

ESTOMAGO Y ESÓFAGO

Fibras 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 aferencias 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 inmunohistoquímicamente 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

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

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.

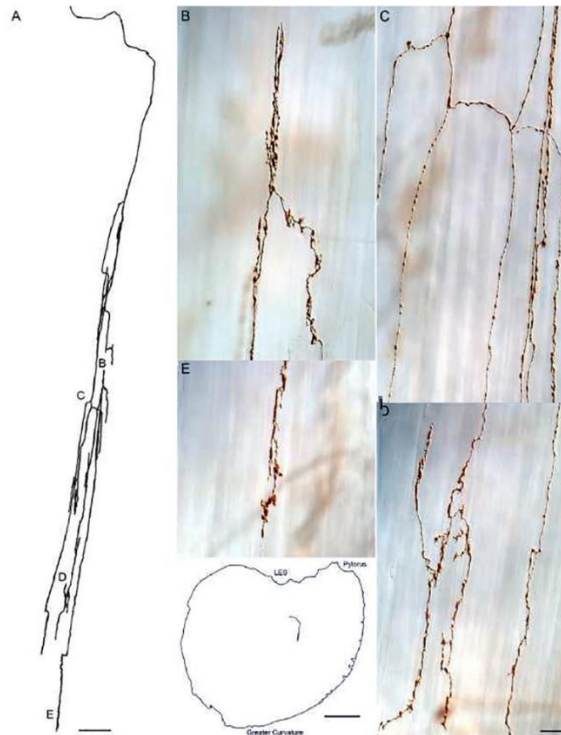


Figura 1. Arreglos intramusculares representativos en el músculo circular del cuerpo de un montaje completo de la pared ventral del estómago según Powley et al. (2016).

A: Trazado de Photoshop del 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).

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

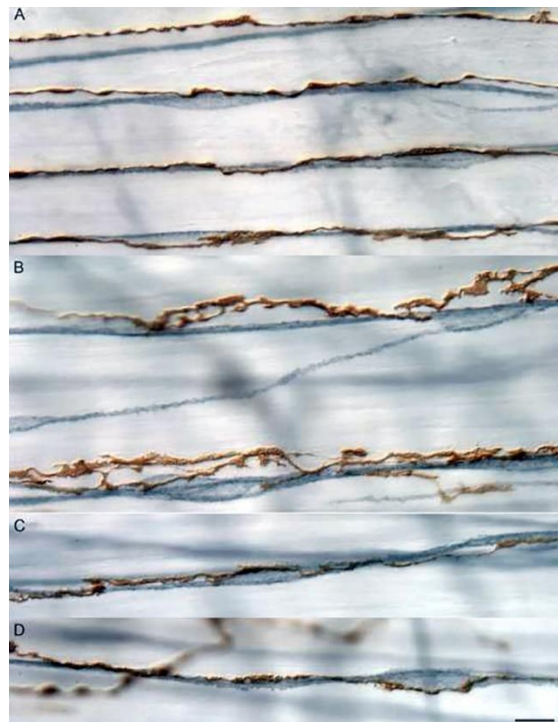


Figura 2. Las ramas de las matrices intramusculares (marrón, teñidas con 3,30-diaminobenzadina) se ejecutan en aposición apretada con las células intersticiales de Cajal intramuscular (ICC-IM) (azul grisáceo, inmuno-marcaje de c-Kit con SG peroxidasa) según Powley et al. (2016). Las ramas de las matrices 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.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO



Figura 3. 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.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

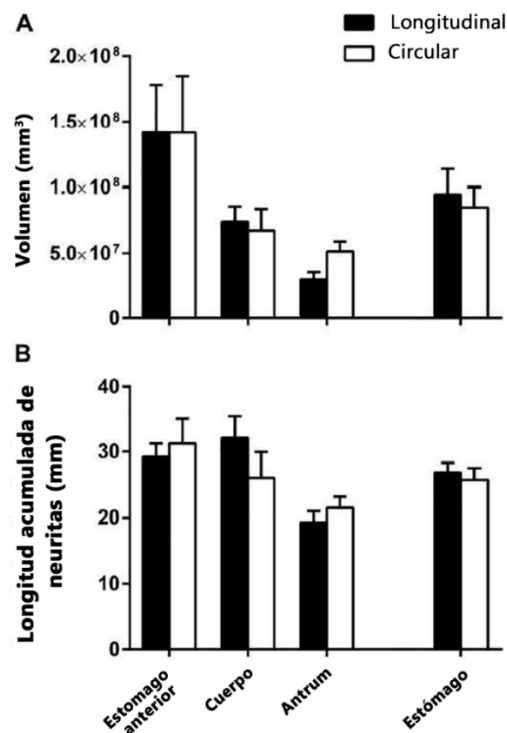


Figura 4. A: Los volúmenes dentro de las láminas de músculo liso gástrico inervados por los ejes terminales de las matrices intramusculares, los presuntos campos receptivos de las matrices variaron esencialmente en un factor de 3 en las tres regiones gástricas según Powley et al. (2016).

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 tiende 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.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

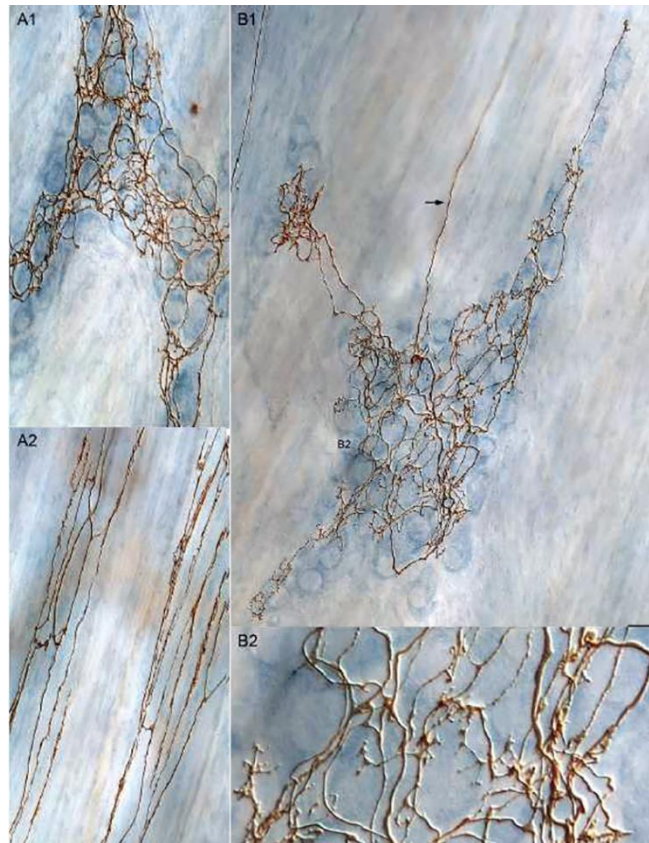


Figura 5. Fotomicrografías adaptadas al trazado de la Figura 10 que ilustran las diferentes capas y tejidos inervados por el mismo politema y matrices intramusculares polimórficas según Powley et al. (2016).

A1: Microfotografía tomada en el plano óptico del ganglio mientérico.

A2: Microfotografía en registro de coordenadas XY con A1 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.

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 μ m en A2 (se aplica a A1, A2); 20 μ m en B1; 10 μ m

BIOMECÁNICA DEL ESTÓMAGO, FISIOLÓGÍA GASTROINTESTINAL Y FUNCIONES DE MATRICES INTRAMUSCULARES VÁGALES (IMA)

Es instructiva una comparación biomecánica del estómago con el resto del tracto gastrointestinal y luego una correlación de las funciones funcionales distintivas de las diferentes regiones gástricas con las distribuciones marcadamente diferentes de las matrices intramusculares (IMA) vágales y terminaciones laminares intraganglionares.

Con la excepción del estómago, la mayor parte del tracto gastrointestinal es esencialmente un tubo de extremo abierto. En términos de la

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

distribución de las fuerzas mecánicas, los órganos no gástricos se consideran biomecánicamente "conchas cilíndricas blandas" (Gegersen, 2003; Miftahof & Nam, 2010).

En la práctica, en estas "conchas", las fuerzas tienden a distribuirse y disiparse tanto hacia abajo como hacia arriba a lo largo de los tubos, y la tensión y el estiramiento de la pared suelen permanecer razonablemente bien correlacionados. En tales circunstancias, las señales de un solo tipo de mecanorreceptor pueden reflejar tanto la tensión como el estiramiento correlacionado de manera efectiva. De acuerdo con tal consideración, las regiones no gástricas de la pared del músculo del tracto gastrointestinal están inervadas inclusive por terminaciones laminares intraganglionares rectales (rIGLE) (p. Ej., Esófago Zagorodnyuk et al., 2003; Neuhuber et al., 2006] e intestinos [Berthoud et al., 1997; Wang y Powley, 2000) y están prácticamente desprovistos de matrices intramusculares (excepto, posiblemente, en las proximidades de válvulas y esfínteres).

Además, se ha establecido que las terminaciones laminares intraganglionares rectales (rIGLEs) transducen la tensión (Zagorodnyuk et al., 2001).

Por el contrario, el estómago opera biomecánicamente de manera bastante diferente al resto del tracto gastrointestinal. Específicamente, el estómago funciona como un "caparazón biológico" (Gegersen, 2003; Miftahof & Nam, 2010) o, efectivamente, una vejiga.

Funcionalmente, dentro de esta "vejiga gástrica", la tensión y el estiramiento con frecuencia no están correlacionados. Cuando se ingieren alimentos, el estómago ejecuta de manera refleja patrones motores para recibir, almacenar, triturar, mezclar y eventualmente vaciar nutrientes en los intestinos para su posterior digestión y absorción (Mayer, 1994; Camilleri, 2006).

Durante estos programas coordinados, el órgano está sujeto a múltiples fuerzas (ver, por ejemplo, Gegersen, 2003; Miftahof & Nam, 2010), y la tensión y el estiramiento de las fibras musculares gástricas a menudo son independientes.

Por ejemplo, durante una comida, a medida que los nutrientes se ingieren en degluciones sucesivas, el estómago proximal se relaja gradualmente en una progresión de ajustes mediados vago-vagalmente. A medida que la pared gástrica experimenta una relajación receptiva o se acomoda, las fibras musculares lisas se relajan y alargan, aumentando así la circunferencia del órgano de modo que el volumen de material ingerido se acepta y almacena temporalmente, con un cambio mínimo o nulo en la tensión. El estiramiento y la tensión no solo están desacoplados en esta situación, las dos fuerzas pueden afectar de manera independiente diferentes percepciones y respuestas (Notivol et al., 1995; Penagini et al., 2004; Carmagnola et al., 2005).

De manera similar, en el caso del antro, con sus adaptaciones para triturar y vaciar la ingesta en el bulbo duodenal, la tensión y el estiramiento pueden no estar correlacionados.

Debido a que los contenidos gástricos varían en consistencia, pueden variar en la resistencia o tensión que generan, mientras que la circunferencia de la luz antral (es decir, el estiramiento o la longitud de las láminas musculares) no necesariamente covaría. Como se discutió en otra parte (Powley et al., 2014), la misma disociación de las diferentes fuerzas también puede ocurrir en los orificios del esfínter del estómago.

Las regiones del estómago en las que la tensión y el estiramiento no están correlacionados con frecuencia y de manera notoria son las mismas regiones en las que las matrices vágales intramusculares vágales (IMA) están densamente distribuidas. Las matrices gástricas intramusculares vágales (IMA) se concentraron en dos áreas funcionalmente especializadas; los cenadores estaban agrupados en el estómago proximal, el compartimento formado por el estómago y el cuerpo proximal adyacentes al estómago, y en el antro distal. Aunque no son el tema del presente experimento, las matrices intramusculares vágales también están densamente distribuidas en el músculo liso del esfínter esofágico inferior (Powley et al., 2012) y en el píloro (Powley et al., 2014) también.

Por lo tanto, aquellos sitios gástricos (es decir, el esfínter esofágico inferior, estómago proximal, antro y píloro) en los que las fuerzas mecánicas asociadas con la ingestión y la digestión se disocian regularmente son los sitios fuertemente inervados por matrices intramusculares vágales, así como terminaciones laminares intraganglionares rectales (rIGLEs).

ELECTROFISIOLOGÍA Y FUNCIÓN MECANORRECEPTIVA VAGAL

Durante las varias décadas en las que la neuro-gastroenterología reconoció solo un tipo de aferente vagal (es decir, terminaciones laminares intraganglionares rectales (rIGLE) en la pared del músculo del estómago, el hecho de que 1) la tensión y el estiramiento de la pared intestinal son fuerzas distintas y 2) estas dos fuerzas no están correlacionadas regularmente durante actividad gástrica, intentos sustancialmente complicados de explicar las operaciones aferentes vágales en la ingestión y la digestión.

Así, el reconocimiento reciente de que el vago suministra un segundo tipo independiente de terminal sensorial, a saber, matrices intramusculares vágales (IMA), ofrece la posibilidad de que la tensión y el estiramiento (o longitud) puedan ser transducidos por separado por los dos tipos de aferentes vágales.

Con respecto a la cuestión de distinguir experimentalmente la tensión del estiramiento en el tracto gastrointestinal, los resultados de los primeros esfuerzos para explorar los mecanorreceptores gástricos con electrofisiología fueron problemáticos. Además de la confusión causada por la presunción de que un solo tipo de mecanorreceptor inervaba la pared gástrica, generalmente no era práctico variar la tensión y estirarse de forma independiente mientras se mantenían las condiciones fisiológicas, incluidas las líneas de base del tono miogénico y neurogénico. Además, estas complicaciones que confunden los análisis neurofisiológicos de los mecanorreceptores gástricos se vieron agravadas por las incertidumbres con respecto a lo que eran estímulos adecuados o fisiológicos del tracto gastrointestinal en lugar de condiciones de estímulo no fisiológicas o supernormales. Además, se disponía de poca información sobre la compleja biomecánica del estómago intacto (Gregersen y

Christensen, 2000; Simonian et al., 2004; Zhao et al., 2005) para guiar la electrofisiología temprana.

Sin información adecuada sobre dicha biomecánica, las preparaciones expuestas, reducidas e in vitro que se utilizan a menudo para lograr el acceso adecuado y la entrega de estímulos casi con certeza comprometían al menos algunos reflejos necesarios para establecer el tono normal del músculo liso.

Finalmente, la neurofisiología gastrointestinal temprana se vio obstaculizada por la falta de información con respecto a los detalles sobre la arquitectura y la distribución de cualquier mecanorreceptor putativo, incluso terminaciones laminares intraganglionares rectales (rIGLE). En general, con la ausencia de información crítica y con los desafíos experimentales para preservar condiciones fisiológicas, el estado de la electrofisiología de las matrices intramusculares vágales (IMA) fue adecuadamente resumido por Brookes et al. (2013) en su revisión, no se ha registrado ninguna actividad electrofisiológica que pueda atribuirse con seguridad a las matrices intramusculares vágales.

La contracción gástrica inducida por la distensión se atenúa en un modelo experimental de restricción gástrica.

La distensión gástrica tiene importantes implicaciones para la motilidad y la saciedad. La hipótesis del estudio de Lu et al. (2010), fue que la distensión afecta la amplitud y duración de la contracción gástrica y que estos parámetros están mediados en gran medida por la estimulación del vago eferente.

El miógrafo isovolumétrico aísla el estómago y registra la presión generada por la contracción gástrica en condiciones isovolumétricas. En consecuencia, se pueden documentar los cambios físicos de la contractilidad gástrica. Se utilizó un grupo de 12 ratas en condiciones in vivo y en condiciones ex vivo aisladas y con dos restricciones gástricas diferentes (pequeñas y grandes) para determinar el efecto del grado de restricción.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

La comparación de la contractilidad in vivo y ex vivo proporcionó información sobre la mediación del vago eferente de la contracción gástrica, es decir, la amplitud y duración in vivo alcanzaron un máximo de $12,6 \pm 2,7$ mmHg y $19,8 \pm 5,6$ s en contraste con un máximo de $5,7 \pm 0,9$ mmHg y $7,3 \pm 1,3$ s en amplitud y duración ex vivo, respectivamente. La comparación de los grupos de control y restricción gástrica destaca el papel de la distensión en la contractilidad gástrica in vivo. La limitación de la distensión gástrica por restricción redujo drásticamente la amplitud máxima por debajo de $2,9 \pm 0,2$ mmHg.

Los resultados de Lu et al. (2010) muestran que la contractilidad gástrica inducida por distensión está regulada tanto por el sistema nervioso central como por mecanismos locales, siendo el primero más sustancial. Además, la restricción gástrica atenúa significativamente la contractilidad gástrica (amplitud disminuida y duración más corta de la contracción) que está mediada por la activación del vago eferente. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para la motilidad y fisiología gástricas y pueden mejorar nuestra comprensión de la saciedad.

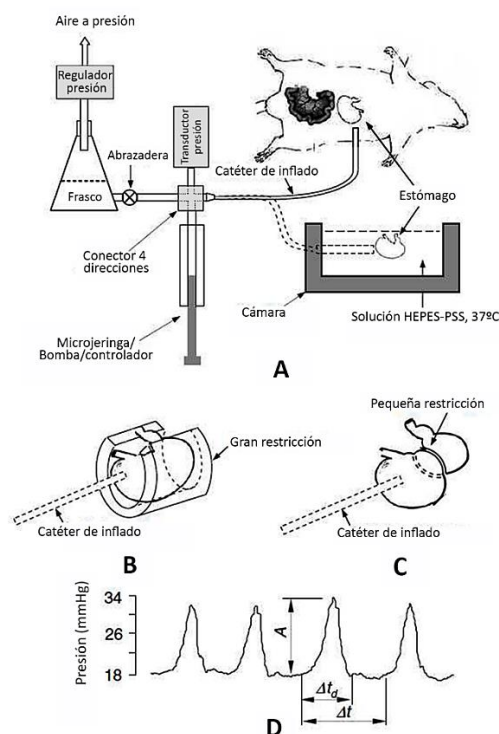


Figura 6. Esquema de miógrafo isovolumétrico y configuración experimental in vivo y ex vivo según Lu et al. (2010). El conector de cuatro vías fusiona el matraz de inflado, el transductor de presión, la microjeringa y el tubo extendido. La cámara contiene la solución salina fisiológica tamponada con HCO_3^- (HEPESPSS) a 37°C . El estómago y

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

el miógrafo están en estado isovolumétrico cuando la pinza está cerrada. b Una gran restricción limita la distensión gástrica. c Una pequeña restricción aplicada sobre el estómago d Ondas de presión típicas de contracción gástrica. A es la amplitud, Δt_d es la duración de la contracción, Δt es el período

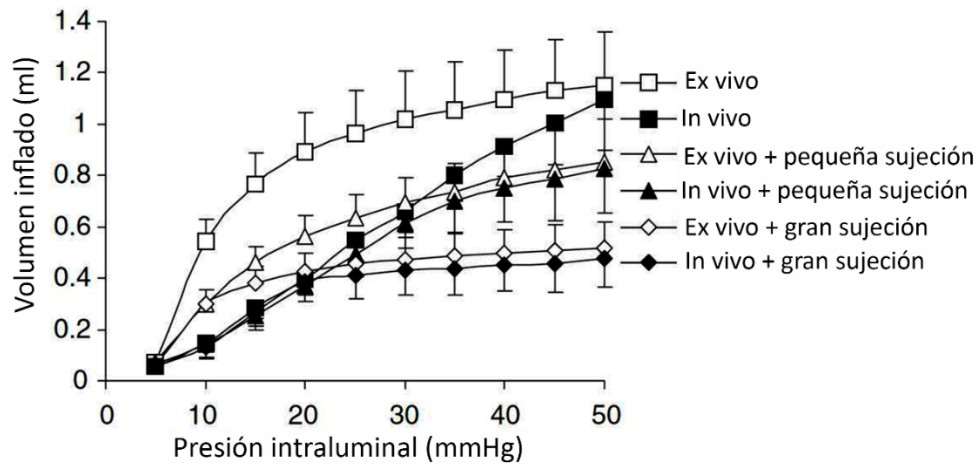


Figura 7. Relación entre la capacidad (volumen) gástrica y la presión de inflado para diversas condiciones según Lu et al. (2010). El análisis estadístico (ANOVA): $P < 0,05$ entre ex vivo e in vivo. $P < 0,05$ entre in vivo, in vivo + restricción pequeña e in vivo + restricción grande. $P < 0,05$ entre ex vivo, ex vivo + restricción pequeña y ex vivo + restricción grande. $P > 0,05$ entre in vivo + restricción pequeña y ex vivo + restricción pequeña. $P > 0,05$ entre in vivo + restricción grande y ex vivo + restricción grande.

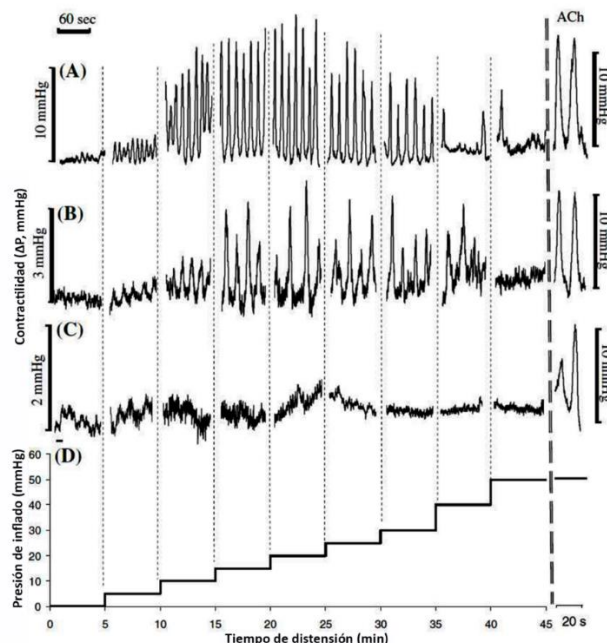


Figura 8. Ondas contráctiles in vivo típicas de contractilidad gástrica a diversas presiones de inflación según Lu et al. (2010).

A- Sin restricción.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

- B- Cuando se aplicó una pequeña restricción, las ondas contráctiles se atenuaron significativamente;
- C- Cuando se aplicó una gran restricción, las ondas contráctiles se atenuaron aún más. Acetilcolina (Ach) administrada a una concentración de 10^{-6} mol / l.
- D- El protocolo de estimulación mecánica con presión de inflado escalonada.

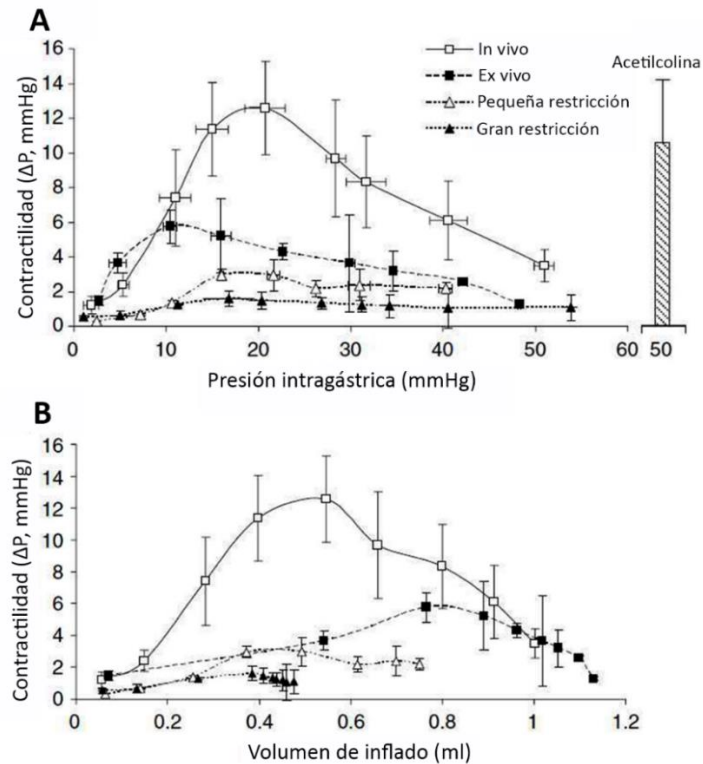


Figura 9. La amplitud de las ondas contráctiles para diversas condiciones según Lu et al. (2010).

