



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

Kepler CK, Ponnappan RK, Tannoury CA, Risbud MV, Anderson DG. The molecular basis of intervertebral disc degeneration. *Spine J.* 2013;13(3):318-330.
doi:10.1016/j.spinee.2012.12.003

KEPLER AFIRMA QUE LOS FACTORES GENÉTICOS REPRESENTAN ALREDEDOR DEL 75% DE LA SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL A LA DEGENERACIÓN DEL DIV Y TIENEN UN PESO MAYOR QUE LOS FACTORES AMBIENTALES COMO EL TABACO.

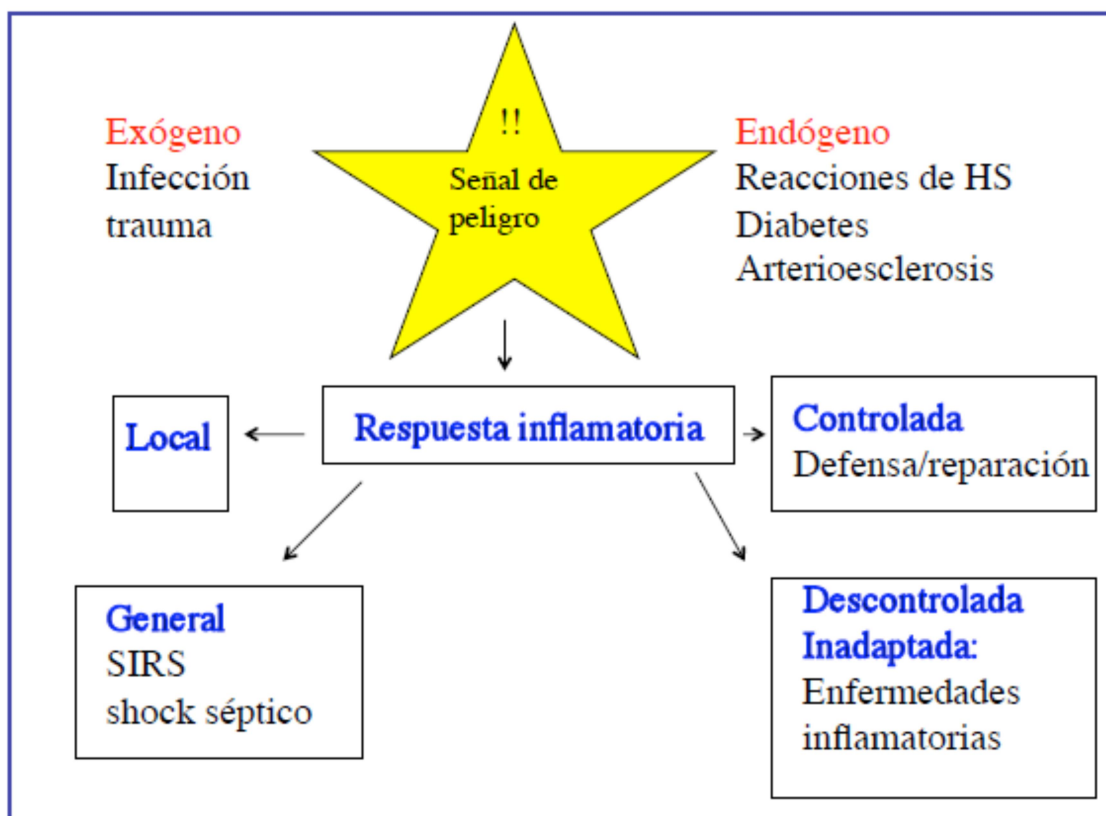
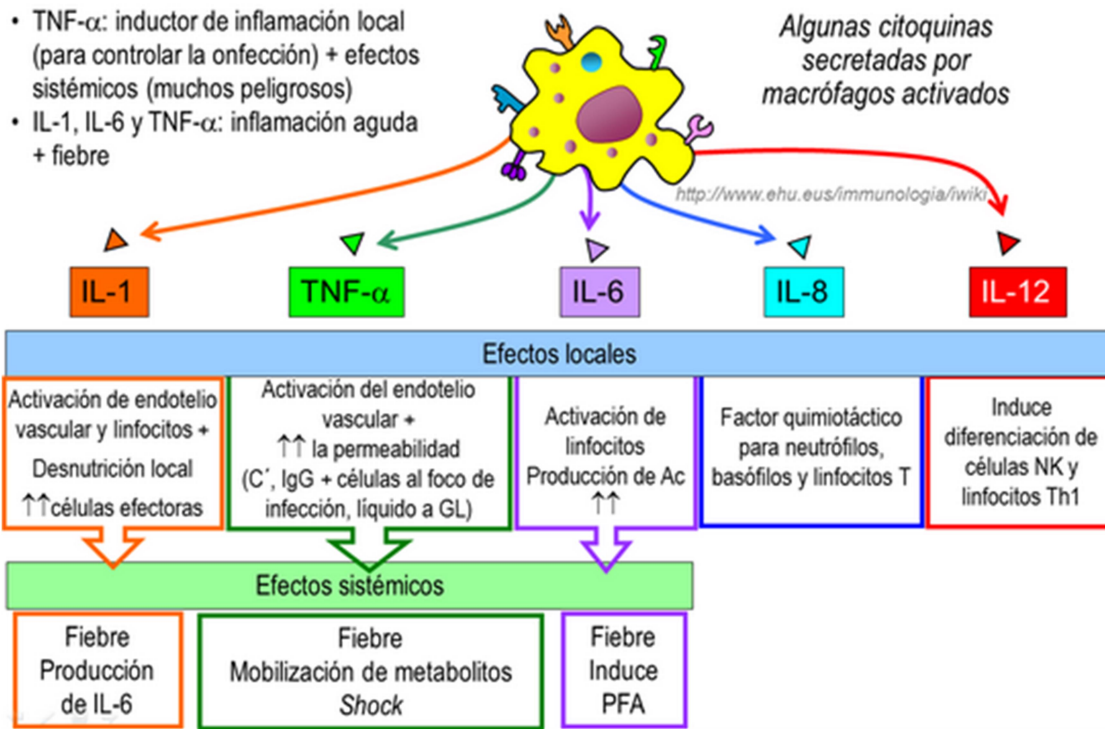
SIN EMBARGO ESTOS FACTORES INCLUYEN UN INCREMENTO EN LA EXPRESIÓN DE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS Y UNA REDUCCIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE MATRIZ EXTRACELULAR.

