

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Los resultados de Qin et al (2007) indican que la estimulación eléctrica gástrica tiene un efecto excitador en las neuronas espinales T9-T10 en relación con el estómago; Las respuestas neuronales gástricas se fortalecieron con la estimulación a un mayor ancho y número de pulsos. El efecto modulador involucró fibras aferentes de la columna torácica (simpática) que contienen el receptor vanilloide-1.

Esta convergencia víscero-somática es probablemente la base del dolor referido a partir del estómago.

Se buscaron segmentos espinales T9-T10 en busca de neuronas espinales que respondieron a la distensión gástrica porque estos segmentos reciben fibras aferentes simpáticas primarias en el nervio esplácnico que inerva el estómago en ratas.

1. EL SISTEMA EFERENTE: LA DICOTOMÍA VEGETATIVA-SOMÁTICA (D'Alessandro et al., 2016).

La vía eferente podría dividirse en un sistema "somático" y "vegetativo" en todo el sistema nervioso central y periférico. El sistema "somático" está compuesto por todos los tractos que controlan los movimientos motores, la vía "vegetativa" genera el control de todas las funciones fuera del control del ser consciente.

Goldstein propuso que el sistema neurovegetativo tiene al menos cinco componentes con funciones específicas: el sistema simpático noradrenérgico, el sistema colinérgico simpático, el sistema colinérgico parasimpático, el sistema adrenérgico simpático y el sistema nervioso entérico (ver Goldstein, 2001, 2006, 2013b; Goldstein y McEwen, 2002, para revisiones).

1.1. Integración entre los dos sistemas

La interconexión entre los dos sistemas es clara tanto desde una perspectiva neurológica como metabólica. Neurológicamente, el gasto

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

vegetativo y el gasto musculoesquelético se integran centralmente y se modulan recíprocamente en muchas áreas del eje neural. Además, ambos están integrados con el sistema neuroendocrino, lo que permite un alto nivel de integración complejo, crucial para alcanzar una respuesta coordinada para garantizar la homeostasis (Jänig, 2006).

Metabólicamente, los nervios, tanto somáticos como autónomos, están íntimamente asociados con las células inflamatorias; Esto es especialmente cierto para los mastocitos que se parecen a las células nerviosas en muchos aspectos (Purcell y Atterwill, 1995) y confirmados en el modelo de inflamación por extravasación de plasma inducida por bradiquinina (Janig y Green, 2014). Además, la evidencia reciente mostró una relación somato-vegetativa mutua a través de la activación de una vía inmunomediada (Sankowski et al., 2015).

El estrés puede interpretarse en términos de una señal de error, debido a diferentes fuentes o factores desencadenantes (lesión traumática, condición psicológica, enfermedades genéticas y/o adquiridas), que pueden reflejar la diferencia entre la información de entrada de influjos, elaboración neural central "multimodal" y una serie de efectos determinados por el sistema neurovegetativo (Goldstein, 2013).

1.2. Paradigma interoceptivo según D'Alessandro et al., 2016:

- 1) la información interoceptiva alterada (aguda y crónica) conduce a
- 2) "estados de sensibilización" neurológica que expresan su disfunción a través de
- 3) un disparo alterado del sistema nervioso autónomo, que a su vez
- 4) lleva el tejido periférico a un estado de hipersensibilidad y, por lo tanto, crea el terreno para un
- (5) círculo vicioso metabólico y neurológico (circuito de retroalimentación positiva) y falla rápida del sistema.

La falta de resolución de la inflamación periférica mantiene la aferencia nociceptiva con una amplificación consecutiva de los fenómenos centrífugos que pueden volverse inadaptados o neurotóxicos (Xanthos y Sandkühler, 2014).

El mantenimiento de este ciclo vicioso del tejido nervioso metabólico-neurológico del sistema nervioso central podría llevar a la sensibilización

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

periférica y a la sensibilización central, así como a un estado de inflamación de auto-mantenimiento sin fin.

SENSIBILIZACIÓN NERVIOSA ↔ SIMPATICOTONIA

2. SISTEMA SIMPÁTICO EN EL MÚSCULO

Para Rodríguez et al (2019) el sistema nervioso simpático regula la liberación de vesículas sinápticas del nervio motor del músculo esquelético, la fuerza muscular generada por la actividad del nervio motor, la fosforilación del neurofilamento axonal, el grosor de la mielina y la composición del subtipo de miofibra. El sistema nervioso simpático también modula los niveles del receptor de acetilcolina de la membrana postsináptica. El sistema nervioso simpático regula la transmisión de la unión neuromuscular. La ablación del sistema nervioso simpático conduce a la atrofia muscular y regulación negativa de la acetilcolina postsináptica.

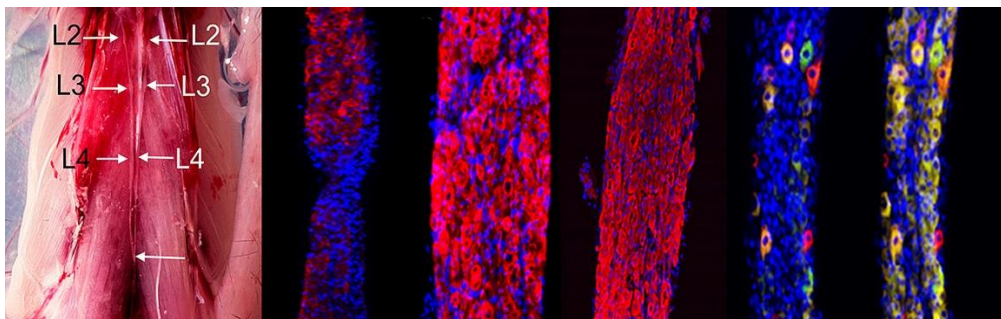
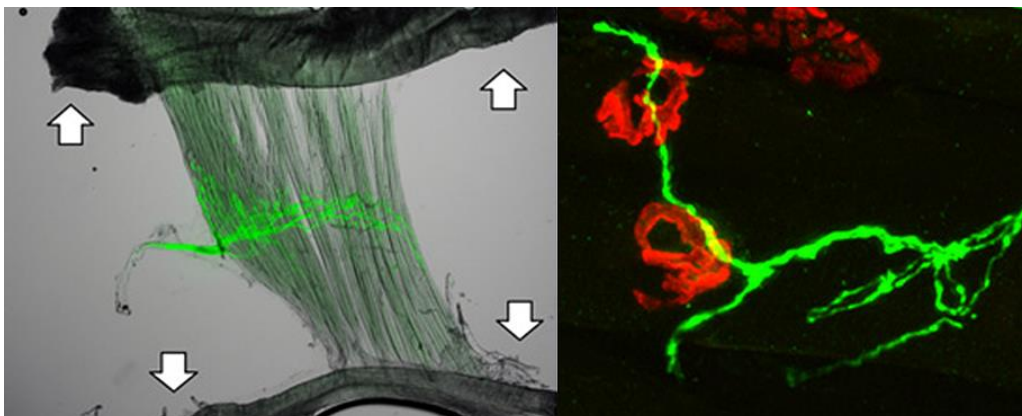


Figure 1. Los ganglios simpáticos lumbares establecen una conexión funcional con los músculos de las extremidades posteriores.



SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Figura 2. La inervación simpática regula la inervación del músculo lumbrical, la generación de fuerza muscular tetánica y la integridad funcional de la transmisión neuromuscular.