- A- La amplitud se representó en función de la presión intragástrica.
- B- La amplitud se representó como función del volumen de inflación. El análisis estadístico (ANOVA) es el siguiente: $P < 0,05$ entre ex vivo e in vivo; $P < 0.05$ entre in vivo, restricción pequeña y restricción grande. No se mostraron los datos de las restricciones grandes y pequeñas ex vivo ya que la amplitud de la onda de presión era cero.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

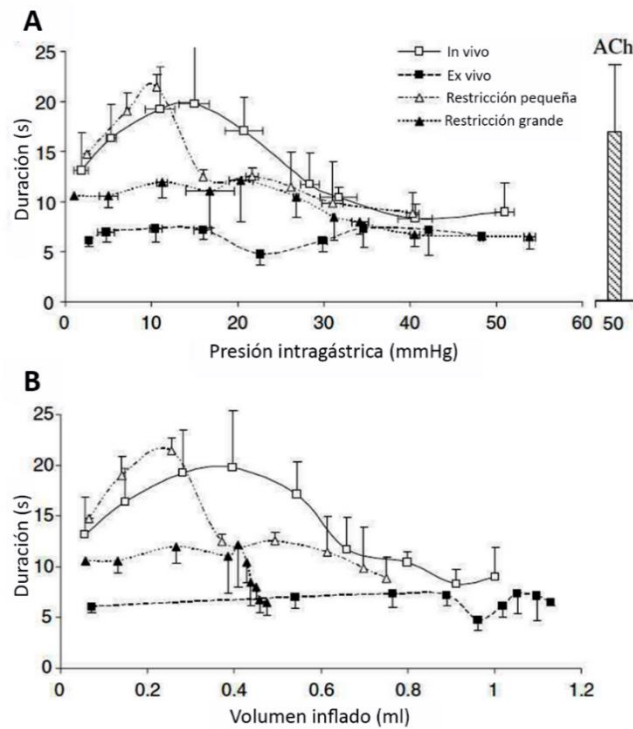


Figura 10. La duración de la contracción gástrica según Lu et al. (2010).

A- La duración se representó en función de la presión intragástrica.

B- La duración se representó en función del volumen de inflación. Las leyendas se definieron igual que en la Figura anterior. El análisis estadístico (ANOVA) es el siguiente: $P < 0,05$ entre ex vivo e in vivo; $P < 0,05$ entre in vivo, restricción pequeña y restricción grande. No se muestran los datos de las restricciones grandes y pequeñas ex vivo, ya que se inhibió la contracción.

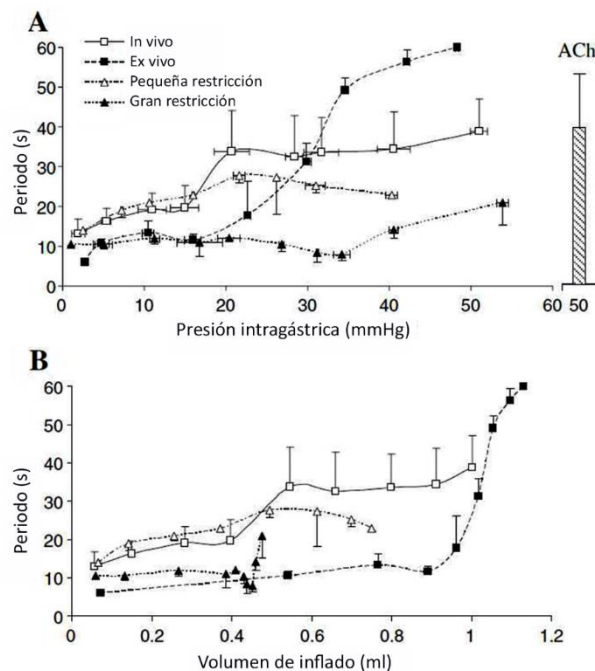


Figura 11. El período de contractilidad gástrica según Lu et al. (2010).

- A- El período se representó en función de la presión intragástrica.
B- El período se representó en función del volumen de inflación. El análisis estadístico (ANOVA) es el siguiente: $P < 0,05$ entre *ex vivo* e *in vivo*; $P < 0,05$ entre *in vivo* y gran restricción; $P > 0,05$ entre *in vivo* y moderación pequeña. No se muestran los datos de las restricciones grandes y pequeñas *ex vivo*, ya que se inhibió la contracción.

Mecanorreceptores del estómago proximal y percepción de la distensión gástrica

El objetivo del estudio de Carmagnola et al. (2005), era evaluar el papel de los receptores de tensión en la percepción gástrica al modificar farmacológicamente la actividad contráctil gástrica durante las distensiones isovolumétricas del estómago proximal con la hipótesis de que la relajación disminuye la percepción y la contracción la aumenta.

Catorce sujetos sanos se sometieron a dos distensiones isovolumétricas de 30 min (75% del volumen umbral para la incomodidad) utilizando un baróstato. Durante la segunda distensión, la relajación gástrica fue inducida por glucagón intravenoso (I.V.) en bolo de 4,8 microg / kg más 9,6 microg / kg por la contracción por vía I.V. de eritromicina 3 mg / kg. El hambre y la plenitud se evaluaron con una escala analógica de 100 mm antes y a los 15 y 30 min durante cada distensión.

El glucagón disminuyó la presión interna basal ($8,4 \pm 1,0$ frente a $10,7 \pm 1,3$ mmHg; $p < 0,05$) y suprimió las ondas de presión (0 frente a $16,7 \pm 2,3$) en comparación con el placebo, mientras que la eritromicina aumentó la presión basal ($13,2 \pm 1,0$ vs $11,9 \pm 0,9$ mmHg; $p < 0,05$) y la tasa de ondas de presión ($31,7 \pm 5,4$ vs $20,5 \pm 3,1$; $p < 0,05$). La plenitud aumentó ($p < 0,05$) durante la distensión, pero no se vio afectada por ninguno de los fármacos: puntuación Delta (es decir, puntuación durante la distensión - puntuación inicial) de 38 ± 10 mm (glucagón) versus 22 ± 10 (placebo) y 24 ± 17 mm (eritromicina) versus 36 ± 14 (placebo) a los 15 min. Se hicieron observaciones similares a los 30 min. El hambre no se vio influida ni por la distensión ni por ninguna de las dos drogas de forma constante.

Los datos de Carmagnola et al. (2005) no apoyan un papel destacado de los receptores de tensión del estómago proximal en la percepción de

plenitud, lo que sugiere que el estiramiento, es decir, el volumen, es el estímulo más relevante.

Percepción de distensión gástrica: Influencia del modo de distensión en los umbrales de percepción y la distensibilidad gástrica

La distensión gástrica se ha utilizado para evaluar la función sensorial gástrica en humanos, pero la metodología está poco validada y faltan estudios in vivo que comparen diferentes protocolos de distensión.

El objetivo de Holtmann et al.,(1995) era comparar la influencia del modo de distensión gástrica en la sensación y la distensibilidad gástrica utilizando un dispositivo baróstato. En siete voluntarios sanos, colocamos una bolsa de baróstato en el estómago proximal y probamos en orden aleatorio (por triplicado) cuatro protocolos de distensión diferentes:

- 1) distensión de rampa estándar con incrementos de paso de presión de 4 mmHg de 20 segundos de duración;
- 2) distensión lenta de la rampa con incrementos de presión de 2 mmHg de 40 segundos de duración;
- 3) distensión aleatoria utilizando una rampa de presión que consta de incrementos de 2 mmHg de 40 segundos de duración con pasos de presión interpuestos aleatoriamente 50% por debajo del paso de presión anterior;
- 4) distensión aleatoria rápida con incrementos de presión de 4 mmHg de 10 segundos de duración con pasos de presión interpuestos aleatoriamente 50% por debajo del paso de presión anterior.

Los procedimientos de distensión produjeron tasas medias de flujo de aire durante los diferentes protocolos de distensión entre 2,4 ml / s para la rampa estándar y 18,4 ml / s para la distensión aleatoria rápida. La primera percepción y la presión máxima tolerable fueron $10,9 \pm 1,1$ mmHg y $19,6 \pm 1,5$ mmHg, respectivamente. La primera percepción y las presiones máximas tolerables se correlacionaron significativamente ($r = 0,93$, $P < 0,005$). La presión gástrica en el momento de la percepción y la presión máxima tolerada no fueron significativamente diferentes para los diferentes protocolos de distensión, pero la distensibilidad gástrica se

redujo significativamente durante la distensión de rampa rápida ($P < 0,01$ frente a rampa lenta y $P < 0,05$ frente a distensión aleatoria) pero no durante la distensión estándar. Distensión de la rampa.

Holtmann et al.,(1995) concluyeron que los umbrales de presión sensorial gástrica evaluados por la distensión isobárica no están influenciados por el modo de distensión. La alta correlación de los umbrales de presión en la primera percepción y la distensión máxima tolerada sugieren una sola población de mecanorreceptores gástricos que median la primera sensación en la estimulación de baja intensidad y el dolor en la estimulación intensa.

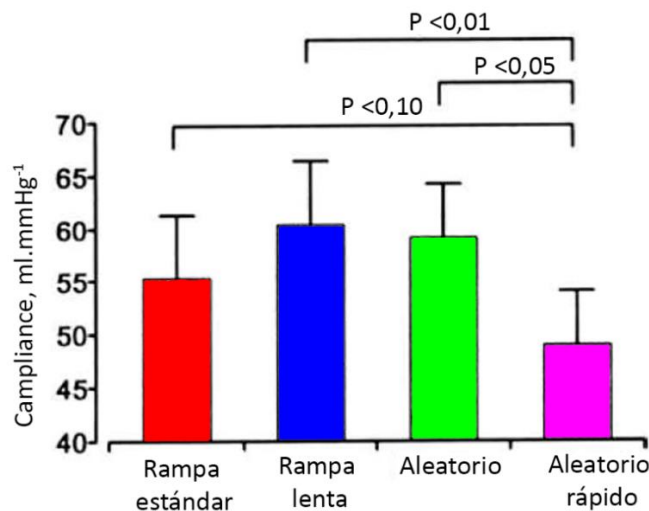


Figura 12. Distensibilidad gástrica media durante los diferentes protocolos de distensiones según Holtmann et al.,(1995).

Diferencias en la función mecanosensorial gástrica tras distensiones repetidas en rampa en no consultantes con dispepsia y controles sanos

Se ha informado función mecano-sensorial visceral anormal en el 50% de los pacientes con dispepsia no ulcerosa (funcional). Sin embargo, solo una minoría de sujetos con dispepsia funcional busca atención médica. Se desconoce si los factores que promueven el comportamiento de búsqueda de atención médica explican la hipersensibilidad visceral. Se han observado umbrales rectales reducidos después de la estimulación mecánica sigmoidea en el intestino irritable, pero este mecanismo no se ha evaluado en la dispepsia funcional.

Los objetivos de Holtman et al. (2000) eran comparar la función mecanosensorial visceral en sujetos sanos asintomáticos y no consultantes con dispepsia crónica inexplicable.

Holtman et al. (2000) reclutaron 42 voluntarios: 10 tenían antecedentes de dolor o malestar abdominal superior crónico o recurrente según la evaluación de un cuestionario estandarizado, y se determinó el estado de *Helicobacter pylori* (ELISA y (13) prueba de aliento con urea C). Se inscribieron ocho sujetos dispépticos asintomáticos y negativos para *H. pylori* que no consultaban y ocho controles negativos para *H. pylori* iguales por edad y sexo asintomáticos. Con una bolsa de baróstato en la parte proximal del estómago, se determinaron los umbrales de percepción visceral mediante seguimiento aleatorio. A partir de entonces, se realizaron distensiones de rampa estandarizadas (incrementos de 2 mm Hg, duración de cada paso de presión 30 segundos, presión máxima 35 mmHg (o aparición de dolor)) y seguimiento de los umbrales sensoriales y la distensión de la rampa repetidos cada 30 minutos para un total de dos horas.

En general, los umbrales para la primera percepción fueron significativamente más bajos en sujetos dispépticos en comparación con los controles asintomáticos (12,5 (0,6) mmHg frente a 17,5 (1,0) mm Hg; $p < 0,02$). Después de repetidas distensiones de rampa, los umbrales para la primera percepción aumentaron significativamente en 3,6 (0,7) mmHg en sujetos sanos en comparación con 0,1 (1,4) mmHg en sujetos con dispepsia ($p < 0,05$ dispépticos frente a controles).

- 1) La estimulación mecánica repetida aumenta los umbrales sensoriales viscerales en sujetos asintomáticos, mientras que los umbrales permanecen sin cambios en los dispépticos.
- 2) La hiperalgesia visceral ocurre en sujetos dispépticos que no buscan atención médica.

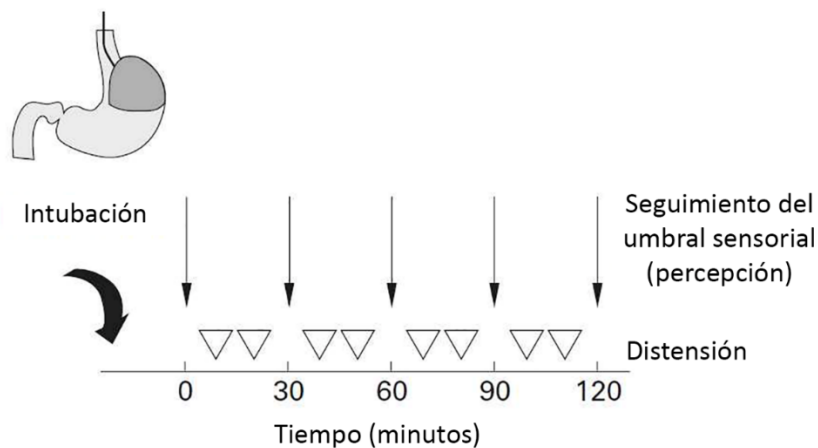


Figura 13. Representación esquemática del diseño experimental de Holtman et al. (2000), evaluación de umbrales sensoriales (seguimiento) y distensión física (incrementos de 2 mmHg, duración de 20 segundos).

Mecanorreceptores vagales y quimiorreceptores en el estómago y el esófago de ratón

Page et al. (2002) utilizaron una nueva preparación vago-gastroesofágica in vitro de ratón para estudiar las propiedades de las terminaciones aferentes vagales periféricas. Encontraron dos tipos de fibras mecanorreceptoras, receptores mucosos y receptores de tensión. Estos se distinguieron por su sensibilidad a las caricias de la mucosa con los pelos de von Frey y la tensión circular aplicada mediante un sistema de garra-voladizo. Se realizó una comparación con aferencias gastroesofágicas encontradas en una preparación similar de tejido de hurón. Las respuestas de los receptores de tensión del ratón a la tensión circular fueron significativamente mayores que las de los receptores de tensión/mucosa y tensión del hurón. De manera similar, las respuestas de los receptores de la mucosa del ratón a los golpes de la mucosa fueron significativamente mayores que las de los receptores de la mucosa y tensión/mucosa del hurón. El 47% de los receptores de la mucosa del ratón y el 50% de los receptores de tensión respondieron a uno o más fármacos o estímulos químicos aplicados al campo receptivo. Estos incluyeron alfa, beta-metileno ATP (10^{-6} a 10^{-3} M), 5-hidroxitriptamina (10^{-6} a 10^{-3} M) y ácido clorhídrico (10^{-2} a 10^{-1} M). Las respuestas a los fármacos dependían de la concentración. El cien por ciento de los receptores de la mucosa y el 61% de los receptores de tensión evaluados respondieron a la

bilis (dilución 1: 8 a 1: 1). La bilis reclutó un tercer tipo de fibra. Estas fibras eran mecánicamente insensibles y silenciosas antes de la exposición a la bilis.

En conclusión, Page et al. (2002) han mostrado tres tipos de fibras aferentes vagales gastroesofágicas en el ratón: mecanorreceptores de la mucosa, receptores de tensión y quimiorreceptores específicos activados por la bilis.

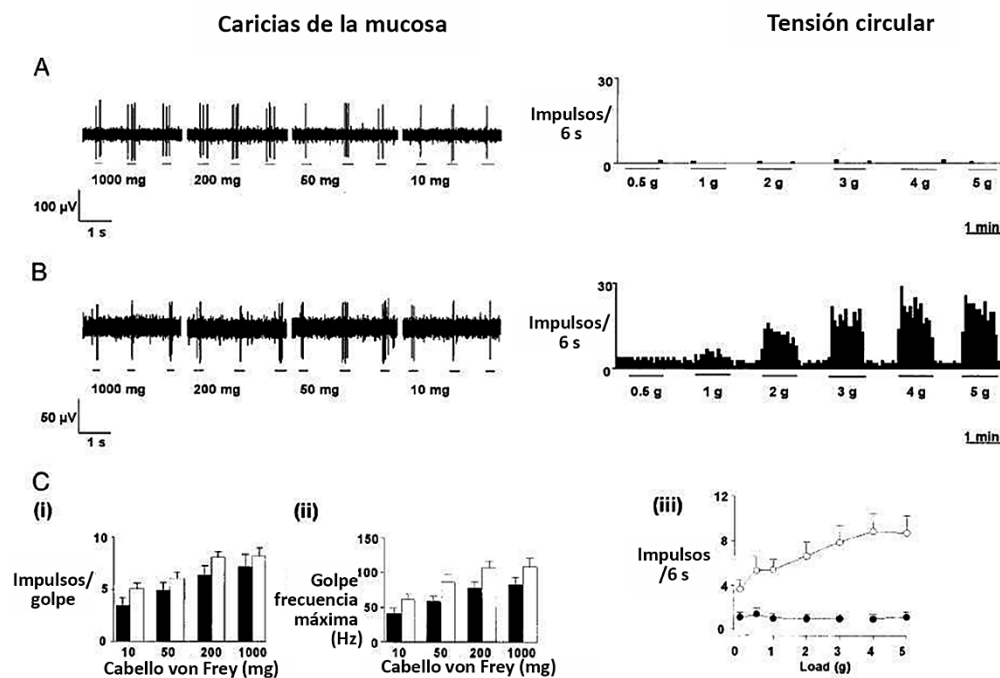


Figura 14. Respuesta de las aferentes vagales gastroesofágicas de ratón a la tensión circular y la caricia de la mucosa con pelos de von Frey calibrados según Page et al. (2002).

A: respuestas típicas de un receptor de la mucosa a la caricia de la mucosa (izquierda; rastros en bruto) y tensión circular (derecha; frecuencia de picos).

B: respuestas típicas de un receptor de tensión a la caricia de la mucosa (izquierda; rastros en bruto) y tensión circular (derecha; frecuencia de picos).

C: datos de grupo. La tasa de descarga se muestra en el eje y, así como la fuerza aplicada en el eje x. ■ o ●, respuestas de los receptores de la mucosa; E o □, respuestas del receptor de tensión ($n > 16$). Los receptores de las mucosas eran insensibles a la tensión graduada. Las respuestas de la mucosa y del receptor de tensión a la tensión circular fueron significativamente diferentes ($P < 0,0001$; ANOVA de 2 vías). Tanto los receptores de la mucosa como de la tensión eran sensibles a las caricias con los pelos de von Frey calibrados. El número de impulsos evocados por golpe y la frecuencia instantánea máxima (Hz) por golpe en los receptores de tensión fueron significativamente mayores que en los receptores de la mucosa ($P < 0,05$ y $P < 0,01$, respectivamente; ANOVA de 2 vías).

Descarga vagal aferente de mecanorreceptores en diferentes regiones del estómago del hurón

1. La velocidad y el volumen de llenado gástrico fueron estimados en hurones conscientes por Andrews et al. (1980), midiendo la cantidad de leche que beberían después de un ayuno nocturno. El volumen medio fue $94,5 \pm 7,5$ ml. a una tasa de $13,0 \pm 0,74$ ml./min. Una velocidad de infusión intragástrica de 10 ml./min hasta un total de 50 ml. fue seleccionado como un estímulo de distensión estándar.

2. Se registraron los potenciales de acción de fibras aferentes gástricas individuales en el vago cervical. Todas menos dos de las treinta y seis unidades aferentes estaban tónicamente activas cuando el estómago estaba desinflado.

3. Las fibras aferentes que surgen de los receptores en el antro mostraron modulación en fase con contracciones antrales que ocurren espontáneamente. Sin embargo, las fibras aferentes del cuerpo y el fondo de ojo se descargan a ritmos irregulares entre 0,35 y 7,5 Hz sin correlación con los aumentos de presión intragástrica asociados con las contracciones antrales.

4. Inflado del estómago con 50 ml. NaCl al 0,9% a una velocidad de 10 ml./min estimuló la motilidad antral y se mejoró la descarga aferente rítmica del antro. Los receptores en el cuerpo y el fondo de ojo aumentaron su velocidad de descarga al aumentar los volúmenes gástricos. Los receptores en la región entre el antro y el cuerpo tenían la propiedad de ambos tipos, de modo que respondían tanto a la distensión como a las contracciones.

5. En la distensión con NaCl al 0,9%, el líquido se distribuye de manera desigual en el estómago. El 80% se acomodó en el cuerpo y el fondo, el resto del líquido ingresó al antro.

6. La tensión se midió en tiras de la pared del estómago tomadas del cuerpo y el antro. Para incrementos iguales de estiramiento, el desarrollo de tensión fue mayor en el antral que en las tiras del cuerpo. Esta propiedad física, junto con la relajación receptiva del cuerpo mediada

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

neuralmente, es la razón de la distribución de fluidos descrita anteriormente.

Andrews et al. (1980) concluyeron que las propiedades del receptor de tensión están determinadas por su ubicación en el estómago. Los del cuerpo y el fondo de ojo señalan el grado de distensión y los del antro señalan la información relativa a la amplitud, frecuencia y duración de las contracciones antrales.

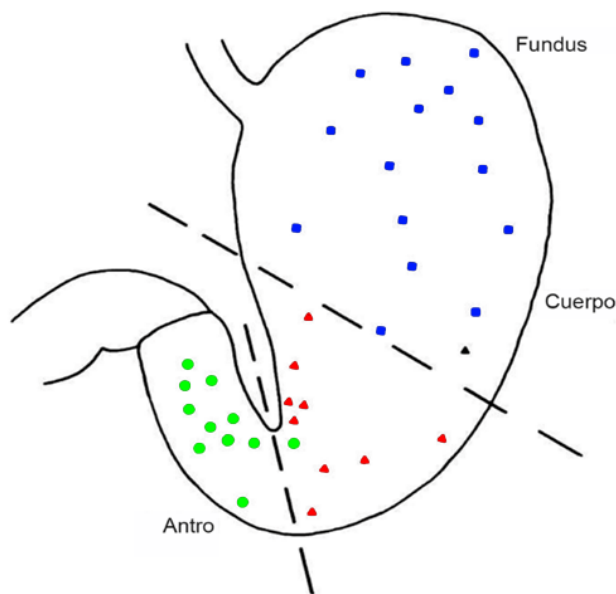


Figura 15. Los campos receptivos de treinta y seis mecanorreceptores en la pared del estómago.