Citoquinas proinflamatorias (tipo Th1)	Citoquinas antiinflamatorias (tipo Th2)
Acción estimulante sobre el sistema inmunitario	Acción supresora sobre el sistema inmunitario
IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, TNF- α , IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-10, TNF- β
• Estimulación de la inflamación, comienzo de cascada inflamatoria • Importante en la reacción inmediata frente a estímulos potencialmente dañinos	• Inhibición de la inflamación, disminución de la inflamación después de una reacción de defensa • Importante para completar la reacción inflamatoria

Las [citoquinas](#) pueden actuar sinérgicamente o antagónicamente. Se pueden clasificar en dos tipos dependiendo de su acción: **proinflamatorias (tipo Th1) o antiinflamatorias (Th2)** (tabla 1). Las citoquinas proinflamatorias son importantes en la etapa inicial del proceso inflamatorio mientras que las antiinflamatorias son esenciales para la regulación y el término de la inflamación. El equilibrio entre ambos tipos de citoquinas es el que lleva a una respuesta inflamatoria adecuada.



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

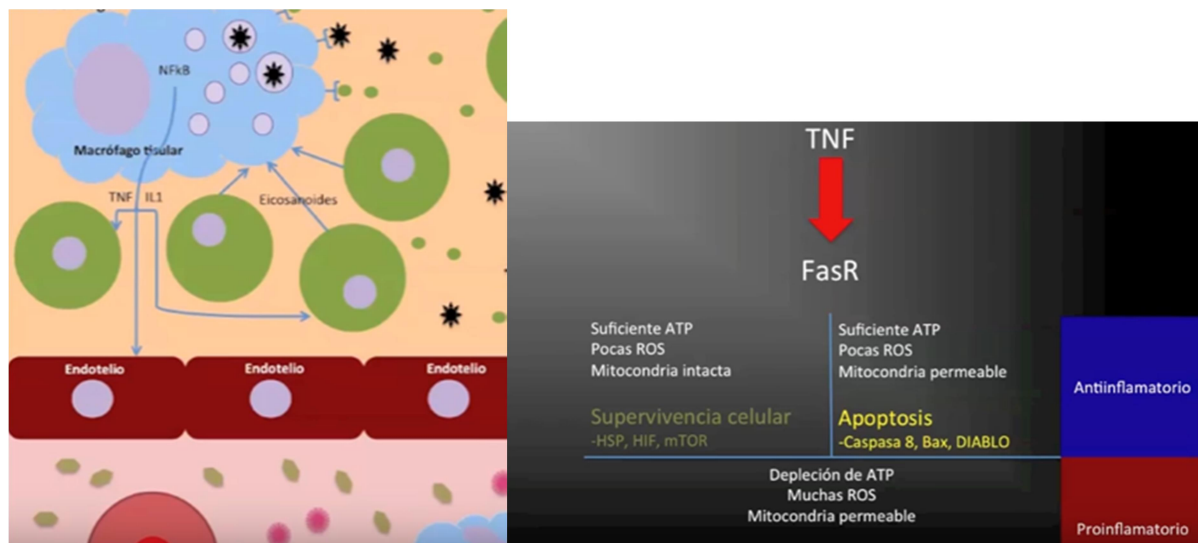
Pero cuando la inflamación sobrepasa un umbral o las citocinas aumentan mucho de concentración, la respuesta puede volverse general y dar lugar un **SIRS** y un **shock séptico** (es decir, daños sistémicos que pueden conducir a la muerte). Y si lo que ocurre es que se pierde el control de la respuesta, se van a producir **enfermedades inflamatorias**.

Anti-TNF ALFA. En farmacología se conoce como **anti-TNF** a una sustancia que actúa como inhibidora del Factor de necrosis tumoral (TNF). Algunos tratamientos novedosos en reumatología se basan en el principio de que las citoquinas, como el TNF, necesitan un receptor en la membrana citoplasmática al que ligarse para poder iniciar su acción proinflamatoria, por lo que al bloquear estos receptores específicos del TNF, podría cambiarse el curso de la patología.

- Infliximab
- Adalimumab
- Certolizumab
- Golimumab
- Etanercept

¿QUÉ HACE EL MACRÓFAGO?

- El macrófago tisular censa todos los marcadores de daño tisular-celular, chequear el tejido y recopilar información acerca de cómo están las células.





EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

Liccardone et al demostraron:

- que tras la manipulación se reduce el TNF ALFA.

Teodorczyk-Injeyan et al. OBSERVARON REDUCCIÓN DEL TNF ALFA TRAS LA MANIPULACIÓN OSTEOPÁTICA.

J Manipulative Physiol Ther. 2006 Jan;29(1):14-21.

Spinal manipulative therapy reduces inflammatory cytokines but not substance P production in normal subjects.

Teodorczyk-Injeyan JA¹, Injeyan HS, Ruegg R.

Author information

1 Division of Research, Canadian Memorial Chiropractic College, Toronto, Ontario, Canada.

Abstract

OBJECTIVE: To examine the effect of a single spinal manipulation therapy (SMT) on the in vitro production of inflammatory cytokines, tumor necrosis factor alpha, and interleukin (IL) 1beta, in relation to the systemic (in vivo) levels of neurotransmitter substance P (SP).

METHODS: Sixty-four asymptomatic subjects were assigned to SMT, sham manipulation, or venipuncture control group. SMT subjects received a single adjustment in the thoracic spine. Blood and serum samples were obtained from subjects before and then at 20 minutes and 2 hours after intervention. Whole-blood cultures were activated with lipopolysaccharide (LPS) for 24 hours. Cytokine production in culture supernatants and serum SP levels were assessed by specific immunoassays.

