;116(9):574-87. doi: 10.7556/jaoa.2016.117. PMID: 27571294.
- Noll DR, Degenhardt BF, Morley TF, Blais FX, Hortos KA, Hensel K, Johnson JC, Pasta DJ, Stoll ST. Efficacy of osteopathic manipulation as an adjunctive treatment for hospitalized patients with pneumonia: a randomized controlled trial. *Osteopath Med Prim Care*. 2010 Mar 19; 4:2. doi: 10.1186/1750-4732-4-2. PMID: 20302619; PMCID: PMC2848182.
- Nullens S, Deiteren A, Jiang W, Keating C, Ceuleers H, Francque S, Grundy D, De Man JG, De Winter BY. In Vitro Recording of Mesenteric Afferent Nerve Activity in Mouse Jejunal and Colonic Segments. *J Vis Exp*. 2016 oct 25;(116):54576. doi: 10.3791/54576. PMID: 27805592;

PMCID: PMC5092238.

- Park JH, Kim YG, Shaw M, Kanafani TD, Fujimoto Y, Ukase K, In Ohara N, Núñez G. Nod1/RICK and TLR signaling regulate chemokine and antimicrobial innate immune responses in mesothelial cells. *J Immunol.* 2007 Jul 1;179(1):514-21. doi: 10.4049/jimmunol.179.1.514. PMID: 17579072.
- Patel RR, Planchet K. Applied peritoneal anatomy. *Clin Radiol.* 2013 May;68(5):509-20. doi: 10.1016/j.crad.2012.06.135. Pub 2012 Nov 10. PMID: 23149392.
- Patterson LM, Zheng H, Ward SM, Berthoud HR. Vanilloid receptor (VR1) expression in vagal afferent neurons innervating the gastrointestinal tract. *Cell Tissue Res.* 2003 Mar;311(3):277-87. doi: 10.1007/s00441-002-0682-0. Epub 2003 Feb 12. PMID: 12658436.
- Patterson MM. A model mechanism for spinal segmental facilitation. *J Am Osteopath Assoc.* 1976 Sep;76(1):62-72.
- Pellissier S, Dantzer C, Canini F, Mathieu N, Bonaz B. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 653-662 [PMID: 19910123 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.10.004]
- Pelosi P, Quintel M, Malbrain ML. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics. *Acta Clin Belg.* 2007;62 Suppl 1:78-88. PMID: 17469705.
- Phillips RJ, Walter GC, Powley TL. Age-related changes in vagal afferents innervating the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci.* 2010 Feb 16;153(1-2):90-8. doi: 10.1016/j.autneu.2009.07.009. Epub 2009 Aug 7. PMID: 19665435; PMCID: PMC2818053.
- Powley TL, Hudson CN, McAdams JL, Baronowsky EA, Phillips RJ. Vagal Intramuscular Arrays: The Specialized Mechanoreceptor Arbors That Innervate the Smooth Muscle Layers of the Stomach Examined in the Rat. *J Comp Neurol.* 2016 Mar 1;524(4):713-37. doi: 10.1002/cne.23892. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26355387; PMCID: PMC4784687.
- Pronk A, de Groot PG, Honk van Papendrecht AA, Vanbrugh HA, Legit P, van Brookhaven TJ, Sigma JJ. Thrombogenicity and procoagulant activity of human mesothelial cells. *Arteriosclerosis Thrombosis.* 1992 Dec;12(12):1428-36. doi: 10.1161/01.atv.12.12.1428. PMID: 1450175.
- Propst-Graham KL, Preheim LC, Vander Top EA, Snitily MU, Gentry-Nielsen MJ. Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses

against *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Microbiol.* 2007 Oct 23; 7:94. doi: 10.1186/1471-2180-7-94. PMID: 17956621; PMCID: PMC2140065.