- unidades que responden principalmente a las contracciones gástricas.
- ▲ unidades que responden principalmente a la distensión.
- unidades que responden tanto a la distensión como a las contracciones.

Las terminaciones laminares intraganglionares son sitios de mecanotransducción de receptores de tensión vagal en el estómago de cobaya

1. Zagorodnyuk et al. (2001) registraron extracelularmente fibras vagales aferentes sensibles a la distensión de la región del cardía del estómago de

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

cobaya, luego se llenaron con biotinamida, utilizando una técnica de trazado anterógrado.

2. La mayoría de las unidades sensibles al estiramiento del estómago de cobaya (41 de 47; número de animales $N = 26$) tenían umbrales bajos (menos de 1 mm) al estiramiento circunferencial y mostraron una adaptación lenta. Veinte de estas unidades dispararon espontáneamente en condiciones de reposo (media: $1,9 \pm 0,3$ Hz, $n = 20$, $N = 14$).

3. La adaptación del disparo durante el estiramiento lento o mantenido se correlacionó estrechamente con la acomodación de la tensión intramural, pero también estuvo presente la adaptación independiente de la tensión.

4. La nicardipina (3 μ M) con hioscina (3 μ M) redujo la descarga evocada por estiramiento de las aferencias vagales gástricas, inhibiendo la contracción del músculo liso. El gadolinio (1 μ M) bloqueó el disparo provocado por la distensión.

5. La estimulación focal de la pared del músculo del estómago con un cabello de von Frey (0,4 μ N) identificó de uno a seis campos receptivos puntiformes en cada aferente sensible a la distensión vagal de umbral bajo. Estos se marcaron en la superficie serosa de la pared del estómago.

6. El llenado anterógrado de los troncos nerviosos registrados reveló terminaciones laminares intraganglionares (terminación laminar intragangliónica) dentro de 142 ± 34 μ M ($n = 38$; $N = 10$) de campos receptivos marcados. La distancia media desde los sitios generados aleatoriamente hasta el final laminar intragangliónico más cercano fue significativamente mayor (1500 ± 48 μ M, $n = 380$, $N = 10$, $P < 0,0001$). Los cuerpos de las células nerviosas viscerofugales, las matrices intramusculares y los axones varicosos no se asociaron con campos receptivos.

Los resultados de Zagorodnyuk et al. (2001) indican que las terminaciones laminares intraganglionares son los sitios de mecanotransducción de bajo umbral, adaptando lentamente los receptores de tensión vagal en la parte superior del estómago del cobaya.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

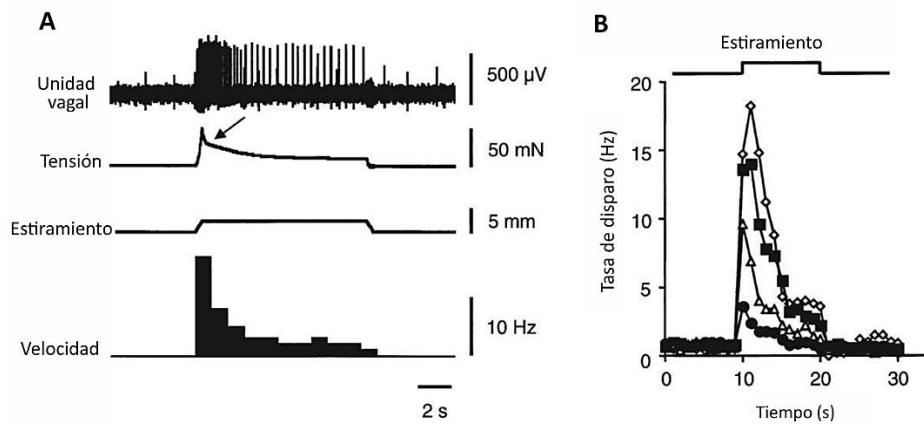


Figura 16. Respuesta típica de las aferencias vagales gástricas y el músculo liso al estiramiento rápido según Zagorodnyuk et al. (2001).

Un estiramiento circunferencial ($2 \text{ mm a } 5 \text{ mm s}^{-1}$ durante 10 s) provocó una ráfaga de disparos asociada con una contracción del músculo liso (marcada con una flecha), que se adaptaron lentamente a un nivel superior descansando. B, datos promediados de 11 unidades individuales ($n = 11$, $N = 10$) que muestran respuestas graduadas al estiramiento rápido (5 mm s^{-1} durante 10 s) en diferentes distancias (● 1 mm; ▲ 2 mm; ■ 3 mm; ◆ 4 mm).

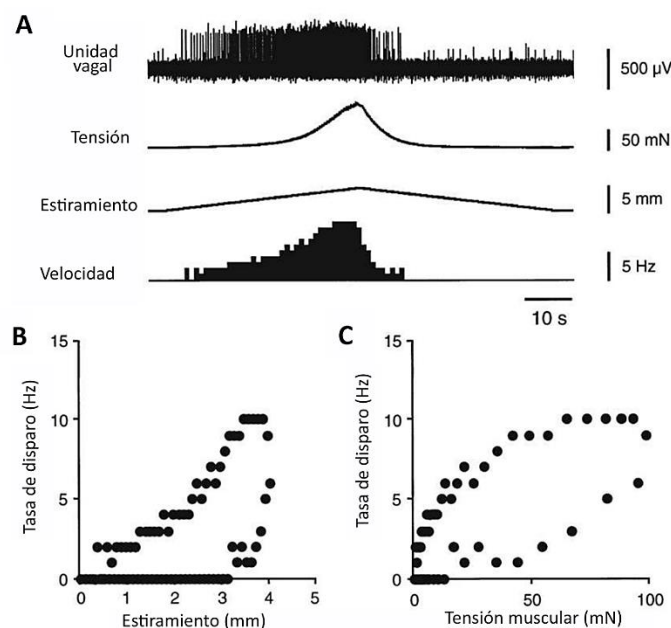


Figura 17. Histéresis en la tasa de disparo de aferentes vagales según Zagorodnyuk et al. (2001).

A, Una respuesta típica de las aferencias vagales y del músculo liso a estímulos de estiramiento triangular simétrico (estiramiento de $100 \mu\text{m s}^{-1}$ a 4 mm, retención de 1 s, relajación de $100 \mu\text{m s}^{-1}$) muestra una clara reducción de la descarga después de que se alcanza la tensión máxima. Histéresis evidente cuando la velocidad de disparo se traza contra estiramiento (B) o contra tensión (C).

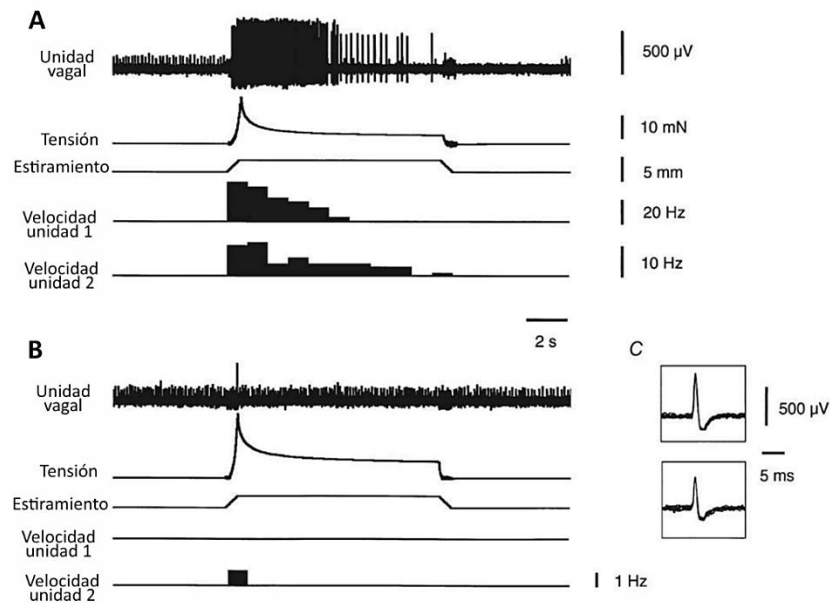


Figura 18. Efecto del gadolinio sobre la respuesta de las aferencias gástricas y el músculo liso al estiramiento rápido según Zagorodnyuk et al. (2001).

Un estiramiento circunferencial rápido (3 mm a 5 mm s⁻¹, mantenido durante 10 s) provocó ráfagas de disparo en 2 unidades aferentes vagales sensibles a la distensión y un aumento de la tensión intramural.

B, en presencia de gadolinio (1 μM durante 15 min) la respuesta contráctil se incrementó en amplitud, pero las respuestas de las unidades sensibles a la distensión se bloquearon. Una sola tercera unidad que mostraba ráfagas de disparo espontáneas, pero era insensible al estiramiento, continuó disparando, lo que indica que el efecto de Gd³⁺ era específico para las unidades sensibles al estiramiento.

C, 10 potenciales de acción superpuestos para cada unidad aferente vagal sensible a la distensión que se muestra en A.

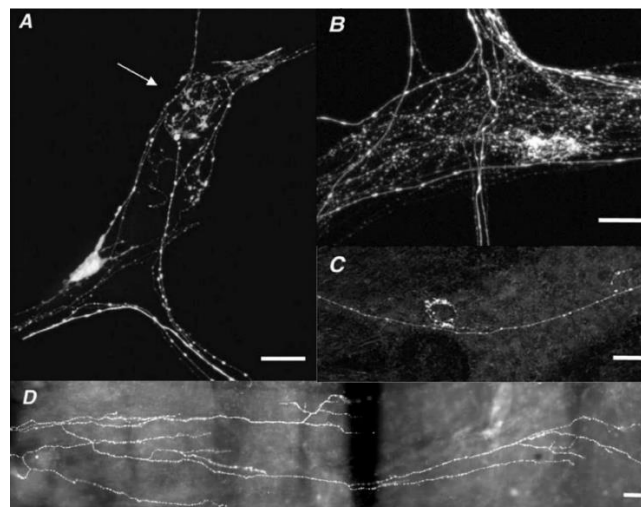


Figura 19. Estructuras neuronales marcadas por relleno anterógrado con biotinamida aplicada a los troncos del nervio vago según Zagorodnyuk et al. (2001).

A, una terminación laminar intragangliónica marcada anterógradamente, con procesos lamelares aplanados (marcados con una flecha) y un cuerpo de células nerviosas viscerofugales son visibles en un ganglio mientérico.

B y C, las fibras nerviosas varicosas, probablemente pertenecientes a neuronas preganglionares eferentes vagales, forman "cestas" de varices alrededor de los cuerpos de las células nerviosas mientéricas no marcadas.

D, parte de la extensa estructura ramificada de una matriz intramuscular es visible, con fibras varicosas paralelas al músculo liso longitudinal. Barras de escala: 50 μ m.

La identificación de las vías de control neuronal que inervan los tejidos efectores en el estómago.

Según Furness et al. (2020), el estómago actúa como un amortiguador entre la ingestión de alimentos y su procesamiento en el intestino delgado. Envía una señal al cerebro para modular la ingesta de alimentos y, a su vez, regula el paso de un líquido rico en nutrientes, que contiene alimentos parcialmente digeridos, hacia el duodeno.

Estos procesos deben controlarse con precisión, por ejemplo, para restringir el reflujo hacia el esófago y transferir al duodeno a una velocidad adecuada. Por tanto, las vías eferentes que controlan el volumen gástrico, la peristalsis gástrica y la producción de jugo digestivo son de vital importancia.

Revisamos estas vías con énfasis en las identidades de las neuronas motoras finales y comparaciones entre especies. Los principales tipos de neuronas motoras que surgen de los ganglios entéricos gástricos son los siguientes: neuronas motoras musculares excitadoras e inhibidoras inmuno-histoquímicamente distinguibles; cuatro tipos de neuronas que inervan los efectores de la mucosa (células parietales, células principales, células de gastrina y células de somatostatina); y neuronas vasodilatadoras.

Las neuronas eferentes simpáticas inervan las arterias intramurales, los ganglios mientéricos y el músculo gástrico. Las neuronas eferentes vagales con cuerpos celulares en el tallo cerebral no inervan directamente los tejidos efectores gástricos; son neuronas preentéricas que inervan cada tipo de neurona motora entérica gástrica.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

Los principales transmisores y co-transmisores de las neuronas motoras gástricas, así como los marcadores inmunohistoquímicos clave, son los mismos en ratas, cerdos, humanos y otras especies.

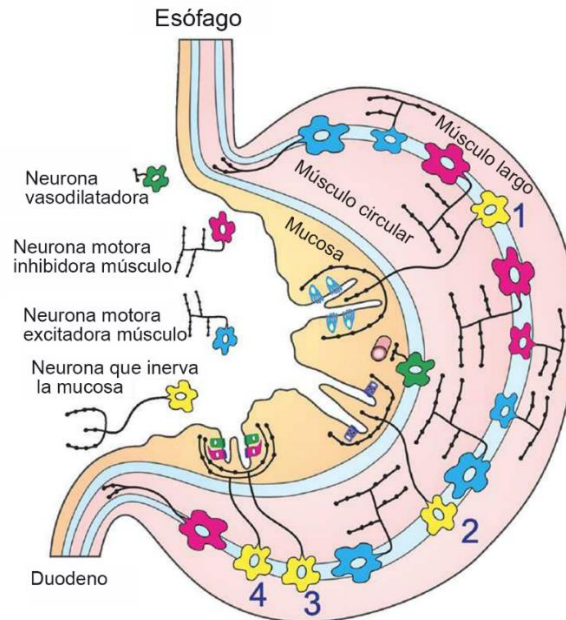


Figura 20. Las neuronas motoras intrínsecas del estómago según Furness et al. (2020). Las capas musculares son suministradas por neuronas excitadoras que liberan acetilcolina (ACh) y taquiquininas y neuronas inhibitorias entéricas, para las cuales el óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) son cotransmisores. Hay cuatro tipos principales de motoneuronas mucosas:

- 1) neuronas excitadoras de las células parietales para las que la acetilcolina es el transmisor principal;*
- 2) neuronas excitadoras de las células principales que utilizan GRP para estimular la liberación de pepsinógeno;*
- 3) neuronas excitadoras de las células entero-endocrinas (EEC) productoras de gastrina en el antro, cuyo transmisor principal es el péptido liberador de gastrina;*
- 4) neuronas inhibitorias de la somatostatina que liberan células entero-endocrinas en el antro.*

Las células entero-endocrinas de la somatostatina se encuentran adyacentes a las células entero-endocrinas de la gastrina, con las que se conectan. Las neuronas vasodilatadoras entéricas liberan VIP para aumentar el flujo sanguíneo de la mucosa. Estos tipos de neuronas se conservan entre especies animales y humanas. El músculo longitudinal, el músculo circular y la mucosa están marcados. Entre el músculo longitudinal y circular se encuentran los ganglios del plexo mientérico y entre los ganglios circulares, más raros, del plexo submucoso.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

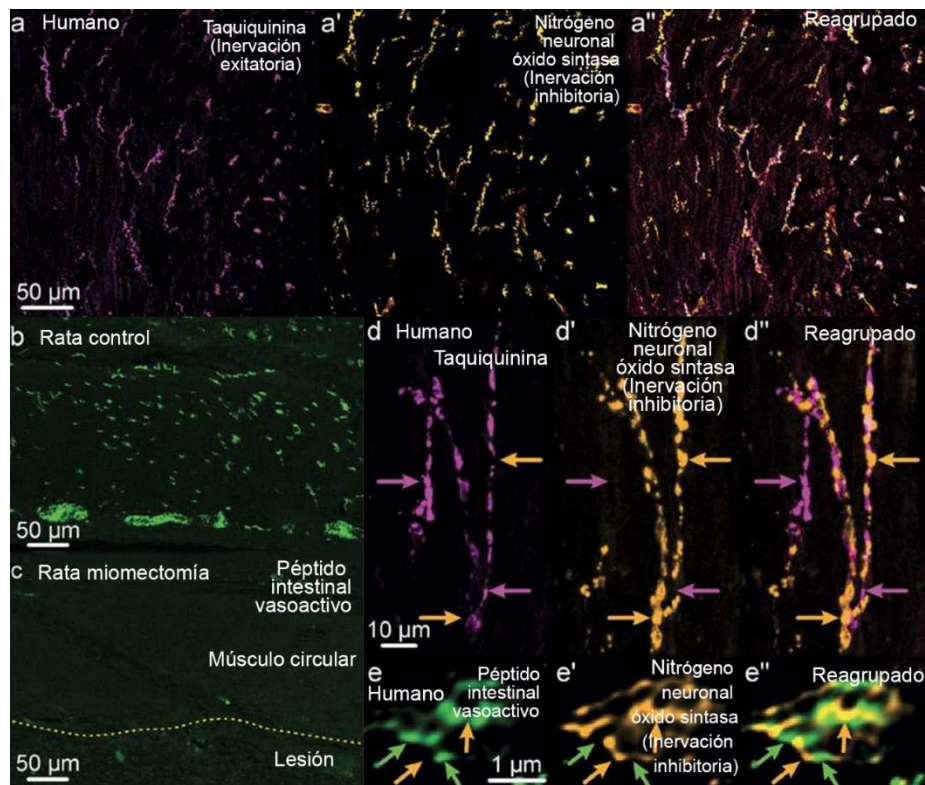


Figura 21. Inervación muscular estómago según Furness et al. (2020). (a, a', a'') El músculo gástrico en todas las especies (mostrado aquí para humanos) es abastecido por fibras colinérgicas excitatorias, para las cuales la inmunorreactividad de taquinina es un buen marcador (a) y fibras nitrérgicas inhibitoras, reveladas por inmunorreactividad para el nitrógeno neuronal óxido sintasa (nNOS, a') o péptido intestinal vasoactivo (VIP). En la imagen fusionada, se puede ver (TK) y óxido nítrico sintasa neuronal en los mismos haces de fibras nerviosas. (b, c) Las fibras nerviosas se degeneran 7 días después de la extracción de sus cuerpos celulares de origen en los ganglios mientéricos mediante cirugía de miotomía. (d, d', d'') A mayor potencia, los marcadores de la taquinina excitadora y las fibras inhibitoras (óxido nítrico sintasa neuronal) revelan distintas poblaciones de axones (flechas) que inervan las capas musculares. (e, e', e'') A un nivel de superresolución, el óxido nítrico sintasa neuronal y el péptido intestinal vasoactivo se encuentran en regiones separadas dentro de las mismas varices axónicas.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

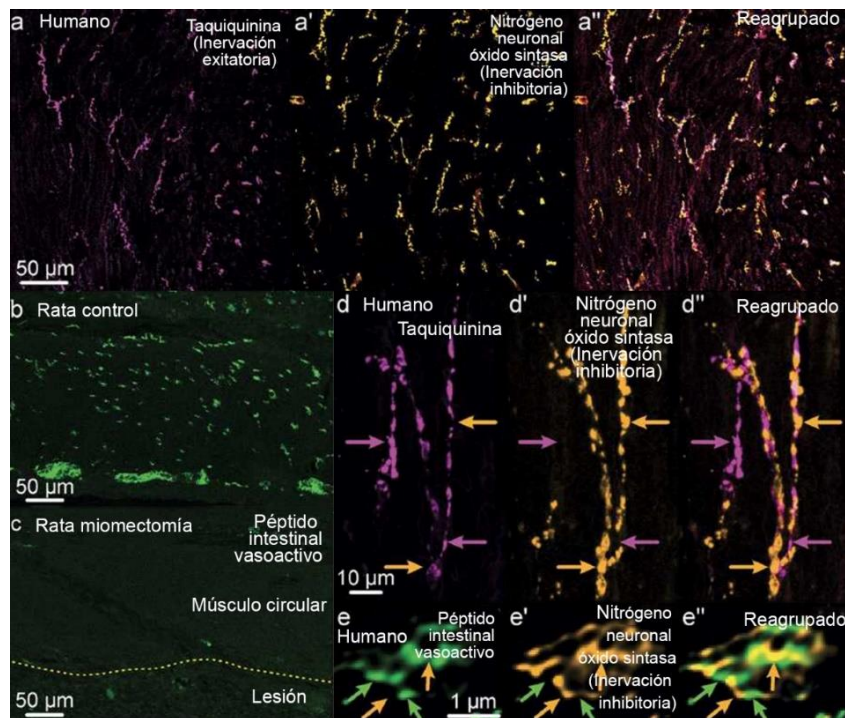


Figura 22. Inervación de la mucosa estómago según Furness et al. (2020). Las fibras motoras más numerosas de la mucosa en cada especie son fibras de péptido liberador de gastrina (GRP) / péptido intestinal vasoactivo (VIP) (flechas), que se muestran aquí en cerdo (a, a'), humano (b, b') y rata (c, c'). Hay inervación selectiva de las células de ghrelina en la mucosa por fibras peptídicas intestinales vasoactivas / vasoactivas en la rata (d) y en el ser humano (e, imagen original; e', imagen de superficie renderizada). (f, f') Se ilustra la inervación de las células principales por fibras peptídicas intestinales vasoactivas en humanos (flechas en f). La autofluorescencia en las células principales es evidente en f y f'. Las fibras nerviosas del péptido intestinal vasoactivo que inervan las células principales también contienen péptido liberador de gastrina.

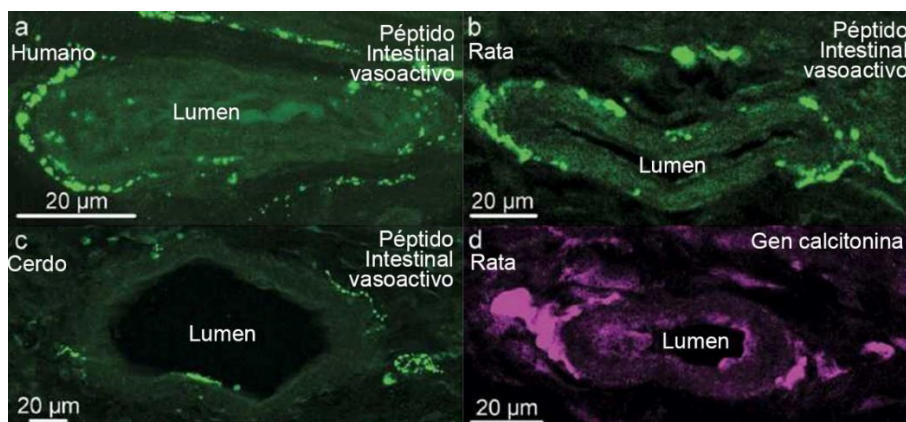


Figura 23. Inervación de arterias intramurales estómago según Furness et al. (2020). a – c En cada especie, las neuronas vasodilatadoras inmunorreactivas para las arterias de suministro de péptidos intestinales vasoactivos dentro de la pared del estómago. d –

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

Las arterias también reciben innervación de neuronas aferentes inmunorreactivas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

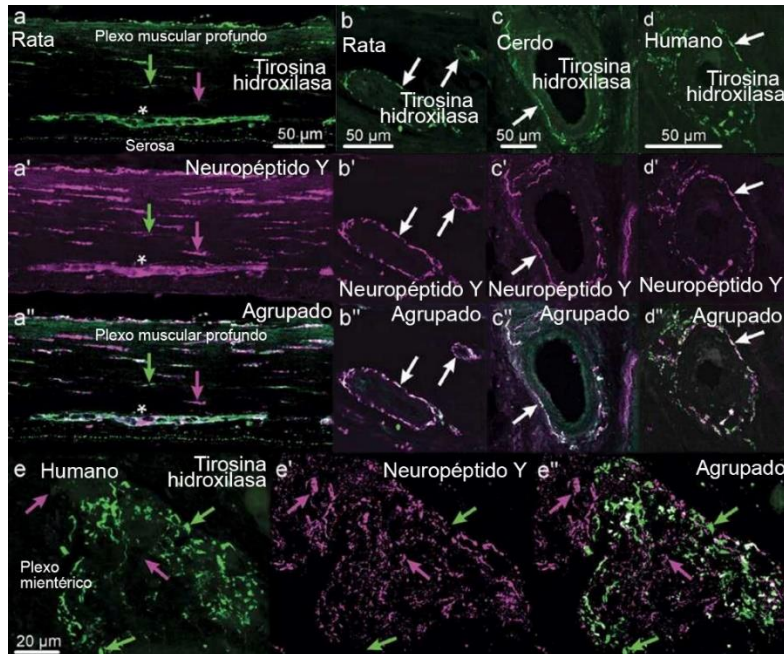


Figura 24. Innervación simpática del estómago según Furness et al. (2020). Los axones simpáticos, revelados aquí por la inmunorreactividad para la tiroxina hidroxilasa (TH), irrigan el músculo (notablemente el músculo circular), los ganglios mientéricos y las arterias dentro de la pared gástrica. Hay muy pocas fibras simpáticas que inervan la mucosa. (a, a', a'') El plexo mientérico y el músculo circular de la rata están inervados por fibras simpáticas (TH) (flechas verdes) que no son inmunorreactivas para el neuropéptido Y (NPY; flechas magenta). El asterisco indica una célula nerviosa con inmunorreactividad neuropéptido Y.