RESULTS: Over the study period, a significant proportion ($P \leq .05$) of sham and control subjects demonstrated progressive increases in the synthesis of tumor necrosis factor alpha and IL-1beta. Conversely, in a comparable proportion of cultures from SMT-derived subjects, the production of both cytokines decreased gradually. Normalization of the observed alterations to reflect the changes relative to self-baselines demonstrated that, within 2 hours after intervention, the production of both cytokines increased significantly ($P < .001$ to $.05$) in both controls. In contrast, a significant ($P < .001$ to $.05$) reduction of proinflammatory cytokine secretion was observed in cultures from SMT-receiving subjects. In all study groups, serum levels of SP remained unaltered within 2 hours after intervention.

CONCLUSIONS: SMT-treated subjects show a time-dependent attenuation of LPS-induced production of the inflammatory cytokines unrelated to systemic levels of SP. This suggests SMT-related down-regulation of inflammatory-type responses via a central yet unknown mechanism.

Leask A, Abraham DJ. 2004. TGF-beta signaling and the fibrotic response. FASEB J. 18(7):816-27.

Resolución de la inflamación

Una vez la inflamación ha cumplido su función es necesario que cese. Llega un momento en el que el macrófago cambia y empieza a sintetizar lo contrario: **moléculas antiinflamatorias** (IL4, IL-10, TGFβ...).

La inflamación del tejido se resolverá mediante fibrosis o *ad integrum*.

Es un péptido, una molécula compuesta de unos pocos aminoácidos, pertenece a la familia de las citoquinas.



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

Desempeña un papel fundamental en la regulación del sistema inmune, en la regeneración del tejido, la diferenciación celular. La presencia de TGF-1 se deriva de la lesión tisular y la presencia de histamina (es producida por macrófagos /linfocitos y plaquetas + + +) Estimula los fibroblastos y por lo tanto conduce a la fibrosis.

Por lo tanto, un proceso inflamatorio se convierte en un círculo vicioso

[Zhongguo Gu Shang. 2019 Apr 25;32\(4\):377-382. doi: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.04.017.](#)

[Progress on relationship between transforming growth factor-beta1 and tendinopathy].

[Article in Chinese]

Gao F, Li CB, Zhou JB, Shen XZ, Hu B, Lu M, Liu YF, Zhang BQ, Fang YH, Liu YJ¹.

⊕ Author information

Abstract

As a common soft tissue disease, the mechanism of tendinopathy has not been clarified and is lack of effective treatment method. Change of tissue fibrosis is the one of the main pathological features. Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1), which is one of the important factor, participated in fibrosis. Inconsonant expressions of TGF-β1 could be found in tendinopathy. The studies are still controversial, but the vast majority of studies had showed that TGF-β1 was abnormal, and it is given priority to increase, which means that TGF-β1 plays an important role in the process of tendinopathy. In the process of tendon injuries and repairs, the time of TGF-β1 increasing is inconsistent. The time for TGF-β1 plays a significant role has not been determined. TGF-β1 has abnormal expressions in both tendinopathy and tendon repairs, which are two opposite processes. Thus, it may not be a one-way adjustment factor, but has a pleiotropic. Recent studies showed that TGF-β1 was considered as binding to receptor and transferring signal into the cell. Now there are three different receptors are found. The classical pathway of TGF-β1 in intracellular signal transduction is mainly through activation of Smad pathway. In the same time, there are also some non-classical pathways. TGF-β1 could break balance of extracellular matrix, which may be a reason to cause tendinopathy. But the regulations of TGF-β1 on the extracellular matrix are complex and diverse, further studies are required. Existing researches showed that the performance of treatments on tendinopathy is unsatisfied by blocking TGF-β1 downstream pathway. Therefore, it is a good way to study the upstream mechanism of produce TGF-β1. It may be an effective method to find new targets to inhibit the development of tendinopathy better by finding the original source of TGF-β1.

Copyright© 2019 by the China Journal of Orthopaedics and Traumatology Press.

El TGFβ1, SUS EXPRESIONES ANORMALES, PARTICIPA EN LA TENDINOSIS ROMPIENDO EL EQUILIBRIO EN LA MATRIZ EXTRACELULAR Y EN LA FIBROSIS.

PROBLEMAS DEL TGF BETA (SI NO SE TRABAJA CON READAPTACIÓN O CON TRATAMIENTO DE LA FASCIA)

QUÉ PUEDE GENERAR INFLAMACIÓN:

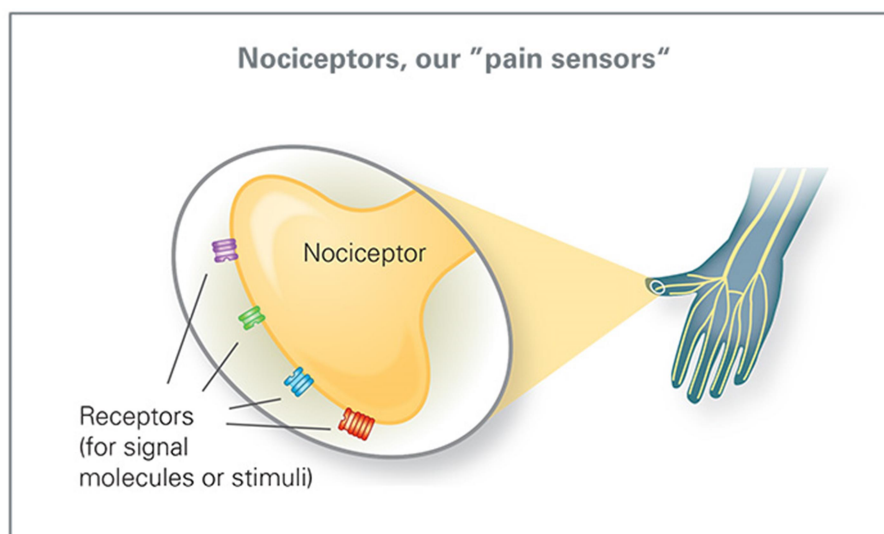
5.-irritación del nociceptor. El dolor

- Aquí nos encontramos con una interesante situación.
- La respuesta del macrófago tisular es la misma ante una noxa lesiva que genera sustancias o restos celulares, con la consiguiente inflamación y dolor, y responde análogamente si el nociceptor irritado recluta al macrófago.