- Pusceddu MM, Gareau MG. Visceral pain: gut microbiota, a new hope? *J Biomed Sci.* 2018 Oct 11;25(1):73. doi: 10.1186/s12929-018-0476-7. PMID: 30309367; PMCID: PMC6182804.
- Qiu F, Qiu CY, Cai H, Liu TT, Qu ZW, Yang Z, Li JD, Zhou QY, Hu WP. Oxytocin inhibits the activity of acid-sensing ion channels through the vasopressin, V1A receptor in primary sensory neurons. *Br J Pharmacol.* 2014 Jun;171(12):3065-76. doi: 10.1111/bph.12635. PMID: 24641084; PMCID: PMC4055206.
- Ratcliffe EM. Molecular development of the extrinsic sensory innervation of the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci* 2011; 161:1–5.
- Retana C, Sanchez E, Perez-Lopez A, Cruz A, Lagunas J, Cruz C, Vital S, Reyes JL. Alterations of intercellular junctions in peritoneal mesothelial cells from patients undergoing dialysis: effect of retinoic Acid. *Periti Dial Int.* 2015 May-Jun;35(3):275-87. doi: 10.3747/pdi.2012.00323. Pub 2014 Mar 1. PMID: 24584604; PMCID: PMC4443986.
- Rogan S, Taeymans J, Clarys P, Clijsen R, Tal-Akabi A. Feasibility, and effectiveness of thoracic spine mobilization on sympathetic/parasympathetic balance in a healthy population - a randomized controlled double-blinded pilot study. *Arch Physiother.* 2019 Dec 9; 9:15. doi: 10.1186/s40945-019-0067-2. PMID: 31867125; PMCID: PMC6900844.
- Rojas-Piloni G, Mejía-Rodríguez R, Martínez-Lorenzana G, Condés-Lara M. Oxytocin, but not vasopressin, modulates nociceptive responses in dorsal horn neurons. *Neurosci Lett.* 2010 May 26;476(1):32-5. doi: 10.1016/j.neulet.2010.03.076. Epub 2010 Apr 4. PMID: 20371376.
- Saeed G., Kruger M., Diamond M. (2006). Enhanced matrix metalloproteinase expression by Tassel in mesothelial cells, normal peritoneal fibroblasts, and adhesion fibroblasts. *Eur. J. Plats. Surg.* 28 472–479. 10.1007/s00238-005-0006-1
- Saggio G, Docimo S, Pilc J, Norton J, Gilliar W. Impact of osteopathic manipulative treatment on secretory immunoglobulin a levels in a stressed population. *J Am Osteopath Assoc.* 2011 Mar;111(3):143-7. PMID: 21464262.
- Schander A, Gummelt KL, Hodge LM. Lymphatic pump technique facilitates the clearance of respiratory infection with *Streptococcus*

pneumoniae. *Int J Osteopath Med*. 2012 Mar; 15(1): 13–21.

- Schott GD. Visceral afferents: their contribution to 'sympathetic dependent' pain. *Brain*. 1994 Apr;117 (Pt 2):397-413. doi: 10.1093/brain/117.2.397. PMID: 8186965.
- Sengupta JN. Visceral pain: the neurophysiological mechanism. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(194):31-74. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7_2. PMID: 19655104; PMCID: PMC3156094.
- Sharma A, Lelic D, Brock C, Paine P, Aziz Q. New technologies 2009; 15: 182-191 [PMID: 19132768 DOI: 10.3748/wjg.15.182]
- Sherrington CS. Cutaneous sensations. In: Schäfer EA, ed. *Textbook of Physiology*. London: Pentland, 1900; 920–1001.
- Sikandar S, Dickenson AH. Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012; 6:17–26.
- Sikandar S, Dickenson AH. Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012 Mar;6(1):17-26. doi: 10.1097/SPC.0b013e32834f6ec9. PMID: 22246042; PMCID: PMC3272481.
- Sikandar S, Dickenson AH. Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012 Mar;6(1):17-26. doi: 10.1097/SPC.0b013e32834f6ec9. PMID: 22246042; PMCID: PMC3272481.
- Silva ACO, Biasotto-Gonzalez DA, Oliveira FHM, Andrade AO, Gomes CAF, Lanza FC, Amorim CF, Politti F. Effect of Osteopathic Visceral Manipulation on Pain, Cervical Range of Motion, and Upper Trapezius Muscle Activity in Patients with Chronic Nonspecific Neck Pain and Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018; 2018:4929271.
- Siri S, Maier F, Chen L, Santos S, Pierce DM, Feng B. Differential biomechanical properties of mouse distal colon and rectum innervated by the splanchnic and pelvic afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019 Apr 1;316(4): G473-G481. doi: 10.1152/ajpgi.00324.2018. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30702901; PMCID: PMC6483024.
- Siri S, Maier F, Santos S, Pierce DM, Feng B. Load-bearing function of the colorectal submucosa and its relevance to visceral nociception elicited by mechanical stretch. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019 Sep 1;317(3): G349-G358. doi: 10.1152/ajpgi.00127.2019. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31268771; PMCID: PMC6774086.
- Smith RK. One hundred thousand cases of influenza with a death rate