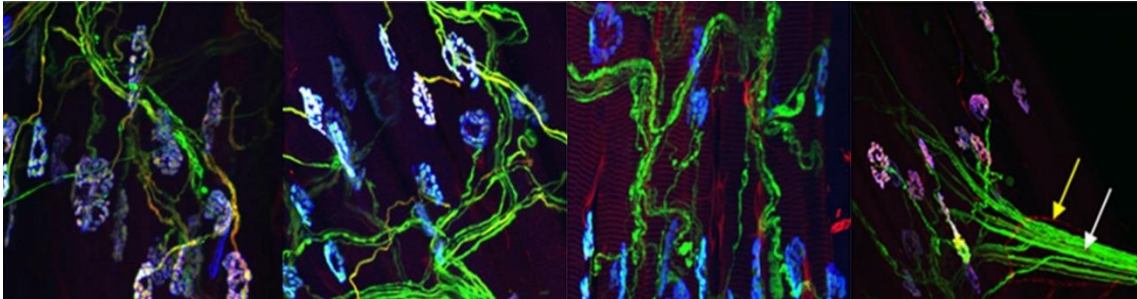


Figura 3. Inervación de la unión neuromuscular del músculo lumbricalis (unión neuromuscular)

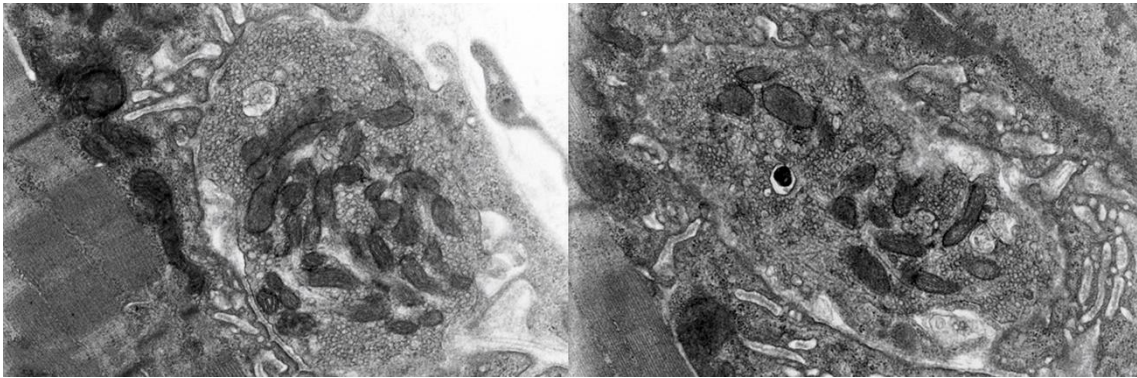


Figura 4. Mayor variabilidad en el grosor de la mielina y disminución del diámetro axonal con ablación del sistema nervioso simpático y mayor expresión de neurotrofina nerviosa y genes del factor trófico en el nervio ciático-tibioperoneo después de la simpatectomía.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

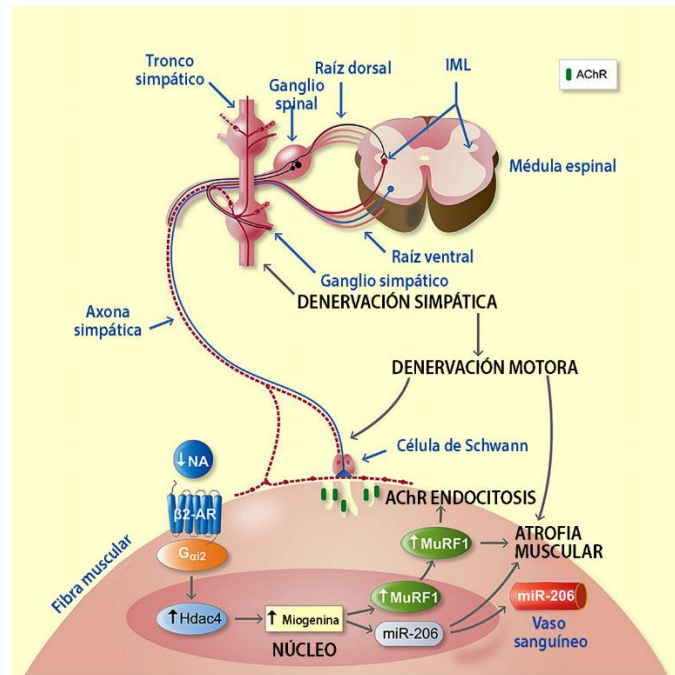


Figura 5. Modelo para la regulación del sistema nervioso simpático de la unión neuromuscular. El sistema nervioso simpático regula la unión neuromuscular, la liberación de vesículas del axón motor y la estabilidad postsináptica de AChR a través de la vía *Gαi2-Hdac4-myogenin-MuRF1-miR-206*.

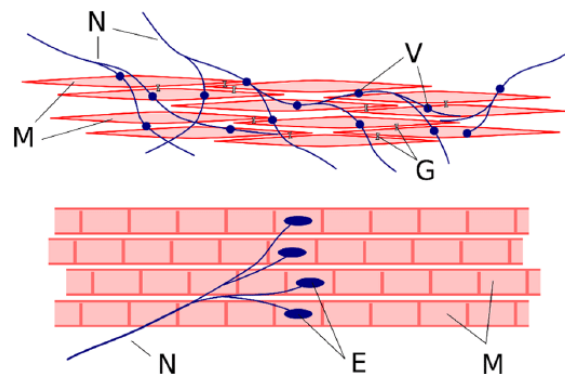


Figura 6. Comparación de patrones de inervación en las uniones neuromusculares autónomas (arriba) y esqueléticas (abajo). Las células del músculo liso se muestran relativamente acortadas en longitud (p. Ej., En relación con su propio diámetro y varicosidad) con fines ilustrativos. E indica placa final; G, acoplamiento de unión en hueco; M, célula muscular; N, fibra nerviosa; V, varicosidad.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

El sistema nervioso simpático modula varias funciones en las fibras del músculo esquelético, incluido el metabolismo, el transporte iónico a través de la membrana y la contractilidad. Estas acciones, junto con el control simpático de otros sistemas de órganos, apoyan una actividad motora intensa (Roatta y Farina, 2010).

Los resultados de Radovanovic et al (2015), proporcionan evidencia anatómica de la innervación simpática directa de las fibras neuromusculares intrafusales y muestran que la innervación simpática no está restringida a los vasos sanguíneos que vascularizan a los husos neuromusculares. El conocimiento de esta innervación simpática directa del huso neuromuscular mejora nuestra comprensión de la disfunción motora y propioceptiva en condiciones de estrés, por ejemplo, en los síndromes de dolor muscular crónico.