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

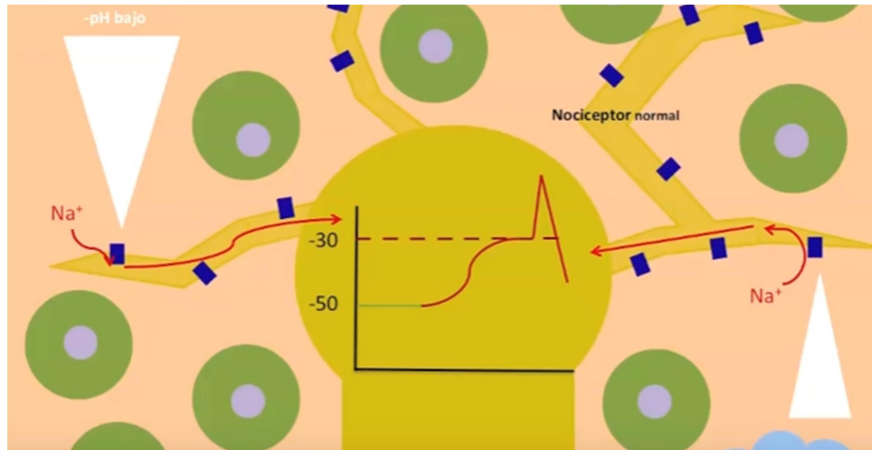
Liberar desfiladeros y trabajo de neurodinámica, así como implementar con capsaicina electroterapia y movimiento.



Simultáneamente a la inflamación se activa el nociceptor. El nociceptor es una neurona especializada de nuestro tejido que capta estímulos que causan daño e insta vía aferente al cuerpo a que responda. Para esto vemos que el nociceptor tiene unas proteínas (azul). El nociceptor capta elevación de temperatura, presiones elevadas y alteraciones en el pH. La proteína del nociceptor cambia su conformación y se abren canales de sodio al interior del receptor y el potencial de reposo de -50 (con gran cantidad de cargas electronegativas) pasa a -30. Es una corriente de despolarización del nociceptor y manda el estímulo al cerebro. Las proteínas son diferentes para cada tipo de estímulo.



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2



La proteína del nociceptor cambia su conformación y se abren canales de sodio al interior del receptor y el potencial de reposo de -50 (con gran cantidad de cargas electronegativas) pasa a -30.

Es una corriente de despolarización del nociceptor y manda el estímulo al cerebro. Las proteínas son diferentes para cada tipo de estímulo

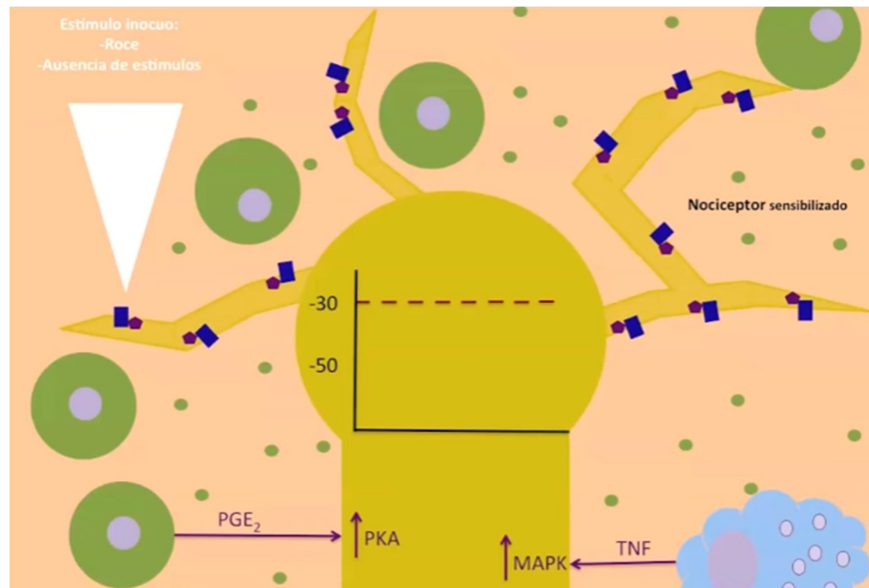
Ahora el receptor ya no funciona como antes, sino que está sensibilizado y. Ante un estímulo leve, veces). Como el roce, va a generar una despolarización neural.

A este proceso en que el receptor está sensibilizado lo llamamos hiperalgesia o alodinia (cuando, incluso el roce o la ausencia de estímulos genera el dolor).

Los receptores mínimamente estimulados se abren, y también los no estimulados. Esto genera muchas corrientes de despolarización, entra mucho más sodio y mucho más tiempo. Paso de tener un potencial de acción por estímulo a tener una gran cantidad de potenciales de acción. Tocas una vez y te duele 100 veces (como si hubieras tocado 100).



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2



Analicemos ahora lo que sucede cuando el tejido ya no está sano y, como hemos visto antes, se empiezan a necrosar células de alrededor. Las células del tejido inmune secretan citocinas (TNF) y las otras secretan las DAMPS (PROSTAGLANDINAS, BRADICININAS). En el interior de la neurona se activan proteínas quinasas, como la PKA (activada por la PGE₂) y el TNF que activa una MAPK.

La función de las proteínas quinasas es fosforilar otras proteínas (las azules) o también fosforilar directamente las que activan los canales de sodio. Ahora el receptor ya no funciona como antes, sino que está sensibilizado y. Ante un estímulo leve, como el roce, va a generar una despolarización neural. A este proceso en que el receptor está sensibilizado lo llamamos hiperalgesia o alodinia (cuando, incluso el roce o la ausencia de estímulos genera el dolor).