of one-fortieth of that officially reported under conventional medical treatment. 1919. J Am Osteopath Assoc. 2000 May;100(5):320-3. PMID: 10850019.

- Spencer NJ, Kyloh M, Duffield M. Identification of different types of spinal afferent nerve endings that encode noxious and innocuous stimuli in the large intestine using a novel anterograde tracing technique. PLoS One. 2014 Nov 10;9(11):e112466. doi: 10.1371/journal.pone.0112466. PMID: 25383884; PMCID: PMC4226564.
- Stapleton T. Chest physiotherapy in primary pneumonia. Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Jul 13;291(6488):143. doi: 10.1136/bmj.291.6488.143-b. PMID: 3926095; PMCID: PMC1416269.
- Stecco C, Sfriso MM, Porzionato A, Rambaldo A, Albertin G, Macchi V, et al. Microscopic anatomy of the visceral fasciae. J Anat 2017; 231:121–8.
- Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. N Engl J Med. 1995 Jun 22;332(25):1685-90. doi: 10.1056/NEJM199506223322506. PMID: 7760870.
- Stępnik J, Kędra A, Czaprowski D. Short-term effect of osteopathic manual techniques (OMT) on respiratory function in healthy individuals. PLoS One. 2020 Jun 30;15(6): e0235308. doi: 10.1371/journal.pone.0235308. PMID: 32603336; PMCID: PMC7326176.
- Struller F, Weinreich FJ, Horvath P, Kokkalis MK, Beckert S, Königsrainer A, Reymond MA. Peritoneal innervation: embryology and functional anatomy. Pleura Peritoneum. 2017 Dec 1;2(4):153-161. doi: 10.1515/pp-2017-0024. PMID: 30911646; PMCID: PMC6328075.
- Tamer S, Öz M, Ülger Ö. The effect of visceral osteopathic manual therapy applications on pain, quality of life and function in patients with chronic nonspecific low back pain. J Back Musculoskelet Rehabil. 2017;30(3):419-425. doi: 10.3233/BMR-150424. PMID: 27858681.
- Tanaka K, Hayakawa T, Maeda S, Kuwahara-Otani S, Seki M. Distribution, and ultrastructure of afferent fibers in the parietal peritoneum of the rat. Anat Rec (Hoboken). 2011; 294:1736–42.
- Tang S, Leung JC, Chan LY, Tsang AW, Chen CX, Zhou W, Lai KN, Sacks SH. Regulation of complement C3 and C4 synthesis in human peritoneal mesothelial cells by peritoneal dialysis fluid. Clin Exp Immunol. 2004 Apr;136(1):85-94. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02407.x. PMID: 15030518; PMCID: PMC1808994.
- Thek KR, Ong SJM, Carter DC, Bassi JK, Allen AM, McDougall SJ.

Extensive Inhibitory Gating of Viscerosensory Signals by a Sparse Network of Somatostatin Neurons. *J Neurosci*. 2019 Oct 9;39(41):8038-8050. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3036-18.2019. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31471471; PMCID: PMC6786816.