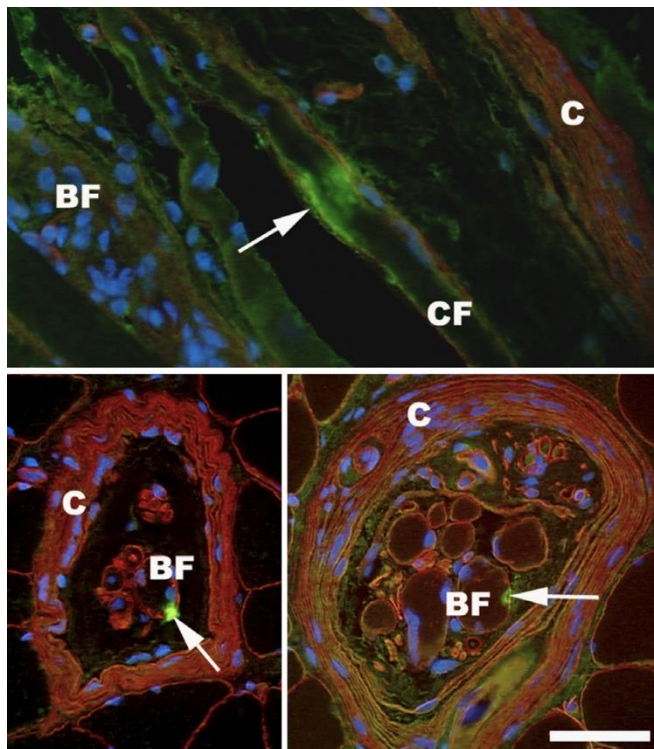


Figura 7. Micrografías de inmunofluorescencia con doble coloración de tres husos neuromusculares lumbares humanos en la región ecuatorial doblemente para la demostración de laminina (rojo) y anticuerpos contra el neuropéptido Y (NPY) en verde. (A) Sección longitudinal donde aparece un marcado específico para anticuerpos contra el neuropéptido Y (NPY) (flecha) en las superficies de una fibra de cadena nuclear (CF). La cápsula

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

(C) se tiñe con laminina (rojo) y la fibra de la bolsa nuclear (BF) se llena con núcleos marcados en azul con DAPI. (B y C) Secciones transversales que muestran tinción específica (flecha, verde) en la superficie de una fibra de bolsa. Barra de escala: 50 μ m.

Según Vissing (1997) la activación de influjos aferentes simpáticos durante el ejercicio se hace a través de una señal de "comando motor central" del cerebro rostral o bien inducido por contracción a través de un reflejo de aferencias musculares sensibles química y mecánicamente. Durante los niveles moderados de ejercicio estático, la activación simpática de la piel está predominantemente influenciada por el comando motor central. Por el contrario, la activación simpática del músculo está impulsada en gran medida por la retroalimentación de las aferencias de metaboreceptores en el músculo en funcionamiento.

Las conclusiones del estudio de Seals y Victor (1991) son las siguientes:

1. La dirección, el patrón y la magnitud de la respuesta de la actividad nerviosa simpática muscular al ejercicio dependen de la influencia de varios factores, contracción isométrica o rítmica, intensidad y duración del ejercicio, el tamaño de la contracción de la masa muscular y el nivel de entrenamiento físico de los músculos en ejercicio. La respuesta de la actividad nerviosa simpática muscular también parece estar estrechamente unida a la fatiga muscular durante contracciones isométricas sostenidas.
2. Los aumentos en la actividad del simpático muscular provocado durante el ejercicio con los brazos son uniformes entre los diferentes nervios del músculo esquelético. Las respuestas dependen de los cambios de concentraciones de noradrenalina en el plasma venoso, la resistencia vascular y la presión arterial.
3. La respuesta de la actividad nerviosa simpática muscular para un ejercicio varía entre sujetos sanos, pero es constante en un mismo sujeto.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

4. El metaborreflejo muscular (quimiorreflejo muscular) es el mecanismo principal de estimulación de la actividad nerviosa simpática muscular durante el ejercicio isométrico de músculos en humanos.

5. La estimulación metaborrefleja muscular de la actividad nerviosa simpática muscular también ocurre durante el ejercicio dinámico, pero solo a intensidades submáximas moderadas o superiores (no durante el ejercicio leve).

6. Los aumentos en la actividad nerviosa simpática muscular durante el ejercicio están fuertemente asociados con la glucogenólisis y la acumulación celular de iones de hidrógeno en los músculos contraídos.

7. Los reflejos cardiopulmonares inhibidores simpáticos no parecen modular las respuestas de la actividad nerviosa simpática muscular al ejercicio isométrico en el ser humano sano. Sin embargo, los barorreflejos arteriales ejercen un potente efecto inhibitorio sobre la actividad del nervio simpático muscular durante esta forma de ejercicio.

La infusión intramuscular de solución salina hipertónica, que causa dolor que dura ~ 60 min, aumenta la actividad del nervio simpático muscular en un grupo de sujetos, pero la disminuye en otro. (Kobuch et al., 2016; Burton et al., 2009). Las actitudes de ansiedad o dolor interindividuales no determinan si la actividad nerviosa simpática muscular aumenta o disminuye durante el dolor muscular experimental de larga duración (Burton et al., 2008, 2009a, 2009b; Fazalbhoy et al., 2012, 2014; Hall et al., 2012; Kobuch et al., 2015).

En una actividad simpática alterada, ya sea a través de la función barorrefleja distorsionada (Lambert et al., 2002), actividad nerviosa simpática muscular en reposo elevada (Toschi-Dias et al., 2013), patrones de disparo alterados de neuronas simpáticas individuales (Lambert et al., 2006, 2010), o se han reportado niveles elevados de catecolaminas (Villacres et al., 1987).

Scott y Bahr (2009) han puesto de relieve el papel de los nervios sensoriales y autónomos en la generación o perpetuación de los síntomas y las anomalías tisulares asociadas con la tendinopatía. Puede haber una fuente intrínseca sustancial de neuropéptidos dentro de los tendones, a

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

saber, los propios tenocitos. Los roles potenciales de la sustancia P y los mastocitos se destacan en particular.

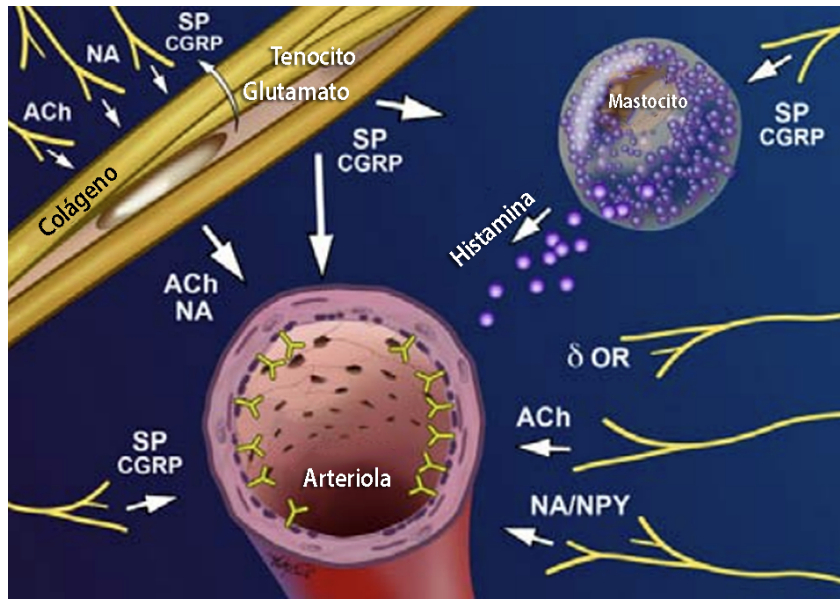


Figura 8. Neuropéptidos como mediadores de la función vascular y dolor en el tendón (Scott y Bahr, 2009).

Las fibras nerviosas en los tendones normales y patológicos incluyen fibras nerviosas simpáticas (NA; noradrenalina/adrenalina, NPY; neuropéptido Y), parasimpáticas (acetilcolina; ACh y sustancia P; SP, CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina), así como fibras nerviosas libres terminaciones nerviosas que expresan receptores opioides delta (OR). Los tenocitos se han identificado como fuente y objetivo de las señales de neuropéptidos. La regulación vascular puede ocurrir a través de mecanismos directos y mediados por mastocitos.