Los receptores mínimamente estimulados se abren, y también los no estimulados. Esto genera muchas corrientes de despolarización, entra mucho más sodio y mucho más tiempo. Paso de tener un potencial de acción por estímulo a tener una gran cantidad de potenciales de acción. Tocas una vez y te duele 100 veces (como si hubieras tocado 10). Analicemos ahora lo que sucede cuando el tejido ya no está sano y, como hemos visto antes, se empiezan a necrosar células de alrededor. Las células del tejido inmune secretan citocinas (TNF) y las otras secretan las DAMPS (PROSTAGLANDINAS, BRADICININAS).

En el interior de la neurona se activan proteínas quinasas, como la PKA (activada por la PGE₂) y el TNF que activa una MAPK. La función de las proteínas quinasas es fosforilar otras proteínas (las azules) o también fosforilar directamente las que activan los canales de sodio. Ahora el receptor ya no funciona como antes, sino que está sensibilizado y. Ante un estímulo leve, como el roce, va a generar una despolarización neural. A este proceso en que el receptor está sensibilizado lo llamamos hiperalgesia o alodinia (cuando, incluso el roce o la ausencia de estímulos genera el dolor). Los receptores mínimamente estimulados se abren, y también los no estimulados. Esto



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

genera muchas corrientes de despolarización, entra mucho más sodio y mucho más tiempo. Paso de tener un potencial de acción por estímulo a tener una gran cantidad de potenciales de acción. Tocas una vez y te duele 100 veces (como si hubieras tocado 100 veces).

Receptor	Modalidad Sensorial	Estímulo específico	Mediador	Principal Efecto
EP2	Quimionocicepción	Prostaglandina E2	Proteína Gs	Fosforilación de canales catiónicos
5HT-3	Quimionocicepción	Serotonina	Directo	Apertura de canales catiónicos
TNFR1	Quimionocicepción	TNF	P38/MAPK	Fosforilación de canales catiónicos
CXCR	Quimionocicepción	Quimiocinas	Proteína Gq	Desensibilización de receptores opioides

Los opioides y cannabinoides se acoplan a proteína Gi y eliminan el dolor al hiperpolarizar la célula activan los canales de potasio y desactivar las proteínas gq y gs. Los aines bloquean las prostaglandinas.



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2



- Finalmente entender que, así como el sistema inmune puede activar al nociceptor, el nociceptor también puede activar al sistema inmune.
- nociceptor puede mandar información via ortodrómica al cerebro, pero también antiodrómica a la periferia. Y estando acoplado a fibras C amielínicas, estas fibras liberan en la periferia del nociceptor moléculas proinflamatorias que activan al macrófago.
- Estas moléculas con el CGRP y las SUSTANCIA P, ESTAS MOLÉCULAS SE ACOPLAN A NUESTRO TEJIDO INMUNE Y NUESTRO ENDOTELIO.
- LA ACTIVACIÓN DEL NOCICEPTOR causa que de manera directa el macrófago secrete factor de necrosis tumoral e interleucinas, damp y se genera una respuesta idéntica a como si hubiera daño tisular.
- Cuando hay dolor neuropático el área se inflama (por la disfunción del nociceptor) dermalgia



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2



El nociceptor puede mandar información vía ortodrómica al cerebro, pero también antidrómica a la periferia LIBERANDO CITOQUINAS proinflamatorias que activan al macrófago (CGRP Y SUST P). DE ESTA MANERA EL TRABAJO FASCIAL, NEURODINÁMICA, EL TRATAMIENTO DEL SNV VA A DESACTIVAR AL MACRÓFAGO TISULAR POR DIFERENTES VÍAS (TGF B, CGRP, SustP, MODULACIÓN INMUNE Y APOPTOSIS, RESOLVINAS Y LIPOXINAS).

LA ACTIVACIÓN DEL NOCICEPTOR causa que de manera directa el macrófago secrete factor de necrosis tumoral e interleucinas, damp y se genera el respuesta idéntica a como si hubiera daño tisular.

Cuando hay dolor neuropático el área se inflama (por la disfunción del nociceptor) Y ENCONTRAMOS dermalgia, TESTS NEURALES POSITIVOS.



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

¿QUÉ MÁS SABEMOS?: ¿ QUÉ DICE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE LA MANIPULACIÓN OSTEOPÁTICA?

- WALKOWSKI ET AL 2014

- 1.-MEJOR RESPUESTA INMUNE DE LOS INDIVIDUOS
- 2.-INCREMENTO DE LOS ANTICUERPOS Y REGULACIÓN DE LEUCOCITOS CIRCULANTES.
- 3.-MEJORA PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS INDIVIDUOS.

Unraveling the Mechanisms of Manual Therapy: Modeling an Approach.

Bialosky JE, Beneciuk JM, Bishop MD, Coronado RA, Penza CW, Simon CB, George SZ.

Abstract

Synopsis Manual therapy interventions are popular among individual health care providers and their patients; however, systematic reviews do not strongly support their effectiveness. Small treatment effect sizes of manual therapy interventions may result from a "one-size-fits-all" approach to treatment. Mechanistic-based treatment approaches to manual therapy offer an intriguing alternative for identifying patients likely to respond to manual therapy. However, the current lack of knowledge of the mechanisms through which manual therapy interventions inhibit pain limits such an approach. The nature of manual therapy interventions further confounds such an approach, as the related mechanisms are likely a complex interaction of factors related to the patient, the provider, and the environment in which the intervention occurs. Therefore, a model to guide both study design and the interpretation of findings is necessary. We have previously proposed a model suggesting that the mechanical force from a manual therapy intervention results in systemic neurophysiological responses leading to pain inhibition. In this clinical commentary, we provide a narrative appraisal of the model and recommendations to advance the study of manual therapy mechanisms. *J Orthop Sports Phys Ther* 2018;48(1):8-18. doi:10.2519/jospt.2018.7476.