También hay una innervación densa de los ganglios mientéricos por fibras positivas al neuropéptido Y. En contraste, el simpático y el neuropéptido Y están en las mismas fibras que inervan las arterias intramurales en ratas (b, b', b''), cerdos (c, c', c'') y humanos (d, d', d''). (e, e', e'') Ganglio mientérico del estómago humano.

Fibras simpáticas (TH) (flechas verdes) que no son inmunorreactivas para el neuropéptido Y (NPY; flechas magenta). Las estructuras inmunorreactivas del neuropéptido Y, y simpático superpuestas aparecen blancas en la fusión.

Excitación refleja de la motilidad antral inducida por distensión gástrica en el hurón

1. En el estudio de Andrews et al. (1980), en el hurón anestesiado con inflado gástrico con 50 ml de uretano. NaCl al 0,9% a una velocidad de 10 ml./min provocó grandes contracciones gástricas. El umbral de presión intragástrica necesaria para provocar el reflejo fue $3,1 \pm 0,5$ cmH₂O.
2. La respuesta se intensificó con la sección del nervio esplácnico y se redujo notablemente con la vagotomía cervical bilateral, lo que indica que las extremidades aferentes y eferentes del reflejo se encontraban en los nervios vagos.
3. Mediante el uso de un estómago seccionado se demostró que la distensión del cuerpo provocaba contracciones del antro que fueron abolidas por la vagotomía.
4. La activación refleja de la motilidad antral por aferencias vagales con campos receptivos en el cuerpo puede jugar un papel fisiológico en el vaciamiento gástrico.

Según Andrews et al. (1980), parece que esta activación refleja de la motilidad antral por aferentes localizados en el cuerpo puede jugar un papel en la regulación del vaciamiento gástrico y sirve para explicar las observaciones de que la tasa de vaciamiento está determinada por el volumen de una comida y el cambio asociado en presión intragástrica.

INERVACIÓN POR FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS DEL ESÓFAGO

El esófago está dualmente inervado por fibras aferentes vágales (parasimpáticas) y espinales (simpáticas). La mayoría de estas neuronas son células pseudo-unipolares, con sus cuerpos celulares ubicados en los ganglios yugular y nudoso (aferencias para-vágales) o en los ganglios de la raíz dorsal torácica y cervical (para aferentes espinales).

La parte cervical superior del esófago está inervada predominantemente por nervios laríngeos recurrentes.

El tercio medio del esófago está innervado por los nervios vago y laríngeo superior, mientras que el esófago torácico inferior, el esófago abdominal y el esfínter esofágico inferior (EEI) están innervados por aferencias vágales (Clerc & Mei, 1983; Hudson & Cummings, 1991; Khurana & Petras, 1991; Fryszak et al., 1984).

La mayoría de estas neuronas se proyectan de forma centralizada hacia el núcleo del tracto solitario en el tallo cerebral.

La innervación aferente espinal del esófago se extiende desde el segmento cervical (C1) hasta el lumbar superior (L2) de la médula espinal (Khurana y Petras, 1991; Clerc, 1983; Collman et al., 1992).

En el perro, un estudio de etiquetado de peroxidasa de rábano picante (HRP) indicó dos campos de innervación máximos para las cervicales (C2-C6 y T2-T4) y torácicas (T2-T4) partes del esófago (Khurana & Petras, 1991).

Las fibras espinales aferentes del esfínter inferior del esófago se extienden desde T1-L2, con una distribución máxima en T8-T12 (Clerc, 1983).

EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE C-FOS EN EL NÚCLEO DEL TRACTO SOLITARIO Y LA MÉDULA ESPINAL TRAS DISTENSIÓN GÁSTRICA NOCIVOSA EN LA RATA

Según Traub et al. (1996), aunque las vísceras reciben innervación aferente dual, la distensión de los órganos huecos (es decir, esófago, estómago, colon descendente y recto) induce significativamente más c-Fos en las neuronas de segundo orden en el núcleo del tracto solitario y la médula espinal lumbosacra, que reciben impulsos aferentes parasimpáticos. (vago, nervios pélvicos), que la médula espinal toracolumbar, que recibe impulsos aferentes simpáticos (nervios espláncnicos).

El propósito del estudio de Traub et al (1996) fue determinar la contribución de la entrada aferente simpática y parasimpática a la expresión de c-Fos en el núcleo del tracto solitario y la médula espinal, y la

influencia de las vías supraespinales en la inducción de Fos en la médula espinal toracolumbar.

La distensión gástrica nociva a 80 mmHg (distensión gástrica / 80) se produjo por inflado repetitivo de un balón gástrico implantado crónicamente.

La distensión gástrica / 80 indujo c-Fos en todo el núcleo del tracto solitario, observándose el marcaje más denso dentro de los 300 µm del polo rostral del área postrema. Esta zona se analizó cuantitativamente tras varias manipulaciones.

La distensión gástrica / 80 indujo una media de 724 núcleos inmunorreactivos de c-Fos por sección. Después de la vagotomía subdiafragmática más distensión (vagotomía / 80), la inducción de núcleos inmunorreactivos de c-Fos se redujo a 293 por sección, mientras que la sección espinal en T2 más distensión (sección espinal / 80) indujo una media de 581 núcleos por núcleo de la sección de vía solitaria.

La distensión gástrica / 80 y la vagotomía / 80 indujeron un mínimo de c-Fos en la médula espinal T8-T10 (50 núcleos / sección), pero la sección espinal / 80 indujo 200 núcleos por sección.

Las inyecciones en bolo repetidas de norepinefrina produjeron respuestas presoras transitorias que imitaban la respuesta presora producida por la distensión gástrica / 80. Esta manipulación indujo un mínimo de c-Fos en el núcleo del tracto solitario y ninguno en la médula espinal.

Traub et al. (1996), concluye que la entrada visceral nociva a través de aferentes vágales parasimpáticos y, en menor medida, aferentes simpáticos y el tracto espino-solitario, contribuyen al c-Fos inducido por la distensión gástrica en el núcleo del tracto solitario. La inducción de c-Fos en el núcleo del tracto solitario es significativamente mayor que en los segmentos víscero-tópicos de la médula espinal, que se encuentra parcialmente bajo inhibición tónica descendente, pero no está sujeta a modulación por aferencias gástricas vágales. Las presiones de distensión producidas por la distensión gástrica nociva son mucho mayores que las producidas durante la alimentación, lo que sugiere que la inducción de c-Fos en el núcleo del tracto solitario a la distensión nociva no se asocia con mecanismos fisiológicos de alimentación y saciedad.

La gran inducción de c-Fos mediada por el nervio vago en el núcleo del tracto solitario después de la distensión gástrica sugiere que las aferencias parasimpáticas contribuyen al procesamiento de estímulos viscerales nocivos, quizás contribuyendo al componente afectivo-emocional del dolor visceral.

Papel del potencial receptor transitorio A1 en la nocicepción gástrica

Según Kondo et al. (2010), las fibras aferentes que inervan el tracto gastrointestinal tienen un papel importante en las sensaciones evocadas conscientemente, incluido el dolor.

Sin embargo, se sabe poco sobre las moléculas implicadas en la mecanonocicepción del tracto gastrointestinal superior.

Kondo et al. (2010), informaron que la activación de la quinasa 1/2 regulada por señales extracelulares (ERK1/2), un miembro de la cascada de la proteína quinasa activada por mitógenos en las neuronas aferentes primarias, fue inducida por la distensión gástrica nociva en la rata, y que la activación de la quinasa extracelular La quinasa regulada por señales 1/2 en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (ganglio de la raíz dorsal) puede estar implicada en el dolor visceral agudo.

El potencial receptor transitorio (TRP) A1, un miembro de la familia de canales catiónicos del potencial receptor transitorio se expresó en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y del ganglio nodoso que inervan el estómago y en las fibras nerviosas de la pared gástrica. El potencial transitorio del receptor A1 se coexpresó con la quinasa regulada por señales extracelulares 1/2 en neuronas aferentes primarias gástricas, y la atenuación de la activación del potencial transitorio del receptor A1 utilizando péptidos antisentido y un bloqueador específico condujo a la supresión de la activación de la quinasa 1/2 regulada por señales extracelulares y las respuestas visceromotoras.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

El potencial de receptor transitorio A1 también se colocó significativamente con la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en el ganglio de la raíz dorsal toracolumbar, el ganglio nodoso y el estómago. Estos datos indican que la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina también pueden ser liberados por la activación transitoria del potencial del receptor A1 en neuronas aferentes primarias para provocar inflamación neurogénica y promover la hiperalgesia visceral.

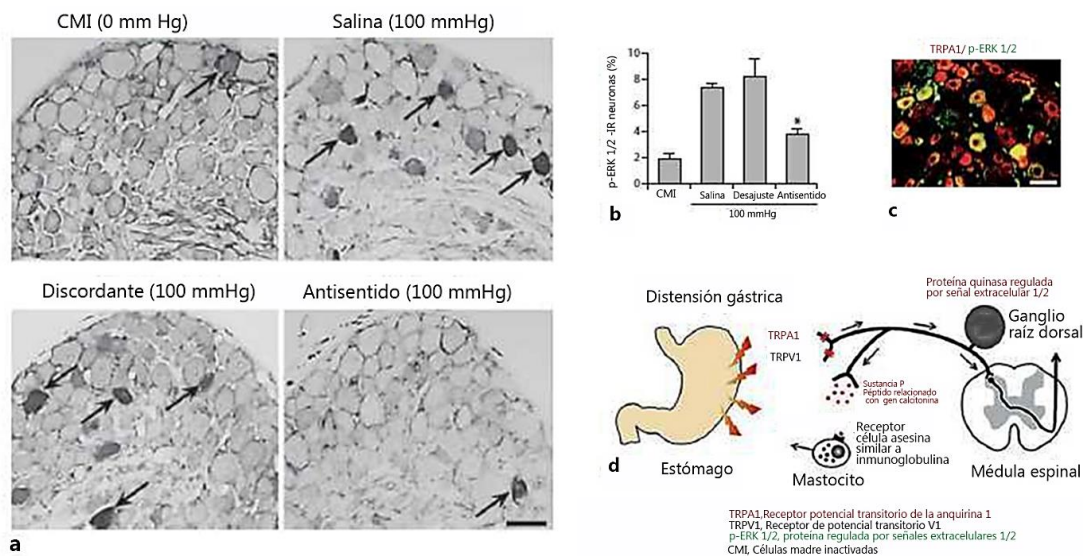


Figura 25. Activación de quinasa 1/2 (ERK1 / 2) regulada por señales extracelulares en neuronas que contienen el potencial transitorio del receptor A1 (TRPA1) por estimulación mecánica nociva del estómago según Kondo et al. (2010),

a - p- Marcado con quinasa 1/2 regulada por señales extracelulares en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal T9/10, 2 min después de una distensión gástrica de 100 mmHg. Las flechas indican neuronas inmunorreactivas de quinasa 1/2 reguladas por señal extracelular p-marcada única.

b - Cuantificación del porcentaje de p- neuronas inmunorreactivas de quinasa 1/2 reguladas por señal extracelular en el ganglio de la raíz dorsal T9 / 10 después de una distensión gástrica de 100 mmHg.

100 mmHg de distensión gástrica causaron p- quinasa regulada por señal extracelular 1/2 inmunorreactiva y potencial receptor transitorio A1 oligodexinucleótido (AS) antisentido invirtió la distensión gástrica inducida por p- quinasa regulada por señal extracelular 1/2 inmunorreactiva.

c - La doble inmuno-tinción del potencial receptor transitorio A1 (rojo) y p- quinasa regulada por señal extracelular 1/2 (verde) mostró que casi todas las quinases reguladas por señal extracelular p 1/2 estaban colocadas con potencial receptor transitorio A1 en el ganglio de la raíz dorsal neuronas 2 min después de una estimulación mecánica nociva. Los datos representan la media de 8 SEM; n = 4 para cada grupo. * p> 0,05 frente al grupo de oligodesoxinucleótidos con desajuste. Barras

de escala: 50 μ m. d Esquema de la distensión gástrica inducida por el potencial transitorio del receptor A1 y la activación de la quinasa 1/2 regulada por la señal extracelular en el ganglio de la raíz dorsal y la liberación de la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina desde el terminal periférico.

AS = Antisentido; CGRP = péptido relacionado con el gen de calcitonina; ganglio de la raíz dorsal = ganglio de la raíz dorsal; ERK = proteína quinasa regulada por señales extracelulares; GD = distensión gástrica; IR = inmunorreactivo; MM = desajuste; ODN = oligodeoxinucleótido; SP = sustancia P; TRP = potencial receptor transitorio.

La activación del canal A1 del potencial receptor transitorio en las neuronas aferentes primarias y de las rutas de la proteína quinasa 1/2 reguladas por señales extracelulares por distensión gástrica nociva contribuyen a los mecanismos mecano-nociceptivos en la rata (Kondo et al., 2010). El canal A1 del potencial receptor transitorio en aferentes viscerales espinales es necesario para la activación de la proteína quinasa 1/2 regulada por señales extracelulares después de una estimulación mecánica nociva.

El potencial receptor transitorio A1 puede ser un nuevo objetivo terapéutico potencial para el dolor visceral.

El potencial transitorio del receptor A1 media el dolor visceral inducido por la distensión gástrica en ratas

Kondo et al. (2009), investigaron la expresión del potencial transitorio del receptor A1 en aferentes sensoriales primarios y su participación en la hipersensibilidad visceral en ratas.

Examinaron la expresión transitoria del potencial del receptor A1 en el ganglio de la raíz dorsal (ganglio de la raíz dorsal), ganglio nudoso) y estómago de ratas mediante el uso de inmunohistoquímica.

Las respuestas electromiográficas a la distensión gástrica se registraron en el músculo acromio-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 antisentido 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.

Según Kondo et al. (2009), 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. Nuestros hallazgos apuntan al bloqueo potencial del potencial receptor transitorio A1 en aferentes primarios como una nueva diana terapéutica para la reducción de la hipersensibilidad visceral.

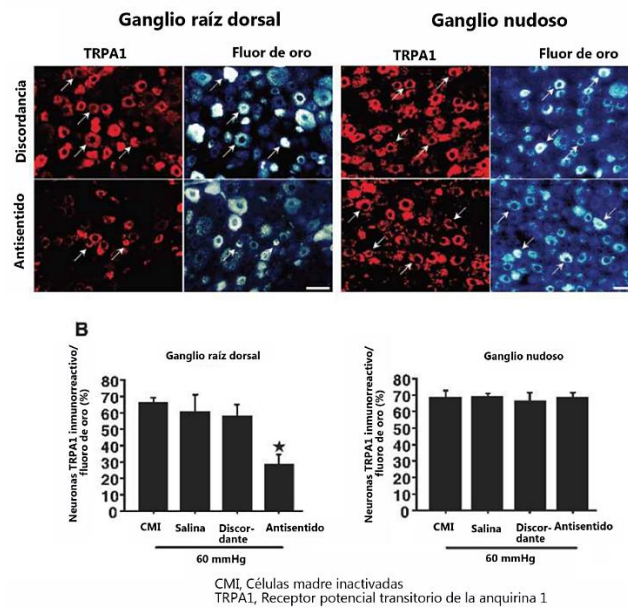


Figura 26. Confirmación de un bloqueo selectivo de la expresión del potencial transitorio del receptor A1 (TRPA1) en el ganglio de la raíz dorsal, pero no en el ganglio nodoso según Kondo et al. (2009).

(A) Inmunohistoquímica que muestra la expresión del potencial receptor transitorio A1 en el ganglio de la raíz dorsal T9-T10 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-T10 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 nudoso; ODN, oligodeoxinucleótido; TRP, potencial receptor transitorio.

Caracterización de las fibras aferentes del nervio esplácnico mecanosensible que inervan el estómago de la rata

Los resultados del estudio de Ozaki & Gebhart (2001), revelan la presencia de fibras mecanosensibles de bajo y alto umbral en la inervación esplácnica del estómago. Estas fibras tienen la capacidad de sensibilizar y probablemente contribuyan al dolor y las sensaciones alteradas que pueden surgir del estómago.

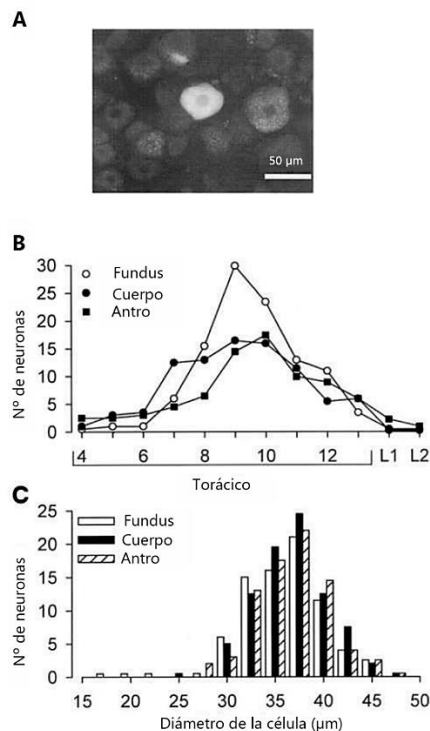


Figura 27. A: microfotografía de una célula marcada retrógradamente que contiene fluoro de oro (FG) y un nucleolo visible en los ganglios de la raíz dorsal T9 según Ozaki & Gebhart (2001).

B: distribución segmentaria (bilateral) de fibra aferente primaria marcada con fluoro de oro que inervan el fundus, el cuerpo y el antro pilórico.

C: distribución del tamaño de las neuronas marcadas con fluoro de oro en los ganglios de la raíz dorsal que inervan el fundus, el cuerpo y el antro pilórico del estómago.

Una descripción general de los receptores sensoriales esofágicos

Según Sengupta (2000), un trastorno funcional, como el dolor torácico no cardíaco, está asociado con hipersensibilidad de las aferencias primarias que inervan el esófago y/o sensibilización de las células de la asta dorsal espinal que reciben información del órgano.

Aunque hemos acumulado una gran cantidad de información sobre la estructura morfológica y el contenido de neuropéptidos de las aferencias primarias extrínsecas, carecemos de una comprensión completa de su función integradora en el dolor esofágico.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

El esófago está innervado dualmente por los nervios vagos y espinales. La mayoría de las aferencias sensoriales en las vías vagales y espinales son células pseudo-unipolares, con sus cuerpos celulares (soma) ubicados en los ganglios de la raíz dorsal y nodosos, respectivamente.

Estas fibras aferentes innervan la serosa (adventicia), los músculos longitudinales y circulares y la mucosa del esófago. Las fibras aferentes que innervan los músculos son sensibles a la distensión intraluminal. En el vago, estas aferentes exhiben un umbral de respuesta bajo, mientras que las aferencias espinales, incluidas las aferencias del nervio esplácnico, tienen umbrales de respuesta bajos o altos.

Además, estas aferencias son quimio-sensibles. Las aferencias vágales y espinales también innervan la mucosa del esófago. Estas fibras son exquisitamente sensibles al toque ligero de la mucosa y son sensibles al pH y a los productos químicos. Las aferencias espinales, incluidos las aferencias del nervio esplácnico, se proyectan en la médula espinal, que se extiende desde los segmentos cervicales superiores (C1) hasta los lumbares superiores (L2). La mayoría de las neuronas de la asta dorsal espinal que reciben información de las aferencias espinales esofágicas también reciben entrada convergente somática.

Los campos receptivos somáticos se distribuyen principalmente ipsilateralmente sobre el área del pecho y del antebrazo. Estas neuronas del asta dorsal espinal exhiben respuestas excitadoras, inhibitorias o bifásicas (es decir, excitación seguida de inhibición) a la distensión esofágica (Según Sengupta, 2000).

Fisiología y patogenia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

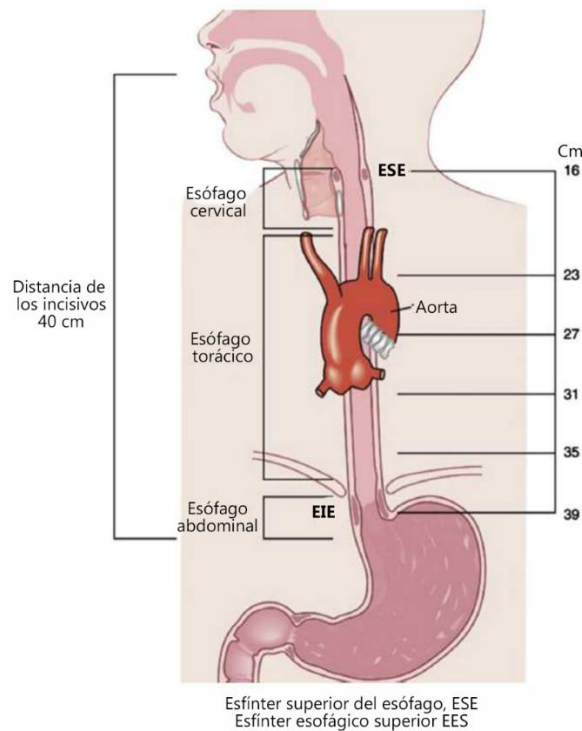


Figura 28. Vista esquemática del esófago. El esófago está aproximadamente a 40 cm desde los incisivos hasta la parte inferior del esfínter esofágico inferior (EEI) según Mikami & Murayama (2015). UES, esfínter esofágico superior.