Según Chu et al. (2017) la medición de la presión arterial, pulso/frecuencia cardíaca es clínicamente útil para alertar sobre la disfunción del sistema nervioso autónomo mantenida por el síndrome de dolor regional complejo. Antes de la estimulación muscular e inmediatamente después, se redujeron el índice de diferencias (≥ 26) y las reducciones de pulso/frecuencia cardíaca (≥ 8) en casi todos los tratamientos de estimulación intramuscular por contracción eléctrica.

La compresión de los puntos gatillo miofasciales conocidos como "compresión isquémica", proporciona un alivio inmediato del dolor musculoesquelético y reduce la actividad simpática que exacerba el dolor crónico. Los cambios en la actividad autónoma se correlacionaron

significativamente con los cambios en el dolor subjetivo y la actividad hemodinámica prefrontal (Morikawa et al., 2017).

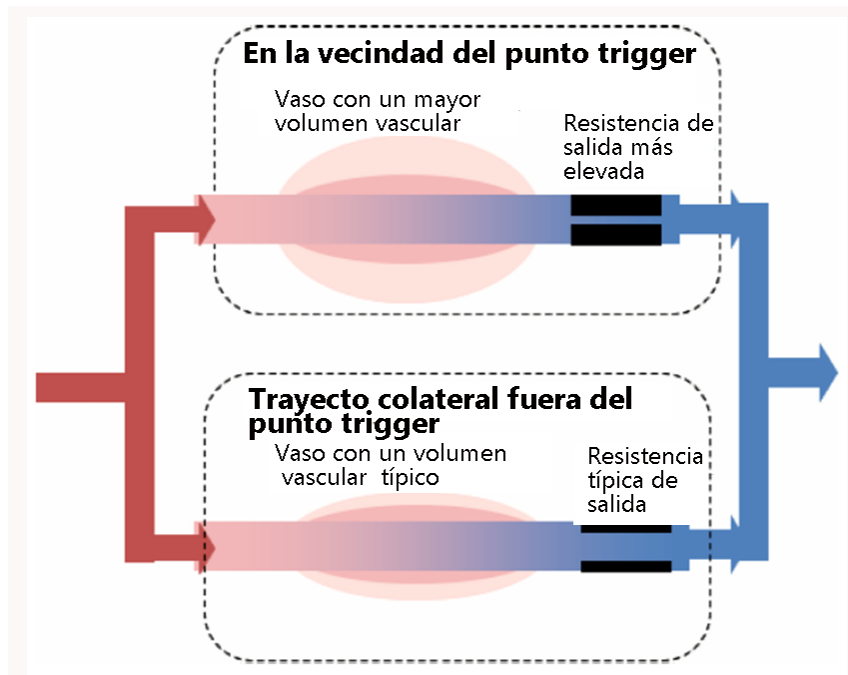


Figura 9. Alteración vascular en el dolor miofascial

Se evidencio una hiperinervación simpática en los puntos gatillo miofasciales, lo que podría explicar parcialmente sus síntomas. Los nervios simpáticos en los puntos gatillo miofasciales están remodelados, lo que lleva a una hiperinervación simpática. La hiperinervación simpática puede explicar parcialmente los síntomas del síndrome de dolor miofascial. El mecanismo patológico de la hiperinervación simpática puede ser una nueva perspectiva para el diagnóstico y el tratamiento del síndrome de dolor miofascial (Cao et al, 2020).

3. SISTEMA SIMPATICO EN EL DOLOR ARTICULAR

Según Ribeiro-da-Silva et al (2018), la inflamación es un síntoma común en los trastornos articulares, como la artritis reumatoide y la osteoartritis. El sistema nervioso simpático desempeña un papel crítico en la regulación de afecciones inflamatorias, y se ha observado una actividad simpática desequilibrada en la artritis reumatoide. La inflamación no desencadena

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

una respuesta sistémica del sistema nervioso simpático, sino que se refleja en el deterioro de la actividad simpática localmente en la articulación de la cadera. Además, los macrófagos se identificaron como actores clave en la regulación local de la inflamación por el sistema nervioso simpático en un proceso que conlleva la reducción de la actividad adrenérgica y neuropéptida Y. Se produce una baja regulación de la semaforina 3A que puede ser parte del mecanismo que sostiene la inflamación.

La lesión de los tejidos somáticos conduce a cambios en la actividad excitadora y neuronal en los centros supraespinal y espinal y en el sistema nervioso autónomo, lo que se refleja en la respuesta simpática de la piel (Grimm et al., 2005).

La lesión musculoesquelética puede afectar los tejidos somáticos y el sistema nervioso autónomo (Sahin et al., 2009).

El acoplamiento entre aferencias nociceptivos y eferencias simpáticas puede ser otro factor para la participación autónoma en casos de dolor lumbar crónicos (Nilsen et al., 2007).

El estudio de Janssens et al (2016) sugiere que los niveles de estrés percibidos durante el estrés social están relacionados con síntomas somáticos funcionales, mientras que la actividad y la reactividad del sistema nervioso autónomo cardíaco no están relacionadas con síntomas somáticos funcionales.

En el estudio de El-Badawy y El Mikkawy (2016) se concluyó que el sistema nervioso simpático se ve afectado en pacientes con síndrome de cirugía lumbar crónica y cirugía de espalda fallida con anomalías en la respuesta simpática de la piel y que la disfunción del sistema nervioso simpático puede contribuir a la intensidad y cronicidad del dolor en estos grupos de pacientes. Además, se encontró una fuerte asociación entre la respuesta simpática de la piel y las discapacidades funcionales en estos pacientes. La compresión y deformación de la raíz dorsal durante la cirugía puede desencadenar la sensibilización central y la inhibición de las vías inhibitorias (Rooney et al., 2006).

Un factor importante para la generación y mantenimiento del dolor crónico es la disfunción del sistema nervioso autónomo (Berker y Dincer, 2005).

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Para Jänig y Green (2014) la inflamación de los tejidos está bajo un control neural que involucra los sistemas neuroendocrino, simpático y nervioso central.

1. La extravasación plasmática inducida por bradiquinina depende en gran medida de la innervación simpática de la membrana sinovial, pero no de la actividad en estas neuronas y no de la liberación de noradrenalina.

2. La extravasación plasmática inducida por bradiquinina está bajo el control del sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal y del sistema simpático-suprarrenal, la activación de ambos conduce a la depresión de la extravasación plasmática inducida por bradiquinina. El efecto inhibitorio del sistema hipotálamo-pituitario-adrenal está mediado por la corticosterona y depende de la innervación simpática de la membrana sinovial. El efecto inhibitor del sistema simpaticoadrenal está mediado por la adrenalina y los adrenoreceptores β_2 .

3. La extravasación plasmática inducida por bradiquinina se inhibe durante la estimulación nociva de los tejidos somáticos o viscerales, y está mediada por los sistemas neuroendocrinos. Los circuitos reflejos nociceptivos-neuroendocrinos son espinal y espino-bulbo-espinal.