KEYWORDS: manipulation; mobilization; neurophysiology; pain; theory

Comment in

May 2018 *Letters to the Editor-in-Chief*. [*J Orthop Sports Phys Ther*. 2018]

Algunos autores como Bialosky et al han propuesto en 2018 nuevos modelos neuroendocrinos en la aproximación a los efectos de la osteopatía



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

- Mecanismos de la osteopatía:

Otros como Gyer et al se centran en los efectos corticales de la manipulación:

J Integr Med. 2019 May 9. pii: S2095-4964(19)30059-7. doi: 10.1016/j.joim.2019.05.004. [Epub ahead of print]

Spinal manipulation therapy: Is it all about the brain? A current review of the neurophysiological effects of manipulation.

Gyer G¹, Michael J², Inklebarger J², Tedla JS³.

Author information

- 1 The London College of Osteopathic Medicine, London NW1 6QH, United Kingdom. Electronic address: info@osteon.co.uk.
- 2 The London College of Osteopathic Medicine, London NW1 6QH, United Kingdom.
- 3 Department of Medical Rehabilitation Sciences, College of Applied Medical Sciences, King Khalid University, 3665 Guraiger, Abha, Saudi Arabia.

Abstract

Spinal manipulation has been an effective intervention for the management of various musculoskeletal disorders. However, the mechanisms underlying the pain modulatory effects of spinal manipulation remain elusive. Although both biomechanical and neurophysiological phenomena have been thought to play a role in the observed clinical effects of spinal manipulation, a growing number of recent studies have indicated peripheral, spinal and supraspinal mechanisms of manipulation and suggested that the improved clinical outcomes are largely of neurophysiological origin. In this article, we reviewed the relevance of various neurophysiological theories with respect to the findings of mechanistic studies that demonstrated neural responses following spinal manipulation. This article also discussed whether these neural responses are associated with the possible neurophysiological mechanisms of spinal manipulation. The body of literature reviewed herein suggested some clear neurophysiological changes following spinal manipulation, which include neural plastic changes, alteration in motor neuron excitability, increase in cortical drive and many more. However, the clinical relevance of these changes in relation to the mechanisms that underlie the effectiveness of spinal manipulation is still unclear. In addition, there were some major methodological flaws in many of the reviewed studies. Future mechanistic studies should have an appropriate study design and methodology and should plan for a long-term follow-up in order to determine the clinical significance of the neural responses evoked following spinal manipulation.

Copyright © 2019 Shanghai Changhai Hospital. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

KEYWORDS: Complementary therapies; Occupational injuries; Occupational therapists; Physical therapists; Public health

PMID: 31105036 DOI: [10.1016/j.joim.2019.05.004](https://doi.org/10.1016/j.joim.2019.05.004)

¿QUÉ RESEÑAN LAS INVESTIGACIONES RECIENTES? Andrea Combi y Marco Testa

- Papel central que el Sistema neuroendocrino disfuncional puede jugar en el dolor musculoesquelético.
- Se han encontrado niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, TNF ALFA, INTERLEUKINA -1 ,6,8 en pacientes con espondiloartrosis.
- De hecho , se postula que las modificaciones estructurales que acontecen en las placas cartilaginosas terminales pueden ser la consecuencia del aumento de la infiltración células inmunes y no solo resultado del envejecimiento



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

Review

The Effects Induced by Spinal Manipulative Therapy on the Immune and Endocrine Systems

Andrea Colombi¹ and Marco Testa^{1*}

Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genova, Campus of Savona, Via Magliotto, 2 17100 Savona, Italy

* Correspondence: marco.testa@unige.it

Received: 10 June 2019; Accepted: 2 August 2019; Published: 7 August 2019



Abstract: *Background and Objectives:* Spinal manipulations are interventions widely used by different healthcare professionals for the management of musculoskeletal (MSK) disorders. While previous theoretical principles focused predominantly on biomechanical accounts, recent models propose that the observed pain modulatory effects of this form of manual therapy may be the result of more complex mechanisms. It has been suggested that other phenomena like neurophysiological responses and the activation of the immune-endocrine system may explain variability in pain inhibition after the administration of spinal manipulative therapy (SMT). The aim of this paper is to provide an overview of the available evidence supporting the biological plausibility of high-velocity, low-amplitude thrust (HVLAT) on the immune-endocrine system. *Materials and Methods:* Narrative critical review. An electronic search on MEDLINE, ProQUEST, and Google Scholar followed by a hand and “snowballing” search were conducted to find relevant articles. Studies were included if they evaluated the effects of HVLAT on participants’ biomarkers. *Results:* The electronic search retrieved 13 relevant articles and two themes of discussion were developed. Nine studies investigated the effects of SMT on cortisol levels and five of them were conducted on symptomatic populations. Four studies examined the effects of SMT on the immune system and all of them were conducted on healthy individuals. *Conclusions:* Although spinal manipulations seem to trigger the activation of the neuroimmunoenocrine system, the evidence supporting a biological account for the application of HVLAT in clinical practice is mixed and conflicting. Further research on subjects with spinal MSK conditions with larger sample sizes are needed to obtain more insights about the biological effects of spinal manipulative therapy.

Keywords: spinal manipulative therapy; immune system; endocrine system; back pain; neck pain; physiotherapy

Pain. 2014 Aug;155(8):1605-12. doi: 10.1016/j.pain.2014.05.007. Epub 2014 May 9.

Basal inflammation and innate immune response in chronic multisite musculoskeletal pain.

Generaal E¹, Vogelzangs N², Macfarlane GJ³, Geenen R⁴, Smit JH², Dekker J⁵, Penninx BW².