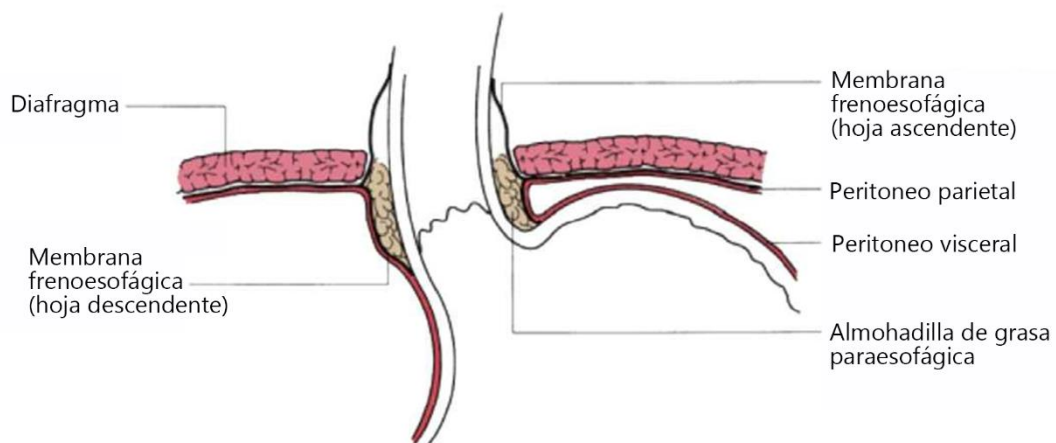


Figura 29. Fijaciones de la membrana freno-esofágica según Mikami & Murayama (2015).

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

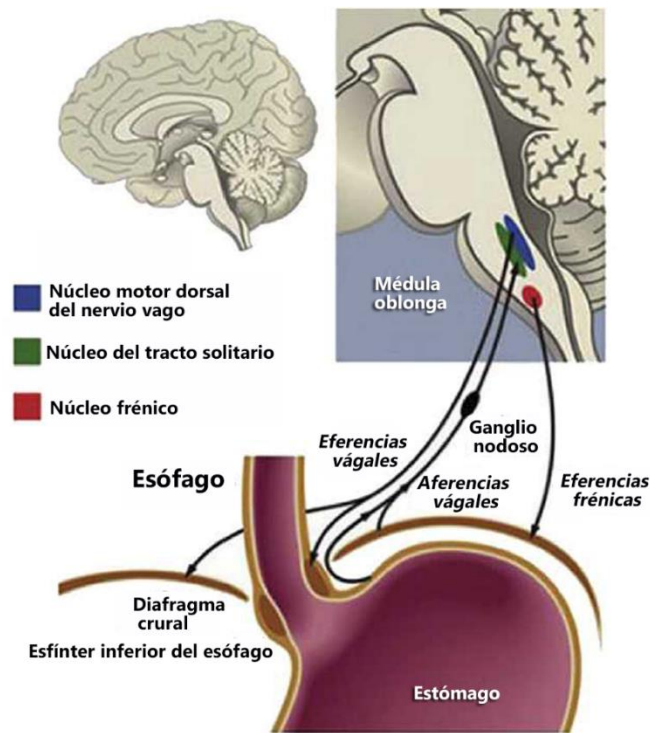


Figura 30. Vía neural implicada en relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior según Mikami & Murayama (2015).

DMV, núcleo motor dorsal del nervio vago; NTS, núcleo del tracto solitario.

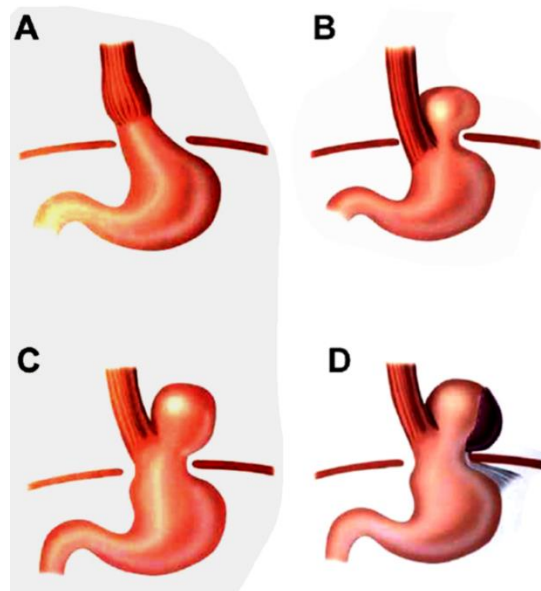


Figura 31. Tipos de hernias de hiato según Mikami & Murayama (2015).

(A) Tipo I (hernia hiatal deslizante).

(B) tipo II (hernia paraesofágica).

(C) tipo III (tipo mixto).

(D) tipo IV (complejo con otros órganos en la hernia).

Hernia de hiato como causa de dolor abdominal inducido por fuerzas de gravedad

Según Hughey et al. (2016), las hernias de hiato por deslizamiento son comunes y afectan aproximadamente del 10% al 80% de la población general. La afección generalmente se presenta con síntomas de tipo reflujo y se diagnostica con imágenes o endoscopia.

En este caso, la hernia se presentó como dolor abdominal inducido por G. El paciente era un piloto de F-18 que experimentó un empeoramiento del dolor abdominal epigástrico proporcional a la cantidad de fuerza aceleradora experimentada.

El dolor se produciría a aproximadamente 3 G y aumentaría más allá de eso. El paciente se encontraba asintomático en reposo y no presentaba síntomas de disfagia o reflujo. El único otro síntoma fue la aparición de un dolor similar con espasmo diafragmático, es decir, "hipo".

El paciente se sometió a múltiples modalidades y procedimientos de imagen y finalmente se encontró que tenía una hernia hiatal deslizante. Se sometió a una funduplicatura de Nissen para repararlo. Aproximadamente 3 meses después de la operación, el paciente pudo soportar una aceleración significativa sin dolor. No tiene secuelas duraderas de la hernia o de la cirugía y sigue volando.

Nuevos enfoques para la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Según Kethman & Hawn (2017), la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es el trastorno gastrointestinal más común del esófago. Es un trastorno crónico y progresivo que se presenta más típicamente con pirosis y regurgitación y, de manera atípica, con dolor torácico, disfagia, tos crónica, globo o dolor de garganta. El pilar para el diagnóstico y la caracterización del trastorno es la esofagoduodenoscopia (EGD), la manometría esofágica de alta resolución y la monitorización ambulatoria

de la impedancia del pH esofágico asociada a los síntomas. Los estudios adicionales que pueden ser útiles en determinadas presentaciones clínicas incluyen la gammagrafía gástrica y las series radiográficas del tracto gastrointestinal superior con contraste oral.

La ERGE refractaria se puede tratar quirúrgicamente con varias técnicas. En individuos obesos, se debe considerar el bypass gástrico laparoscópico en Y de Roux debido a una mejoría significativa de los síntomas y una menor incidencia de síntomas recurrentes con la pérdida de peso. De lo contrario, la funduplicatura de Nissen laparoscópica es la técnica quirúrgica preferida para el tratamiento de esta enfermedad con reparación de hernia hiatal concomitante cuando está presente para cualquiera de los procedimientos. Los riesgos a corto plazo asociados con estos procedimientos incluyen lesión esofágica o gástrica, neumotórax, infección de la herida y disfagia. Las técnicas emergentes para el tratamiento de esta enfermedad incluyen el sistema de manejo de reflujo Linx, el sistema de estimulación EndoStim LES, los dispositivos de funduplicatura endoscópica Esophyx® y MUSE™ y el sistema de ablación endoscópica Stretta. Los resultados después del tratamiento quirúrgico de la ERGE refractaria dependen en gran medida del cumplimiento de las indicaciones quirúrgicas estrictas y de la selección adecuada del procedimiento específico del paciente.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

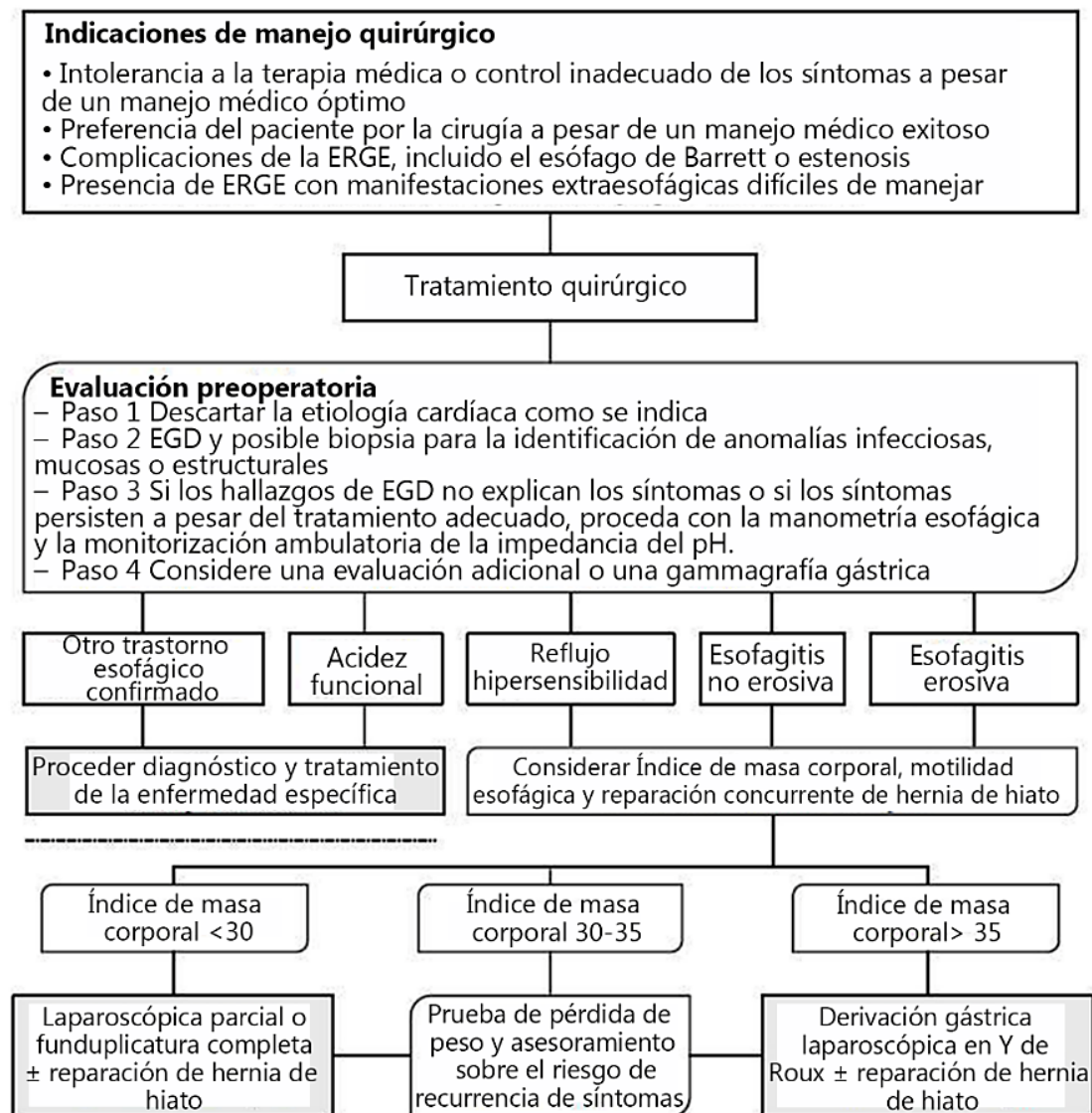


Figura 32. Diagrama de manejo diagnóstico y quirúrgico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico según Kethman & Hawn (2017).

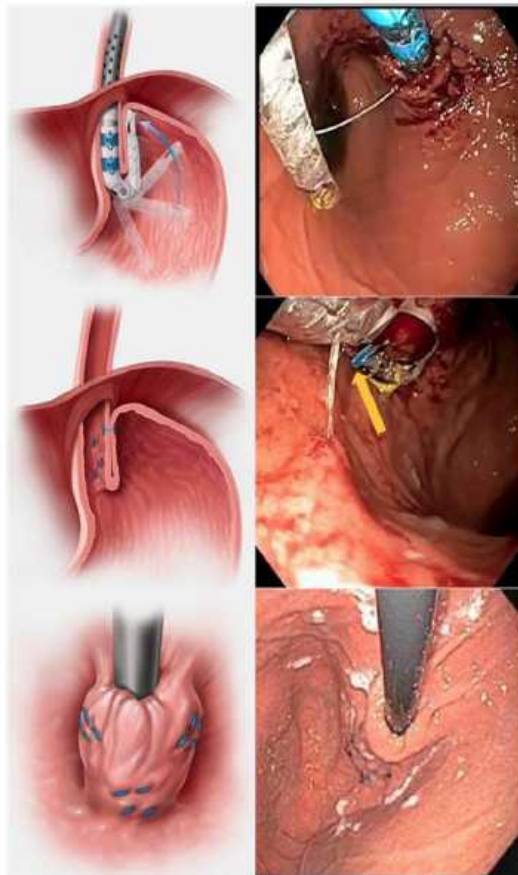


Figure 33 . Ilustración esquemática y anatómica de una funduplicatura transoral realizada con el Esophyx® device según Kethman & Hawn (2017).

Funduplicatura laparoscópica y nuevos aspectos de la anatomía neural en la unión esófago-gástrica

Gehwolf et al. (2020) para obtener una longitud esofágica intraabdominal libre de tensión suficiente para la creación de una barrera antirreflujo eficaz. Después de observar pequeñas ramas nerviosas en la funduplicatura laparoscópica, penetrando el pilar izquierdo del diafragma lateral al hiato y aparentemente corriendo hacia el estómago, se realizó un estudio anatómico de cadáver para identificar el origen y el órgano diana de estos nervios.

Disecaron 53 cadáveres humanos (23 hombres, 30 mujeres; rango de edad 35 - 103 años) con especial atención a los nervios que penetran el pilar izquierdo del diafragma. El curso completo de estos nervios se documentó con dibujos y fotografías estandarizados.

Encontraron pequeñas ramas nerviosas que penetraban el diafragma lateral al pilar izquierdo del hiato en 17 (32 por ciento) de los 53 cadáveres. En 14 de estos 17 cadáveres, se identificaron una o dos ramas nerviosas esplácnicas, y en diez de las 17 ramas nerviosas se encontró que eran nervios frénicos. En siete de estos 17 cadáveres, se encontraron dos ramas nerviosas diferentes y se asignaron tanto a los nervios esplácnicos como frénicos.

Gehwolf et al. (2020) han identificado nervios que penetran en el pilar izquierdo de origen esplácnico o frénico. Su función sigue sin estar clara y su relación con los síntomas posteriores a la fundoplicatura aún no se ha determinado.

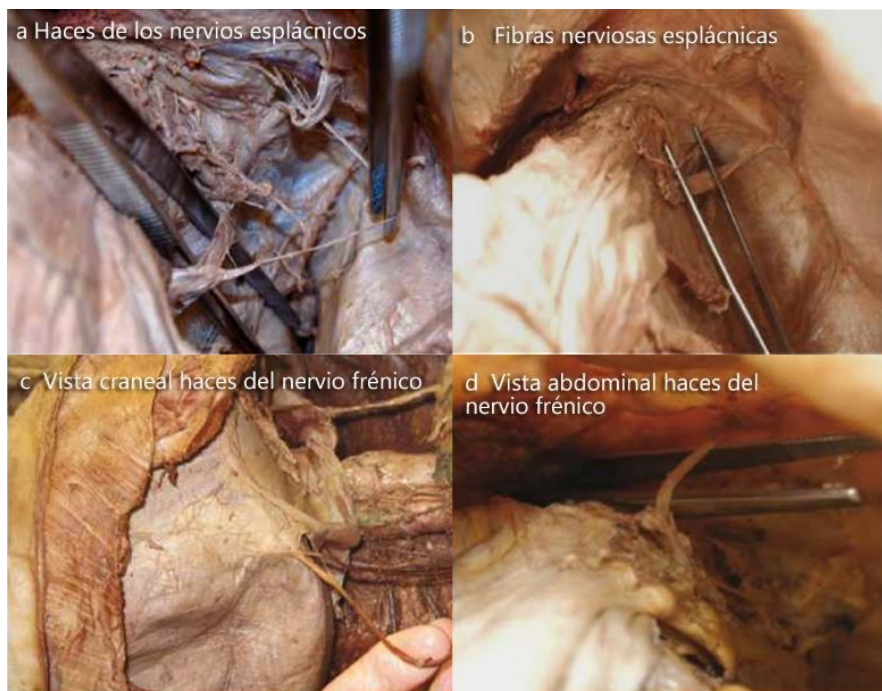
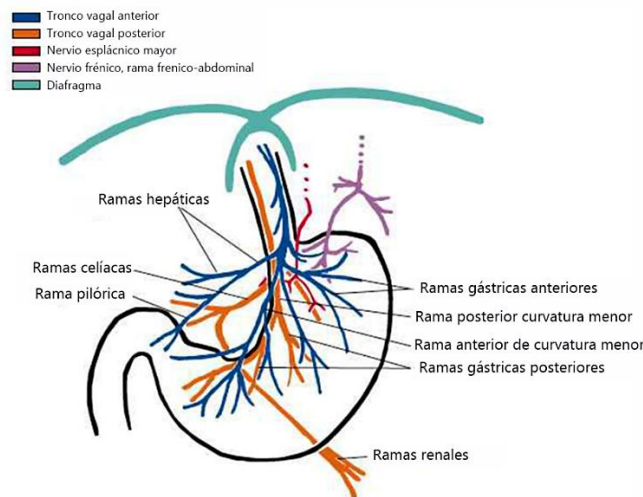


Figura 34. Sitio de penetración y recorrido de los haces de nervios frénico y esplácnico según Gehwolf et al. (2020).

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO



*Figura 35. Representación gráfica de las ramas del nervio vago a lo largo del estómago
Gehwolf et al. (2020).*

Hay poca evidencia que respalde una función específica de las fibras del nervio frénico, aunque un solo estudio japonés (Nakayama & Mori, 1968) encontró que la estimulación del nervio frénico en perros mejora las contracciones gástricas.

ESTÓMAGO Y TERAPIA MANUAL

Aumento de la presión del esfínter esofágico inferior después de una intervención osteopática en el diafragma en pacientes con reflujo gastroesofágico.

El tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico puede ser médico o quirúrgico. El tratamiento médico consiste básicamente en la utilización de drogas; sin embargo, hay nuevas técnicas para completar este tratamiento, el tratamiento osteopático del músculo diafragma es uno de éstos.

El objetivo del estudio de da Silva et al. (2013), era comparar los valores de las presiones en el examen manométrico esofágico del esfínter esofágico inferior antes y justo después del tratamiento osteopático del músculo diafragma.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

Se eligieron aleatoriamente 38 pacientes que presentaban un reflujo gastroesofágico (16 se sometieron a una técnica placebo y 22 a la técnica osteopática).

Las medias de presión respiratoria y de presión espiratoria máxima se han medido por manometría antes y después de la técnica osteopática en el momento más alta presión. El análisis estadístico se realizó utilizando las pruebas “t” de Student y U-Mann-Whitney, y la magnitud de la técnica propuesta se ha medido utilizando el índice de Cohen.

Estadísticamente una diferencia significativa en el grupo técnica osteopática ha encontrado con relación al grupo placebo para las mediciones siguientes de presión del esfínter esofágico inferior: presión respiratoria $P = 0,027$. La presión espiratoria máxima no presentó ninguna diferencia estadística significativa ($P = 0,146$). Los valores de Cohen para las mismas mediciones eran: presión respiratoria $d = 0,80$ y presión espiratoria máximos $d = 0,52$.

Según da Silva et al. (2013) la técnica manipulativa osteopática produjo un aumento positivo en la región del esfínter esofágico inferior.

Análisis estadística	PRM - pre		PRM - post		PEM - pre		PEM - post	
	Grupo osteopatía	Grupo placebo	Grupo osteopatía	Grupo placebo	Grupo osteopatía	Grupo placebo	Grupo osteopatía	Grupo placebo
Media	20.04	25.74	21.87	22.14	12.03	16.88	14.57	15.51
Desviación estándar	8.07	15.29	9.70	18.25	5.76	12.90	8.13	18.03
Kolmogorov-Smirnov Z	0.622	0.913	0.655	0.927	0.831	0.923	0.860	1.188
Valor de P	0.834	0.376	0.784	0.357	0.495	0.362	0.451	0.119

Tabla 1. Variables de la presión del esfínter esofágico inferior en el punto de presión respiratoria media (PRM) y presión espiratoria máxima (PEM) preintervención/postintervención según da Silva et al., 2013).

Variables		Grupo placebo (n =16)		Grupo osteopatía (n = 22)	
PRM (mmHg)	Pre-post	14,02 %	↘	9,18 %	↗
PEM (mmHg)	Pre-post	8,06 %	↘	21,03 %	↗

Tabla 2. Diferencia entre los valores de presión respiratoria media (PRM) y presión espiratoria máxima (PEM) postintervención con relación a los valores preintervención en los grupos placebo y osteopática (%) según da Silva et al., (2013).

TRATAMIENTO OSTEOPÁTICO MANIPULATIVO EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON ATRESIA ESOFÁGICA Y FÍSTULA TRAQUEOESOFÁGICA

El estudio de Barni et al. (2019) tiene como objetivo evaluar la eficacia del tratamiento de manipulación osteopática (OMT) en los síntomas de disfagia y riesgo de aspiración. Este es el reporte de un caso clínico de un lactante de 40 días con diagnóstico de atresia esofágica y fístula traqueoesofágica. El paciente recibió un OMT cada 15 días durante 7 veces. El resultado clínico fueron los cambios clínicos en los síntomas de disfagia evaluados por la Herramienta de evaluación de la alimentación pediátrica-10 (PEDI-EAT-10).

En la primera evaluación osteopática (T0), la puntuación total de la Herramienta de evaluación de la alimentación pediátrica-10 fue 7, en la cuarta evaluación osteopática (T1), la puntuación total fue 3, y en la séptima evaluación osteopática (T2), el total la puntuación fue 1. La OMT fue eficaz y segura para reducir los síntomas de disfagia y el riesgo de aspiración.

Dependiendo del efecto del toque del osteópata, se pueden reclutar millones de unidades motoras. Además, la estimulación de los receptores intersticiales y las terminaciones de Ruffini podría afectar al sistema nervioso autónomo, al disminuir el tono simpático, cambiar la vasodilatación local y cambiar la tensión previa fascial, regulada por las células del músculo liso que rodean la fascia.

Además, gracias a algunos estudios in vitro, es posible plantear la hipótesis de que la OMT podría influir en el soporte de los tejidos tratados quirúrgicamente mediante procedimientos toracoscópicos. De hecho, dada la importancia de la fibrogénesis en el proceso de cicatrización de heridas, se sugirió que la liberación fascial producía un efecto sobre la remodelación de la morfología y fisiología de los fibroblastos.

Esta tesis es consistente con la necesidad de enfoques conservadores en el tratamiento de las complicaciones clínicas posteriores a la reparación quirúrgica de la atresia esofágica (OA) y la fístula traqueoesofágica (TOF).

Por lo tanto, según Barni et al. (2019), la liberación fascial y la movilización del hueso hioides podrían haber mejorado el deslizamiento de la fascia

cervical y la movilidad de las costillas, apoyando biomecánicamente la dinámica respiratoria diafragmática y la columna cervical, resolviendo así la disfunción somática cervical.

Además, es posible plantear la hipótesis de que la OMT podría tener un papel positivo en lo que concierne a la prevención de la atresia esofágica y los síntomas relacionados con la fístula traqueoesofágica, como los trastornos por reflujo gastroesofágico e infecciones respiratorias relativas, lo que tiene como resultado efectos negativos sobre su calidad de vida.