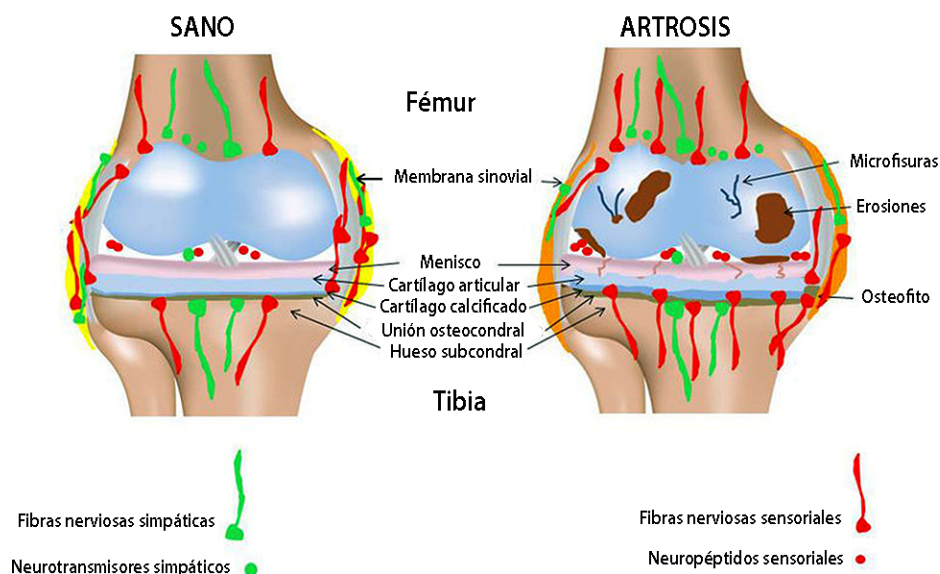


Figura 10. Innervación simpática en articulación normal y artrósica.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

4. Los circuitos reflejos neuroendocrinos nociceptivos están bajo control inhibitorio de las neuronas aferentes vagales que inervan el tracto gastrointestinal. Este vínculo inhibitorio entre la línea de defensa visceral y los mecanismos centrales que controlan los mecanismos inflamatorios en los tejidos corporales sirve para coordinar los mecanismos defensivos de protección del cuerpo.

5. Los circuitos de los reflejos neuroendocrinos nociceptivos están bajo control del cerebro anterior. De esta manera, los mecanismos defensivos de inflamación en el cuerpo se coordinan, optimizan, terminan según sea apropiado y se adaptan al comportamiento del organismo.

El dolor articular temporomandibular se caracteriza por un proceso inflamatorio mediado por el factor de necrosis tumoral (TNF α) e interleucina, el dolor muscular crónico de mecanismos fisiopatológicos enigmáticos, es un síndrome de dolor funcional similar a la fibromialgia, síndrome del colon irritable, cistitis intersticial y síndrome de fatiga crónica. La sensibilización central es el factor común que unifica estas condiciones, y puede estar influenciada por el sistema nervioso autónomo y los polimorfismos genéticos (Furquim et al., 2015).

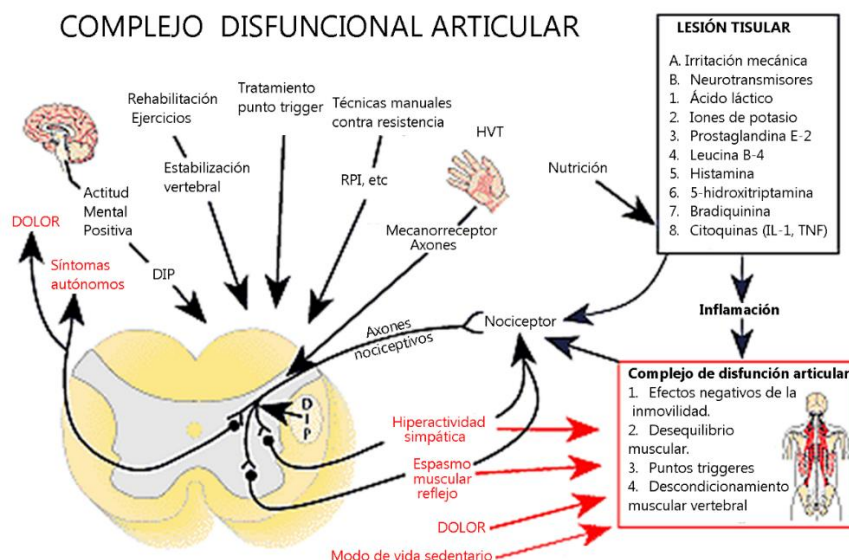


Figura 11. Complejo disfuncional articular.

Los pacientes con fibromialgia muestran más aberraciones de variabilidad de la frecuencia cardíaca e índices de mayor actividad simpática (Meeus et al., 2013). Debido a la hiperactivación simpática y o disfunción

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

parasimpática, el cuerpo ya no puede responder a diferentes factores estresantes, lo que puede explicar la fatiga, la rigidez, los puntos sensibles sensibles (Martinez Lavin et al., 1997; Furlan et al., 2005), la intolerancia al ejercicio (Sisto et al, 1995), los problemas para dormir, etc.

El estrés crónico provoca una actividad parasimpática reducida (Eriksen y Ursin, 2004) y explica por qué muchas enfermedades crónicas se caracterizan por una variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca, por ejemplo, en pacientes con dolor lumbar crónico (Gockel et al, 2008).

Las primeras etapas de la capsulitis adhesiva podrían conducir a una sensibilización central periférica y posteriormente duradera, así como a una mayor actividad del sistema nervioso simpático (Struyf y Meeus, 2014). El aumento continuo de la actividad del influjo nociceptivo, como en las primeras etapas de la capsulitis adhesiva, podría conducir a una sensibilización central periférica y posteriormente duradera, así como a una mayor actividad del sistema nervioso simpático (Schaible y Grubb, 1993; Konttinen y Santavirta, 1994).

El aumento de la activación vagal puede representar un marcador del aumento del reflejo trigémino-cardíaco sensibilizado en las migrañas (Zaproudina et al., 2108). Los resultados respaldan la participación de mecanismos autónomos en la fisiopatología de la migraña y son interesantes en términos de interacciones entre la migraña y los trastornos masticatorios (ATM), aclarando una forma potencial de cómo los trastornos masticatorios pueden agravar la migraña.

El disco intervertebral normal está innervado solo por fibras nerviosas sensoriales (principalmente nociceptivas) y simpáticas posganglionares (eferentes vasomotores). Tras la degeneración, el disco intervertebral se innerva densamente y este aumento de la innervación se ha asociado con dolor de origen del disco intervertebral. Existe una correlación entre los niveles de neurotrofinas y la densidad de innervación en los discos intervertebrales (García-Cosamalón et al., 2010).

En el disco intervertebral Waber-Wenger et al (2014) pusieron en evidencia fibras sensoriales y simpáticas. La densidad de innervación era la más alta en las áreas laterales, la intermedia en las áreas dorsales y la más baja en las áreas ventrales. En el ligamento longitudinal posterior, la

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

mayor densidad de inervación se observó en las regiones laterales. La presencia de fibras sensoriales y simpáticas en la duramadre canina y el ligamento longitudinal dorsal sugiere que el dolor puede originarse en ambas estructuras.