Author information

- 1 Department of Psychiatry and EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. Electronic address: e.generaal@ggzingest.nl.
- 2 Department of Psychiatry and EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.
- 3 Musculoskeletal Research Collaboration (Epidemiology Group), University of Aberdeen, Aberdeen, UK.
- 4 Department of Clinical and Health Psychology, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.
- 5 Department of Psychiatry and EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; Department of Rehabilitation Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

Abstract

Dysregulation of the immune system may play a role in chronic pain, although study findings are inconsistent. This cross-sectional study examined whether basal inflammatory markers and the innate immune response are associated with the presence and severity of chronic multisite musculoskeletal pain. Data were used on 1632 subjects of the Netherlands Study of Depression and Anxiety. The Chronic Pain Grade questionnaire was used to determine the presence and severity of chronic multisite musculoskeletal pain. Subjects were categorized in a chronic multisite musculoskeletal pain group (n=754) and a control group (n=878). Blood levels of the basal inflammatory markers C-reactive protein, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α were determined. To obtain a measure of the innate immune response, 13 inflammatory markers were assessed after lipopolysaccharide (LPS) stimulation in a subsample (n=707). Subjects with chronic multisite musculoskeletal pain showed elevated levels of basal inflammatory markers compared with controls, but statistical significance was lost after adjustment for lifestyle and disease variables. For some LPS-stimulated inflammatory markers, we did find elevated levels in subjects with chronic multisite musculoskeletal pain both before and after adjustment for covariates. Pain severity was not associated with inflammation within chronic pain subjects. An enhanced innate immune response in chronic multisite musculoskeletal pain may be examined as a potential biomarker for the onset or perpetuation of chronic pain.

Copyright © 2014 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

KEYWORDS: C-reactive protein; Central sensitization; Chronic pain; Cytokines; Immune system; Innate immune response; Lipopolysaccharide



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

Clin Orthop Relat Res. 2015 Jun;473(5):1903-12. doi: 10.1007/s11999-014-3774-8.

Molecular basis of intervertebral disc degeneration and herniations: what are the important translational questions?

Kadow T¹, Sowa G, Vo N, Kang JD.

Author information

¹ Ferguson Laboratory for Orthopaedic and Spine Research, Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh Medical Center, University of Pittsburgh, E1641 Biomedical Science Tower, 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA, 15261, USA.

Abstract

BACKGROUND: Intervertebral disc degeneration is a common condition with few inexpensive and effective modes of treatment, but current investigations seek to clarify the underlying process and offer new treatment options. It will be important for physicians to understand the molecular basis for the pathology and how it translates to developing clinical treatments for disc degeneration. In this review, we sought to summarize for clinicians what is known about the molecular processes that causes disc degeneration.

RESULTS: A healthy disc requires maintenance of a homeostatic environment, and when disrupted, a catabolic cascade of events occurs on a molecular level resulting in upregulation of proinflammatory cytokines, increased degradative enzymes, and a loss of matrix proteins. This promotes degenerative changes and occasional neurovascular ingrowth potentially contributing to the development of pain. Research demonstrates the molecular changes underlying the harmful effects of aging, smoking, and obesity seen clinically while demonstrating the variable influence of exercise. Finally, oral medications, supplements, biologic treatments, gene therapy, and stem cells hold great promise but require cautious application until their safety profiles are better outlined.

CONCLUSIONS: Intervertebral disc degeneration occurs where there is a loss of homeostatic balance with a predominantly catabolic metabolic profile. A basic understanding of the molecular changes occurring in the degenerating disc is important for practicing clinicians because it may help them to inform patients to alter lifestyle choices, identify beneficial or harmful supplements, or offer new biologic, genetic, or stem cell therapies.

PMID: 25024024 PMCID: PMC4418989 DOI: 10.1007/s11999-014-3774-8

[Indexed for MEDLINE] [Free PMC Article](#)

Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2017 Jan;49(1):1-13. doi: 10.1093/abbs/gmw112. Epub 2016 Nov 17.

Tumor necrosis factor- α : a key contributor to intervertebral disc degeneration.

Wang C¹, Yu X², Yan Y¹, Yang W³, Zhang S¹, Xiang Y³, Zhang J³, Wang W⁴.

Author information

- 1 Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China.
- 2 Medical Research Center, University of South China, Hengyang 421001, China.
- 3 Department of Hand and Micro-surgery, The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China.
- 4 Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China www.wjj167@qq.com.

Abstract

Intervertebral disc (IVD) degeneration (IDD) is the most common cause leading to low back pain (LBP), which is a highly prevalent, costly, and crippling condition worldwide. Current treatments for IDD are limited to treat the symptoms and do not target the pathophysiology. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is one of the most potent pro-inflammatory cytokines and signals through its receptors TNFR1 and TNFR2. TNF- α is highly expressed in degenerative IVD tissues, and it is deeply involved in multiple pathological processes of disc degeneration, including matrix destruction, inflammatory responses, apoptosis, autophagy, and cell proliferation. Importantly, anti-TNF- α therapy has shown promise for mitigating disc degeneration and relieving LBP. In this review, following a brief description of TNF- α signal transduction, we mainly focus on the expression pattern and roles of TNF- α in IDD, and summarize the emerging progress regarding its inhibition as a promising biological therapeutic approach to disc degeneration and associated LBP. A better understanding will help to develop novel TNF- α -centered therapeutic interventions for degenerative disc disease.

© The Author 2016. Published by Oxford University Press on behalf of the Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

KEYWORDS: ECM; IDD; TNF- α ; TNFR1; TNFR2

PMID: 27864283 DOI: 10.1093/abbs/gmw112

¿ Qué OFRECE LA OSTEOPATÍA? Tomado de F. Ricard

- Que la manipulación vertebral genera hipoalgesia, actúa sobre el sistema nervioso actuando sobre los receptores propioceptivos paravertebrales, elimina aferencias aberrantes (George et al 2006, Pickar 2002), reduce la magnitud de los potenciales



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

cerebrales evocados (Zhu et al 2000) , estimula la circunvolución prerrolándica (Meier et al) modificando la plasticidad cortical.

- Trabajando sobre sensibilización central y periférica.



Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. Neurol Sci. 2006 May; 27 Suppl 2:S130-3. Review.

Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). Neurophysiol Clin. 2000 Oct; 30(5):263-88.