EFFECTO DE LA OSTEOPATIA VISCERAL SOBRE EL DOLOR, EL RANGO DE MOVIMIENTO CERVICAL Y ACTIVIDAD DEL MÚSCULO TRAPICIO SUPERIOR EN PACIENTES CON CERVICALGIA CRÓNICA NO ESPECÍFICA Y DISPEPSIA FUNCIONAL (ECAC)

Estudios anteriores han informado que las alteraciones viscerales pueden conducir a un aumento de la tensión musculoesquelética y al dolor en las estructuras inervadas desde el nivel espinal correspondiente a través de reflejos viscerosomáticos.

Silva et al. (2018) realizaron un estudio aleatorizado controlado con placebo utilizando la manipulación visceral con placebo como control para evaluar el efecto de la manipulación visceral osteopática del estómago y el hígado sobre el dolor, la movilidad cervical y la actividad electromiográfica del músculo trapecio superior (en individuos con dolor de cuello inespecífico (dolor neuropático) y dispepsia funcional. Se asignaron al azar veintiocho pacientes con dolor neuropático en dos grupos: tratados con manipulación visceral osteopática (grupo de manipulación visceral osteopática; n = 14) y tratados con manipulación visceral con placebo (grupo de manipulación visceral osteopática con placebo; n = 14). Los efectos se evaluaron inmediatamente y 7 días después del tratamiento a través del dolor, el rango cervical y la actividad electromiográfica del músculo trapecio superior.

Los efectos significativos se confirmaron inmediatamente después del tratamiento (grupo de manipulación visceral osteopática y grupo de manipulación visceral placebo) para las puntuaciones de la escala de calificación numérica ($p < 0,001$) y el área de dolor ($p < 0,001$). Se identificaron aumentos significativos en la amplitud EMG inmediatamente y 7 días después del tratamiento para el grupo de manipulación visceral osteopática ($p < 0,001$). No se identificaron diferencias entre el grupo de manipulación visceral osteopática y el grupo de manipulación visceral con placebo para el rango de movimiento cervical ($p > 0,05$).

El estudio de Silva et al. (2018), demostró que una sola sesión de movilización visceral para el estómago y el hígado reduce el dolor cervical y aumenta de la señal EMG del músculo trapecio superior inmediatamente y 7 días después del tratamiento en pacientes con dispepsia funcional de dolor de cuello inespecífico.

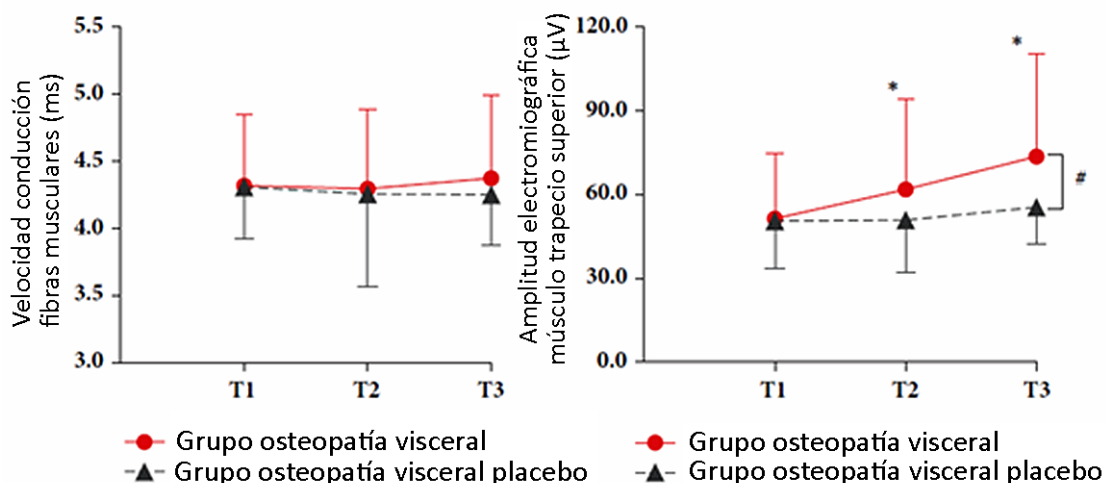


Figura 38. Desviación media y estándar de la velocidad de conducción de las fibras musculares y la amplitud electromiográfica del músculo trapecio superior registrado pretratamiento (T1) postratamiento inmediato (T2) y 7 días después del tratamiento (T3) con el grupo de manipulación visceral osteopática o grupo de manipulación visceral con placebo. Los datos se obtuvieron con el 30% de la contracción por la elevación del hombro (Silva et al., 2018).

* Diferencia significativa con relación a T1. # Diferencia significativa entre grupos.

ORIGEN VISCERAL: UNA FUENTE SUBESTIMADA DE DOLOR CERVICAL. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ALCANCE

El diagnóstico de dolor neuropático es un desafío. Se sabe que muchos trastornos viscerales lo causan y las guías de práctica clínica recomiendan descartarlos durante el diagnóstico de dolor neuropático.

Sin embargo, la ausencia de sospecha de cualquier causa impide establecer esa etiología específica como diagnóstico final. Para investigar el grado de consideración otorgado a la etiología visceral, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de ensayos sobre dolor neuropático para evaluar sus criterios de selección.

La búsqueda arrojó 309 artículos elegibles, que fueron examinados por dos revisores independientes. El estudio de Oliva-Pascual-Vaca et al. (2019) utilizó la puntuación de la escala PEDro para evaluar la calidad metodológica de los estudios. Se recuperó la siguiente información: número de autores afiliados a una institución clínica o no clínica, número de citas en la Web of Science, objetivos del estudio, características de los participantes y criterios de elegibilidad. Se seleccionaron los 15 ensayos más citados y los 15 estudios más recientes sobre la eficacia del tratamiento en el dolor de cuello, publicados en las revistas del primer cuartil del Journal Citation Reports. Las mujeres representaron el 67,5% de los participantes. Un solo estudio fue de mala calidad metodológica (4/10). Según los criterios de elegibilidad de los artículos que se revisaron sistemáticamente, parecería que la etiología visceral no se consideró en el ochenta por ciento de los ensayos sobre dolor de cuello, lo que muestra un bajo nivel de sospecha tanto en la investigación como en el ámbito clínico.

Consecuencias somáticas de los trastornos viscerales

El dolor neuropático referido visceral está relacionado con la participación de los nervios vago y/o frénico.

La entrada nociceptiva de cualquiera de los órganos inervados por el nervio vago sensibiliza el complejo nuclear trigémino-cervical que desciende a niveles C3 o C4 y puede desencadenar cefalea (Han et al., 2009) y / o dolor neuropático (Lee & Chang, 2017).

El nervio frénico es un nervio motor y sensitivo formado por raíces C3-C4, con C5 como raíz accesoria. Ya sea directamente o a través de conexiones celíacas, irriga el diafragma, la pleura, la aurícula derecha (Williams et al.,1995; Kostreva et al., 1993), el pericardio (Williams et al.,1995; Kostreva et al., 1993), el esófago (Loukas et al ., 2016), el peritoneo (Rusu,2006), el estómago (Goodman , 2016), los ligamentos falciformes y coronarios del hígado (Netter,2011), la cápsula de Glisson (Netter , 2011; Rusu,2006), la vena hepática (Kostreva & Pontus, 1993), la vena cava inferior (Williams et al., 1995; Loukas et al., 2016; Kostreva & Pontus,1993), el hígado (Williams et al., 1995 ; Netter, 2011; Abdel-Misih & Bloomston) (parénquima, Kostreva & Pontus,1993),la vesícula biliar Netter, 2001; Iwahashi et al., 1991; Yi et al., 2016) y el resto del tracto biliar (Goodman , 2016; Netter, 2011; Hartmann & Bech,1992) — incluyendo la papila duodenal y el esfínter de Oddi (Yi et al., 2007; Yi et al., 2016) - el páncreas (Goodman , 2016), el intestino delgado (Goodman , 2016), y las glándulas suprarrenales (Williams et al., 1995; Loukas et al., 2016; Rusu , 2006). Por tanto, los trastornos de muchas de estas estructuras, como el páncreas, o incluso el bazo o los riñones, pueden provocar dolor referido a lo largo de los dermatomas C3-C4 debido a las conexiones autónomas, la presión diafragmática o la irritación peritoneal (Goodman, 2016)., Esto se ha descrito como "dolor frénico" (Flanagin et al.,2010)

Hasta la fecha, no hay datos sobre la prevalencia del dolor neuropático de origen visceral en la práctica general o en entornos musculoesqueléticos. No obstante, en un estudio previo (Yin & Bogduk, 2008) que parecía no considerar la etiología visceral, no se encontró una causa bien identificada del dolor neuropático en el 32% de los pacientes que recibieron una evaluación completa en una clínica privada del dolor, donde, probablemente, los pacientes neuropáticos los pacientes con dolor con los síntomas más graves son la mayoría. Además, en la mayoría de los pacientes había antecedentes de traumatismos previos.

Sin embargo, los autores no aclaran si la imposibilidad de conseguir una causa concreta fue más frecuente en pacientes que tenían traumatismos previos o en los que no.

Es importante considerar la prevalencia de las causas de cualquier condición porque eso determina la probabilidad previa a la prueba, el orden de las investigaciones y también puede afectar el pronóstico. La prevalencia de los trastornos viscerales que pueden desencadenar dolor en la zona del cuello y los hombros es elevado.

Se estima que la prevalencia de un año de reflujo gastroesofágico con síntomas semanales es del 14% (Eusebi et al., 2018), y el 15% de los estadounidenses tienen cálculos biliares silenciosos, de los cuales el 10-18% desarrolla dolor biliar (Knab et al., 2014).

Además, el hígado graso no alcohólico está presente en alrededor del 30% de la población de los países occidentales (Bedogn et al, 2005).

Las mujeres son más propensas que los hombres a tener hiperalgesia generalizada por dolor visceral recurrente (Giamberardino, 2005), y el dolor neuropático es más frecuente en las mujeres.

Además, el dolor neuropático de alta intensidad / baja discapacidad o alta discapacidad está fuertemente relacionado con los trastornos cardiovasculares y digestivos (Côté et al., 2000).

Eso puede sugerir, eventualmente, un origen visceral del dolor, que junto con espasmos cervicales se han observado en modelos animales (Ozaki et al., 2002) y en humanos con trastornos gástricos o esofágicos. También se sabe que el dolor neuropático está muy asociado con la obesidad (Palacios-Ceña et al., 2015), el colesterol LDL (Kumagai et al., 2018) y el síndrome metabólico (Mäntyselkä et al., 2010).

Por ejemplo, la prevalencia del dolor neuropático en las personas con síndrome metabólico oscila entre el 16% para los hombres y el 25% para las mujeres (Mäntyselkä et al., 2010).

Esto es muy importante porque el hígado graso, la obesidad y los síndromes metabólicos conllevan sufrimiento hepático, por ejemplo, aumento de la presión, hinchazón y hepatomegalia. Las aferencias frénicas del parénquima hepático, las venas hepáticas y la vena cava inferior sólo necesitan una ligera presión para responder (Nair et al., 2017).

Además, todo esto puede estirar y sensibilizar la cápsula de Glisson, que se sabe que evoca dolor frénico (Netter, 2011). Sin embargo, la mayoría

de los pacientes no relacionan su dolor neuropático con el trastorno visceral concomitante o no informan de síntomas gastrointestinales o hepáticos/biliares (Goodman, 2010), lo que contribuye al diagnóstico erróneo de dolor neuropático como mecánico o inespecífico.

Es interesante notar que la investigación experimental de la sensibilidad gástrica se realiza en ratas mediante la distensión gástrica, que es bastante común en la obesidad y está relacionada con la dispepsia. Esta distensión gástrica desencadena un aumento de la actividad electromiográfica de los músculos del cuello y afecta a la postura del cuello (Rouzade et al., 1998).

La adición de sustancias que aumentan la agresión al estómago mejora esta respuesta visceromotora (Ozaki et al., 2002).

Los mismos mecanismos se han utilizado para estudiar experimentalmente la hipersensibilidad gástrica que se observa con frecuencia en pacientes con diabetes de larga duración (Zhang et al., 2013).

El aumento del tono muscular en la hiperalgesia referida no aparece solo cuando el estómago está lesionado, ya que también lo han demostrado los cálculos ureterales artificiales (Giamberardino et al., 2003).

Además, el tono de los músculos del cuello disminuyó en estos modelos cuando las vísceras se trataron mediante estimulación eléctrica (Sun et al., 2013; Dong et al., 2019).

Asimismo, también se ha demostrado que el tratamiento visceral manual mejora el dolor neuropático y el registro electromiográfico.

Según Oliva-Pascual-Vaca et al. (2020), parece que la mayoría de los ensayos clínicos más citados y recientes que evalúan tratamientos en el dolor neuropático carecían de la consideración del dolor neuropático referido visceral de acuerdo con sus criterios de elegibilidad, lo que demuestra que el dolor de cuello de origen visceral está subestimado. Aunque el dolor neuropático derivado de las vísceras es difícil de diagnosticar, es posible que en los ensayos clínicos se requieran criterios de inclusión y exclusión más estrictos. De lo contrario, esto puede implicar una estimación incorrecta de la utilidad de las intervenciones.

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO OSTEOPÁTICO VISCERAL EN PACIENTES CON REFLUJO GASTROESOFÁGICO: UN ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO

Se ha recomendado el tratamiento manual osteopático como terapia no farmacológica para la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, hasta la fecha, ningún estudio ha apoyado la efectividad de esta intervención con respecto a los síntomas de la enfermedad. Nuestro objetivo fue evaluar el efecto de una técnica manual osteopática para el esfínter esofágico inferior sobre los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la movilidad cervical y el umbral de dolor por presión de la apófisis espinosa C4 (presiones de dolor).

Eguaras et al. (2019), realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Sesenta sujetos que padecían enfermedad por reflujo gastroesofágico participaron en este estudio y fueron asignados aleatoriamente a un grupo experimental ($n = 29$), que recibió la técnica osteopática para el esfínter esofágico inferior, o a un grupo de control ($n = 31$), que recibió un contacto manual, que imitaba la técnica osteopática sin ejercer ninguna fuerza terapéutica. La asignación al azar se generó por computadora, y la asignación se ocultó mediante sobres cerrados, opacos y numerados secuencialmente. Se utilizó el cuestionario GerdQ para evaluar los cambios en los síntomas la semana posterior a la intervención. Se utilizaron el rango de movimiento cervical y el algómetro para evaluar la movilidad cervical y el umbral de dolor por presión antes y después de ambos tratamientos. Se utilizó la comparación antes-después entre grupos (prueba t) para el análisis estadístico del resultado, con dos puntos de medición (GerdQ), mientras que el ANOVA de medidas repetidas se utilizó para los resultados con cuatro puntos de medición (ROM cervical y umbral de dolor por presión).

La aplicación del tratamiento manual osteopático en sujetos con enfermedad por reflujo gastroesofágico produjo una mejoría significativa de los síntomas una semana después de la intervención ($p = 0,005$) con una diferencia entre grupos de 1,49 puntos en la puntuación GerdQ (IC 95%: 0,47– 2,49). El umbral de dolor por presión C4 mejoró en el grupo experimental después del tratamiento ($p = 0,034$; $\eta^2 = 0,048$) (diferencia

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

entre grupos de 8,78 Newton / cm²; IC del 95%: 0,48-17,09). El ROM cervical también aumentó en el grupo experimental en comparación con el grupo de control ($p < 0,001$; $\eta^2 = 0,108$) (diferencia entre grupos 33,89 grados; IC del 95%: 15,17–52,61).

Según E guaras et al. (2019) la técnica osteopática manual produce una mejoría de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico una semana después del tratamiento, la movilidad cervical y el umbral de dolor por presión. Esto puede significar que el tratamiento osteopático es útil para mejorar los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Resultados	Tiempo	Grupo de control (n =29)		Grupo osteopatía (n=31)		Valor de P
		Media	DE (IC 95%)	Media	DE (IC 95%)	
UDP C4	Línea de base	30.49	8.44 (26.47–34.51)	29.92	12.63 (26.04–33.81)	0.034 ^a
	Post tratamiento 1	29.25	9.48 (25.09–33.41)	29.36	12.57 (25.34–33.39)	
	Seguimiento	29.31	11.25 (23.15–35.46)	34.06	20.28 (28.05–39.95)	
	Post tratamiento 2	29.61	11.14 (22.83–36.4)	37.84	22.97 (31.28–44.40)	
Movilidad cervical	Línea de base	328.65	62.22 (306.34–350.97)	326.16	57.91 (304.57–347.74)	<0.001 ^a
	Post tratamiento 1	319.55	60.56 (299.20–339.90)	339.51	48.69 (319.83–359.19)	
	Seguimiento	309.20	59.96 (288.46–329.94)	336.96	51.58 (316.91–357.02)	
	Post tratamiento 2	312.86	64.72 (291.56–3334.15)	344.25	49.33 (323.66–364.85)	
Prueba CERG	Línea de base	3.79	2.81 (2.73 to 4.86)	5.13	3.91 (3.69–6.56)	0.005 ^b
	Post semana 1	3.34	2.81 (2.27–4.42)	3.19	3.37 (1.96–4.43)	

^aUDP, umbral de dolor por presión
^bCERG, cuestionario enfermedad por reflujo gastroesofágico

Tabla 3. Medidas de resultado y significación estadística de las comparaciones por pares entre grupos.

a valor p: resultados de la prueba de los efectos intra-sujetos (basado en la esfericidad asumida).

b Valor de p: basado en los resultados de la prueba T de Student. Presión del dolor, umbral del dolor por presión; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; grupo de control, grupo de control; OMG, grupo manual osteopático; Post-1er Tratamiento, después de la primera intervención; Seguimiento, después de una semana; Post-2º Tratamiento, después de la segunda intervención.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

Resultado	Tiempo	Media	IC 95%
Prueba del CERG	Línea de base	1.34	-0.42-3.09
	Post semana 1	0.15	-1.46-1.763
	Diferencia post semana1/línea de base	1.49	0.47-2.49
UDP	Línea de base	0.56	-5.03-6.15
	Post tratamiento 1	0.11	-5.67-5.90
	Seguimiento	4.69	-3.75-13.14
	Post tratamiento 2	8.22	-1.08-17.53
	Diferencia post tratamiento 2/línea de base	8.78	0.48-17.09
Movilidad cervical	Línea de base	2.49	-28.55-33.54
	Post tratamiento 1	19.96	-8.34-48.27
	Seguimiento	27.76	-1.09-56.61
	Post tratamiento 2	31.39	1.77-61.02
	Diferencia post tratamiento 2/línea de base	33.89	15.17-52.61

*UDP, umbral de dolor por presión
* CERG, cuestionario enfermedad por reflujo gastroesofágico

Tabla 4. Diferencias absolutas entre grupos

Dolor a la presión, umbral del dolor a la presión; IC: intervalo de confianza; Post-1er Tratamiento, después de la primera intervención; Seguimiento, después de una semana; Post-2º Tratamiento, después de la segunda intervención.

Conclusiones

Según Eguaras et al. (2019), la técnica visceral osteopática para la enfermedad por reflujo gastroesofágico mejora la sintomatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el umbral de dolor por presión de la apófisis espinosa C4 y la movilidad cervical. Además, se ha encontrado una correlación entre una mayor sintomatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y un umbral de dolor por presión de la apófisis espinosa C4 más bajo.

EL TRATAMIENTO OSTEOPÁTICO MANIPULATIVO ALTERA LA ACTIVIDAD MIOELÉCTRICA GÁSTRICA EN SUJETOS SANOS

No está claro si el tratamiento de manipulación osteopática (OMT) afecta la actividad mioeléctrica gástrica, un índice de motilidad gástrica. La hipótesis de Shadiack et al. (2018) era OMT altera significativamente los análisis de densidad espectral de potencia de los registros de electrogastrografía, un índice de actividad mioeléctrica gástrica, en comparación con el control de tiempo OMT.

Los datos de la actividad mioeléctrica gástrica se obtuvieron de nueve sujetos antes y después de OMT y control de tiempo en días separados en un diseño cruzado. Se obtuvieron registros de electrogastrografía de quince minutos antes y después de cada intervención y después de una prueba de agua. El porcentaje de potencia en el rango normogástrico (PPN) se estimó a partir de análisis de densidad espectral de potencia. Se calculó el cambio porcentual absoluto de la potencia porcentual en la frecuencia normogástrica y dominante desde la línea base hasta la postintervención y la línea base hasta la provocación con agua y se comparó utilizando ANOVA de dos vías de medidas repetidas.

OMT de potencia porcentual alterada en el control normogástrico versus tiempo (control de tiempo: 5,3% - 1,2%; OMT: 24,5% - 4,5%; $p = 0,015$). desafío de agua alterado Porcentaje de potencia en el normogástrico en comparación con el control de tiempo (control post-tiempo Δ PPN: 5,3% - 1,2%; DPPN post-bebida: 30,3% - 7,2%; $p < 0,01$). Sin embargo, la provocación con agua no alteró el porcentaje de potencia en el normogástrico con el tratamiento OMT previo (Δ PPN post-OMT: 24,5% - 4,5%; Δ PPN posterior a la provocación con agua: 19,4% - 5,6%; $p = 0,47$). Sin embargo, OMT redujo la tasa de cambio para la frecuencia dominante en comparación con el control de tiempo (desafío de agua después del control del tiempo: 37,9% - 7,4%; test de agua después de OMT: 20,0% - 5,9%; $p = 0,02$).

Según Shadiack et al. (2018) el OMT altera significativamente la actividad mioeléctrica gástrica en comparación con el control de tiempo y reduce la tasa de cambio en la respuesta de frecuencia a la prueba de agua dentro del rango de frecuencia normal de 2 a 4 ciclos por minuto, lo que indica un efecto fisiológico según Shadiack et al. (2018).

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

Técnica	Contacto	Vector	Tiempo (sec)
Descompresión occipitoatloidea. Levantamiento de costillas (inhibición).	Cerca de los cóndilos occipitales (3 dedos). Ángulos posteriores de las costillas.	Anterior, lateral, cefálico Anterior	120 30 (costillas 1-6) 30 (costillas 7-12)
Levantamiento de costillas (rítmico).	Ángulos posteriores de las costillas.	Anterior (2 segundos técnica /1 segundo reposo)	30 (costillas 1-6) 30 (costillas 7-12)
Relajación de línea Alba.	Inferior a xifoides y superior al ombligo 1/4 de distancia del xifoides al ombligo	Posterior	30
Liberación de ganglio celiaco.	1/2 de distancia del xifoides al ombligo	Posterior	30
Liberación de ganglio mesentérico superior.	3/4 de distancia del xifoides al ombligo	Posterior	30
Liberación de ganglio mesentérico inferior.		Posterior	30

Tabla 5. OMT utilizadas según Shadiack et al. (2018).

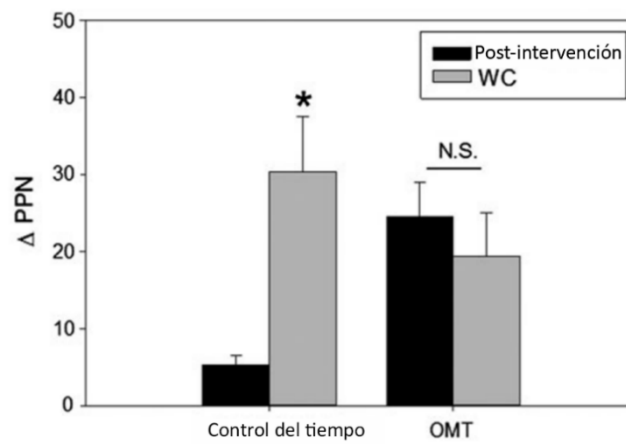


Figura 39. Efecto de un desafío de agua de 5 minutos con OMT en comparación con el control de tiempo expresado como el porcentaje absoluto de potencia en el normogástrico según Shadiack et al. (2018).