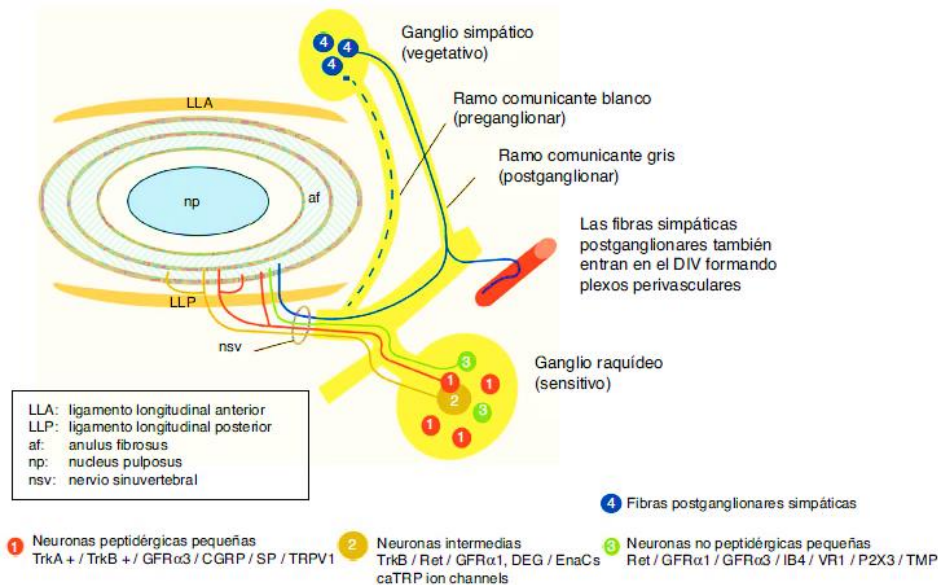


Figura 12. Representación esquemática de la inervación del disco intervertebral según García-Cosamalón et al.

Las fibras sensoriales nociceptivas proceden de los ganglios de las raíces dorsales (DRGs) (rojos) y de las fibras nerviosas de los nervios sensoriales postganglionares (azules) en la parte externa del anillo fibroso periférico del disco intervertebral. Los nervios en el disco nacen del nervio sinuvertebral, de los nervios raquídeos o de los ramos comunicantes grises. Las fibras nerviosas mecánicas proceden del ganglio espinal de la raíz dorsal y del ligamento longitudinal anterior y posterior, e inervan las capas externas del anillo fibroso periférico del disco intervertebral.

Las fibras nerviosas nociceptivas (1) y las fibras posganglionares simpáticas (4) entran en la parte más externa del anillo fibroso. Los nervios del DIV proceden del nervio sinuvertebral, de los nervios espinales y de los ramos comunicantes grises. Además, fibras nerviosas mecanorreceptoras (2) llegan al ligamento longitudinal posterior e inervan las capas más externas del anillo fibroso, además de terminar formando diferentes morfotipos de receptores sensitivos. El DIV contiene fibras mielínicas A y fibras amielínicas C que se originan en las neuronas pequeñas de los

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

ganglios raquídeos (1 y 3), mientras que las fibras mielínicas A γ nacen de las neuronas intermedias (2).

Las neuronas pequeñas peptidérgicas expresan TrkA/TrkB (los receptores para NGF/BDNF) y las no-peptidérgicas (3) expresan RET; cada una de ellas expresa además diferentes canales iónicos.

CGRP: péptido relacionado genéticamente con la calcitonina;

DEG/ENaC: degenerinas/canales de sodio epiteliales; GFR1: subtipo 1 de receptores para el factor de crecimiento derivado de la glía; GFR α 3: subtipo α 3 de receptores para el factor de crecimiento derivado de la glía; P2O3: canal del subtipo P2O₃ abierto por ATP; RET: receptor común para los factores neurotróficos de la familia del factor de crecimiento derivado de la glía; SP: sustancia P; TMP: tiamina monofosfatasa; VR1: receptor vaniloide subtipo 1.

En el disco intervertebral cervical, el 79,6% de las fibras nerviosas que inervan el disco son nervios sensoriales y el 20,4% nervios autónomos. El 23,9% de las fibras nerviosas que inervan el disco eran nervios sensoriales aferentes relacionados con el dolor, el 8,9% eran nervios simpáticos eferentes y el 11,5% eran nervios parasimpáticos eferentes. Estos hallazgos pueden explicar el dolor discogénico amplio y crónico que ocurre a través del sistema nervioso somatosensorial y autónomo (Fujimoto et al., 2012).

Hay fibras posganglionares del nervio simpático distribuidas en los discos y ligamentos longitudinales posteriores. Los cambios patológicos secundarios a la degeneración del disco intervertebral pueden causar irritación de las fibras nerviosas simpáticas en los ligamentos longitudinales posteriores o discos, dando lugar a síntomas simpáticos. La eliminación del ligamento longitudinal posterior o la estabilización del segmento que disminuye la irritación del ligamento longitudinal posterior ayudará a eliminar los síntomas simpáticos (Wang et al., 2011).

El disco intervertebral lumbar de rata está innervado de forma no segmentaria por nervios simpáticos paravertebrales y a través de los nervios sinuvertebrales, así como por fibras sensoriales (Takahashi et al., 2006).

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

El estudio de Takebayashi et al (2006) sugiere que la estimulación mecánica de los discos lumbares no siempre produce dolor, mientras que los cambios inflamatorios pueden hacer que el disco se vuelva sensible a los estímulos mecánicos, lo que da como resultado que la información nociceptiva se transmita como dolor lumbar discogénico a la médula espinal a través del tronco simpático lumbar. Esto puede explicar en parte la variación en los síntomas humanos de los discos degenerados.

En la innervación del disco intervertebral existen conexiones nerviosas entre los sistemas nerviosos somato-sensibles y autónomos en la región paravertebral.

La innervación principal del disco intervertebral está formada por los nervios sinuvertebrales.

La base neuroanatómica del dolor discogénico se puede resumir de la siguiente manera:

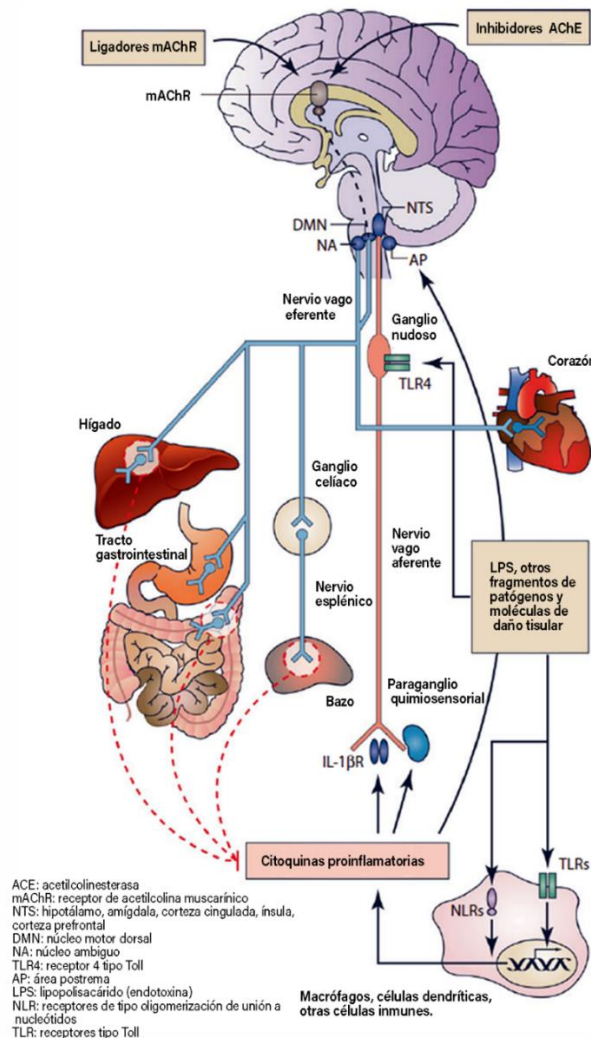
1. El disco intervertebral recibe una innervación extensa, especialmente el anillo fibroso.
2. Se encontró extensión nerviosa en el núcleo pulposo del disco degenerado.