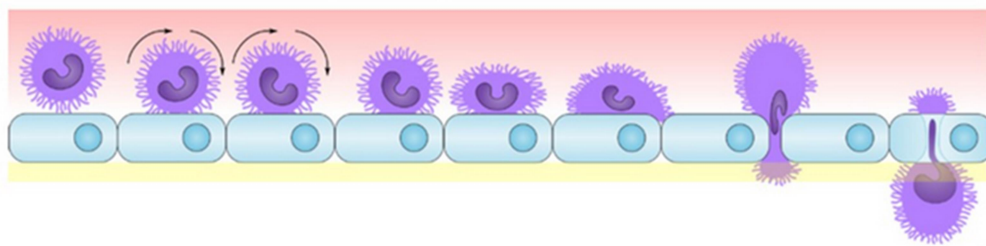
Tejidos dañados o infección

- La apoptosis puede ocurrir, por ejemplo, cuando una célula se halla dañada y no tiene posibilidades de ser reparada, o cuando ha sido infectada por un virus. La "decisión" de iniciar la apoptosis puede provenir de la célula misma, del tejido circundante o de una reacción proveniente del sistema inmunológico. Cuando la capacidad de una célula para realizar la apoptosis se encuentra dañada (por ejemplo, debido a una mutación), o si el inicio de la apoptosis ha sido bloqueado (por un virus), la célula dañada puede continuar dividiéndose sin mayor restricción, resultando en un tumor, que puede ser un tumor canceroso.
- Las células en proceso de apoptosis y sus núcleos se encogen, y con frecuencia se fragmentan. De esta manera, pueden ser eficientemente englobadas vía fagocitosis y, consecuentemente, sus componentes son reutilizados por macrófagos o por células del tejido adyacente.
- Existen dos razones diferentes para explicar por qué las células mueren por apoptosis: La eliminación de células en exceso y la eliminación de células que representan un peligro para la integridad del organismo.



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

Fases	Atracción al foco inflamatorio	Rodamiento	Adhesión firme	Extravasación leucocitaria o diapédesis	
				Paracelular	Transcelular
Moléculas	Quimiocinas	Selectinas	Integrinas	En migración paracelular: Integrinas de leucocitos y sus ligandos en células endoteliales. Moléculas que se expresan en linfocitos y endotelio (CD31). Complejo VE-cadherina.	



Cuando las citocinas llegan al endotelio causan activación endotelial.

- 1.- el endotelio contrae su citoplasma y aparecen las fenestras (gran cantidad de líquido sale al tejido y las proteínas del complemento, principalmente: tumor).
- 2.-se genera una vasodilatación (rubor, calor).
- 3.- el endotelio expresa proteínas que reclutan a las células del sistema inmune. Y las proteínas de la coagulación y las plaquetas que tapan las fenestras para evitar que diseminen infecciones bacterianas por otros tejidos. FALTA EL DOLOR QUE VEREMOS AL VER LA NOCICEPCIÓN.

- LAS CÉLULAS DEL ENDOTELIO PRODUCEN INTEGRINAS QUE ATRAPAN PRINCIPALMENTE NEUTRÓFILOS Y LOS INTRODUCEN EN EL TEJIDO DAÑADO. Y LAS QUIMIOCINAS (SECRETADAS POR EL MACRÓFAGO) LE DICEN AL NEUTRÓFILO DÓNDE IR.
- Pero el neutrófilo es superagresivo y ataca a todo. Y genera un ambiente muy ácido, radicales libres y proteasas.
- Se mata mucho pero las células no preparadas mueren y se genera un ambiente inflamatorio.
- El neutrófilo necesita las citocinas del macrófago para seguir vivo. Cuando destruimos, sólo quedan las supercélulas producidas por el TNF 1. MÁS RESISTENTES AL DAÑO, CONTROLAS LA INVASIÓN, ES LO QUE LLAMAMOS PUS (GENERADO POR LOS NEUTRÓFILOS). AL NO HABER NADA QUE ACTIVE AL MACRÓFAGO SE DEJA DE PRODUCIR TNF E IL, LAS CÉLULAS PASAN A SER NORMALES Y EL ENDOTELIO PASA DE ESTAR ACTIVADO Y NO SE RECLUTAN NEUTRÓFILOS NI PASA LÍQUIDO.

ADEMÁS LAS CÉLULAS DEL ENDOTELIO PRODUCEN INTEGRINAS QUE ATRAPAN PRINCIPALMENTE NEUTRÓFILOS Y LOS METEN EN EL TEJIDO DAÑADO. Y LAS QUIMIOCINAS (SECRETADAS POR EL MACRÓFAGO) LE DICEN AL NEUTRÓFILO DÓNDE IR. Pero el neutrófilo es superagresivo y atacan a todo. Y genera un ambiente muy ácido, radicales libres y proteasas.



EL PROCESO INFLAMATORIO DESDE LA PERSPECTIVA OSTEOPÁTICA PARTE 2

Se mata mucho pero las células no preparadas mueren y se genera un ambiente inflamatorio. El neutrófilo necesita las citocinas del macrófago para seguir vivo. Cuando destruimos, sólo quedan las supercélulas producidas por el TNF 1. MÁS RESISTENTES AL DAÑO. AL CONTROLAS LA INVASIÓN, ES LO QUE LLAMAMOS PUS (GENERADO POR LOS NEUTRÓFILOS). AL NO HABER NADA QUE ACTIVE AL MACRÓFAGO SE DEJA DE PRODUCIR TNF E IL, LAS CÉLULAS PASAN A SER NORMALES Y EL ENDOTELIO PASA DE ESTAR ACTIVADO Y NO SE RECLUTAN NEUTRÓFILOS NI PASA LÍQUIDO.

TGFB1

Es un péptido, una molécula compuesta de unos pocos aminoácidos, pertenece a la familia de las citoquinas

Desempeña un papel fundamental en la regulación del sistema inmune, en la regeneración del tejido, la diferenciación celular

La presencia de TGF-1 se deriva de la lesión tisular y la presencia de histamina (es producida por macrófagos /linfocitos y plaquetas + + +)

Estimula los fibroblastos y por lo tanto conduce a la fibrosis

Por lo tanto, un proceso inflamatorio se convierte en un círculo vicioso

Leask A, Abraham DJ. 2004. TGF-beta signaling and the fibrotic response