* $p < 0,05$ para el punto de tiempo. N.S., no significativo; OMT, tratamiento de manipulación osteopática; PPN, cambio porcentual de potencia en el rango normogástrico; WC, Test con agua.

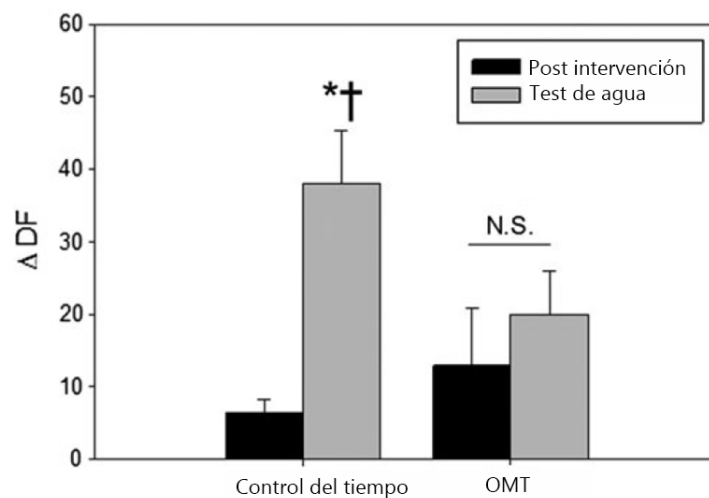


Figura 40. Efectos posteriores a la intervención y a la prueba de agua de OMT frente al control del tiempo sobre el cambio porcentual absoluto en el DDF según Shadiack et al. (2018).

** $p < 0,05$ para el punto de tiempo, { $p < 0,05$ para el control de tiempo frente a OMT. WC, test de agua; DDF, frecuencia dominante; N.S., no significativo, OMT, tratamiento manipulativo osteopático.*

Conclusiones

Según Shadiack et al. (2018) el OMT altera significativamente la actividad mioeléctrica gástrica y que OMT altera la frecuencia de contracción gástrica dentro del rango normal en respuesta a la distensión. La alteración del equilibrio simpático-vagal, la estimulación mecánica directa del estómago, así como otros efectos del sistema nervioso entérico podrían ser responsables, y se justifican estudios futuros para investigar estos posibles efectos independientes.

Sin embargo, este estudio proporciona evidencia preclínica de que hay un cambio en la motilidad gástrica medida por electrogastrografía con OMT. Sostenemos que este estudio formará la base para futuras investigaciones sobre los efectos fisiológicos de la OMT en la función gastrointestinal y su uso clínico potencial en afecciones como la gastroparesia diabética y el íleo posoperatorio.

EFFECTOS DE LA LIBERACIÓN MIOFASCIAL DIAFRAGMÁTICA SOBRE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO: UN ENSAYO PRELIMINAR, ALEATORIZADO Y CONTROLADO

El propósito del estudio de Martínez-Hurtado et al. (2019) era investigar si la implementación de un protocolo de liberación miofascial diseñado para restaurar las propiedades miofasciales del diafragma tiene algún efecto sobre los síntomas, la calidad de vida y el consumo de fármacos inhibidores de la bomba de protones en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva. (ERGE). Aleatorizamos a 30 pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico en un grupo de liberación miofascial o un grupo simulado.

Los cambios en la sintomatología y la calidad de vida se midieron con el Cuestionario de Enfermedad por Reflujo y el Índice de Calidad de Vida Gastrointestinal. La necesidad de inhibidores de la bomba de protones se midió como miligramos de ingesta de fármaco durante los 7 días anteriores a cada evaluación. Todas las variables se evaluaron al inicio del

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

estudio, una semana y 4 semanas después del final del tratamiento. En la semana 4, los pacientes que recibieron liberación miofascial mostraron mejoras significativas en la sintomatología (diferencia de medias -1,1; IC del 95%: -1,7 a -0,5), calidad de vida gastrointestinal (diferencia de medias 18,1; IC del 95%: 4,8 a 31,5) y protones. uso de inhibidores de la bomba (diferencia media -97 mg; IC del 95%: -162 a -32), en comparación con el grupo simulado.

El estudio de Martínez-Hurtado et al. (2019) indican que la aplicación del protocolo de liberación miofascial que se utilizó en este estudio disminuyó los síntomas y aumentó la calidad de vida de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva hasta cuatro semanas después del final del tratamiento.

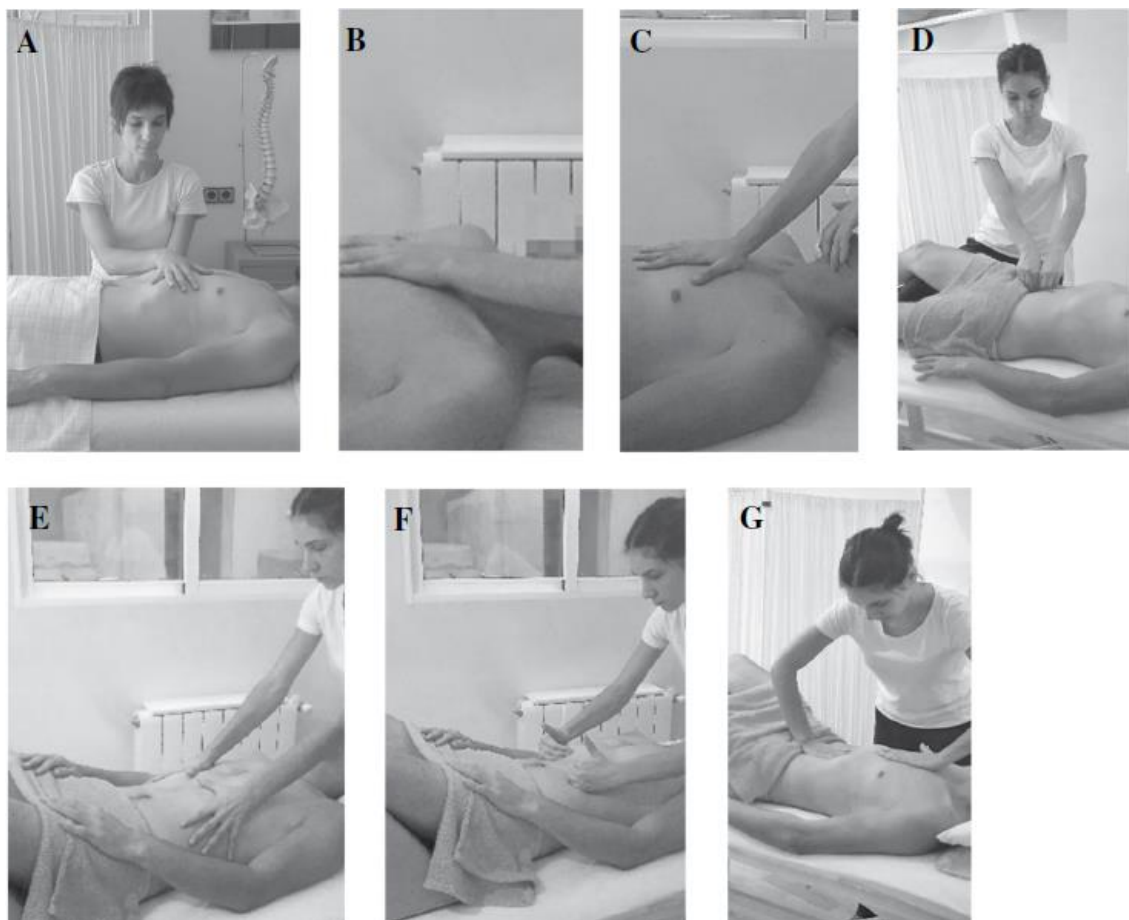


Figura 41. Protocolo de liberación miofascial para el grupo de intervención según Martínez-Hurtado et al. (2019).

(A) Plano transversal diafragmático.

(B) Técnica de equilibrio anteroposterior.

François Ricard ESTOMAGO Y ESÓFAGO

(C) Inducción fascial supra e infraioidea.

(D) Inducción fascial del psoas.

(E) Técnica de estiramiento del diafragma: segundo paso.

(G) Inhibición del centro frénico.

Resultado	Grupos						Diferencias dentro de los grupos				Diferencias entre grupos		
	Semana 0		Semana 1		Semana 4		Semana 1 menos semana 0		Semana 4 menos semana 0		RMF menos Placebo		
	RMF	Placebo	RMF	Placebo	RMF	Placebo	RMF	Placebo	RMF	Placebo	Semana 0	Semana 1	Semana 4
CER (0-5)	2.3 (1.0)	1.8 (1.0)	0.6 (0.6)	1.6 (0.8)	0.6 (0.5)	1.7 (1.0)	-1.7 (0.7)	-0.2 (0.7)	1.6 (0.8)	0.1 (0.6)	0.5 (-0.2 to 1.2)	-1.0** (-1.5 to -0.5)	-1.1** (-1.7 to -0.5)
ICVGI (0-144)	102.3 (19.0)	94.3 (20.9)	112.7 (13.2)	103.3 (22.7)	116.3 (14.6)	98.1 (20.7)	10.3 (8.2)	9 (18.1)	13.9 (12.8)	3.8 (8.7)	8.0 (-7.0 to 23.0)	9.3 (-4.5 to 23.2)	18.1* (4.8 to 31.5)
IBP (mg/semana)	88 (78)	135 (120)	36 (52)	132 (122)	33 (51)	131 (112)	-52 (49)	-3 (10)	-55 (55)	-4 (43)	-47 (-122 to 29)	-96* (-166 to -26)	-97* (-162 to -32)

Tabla 6. Media (DE) de cada grupo, diferencia de media dentro de cada grupo y diferencia de media (IC del 95%) entre los grupos según et al. (2019).

Los valores de p se obtuvieron a partir de pruebas ANOVA de dos vías: ** $p \leq 0,001$, * $p \leq 0,01$.

RMF= liberación miofascial, Placebo= grupo simulado, CER = cuestionario de enfermedad por reflujo; ICVGI = Índice de calidad de vaciamiento gastrointestinal, IBP = Inhibidores de la bomba de protones.

EVALUACIÓN CUALITATIVA DE LA TERAPIA MANIPULATIVA OSTEOPÁTICA EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO: BREVE INFORME.

El reflujo gastroesofágico es una afección crónica que afecta a un número creciente de personas y actualmente se encuentra entre los trastornos más comunes observados en la práctica clínica.

El objetivo del estudio de Diniz et al. (2014), era desarrollar un protocolo para el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico con terapia de manipulación osteopática (OMT) aplicada al diafragma y esófago, y evaluar la efectividad del protocolo utilizando la escala de calidad de vida para la enfermedad.

En el estudio prospectivo simple ciego de Diniz et al. (2014), se aplicó un protocolo OMT centrado en el diafragma y el esófago a un solo paciente, que había recibido un diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico 4 años antes. Los resultados se midieron mediante la escala de calidad de vida: enfermedad por reflujo gastroesofágico, que tiene una puntuación total posible que va de 0 a 45 (cuanto menor es la puntuación, mejor es la calidad de vida) y un nivel de satisfacción de muy satisfecho a incapacitado. El protocolo OMT se aplicó en 3 sesiones (sesión

inicial, segunda sesión 1 semana después de la primera y tercera sesión 2 semanas después de la segunda), y el paciente completó la escala de calidad de vida -enfermedad por reflujo gastroesofágico 4 veces (antes de la primera sesión, antes de la tercera sesión, y 2 y 4 semanas después de la tercera sesión).

El protocolo OMT se administró sin eventos adversos y el paciente informó resultados positivos después de la tercera sesión. La escala de calidad de vida de la enfermedad por reflujo gastroesofágico mostró una mejora en la puntuación de 13 de 45 a 4 de 45.

Los resultados del estudio de Diniz et al. (2014), muestran que la OMT aplicada al diafragma y al esófago puede mejorar los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y debe agregarse al abordaje somatovisceral del cuidado de los pacientes con esta afección.

TERAPIA MANUAL OSTEOPÁTICA (OMT) EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE)

La Terapia Manual Osteopática (OMT) es un tratamiento no farmacéutico y no invasivo, diseñado para tratar la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Los objetivos del estudio de Bjørnæs et al. (2019) fueron determinar una Dosis Mínima de Eficacia y el efecto a largo plazo de la OMT en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El estudio se realizó como un estudio multicéntrico bidimensional, diseñado por la vía de superficie de respuesta entre pacientes, con el “Número de OMT” y el “Intervalo de tratamiento” como variables de intervención. La principal variable de respuesta fue la reducción porcentual en la suma de las cinco puntuaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico desde el inicio. Tres pacientes en el primer nivel de diseño recibieron seis OMT con un intervalo de cinco días. El número de OMT y el intervalo de tratamiento en el segundo (n = 5) y tercer nivel de diseño (n = 7) se basaron en los resultados del nivel de diseño anterior. La edad media y la duración de la enfermedad por reflujo gastroesofágico fueron 50,2 y 10,9 años, con un rango de 25,7 a 75,7 años y 0,2 a 36,3 años, respectivamente.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

El porcentaje de reducción de la enfermedad por reflujo gastroesofágico aumentó con el aumento del número de OMT y los intervalos de tiempo, pero se estabilizó después de cuatro OMT y un intervalo de tratamiento de tres a cuatro días. La dosis de eficacia mínima estimada de tratamiento osteopático fue de tres tratamientos con un intervalo de dos días, lo que resultó en una enfermedad por reflujo gastroesofágico, una reducción de la puntuación del 62,2% (IC del 95%: 50,3-80,1%). Los cinco síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y, en consecuencia, la puntuación media de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, se redujeron significativamente después de los dos primeros OMT, una semana, tres y 12 meses después del último tratamiento ($p < 0,01$). Una semana después de la última OMT, la puntuación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico se redujo con un 75% y un 33% de pacientes libres de síntomas. Al año de seguimiento, la reducción fue del 63,3% y el 46,7% no presentaba síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Según Bjørnæs et al. (2019), el OMT antirreflujo disminuye significativamente los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el uso de inhibidores de la bomba de protones. El 46,7 por ciento de los pacientes no presentaba síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico un año después del tratamiento. La dosis de eficacia mínima estimada de OMT fue de tres tratamientos con un intervalo de dos días (48 horas).

% de reducción de base	Síntomas de RGE (No. pacientes)	<50%	>50-75%	>75-95%	≥ 95%
Una semana después del último OMT	Acidez de estómago (12)	4	3	2	3
	Dolor de pecho (14)	4	1	3	6
	Ácido en la boca (12)	5	2	0	5
	Dolor epigástrico (13)	4	2	2	5
	Dolor torácico (11)	1	3	2	5
	Suma síntomas de RGE	2	4	4	5
Tres meses después del último OMT	Acidez de estómago (12)	4	1	1	6
	Dolor de pecho (14)	4	0	1	9
	Ácido en la boca (12)	4	2	0	6
	Dolor epigástrico (13)	1	4	2	6
	Dolor torácico (11)	4	1	0	6
	Suma síntomas de RGE	4¹	3	1	7
Un año después del último OMT	Acidez de estómago (12)	3	0	1	8
	Dolor de pecho (14)	5	1	1	7
	Ácido en la boca (12)	4	0	0	8
	Dolor epigástrico (13)	3	2	3	5
	Dolor torácico (11)	5	0	0	6
	Suma síntomas de RGE	5²	1	2	7

Tabla 7. Clasificación de respuesta una semana, tres meses y un año después del último tratamiento por OMT según Bjørnæs et al. (2019).

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

Síntoma de RGE evaluado en un 10 cm VAS	Nº. pacientes	Reducción del grado de síntomas después del último OMT		
		Una semana	Tres meses	un año
Acidez	12	3.7 (1.6-5.8)	4.0 (1.7-6.3)	4.5 (1.9-7.1)
Dolor en el pecho	14	4.4 (2.7-6.1)	4.8 (2.8-6.9)	3.9 (1.7-6.1)
Ácido en la boca	12	2.6 (1.3-4.7)	3.3 (1.6-5.0)	3.3 (1.1-5.5)
Dolor epigástrico	13	4.8 (2.8-6.8)	5.2 (4.0-6.5)	4.5 (2.1-6.9)
Dolor epigástrico	11	5.5 (4.1-6.6)	4.4 (2.0-6.8)	3.8 (0.7-6.8)

Tabla 8. Reducción de los cinco síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico desde el inicio hasta una semana, tres meses después del último tratamiento por OMT según Bjørnæs et al. (2019). Los resultados expresados por valores medios e intervalos de confianza del 95% entre paréntesis.

LA MANIPULACIÓN VISCERAL DISMINUYE EL DOLOR, AUMENTA LA MOVILIDAD CERVICAL Y LA ACTIVIDAD ELECTROMIOGRÁFICA DEL MÚSCULO TRAPEZIO SUPERIOR EN SUJETOS CON CERVICALGIA NO ESPECÍFICA CON DISPEPSIA FUNCIONAL: DOS INFORMES DE CASO

La falta de conocimiento claro sobre la etiología del dolor de cuello inespecífico (sistema nervioso-dolor neuropático) refuerza la necesidad de investigar otros mecanismos, aún mal descritos en la literatura. Por lo tanto, Silva et al. (2019) realizaron un análisis cuantitativo de dos casos de dolor de cuello inespecífico en sujetos con dispepsia funcional para verificar los efectos inmediatos y a los siete días posteriores a la intervención de la manipulación visceral del estómago y el hígado sobre el dolor de cuello, rango de movimiento cervical (ROM) y Actividad electromiográfica (EMG) del músculo trapecio superior.

Descripción del caso de Silva et al. (2019):

- El caso A era una mujer de 18 años con consulta de dolor cervical inespecífico durante un año, con dolor al despertar, dolor intermitente momentáneo y síntomas ocasionales de parestesia en miembros superiores. Caso
- B era una mujer de 25 años con consulta de dolor cervical desde hacía un año, acompañado de dolor en la articulación temporomandibular unilateral y región torácica medial. Ambos casos presentaron dispepsia funcional.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

Los resultados demostraron (sujetos A y B, respectivamente) un aumento general del ROM cervical (rango: 12,5% a 44,44%) y la amplitud de la señal EMG (inmediatamente después de la intervención: 57,62 y 20,78; después de siete días: 53,54% y 18,83 %), y un aumento de la velocidad de conducción de las fibras musculares inmediatamente después de la intervención (4,44% y 7,44%) y una disminución siete días después de la intervención (25,25% y 21,18%). Para el dolor, se observó una disminución inmediatamente después de la intervención (23,07% y 76,92%) y siete días después de la intervención (100% para ambos sujetos).

Según Silva et al. (2019), una sola manipulación visceral proporcionó una mejoría clínica importante en el dolor de cuello, el rango de movimiento de la columna cervical y la actividad EMG del músculo trapecio superior, inmediatamente y siete días después de la intervención en dos sujetos con dolor de cuello inespecífico con problemas funcionales tipo dispepsia.

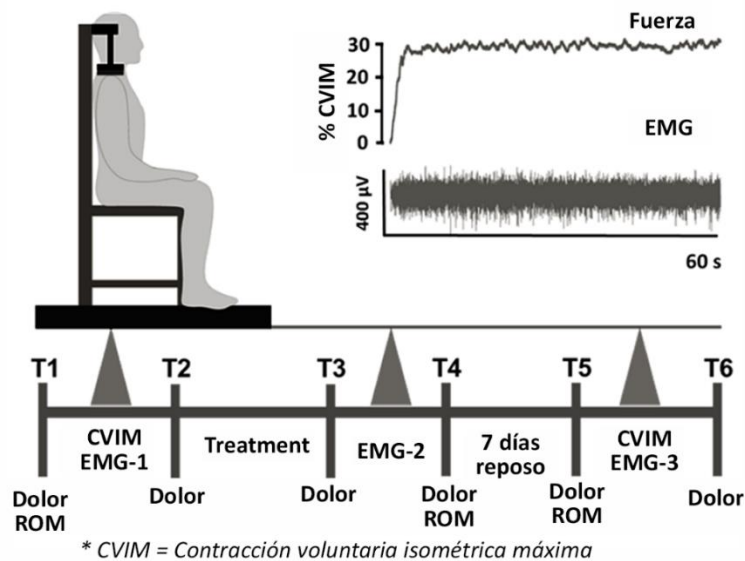


Figura 42. Diagrama de secuencia de flujo del registro de datos según Silva et al. (2019).

EMG = electromiografía; T1 = antes de la manipulación visceral (línea de base); T2 = después de la grabación EMG; T3 = inmediatamente después de la manipulación visceral; T4 = después de la grabación EMG; T5 = siete días después de la visceral manipulación; ROM = rango de movimiento, T6 = después de la grabación EMG.

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

	Caso A			Caso B		
ROM cervical	T1	T3	T5	T1	T3	T5
Flexión (°)	51	55	58	50	50	60
Extensión (°)	10	18	12	30	35	30
Lateroflexión derecha (°)	28	30	42	20	25	30
Lateroflexión izquierda (°)	20	25	36	20	28	25
EMG	EMG-1	EMG-2	EMG-3	EMG-1	EMG-2	EMG-3
MRC (µV)	24.71	38.95	37.94	34.71	41.95	41.27
VCFM (m/s)	4.95	5.17	3.70	5.24	5.63	4.13

MRC*, media raíz cuadrada (µV)
VCFM*, velocidad conducción de fibras musculares (m/s)

T1 = antes de la manipulación visceral (línea de base); T3 = inmediatamente después de la manipulación visceral; T5 = siete días después de la manipulación visceral; VCFM = velocidad de conducción de las fibras musculares; MRC = raíz cuadrada media; EMG = electromiografía.

Tabla 9. Rango de movimiento cervical (ROM) y datos de activación muscular (EMG) según Silva et al. (2019).

EFFECTO DEL MASAJE ABDOMINAL SOBRE EL VOLUMEN GÁSTRICO RESIDUAL

Este estudio de Uysal et al. (2012) es un ensayo controlado aleatorio cuyo objetivo es determinar los efectos del masaje abdominal sobre el volumen residual gástrico elevado observado en pacientes alimentados de forma intermitente con nutrición enteral a través de una sonda nasogástrica. El estudio también investigó la consiguiente distensión abdominal y las complicaciones de los vómitos.

El estudio se llevó a cabo en un hospital universitario entre enero y diciembre de 2009. La muestra incluyó 40 sujetos de intervención (masaje abdominal) y 40 sujetos control. Los resultados demostraron que el 2,5% de los sujetos del grupo de masaje y el 30,0% de los sujetos del grupo de control desarrollaron un volumen residual gástrico elevado a partir de la nutrición enteral a través de una sonda nasogástrica.

Las mediciones de la circunferencia abdominal de los sujetos en el primer y último día demostraron que el 20% de los sujetos en el grupo de control y solo el 2,5% de los sujetos en el grupo de masaje desarrollaron distensión abdominal ($p = 0,044$). Se observaron vómitos en el 10% de los sujetos de control; no se observaron vómitos en el grupo de intervención.

Los resultados de Uysal et al. (2012) sugieren que las enfermeras deben aplicar masaje abdominal a los sujetos que reciben alimentación enteral de manera intermitente para evitar un volumen residual gástrico elevado y la distensión abdominal.

ESTUDIO DEL EFECTO DEL MASAJE ABDOMINAL SOBRE EL VOLUMEN RESIDUAL GÁSTRICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

El principal problema de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos es la alimentación, y si el paciente no recibe la ingesta calórica diaria que requiere su organismo, presentará desnutrición y problemas relacionados con ella. El masaje abdominal es un método utilizado para mejorar la función digestiva en diversos estudios, pero se han realizado pocos estudios en unidades de cuidados intensivos y, en ocasiones, se han obtenido resultados contradictorios. Por tanto, el presente estudio se realiza con el objetivo de determinar el efecto del masaje abdominal sobre el volumen residual gástrico en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos.