- Tilbury EC, Wising SL. Lymphatic absorption from the peritoneal cavity: regulation of patency of mesothelial stomata. *Microtask Res*. 1983 Jan;25(1):22-39. doi: 10.1016/0026-2862(83)90041-9. PMID: 6835097.
- to investigate the brain-gut axis. *World J Gastroenterol*
- Trikes T, Sundareswaran K, Patel AA, Holler MA, Tejada JG, Tann M, Asikis FM, Lapps JC. Peritoneal and retroperitoneal anatomy and its relevance for cross-sectional imaging. *Radiographic*. 2012 Mar-Apr;32(2):437-51. doi: 10.1148/rg.322115032. Erratum in: *Radiographic*. 2019 May-Jun;39(3):912. PMID: 22411941.
- Turvey SE, Brodie DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S24-32. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.016. Pub 2009 Nov 24. PMID: 19932920; PMCID: PMC2832725.
- van Baal JO, Van de Vyver KK, Nuland R, van Norden CJ, van Drivel WJ, Stork A, Center GG, Rickert LG, Lok CA. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell*. 2017 Feb;49(1):95-105. doi: 10.1016/j.tice.2016.11.004. Pub 2016 Nov 13. PMID: 27890350.
- van Heinsberg VW, Kopitar T, Schiffer MA, Harjo van Beckel J, van Mien GN. Characterization and fibrinolytic properties of human omental tissue mesothelial cells. Comparison with endothelial cells. *Blood*. 1990 Apr 1;75(7):1490-7. PMID: 2107884.
- Verma-Gandhu M, Bercik P, Motomura Y, Verdu EF, Khan WI, Blennerhassett PA, Wang L, El-Sharkawy RT, Collins SM. CD4+ T-cell modulation of visceral nociception in mice. *Gastroenterology*. 2006 May;130(6):1721-8. doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.045. PMID: 16697736.
- Vermeulen W, De Man JG, Pelckmans PA, De Winter BY. Neuroanatomy of lower gastrointestinal pain disorders. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 28;20(4):1005-20. doi: 10.3748/wjg.v20.i4.1005. PMID: 24574773; PMCID: PMC3921524.
- Villalta Santos L, Lisboa Córdoba L, Benite Palma Lopes J, Santos Oliveira C, André Collange Grecco L, Bovi Nunes Andrade AC, Pasin Neto H. Active Visceral Manipulation Associated With Conventional Physiotherapy in People With Chronic Low Back Pain and Visceral Dysfunction: A Preliminary, Randomized, Controlled, Double-Blind

Clinical Trial. *J Chiropr Med*. 2019 Jun;18(2):79-89. doi: 10.1016/j.jcm.2018.11.005. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31372099; PMCID: PMC6656920.

- Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain*. 2011 Sep;152(9):1966-1975. doi: 10.1016/j.pain.2011.03.029. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21524851.
- Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain*. 2011 Sep;152(9):1966-75. doi: 10.1016/j.pain.2011.03.029. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21524851.
- Wang J, Ping Z, Jiang T, Yu H, Wang C, Chen Z, Zhang X, Xu D, Wang L, Li Z, Li JC. Ultrastructure of lymphatic stomata in the tunica vaginalis of humans. *Microsc Microanal*. 2013 Dec;19(6):1405-9. doi: 10.1017/S1431927613012713. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23931068.
- Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut*. 2004 Aug;53(8):1096-101. doi: 10.1136/gut.2003.021154. Erratum in: *Gut*. 2004 Sep;53(9):1390. PMID: 15247174; PMCID: PMC1774156.
- Wang YB, de Lartigue G, Page AJ. Dissecting the Role of Subtypes of Gastrointestinal Vagal Afferents. *Front Physiol*. 2020 Jun 11; 11:643. doi: 10.3389/fphys.2020.00643. PMID: 32595525; PMCID: PMC7300233.
- Wang ZB, Li M, Li JC. Recent advances in the research of lymphatic stomata. *Anta Rec (Hoboken)*. 2010 May;293(5):754-61. doi: 10.1002/ar.21101. PMID: 20186966.
- Ward R.W. *Foundations for Osteopathic Medicine*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 2003. 393-1077.
- Wassailed W, Wedel T, Mikhailov K, Kennel W. A scanning electron microscopy study of peritoneal stomata in different peritoneal regions. *Ann Anat*. 1998 Apr;180(2):137-43. doi: 10.1016/S0940-9602(98)80013-7. PMID: 9587637.
- Wesselmann U, Czakanski PP, Affaitati G, Giamberardino MA. Uterine inflammation as a noxious visceral stimulus: behavioral characterization in the rat. *Neurosci Lett*. 1998 Apr 24;246(2):73-6. doi: 10.1016/s0304-3940(98)00234-1. PMID: 9627183.
- Wesselmann U, Lai J. Mechanisms of referred visceral pain: uterine inflammation in the adult virgin rat results in neurogenic plasma extravasation in the skin. *Pain*. 1997 Dec;73(3):309-17. doi: 10.1016/s0304-3959(97)00112-7. PMID: 9469520.