4. PAPEL DEL NERVIOS VAGO CONTRA LA INFLAMACIÓN

La estimulación del nervio vago induce una anti-nocicepción al modular múltiples estructuras asociadas con el dolor en el cerebro y la médula espinal que afectan la nocicepción periférica y central, la respuesta a los opioides, el proceso de inflamación, la actividad autónoma y el comportamiento relacionado con el dolor. La progresión en la eficacia clínica de la estimulación del nervio vago a lo largo del tiempo sugiere una neuromodulación subyacente modificadora de la enfermedad, que es un campo emergente en neurología (Yuan y Silberstein, 2016).

Según los trabajos de Bonaz et al. (2016), el cerebro y las vísceras interactúan dentro del sistema nervioso autónomo, donde el nervio vago,

Datos recientes han sugerido el papel antiinflamatorio del nervio vago. Esta función vagal está mediada por varias vías, algunas de ellas aún debatidas.



AChE, acetilcolinesterasa; *AP*, área postrema; *DMN*, motor dorsal núcleo del nervio vago; *LPS*, lipopolisacárido (endotoxina); *mAChR*, receptor de acetilcolina muscarínico; *NA*, núcleo ambiguo; *NLR*, receptores de tipo oligomerización de unión a nucleótidos; *NTS*, núcleo tracto solitario; *TLR4*, receptor tipo Toll 4.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

El primero es el eje antiinflamatorio hipotalámico-hipofisario-suprarrenal que es estimulado por las fibras aferentes vagales y conduce a la liberación de cortisol por las glándulas suprarrenales.

La segunda, llamada vía antiinflamatoria colinérgica, está mediada a través de fibras eferentes vagales que hacen sinapsis en neuronas entéricas que liberan acetilcolina en la unión sináptica con los macrófagos. La acetilcolina se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina α -7- de esos macrófagos para inhibir la liberación de la necrosis tumoral α (TN α), una citocina proinflamatoria.

La última vía es la vía antiinflamatoria simpática esplénica, donde el nervio vago estimula el nervio simpático esplénico. La noradrenalina liberada en el extremo distal del nervio esplénico se une al receptor adrenérgico β 2 de los linfocitos esplénicos que liberan acetilcolina.

Finalmente, la acetilcolina inhibe la liberación de TNF α por los macrófagos del bazo a través de los receptores de acetilcolina nicotínicos α -7.

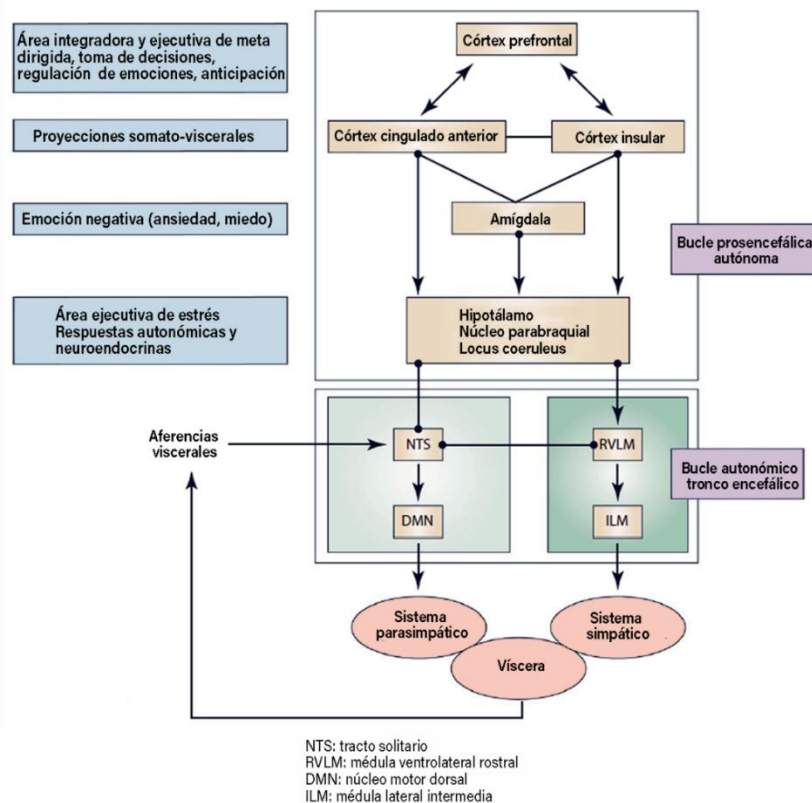


Figura 14. Diagrama esquemático que muestra la modulación de la red autónoma central de la actividad visceral.

Un asa vagovagal autónoma incluye entradas viscerales al núcleo del tracto solitario (NTS) que envía salidas al núcleo motor dorsal (DMN), a la médula ventrolateral rostral (RVLM) y a la médula lateral intermedia (ILM)

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

para adaptar el equilibrio. entre las actividades simpáticas y parasimpáticas a las limitaciones corporales.

Este bucle autónomo del prosencéfalo está modulado por un bucle autonómico del prosencéfalo, a través del diálogo cruzado entre el tracto solitario NTS y las áreas del cerebro (hipotálamo, amígdala, corteza cingulada, ínsula, corteza prefrontal) que también están involucradas en los controles neuroendocrinos de conductas emocionales y cognitivos.

La comprensión de estas vías es interesante desde un punto de vista terapéutico, ya que podrían dirigirse de varias maneras para estimular la regulación antiinflamatoria en enfermedades relacionadas con el $TNF\alpha$, como la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide. Entre otros, la estimulación del nervio vago ya sea como un procedimiento invasivo o no invasivo, se está volviendo cada vez más frecuente y se están realizando varios ensayos clínicos para evaluar la efectividad potencial de esta terapia para aliviar la inflamación crónica.

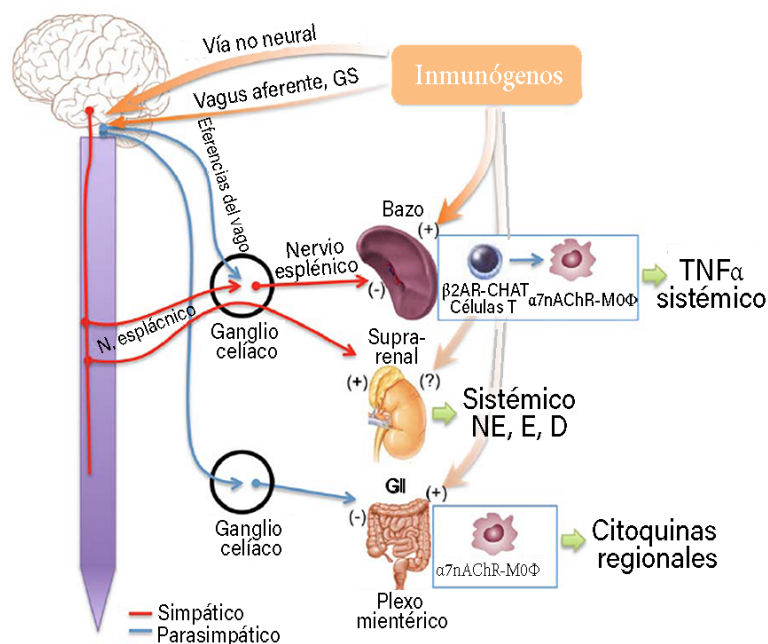


Figura 15. Esquemas de la respuesta antiinflamatoria mediada por la estimulación del nervio vago (Yuan y Silberstein, 2016).