El estudio de Momenfar et al. (2018) las muestras fueron 60 pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos que se dividieron aleatoriamente en grupos de casos y controles. El período de intervención para el grupo de casos fue de 3 días y dos veces al día durante 20 minutos. Se investigó la medición del volumen residual gástrico antes de la intervención y 1 hora después del segundo masaje cada día. Los datos fueron ingresados en la lista de verificación diseñada por el investigador y fueron analizados usando SPSS versión 24 y pruebas descriptivas e inferenciales.

El volumen residual gástrico al segundo y tercer día después de la intervención fue menor que antes de la intervención (valor de $p < 0.05$), el

François Ricard
ESTOMAGO Y ESÓFAGO

volumen residual gástrico antes de la intervención con después de la intervención en el grupo control durante diferentes días, en cada uno de los 3 días después de la intervención, fue mayor que antes de la intervención (valor de $p < 0.05$), y el volumen residual gástrico después de la intervención en diferentes días y la media de días diferentes en el grupo de casos fue menor que en el grupo control (valor de $p > 0.05$).

Según Momenfar et al. (2018), los resultados representan el efecto del masaje abdominal en la reducción del volumen residual gástrico en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. Por tanto, se sugiere que este método se pueda considerar como un método de cuidado en el programa de cuidado diario de estos pacientes.

Grupos Tiempo de medición de VRG	Grupo de casos Media (DE) del VRG (cc)	Grupo control Media (DE) del VRG (cc)	Prueba estadística
Antes	106.76 (58.56)	108.63 (26.58)	$t = 0.159$ $p = 0.874$
Después	97.30 (54.06)	143.46 (39.93)	$t = 3.62^*$ $p < 0.001$
Prueba estadística	$t = 0.964$ $p = 0.343$	$t = 4.70$ $p < 0.001^*$	
* es significativo		VRG =Volumen residual gástrico	

Tabla 10. Comparación de la media total del volumen residual gástrico (GRV) antes y después de la intervención en ambos grupos según Momenfar et al. (2018).

REFERENCIAS

- Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. Surg Clin North Am. 2010 Aug;90(4):643-53. doi: 10.1016/j.suc.2010.04.017. PMID: 20637938; PMCID: PMC4038911.
- Andrews PL, Grundy D, Scratcherd T. Reflex excitation of antral motility induced by gastric distension in the ferret. J Physiol. 1980 Jan; 298:79-84. doi: 10.1113/jphysiol. 1980.sp013068. PMID: 7359444; PMCID:
- Andrews PL, Grundy D, Scratcherd T. Vagal afferent discharge from mechanoreceptors in different regions of the ferret stomach. J Physiol. 1980 Jan; 298:513-24. doi: 10.1113/jphysiol. 1980.sp013098. PMID: 7359436; PMCID: PMC1279133.
- Barni A, Zecchillo D, Uberti S, Ratti S. Osteopathic Manipulative Treatment in a Paediatric Patient with Oesophageal Atresia and Tracheo-Oesophageal Fistula. Case Rep Gastroenterol. 2019 Apr 9;13(1):178-184. doi: 10.1159/000499445. PMID: 31123444; PMCID: PMC6514497.
- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. Hepatology. 2005 Jul;42(1):44-52. doi: 10.1002/hep.20734. PMID: 15895401.
- Berthoud HR, Patterson LM, Neumann F, Neuhuber WL. Distribution and structure of vagal afferent intraganglionic laminar endings (IGLEs) in the rat gastrointestinal tract. Anat Embryol. 1997; 195:183–191. [PubMed: 9045988]
- Bjørnæs KE, Elvbakken G, Dalhoi B, Garberg TH, Kaufmann J, Glomsrød E, Reiertsen O, Larsén S. Osteopathic manual therapy (OMT) in treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). 2019. Semantic scholar. OI: 10.4172/clinical-practice.1000453Corpus ID: 81689205
- Brookes SJ, Spencer NJ, Costa M, Zagorodnyuk VP. Extrinsic primary afferent signalling in the gut. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10:286–296. [PubMed: 23438947]
- Camilleri M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. Gastroenterology. 2006; 131:640–658. [PubMed: 16890616]
- Carmagnola S, Cantù P, Penagini R. Mechanoreceptors of the proximal stomach and perception of gastric distension. Am J

- Gastroenterol. 2005 Aug;100(8):1704-10. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41350.x. PMID: 16086705.
- Carmagnola S, Cantu P, Penagini R. Mechanoreceptors of the proximal stomach and perception of gastric distension. Am J Gastroenterol. 2005; 100:1704–1710. [PubMed: 16086705]
 - Clerc N, Mei N. Vagal mechanoreceptors located in the lower oesophageal sphincter of the cat. J Physiol Lond. 1983;336:487–498.
 - Clerc N. Afferent innervation of the lower oesophageal sphincter of the cat. An HRP study. J Auton Nerv Syst. 1983;9:623–636.
 - Collman PI, Tremblay L, Diamant NE. The distribution of spinal and vagal sensory neurons that innervate the esophagus of the cat. Gastroenterology. 1992; 103:817–822.
 - Côté P, Cassidy JD, Carroll L. The factors associated with neck pain and its related disability in the Saskatchewan population. Spine (Phila Pa 1976). 2000 May 1;25(9):1109-17. doi: 10.1097/00007632-200005010-00012. PMID: 10788856.
 - Da Silva RC, de Sá CC, Pascual-Vaca ÁO, de Souza Fontes LH, Herbella Fernandes FA, Dib RA, Blanco CR, Queiroz RA, Navarro-Rodriguez T. Increase of lower esophageal sphincter pressure after osteopathic intervention on the diaphragm in patients with gastroesophageal reflux. Dis Esophagus. 2013 Jul;26(5):451-6. doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01372.x. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22676647.
 - Diniz LR, Nesi J, Curi AC, Martins W. Qualitative evaluation of osteopathic manipulative therapy in a patient with gastroesophageal reflux disease: a brief report. J Am Osteopath Assoc. 2014 Mar;114(3):180-8. doi: 10.7556/jaoa.2014.036. PMID: 24567271.
 - Dong Y, Li S, Yin J, Chen JDZ. Ameliorating effects of optimized gastric electrical stimulation and mechanisms involving nerve growth factor and opioids in a rodent model of gastric hypersensitivity. Neurogastroenterol Motil. 2019 May;31(5): e13551. doi: 10.1111/nmo.13551. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30790401.
 - Eguaras N, Rodríguez-López electrical stimulation, Lopez-Dicastillo O, Franco-Sierra MÁ, Ricard F, Oliva-Pascual-Vaca Á. Effects of Osteopathic Visceral Treatment in Patients with Gastroesophageal Reflux: A Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 2019 Oct 19;8(10):1738. doi: 10.3390/jcm8101738. PMID: 31635110; PMCID: PMC6832476.
 - Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-

- oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Mar;67(3):430-440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28232473.
- Flanagan BA, Mitchell MT, Thistlethwaite WA, Alverdy JC. Diagnosis and treatment of atypical presentations of hiatal hernia following bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010 Mar;20(3):386-92. doi: 10.1007/s11695-009-0013-6. Epub 2009 Oct 24. PMID: 19856036.
 - Fryszak T, Zenker W, Kanter D. Afferent, and efferent innervation of the rat esophagus: a tracing with horseradish peroxidase and nuclear yellow. *Anat Embryol*. 1984;170: 63–70.
 - Furness JB, Di Natale M, Hunne B, Oparija-Rogenmozere L, Ward SM, Sasse KC, Powley TL, Stebbing MJ, Jaffey D, Fothergill LJ. The identification of neuronal control pathways supplying effector tissues in the stomach. *Cell Tissue Res*. 2020 Dec;382(3):433-445. Doi: 10.1007/s00441-020-03294-7. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33156383; PMCID: PMC7727782.
 - Gehwolf P, Renz O, Brenner E, Cardini B, Lorenz A, Wykypiel H. Laparoscopic fundoplication, and new aspects of neural anatomy at the oesophagogastric junction. *BJS Open*. 2020 Jun;4(3):400-404. doi: 10.1002/bjs5.50271. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32134571; PMCID: PMC7260418.
 - Giamberardino MA, Affaitati G, Lerza R, Fanò G, Fulle S, Belia S, Lapenna D, Vecchiet L. Evaluation of indices of skeletal muscle contraction in areas of referred hyperalgesia from an artificial ureteric stone in rats. *Neurosci Lett*. 2003 Mar 6;338(3):213-6. doi: 10.1016/s0304-3940(02)01409-x. PMID: 12581834.
 - Giamberardino MA. Clinical Updates. Visceral Pain. *Pain* 2005; 12, 1–6.
 - Goodman CC. Screening for gastrointestinal, hepatic/biliary, and renal/urologic disease. *J Hand Ther*. 2010 Apr-Jun;23(2):140-56; quiz 157. doi: 10.1016/j.jht.2009.10.005. Epub 2009 Dec 29. PMID: 20036512.
 - Gregersen H, Christensen J. Gastrointestinal tone. *Neurogastroenterol Motil*. 2000; 12:501–508. [PubMed: 11123704]
 - Gregersen, H. Biomechanics of the gastrointestinal tract: new perspectives in motility research and diagnostics. New York: Springer; 2003. p. xvp. 268
 - Han DG, Lee CJ. Headache associated with visceral disorders is "parasympathetic referred pain". *Med Hypotheses*. 2009

Oct;73(4):561-3. doi: 10.1016/j.mehy.2009.05.047. Epub 2009 Jun 27. PMID: 19560874.

- Hartmann H, Beckh K. Nerve supply and nervous control of liver function. In Textbook of Clinical Hematology; McIntyre, N, Benhamou J, Bircher J. Eds.; Oxford University Press: Oxford. 1992.
- Holtmann G, Gschossmann J, Guerra G, Goebell H, Talley NJ. Perception of gastric distension. Influence of mode of distension on perception thresholds and gastric compliance. Dig Dis Sci. 1995 Dec;40(12):2673-7. doi: 10.1007/BF02220459. PMID: 8536530.
- Holtmann G, Gschossmann J, Neufang-Hüber J, Gerken G, Talley NJ. Differences in gastric mechanosensory function after repeated ramp distensions in non-consulters with dyspepsia and healthy controls. Gut. 2000 Sep;47(3):332-6. doi: 10.1136/gut.47.3.332. PMID: 10940267; PMCID: PMC1728048.
- Hudson LC, Cummings JF. The origins of innervation of esophagus of the dog. Brain Res. 1985;326:125–136.
- Hughey SB, Mattingly LH. Hiatal Hernia as the Cause of G-Induced Abdominal Pain. Mil Med. 2016 Nov;181(11):e1700-e1701. doi: 10.7205/MILMED-D-16-00032. PMID: 27849511.
- Iwahashi K, Matsuda R, Tsunekawa K. Afferent innervation of the gallbladder in the cat, studied by the horseradish peroxidase method. J Auton Nerv Syst. 1991 Feb;32(2):145-51. doi: 10.1016/0165-1838(91)90064-a. PMID: 2030260.
- Kethman W, Hawn M. New Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. J Gastrointest Surg. 2017 Sep;21(9):1544-1552. doi: 10.1007/s11605-017-3439-5. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28623447.
- Khurana RK, Petras JM. Sensory innervation of the canine esophagus, stomach, and duodenum. Am J Anat. 1991;192: 293–306.
- Knab LM, Boller AM, Mahvi DM. Cholecystitis. Surg Clin North Am. 2014 Apr;94(2):455-70. doi: 10.1016/j.suc.2014.01.005. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24679431.
- 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.
- Kondo T, Oshima T, Obata K, Sakurai J, Knowles CH, Matsumoto T, Noguchi K, Miwa H. Role of transient receptor potential A1 in gastric nociception. Digestion. 2010;82(3):150-5. doi: 10.1159/000310836. Epub 2010 Jun 25. PMID: 20588026.

- Kostreva DR, Pontus SP. Hepatic vein, hepatic parenchymal, and inferior vena caval mechanoreceptors with phrenic afferents. *Am J Physiol.* 1993 Jul;265(1 Pt 1):G15-20. doi: 10.1152/ajpgi.1993.265.1.G15. PMID: 8338164.
- Kostreva DR, Pontus SP. Pericardial mechanoreceptors with phrenic afferents. *Am J Physiol.* 1993 Jun;264(6 Pt 2):H1836-46. doi: 10.1152/ajpheart.1993.264.6.H1836. PMID: 8322912
- Kumagai G, Wada K, Tanaka T, Kudo H, Asari T, Chiba D, Ota S, Nakaji S, Ishibashi Y. Associations between neck symptoms and LDL cholesterol in a cross-sectional population-based study. *J Orthop Sci.* 2018 Mar;23(2):277-281. doi: 10.1016/j.jos.2017.11.002. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29174032.
- Lee DG, Chang MC. Neck-to-shoulder pain as an unusual presentation of pulmonary embolism in a patient with cervical spinal cord injury: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(42):e8288. doi: 10.1097/MD.00000000000008288. PMID: 29049229; PMCID: PMC5662395.
- Loukas M, Du Plessis M, Louis RG Jr, Tubbs RS, Wartmann CT, Apaydin N. The subdiaphragmatic part of the phrenic nerve - morphometry and connections to autonomic ganglia. *Clin Anat.* 2016 Jan;29(1):120-8. doi: 10.1002/ca.22652. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26457392.
- Lu X, Guo X, Mattar SG, Navia JA, Kassab GS. Distension-induced gastric contraction is attenuated in an experimental model of gastric restraint. *Obes Surg.* 2010 Nov;20(11):1544-51. doi: 10.1007/s11695-010-0240-x. PMID: 20706803; PMCID: PMC2950927.
- Mäntyselkä P, Kautiainen H, Vanhala M. Prevalence of neck pain in subjects with metabolic syndrome--a cross-sectional population-based study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Jul 30; 11:171. doi: 10.1186/1471-2474-11-171. PMID: 20670458; PMCID: PMC2918543.
- Martínez-Hurtado I, Arguisuelas MD, Almela-Notari P, Cortés X, Barrasa-Shaw A, Campos-González JC, Lisón JF. Effects of diaphragmatic myofascial release on gastroesophageal reflux disease: a preliminary randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2019 May 13;9(1):7273. doi: 10.1038/s41598-019-43799-y. PMID: 31086250; PMCID: PMC6513998.
- Mayer, EA. The physiology of gastric storage and emptying. In: Johnson, LR., et al., editors. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 3rd. New York: Raven Press; 1994.

- Miftahof, R.; Nam, HG. Mathematical foundations and biomechanics of the digestive system. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2010. p. xxp. 220
- Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Surg Clin North Am. 2015 Jun;95(3):515-25. doi: 10.1016/j.suc.2015.02.006. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25965127.
- Momenfar F, Abdi A, Salari N, Soroush A, Hemmatpour B. Studying the effect of abdominal massage on the gastric residual volume in patients hospitalized in intensive care units. J Intensive Care. 2018 Aug 10; 6:47. doi: 10.1186/s40560-018-0317-5. PMID: 30116533; PMCID: PMC6086016.
- Nair J, Streeter KA, Turner SMF, Sunshine MD, Bolser DC, Fox EJ, Davenport PW, Fuller DD. Anatomy, and physiology of phrenic afferent neurons. J Neurophysiol. 2017 Dec 1;118(6):2975-2990. doi: 10.1152/jn.00484.2017. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28835527; PMCID: PMC5712663.
- Nakayama S, Mori T. Effects of stimulation of the phrenic nerve on the movements of the stomach and small intestine. Jpn J Physiol 1968; 18: 373–379
- Netter F. Atlas of Human Anatomy. Saunders/Elsevier: Philadelphia. 2011.
- Neuhuber WL, Raab M, Berthoud HR, Worl J. Innervation of the mammalian esophagus. Adv Anat Embryol Cell Biol. 2006; 185:1–73. [PubMed: 16573241]
- Notivol R, Coffin B, Azpiroz F, Mearin F, Serra J, Malagelada JR. Gastric tone determines the sensitivity of the stomach to distention. Gastroenterology. 1995; 108:330–336. [PubMed: 7835573]
- Oliva-Pascual-Vaca Á, González-González C, Oliva-Pascual-Vaca J, Piña-Pozo F, Ferragut-Garcías A, Fernández-Domínguez JC, Heredia-Rizo abdominal massage. Visceral Origin: An Underestimated Source of Neck Pain. A Systematic Scoping Review. Diagnostics (Basel). 2019 Nov 12;9(4):186. doi: 10.3390/diagnostics9040186. PMID: 31726685; PMCID: PMC6963844.
- Ozaki N, Bielefeldt K, Sengupta JN, Gebhart GF. Models of gastric hyperalgesia in the rat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002 Sep;283(3):G666-76. doi: 10.1152/ajpgi.00001.2002. PMID: 12181181.
- Ozaki N, Gebhart GF. Characterization of mechanosensitive

- splanchnic nerve afferent fibers innervating the rat stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001 Dec;281(6):G1449-59. doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.6.G1449. PMID: 11705750.
- Page AJ, Martin CM, Blackshaw LA. Vagal mechanoreceptors and chemoreceptors in mouse stomach and esophagus. *J Neurophysiol.* 2002 Apr;87(4):2095-103. doi: 10.1152/jn.00785.2001. PMID: 11929927.
 - Palacios-Ceña D, Alonso-Blanco C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Jiménez-García R, Fernández-de-las-Peñas C. Prevalence of neck and low back pain in community-dwelling adults in Spain: an updated population-based national study (2009/10-2011/12). *Eur Spine J.* 2015 Mar;24(3):482-92. doi: 10.1007/s00586-014-3567-5. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25208501.
 - Penagini R, Carmagnola S, Cantu P, Allocca M, Bianchi PA. Mechanoreceptors of the proximal stomach: role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology.* 2004; 126:49–56. [PubMed: 14699486]
 - 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.
 - Rouzade ML, Fioramonti J, Bueno L. A model for evaluation of gastric sensitivity in awake rats. *Neurogastroenterol Motil.* 1998 Apr;10(2):157-63. doi: 10.1046/j.1365-2982.1998.00091.x. PMID: 9614674.
 - Rusu MC. Considerations on the phrenic ganglia. *Ann Anat.* 2006 Jan ;188(1) :85-92. Doi : 10.1016/j.aanat.2005.09.005. PMID: 16447917.
 - Sengupta JN. An overview of esophageal sensory receptors. *Am J Med.* 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:87S-89S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00344-7. PMID: 10718458.
 - Shadiack E 3rd, Jouett N, van den Raadt A, Liganor R, Watters J, Hensel K, Smith M. Osteopathic Manipulative Treatment Alters Gastric Myoelectric Activity in Healthy Subjects. *J Altern Complement Med.* 2018 Dec;24(12):1176-1180. doi: 10.1089/acm.2018.0277. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30376351; PMCID: PMC6308278.
 - Silva ACO, Biasotto-Gonzalez DA, Oliveira FHM, Andrade AO, Gomes CAF, Lanza functional constipation, 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 Nov 11; 2018:4929271. doi: 10.1155/2018/4929271. PMID: 30534176; PMCID: PMC6252226.
- Silva ACO, Oliveira CS, Biasotto-Gonzalez DA, Fumagalli MA, Politti F. Visceral Manipulation Decreases Pain, Increases Cervical Mobility and Electromyographic Activity of the Upper Trapezius Muscle in Non-Specific Neck Pain Subjects with Functional Dyspepsia: Two Case Reports. *Int J Ther Massage Bodywork.* 2019 Jun 1;12(2):25-30. PMID: 31191786; PMCID: PMC6542574.
 - Simonian HP, Maurer AH, Knight LC, Kantor S, Kontos D, Megalooikonomou V, Fisher RS, Parkman HP. Simultaneous assessment of gastric accommodation and emptying studies with liquid and solid meals. *J Nucl Med.* 2004; 45:1155–1160. [PubMed: 15235061]
 - Sun Y, Tan Y, Song G, Chen JD. Effects and mechanisms of gastric electrical stimulation on visceral pain in a rodent model of gastric hyperalgesia secondary to chemically induced mucosal ulceration. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 Feb;26(2):176-86. doi: 10.1111/nmo.12248. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24165025.
 - Traub RJ, Sengupta JN, Gebhart GF. Differential c-fos expression in the nucleus of the solitary tract and spinal cord following noxious gastric distention in the rat. *Neuroscience.*
 - Uysal N, Eşer İ, Akpınar H. The effect of abdominal massage on gastric residual volume: a randomized controlled trial. *Gastroenterol Nurs.* 2012 Mar-Apr;35(2):117-23. doi: 10.1097/SGA.0b013e31824c235a. PMID: 22472671.
 - Wang FB, Powley TL. Topographic inventories of vagal afferents in gastrointestinal muscle. *J Comp Neurol.* 2000; 421:302–324. [PubMed: 10813789]
 - Williams P, Bannister L, Berry M. *Gray's Anatomy*; 38th ed.; Churchill Livingstone: New York.1995.
 - Williams P., Bannister L, Berry M. *Gray's Anatomy*, 38th ed.; Churchill Livingstone: New York.1995.
 - Yi SQ, Ohta T, Tsuchida A, Terayama H, Naito M, Li J, Wang HX, Yi N, Tanaka S, Itoh M. Surgical anatomy of innervation of the gallbladder in humans and *Suncus murinus* with special reference to

morphological understanding of gallstone formation after gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 14;13(14):2066-71. doi: 10.3748/wjg.v13.i14.2066. PMID: 17465449; PMCID: PMC4319126.

- Yi SQ, Ren K, Kinoshita M, Takano N, Itoh M, Ozaki N. Innervation of Extrahepatic Biliary Tract, With Special Reference to the Direct Bidirectional Neural Connections of the Gall Bladder, Sphincter of Oddi and Duodenum in *Suncus murinus*, in Whole-Mount Immunohistochemical Study. *Anat Histol Embryol*. 2016 Jun;45(3):184-8. doi: 10.1111/ahe.12186. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26179953.
- Yin W, Bogduk N. The nature of neck pain in a private pain clinic in the United States. *Pain Med*. 2008 Mar;9(2):196-203. doi: 10.1111/j.1526-4637.2007.00369.x. PMID: 18298702.
- Zagorodnyuk VP, Chen BN, Brookes SJ. Intraganglionic laminar endings are mechano-transduction sites of vagal tension receptors in the guinea-pig stomach. *J Physiol*. 2001 Jul 1;534(Pt 1):255-68. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.00255.x. PMID: 11433006; PMCID: PMC2278677.
- Zagorodnyuk VP, Chen BN, Costa M, Brookes SJ. Mechanotransduction by intraganglionic laminar endings of vagal tension receptors in the guinea pig oesophagus. *J Physiol*. 2003; 553:575–587. [PubMed: 14500769]
- Zhang HH, Hu J, Zhou YL, Hu S, Wang YM, Chen W, Xiao Y, Huang LY, Jiang X, Xu GY. Promoted interaction of nuclear factor- κ B with demethylated cystathionine- β -synthetase gene contributes to gastric hypersensitivity in diabetic rats. *J Neurosci*. 2013 May 22;33(21):9028-38. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1068-13.2013. PMID: 23699514; PMCID: PMC6705038.
- Zhao J, Liao D, Gregersen H. Tension and stress in the rat and rabbit stomach are location and direction dependent. *Neurogastroenterol Motil*. 2005; 17:388–398. [PubMed: 15916626]