- Westlund KN. Visceral nociception. *Curr Rev Pain.* 2000;4(6):478-87. doi: 10.1007/s11916-000-0072-9. PMID: 11060594.
- Wilder-Smith CH. The balancing act: endogenous modulation of pain in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2011; 60: 1589-1599 [PMID: 21768212 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300253]
- Wilder-Smith CH. The balancing act: endogenous modulation of pain in functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 2011 Nov;60(11):1589-99. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300253. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21768212.
- Wurn BF, Wurn LJ, Patterson K, King CR, Scharf ES. Decreasing Dyspareunia and Dysmenorrhea in Women with Endometriosis via a Manual Physical Therapy: Results from Two Independent Studies. *J Endometr.* 2011;3(4):188-196. doi:10.5301/JE.2012.9088
- Wurn BF, Wurn LJ, Patterson K, King CR, Scharf ES. Decreasing Dyspareunia and Dysmenorrhea in Women with Endometriosis via a Manual Physical Therapy: Results from Two Independent Studies. *J Endometr.* 2011;3(4):188-196. doi:10.5301/JE.2012.9088
- Xu J, Kochanek KD, Murphy SL, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2007. *Natl Vital Stat Rep.* 2010 May;58(19):1-19. PMID: 25075874.
- Yamani K, Ohnishi K, Tuinen R, Chiai Y, Chikuwa T, Hoja H. Interleukin-6 production by peritoneal mesothelial cells and its regulation by inflammatory factors in rats administered carbon tetrachloride intraperitoneally. *Toxicon Appl Pharmacol.* 2008 Jan 1;226(1):38-45. doi: 10.1016/j.taap.2007.08.014. Pub 2007 Aug 24. PMID: 17904177.
- Yang HJ, Gil YC, Lee WJ, Kim TJ, Lee HY. Anatomy of thoracic splanchnic nerves for surgical resection. *Clin Anat.* 2008 Mar;21(2):171-7. doi: 10.1002/ca.20599. PMID: 18288763.
- Yao S, Hassani J, Gagne M, George G, Gilliar W. Osteopathic manipulative treatment as a useful adjunctive tool for pneumonia. *J Vis Exp.* 2014 May 6;(87):50687. doi: 10.3791/50687. PMID: 24836893; PMCID: PMC4173698.
- Yao V, Platell C, Hall JC. Peritoneal mesothelial cells produce inflammatory related cytokines. *ANZ J Surg.* 2004 Nov;74(11):997-1002. doi: 10.1111/j.1445-1433.2004.03220.x. PMID: 15550091.
- Yao V, Platell C, Hall JC. Peritoneal mesothelial cells produce inflammatory related cytokines. *ANZ J Surg.* 2004 Nov;74(11):997-1002. doi: 10.1111/j.1445-1433.2004.03220.x. PMID: 15550091.
- Yung S, Chan TM. Pathophysiological changes to the peritoneal membrane during PD-related peritonitis: the role of mesothelial cells. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:484167. doi: 10.1155/2012/484167.

Pub 2012 Apr 10. PMID: 22577250; PMCID: PMC3337720.

- Yung S, Li FK, Chan TM. Peritoneal mesothelial cell culture and biology. *Periti Dial Int.* 2006 Mar-Apr;26(2):162-73. PMID: 16623418.
- Zecchillo D, Acquati A, Aquino A, Pisa V, Uberti S, Ratti S. Osteopathic Manipulative Treatment of Primary Dysmenorrhea and Related Factors: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 2017, 6(11): 165-174
- Zhou Q, Price DD, Caudle RM, Verne GN. Visceral and somatic hypersensitivity in TNBS-induced colitis in rats. *Dig Dis Sci.* 2008 Feb;53(2):429-35. doi: 10.1007/s10620-007-9881-6. Epub 2007 Aug 17. PMID: 17703363; PMCID: PMC2807888.