El bazo responde a los inmunógenos mediante una liberación sistémica de $TNF\alpha$ y otras citocinas, lo que conduce a la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA).

Las señales inflamatorias transmitidas a través del ganglio de la raíz dorsal y aferencias vagales (DRG) activan un circuito de retroalimentación para amortiguar la respuesta inflamatoria.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

La estimulación del nervio vago modula el reflejo inflamatorio a través de vías simpáticas y parasimpáticas. La estimulación del nervio vago atenúa la respuesta inflamatoria en el bazo a través de células T especializadas y macrófagos (M /).

La estimulación del nervio vago induce la liberación sistémica de noradrenalina (NE), epinefrina (E) y dopamina (D) desde las glándulas suprarrenales. La estimulación del nervio vago suprime la respuesta inflamatoria local a través de macrófagos especializados.

Según Yuan y Silberstein (2016) con conexiones neuronales recíprocas a múltiples regiones cerebrales, el nervio vago sirve como un centro de control que integra información interoceptiva y responde con retroalimentaciones moduladoras adaptativas apropiadas.

Mientras que la mayoría de las fibras nerviosas vagas son fibras C no mielinizadas de los órganos viscerales, las fibras mielinizadas A y B juegan un papel importante en la inervación somática sensorial, motora y parasimpática.

Las fibras del nervio vago son principalmente colinérgicas, pero también están implicados otros neurotransmisores no colinérgicos no adrenérgicos. El nervio vago tiene cuatro núcleos vagales que proporcionan controles críticos para los sistemas cardiovascular, respiratorio y alimentario.

Los últimos estudios revelaron que el nervio vago también está involucrado en la inflamación, el estado de ánimo y la regulación del dolor, todo lo cual puede ser potencialmente modulado por la estimulación del nervio vago.

Con una amplia red neuronal vagal, la estimulación del nervio vago puede ejercer un efecto neuromodulador para activar ciertas vías "protectoras" innatas para restaurar la salud.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

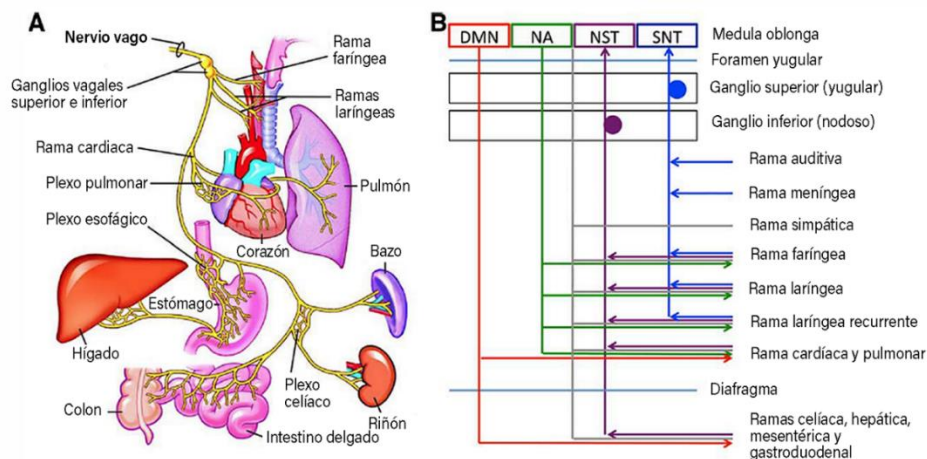


Figura 16. (A) Ilustración de la anatomía del nervio vago. (B) Esquema de las conexiones del núcleo vagal (Yuan y Silberstein, 2016).

Ubicado en la médula, el nervio vago comprende cuatro núcleos: núcleo motor dorsal del nervio vago (DMN), Núcleo ambiguo (NA), tracto solitario (NST), núcleo del nervio trigémino (SNT). Las aferencias vagales terminan en el núcleo del nervio trigémino (línea azul) y el núcleo del tracto solitario (línea púrpura) con sus cuerpos neuronales dentro de los ganglios superior e inferior, respectivamente. El núcleo motor dorsal del nervio vago (línea naranja) y núcleo ambiguo (línea verde) envían eferentes vagales a los ganglios terminales. Las fibras simpáticas (línea gris) se pueden encontrar en el nervio vago, pero su función y dirección de transmisión no están claras.

La actividad del nervio vagal inhibe la inflamación, el estrés oxidativo y la actividad simpática; activa las regiones del cerebro que pueden oponerse a la "matriz del dolor" del cerebro y, finalmente, puede influir en los efectos analgésicos de los opioides. Juntos, pueden explicar los efectos antinociceptivos de la activación del nervio vago o de la acetilcolina, el principal neurotransmisor del nervio vago (De Couck et al, 2014). Estos hallazgos forman una justificación neurobiológica basada en la evidencia para probar y posiblemente implementar diferentes tratamientos de activación del nervio vago en condiciones de dolor. Los terminales centrales de los aferentes vagales se encuentran en el núcleo del tracto solitario en el tronco encefálico, proyectándose hacia el núcleo parabraquial y posteriormente hacia la amígdala, el hipotálamo y el sistema límbico, e influyendo en las reacciones autónomas y emocionales a los estímulos viscerales nocivos.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Además, se encontró un aumento en los umbrales de dolor mecánico y de presión y una reducción en la sensibilidad al dolor mecánico como resultado de la estimulación transcutánea del nervio vago en 48 voluntarios sin dolor (Busch et al., 2013).

Es importante destacar que el nervio vago informa al cerebro sobre la inflamación periférica mediante la expresión de receptores de interleucina-1 β en sus paraganglios (Ek et al., 1998).

En respuesta, el nervio vago descendente señala a las células T esplénicas para que producen acetilcolina, que tiene efectos antiinflamatorios sobre los monocitos (Rosas-Ballina et al., 2011).

El nervio vago activa una vía sistémica, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, a través del cual el cortisol inhibe la proliferación de células proinflamatorias (Tracey, 2009).

El nervio vago puede inhibir la inflamación en general y específicamente el dolor, que podría servir como una importante vía antinociceptiva para este nervio. Un aumento de la actividad simpática y reducción de la actividad parasimpática se producen en el dolor. La elevación de la actividad simpática aumenta la tensión muscular y altera la microcirculación local, posiblemente causando una isquemia dolorosa. La vasoconstricción inducida por la nocicepción y mantenida por la actividad simpática conduce a un flujo sanguíneo insuficiente para los músculos que trabajan, produciendo una hipoxia muscular y aumento del estrés oxidativo, que a su vez puede desencadenar la nocicepción muscular (Sjøggaard y Søggaard, 1998).

Un factor relevante para el dominio simpático en el sistema nervioso autónomo es el estrés psicológico (Young Casey et al., 2008).

El estrés agudo incontrolable reduce la actividad del nervio vago (Schwarz et al, 2003).

Por lo tanto, mientras que la actividad nerviosa simpática y el estrés pueden contribuir al dolor, la actividad del nervio vago puede modular las respuestas simpáticas y de estrés hacia una respuesta al estrés más equilibrada y adaptativa (Randich y Gebhart, 1992).

Otro mecanismo por el cual el nervio vago puede influir en la experiencia del dolor es a través de la presencia de receptores opioides y cannabinoides en los nervios sensoriales vagales (Granier, 2012).

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

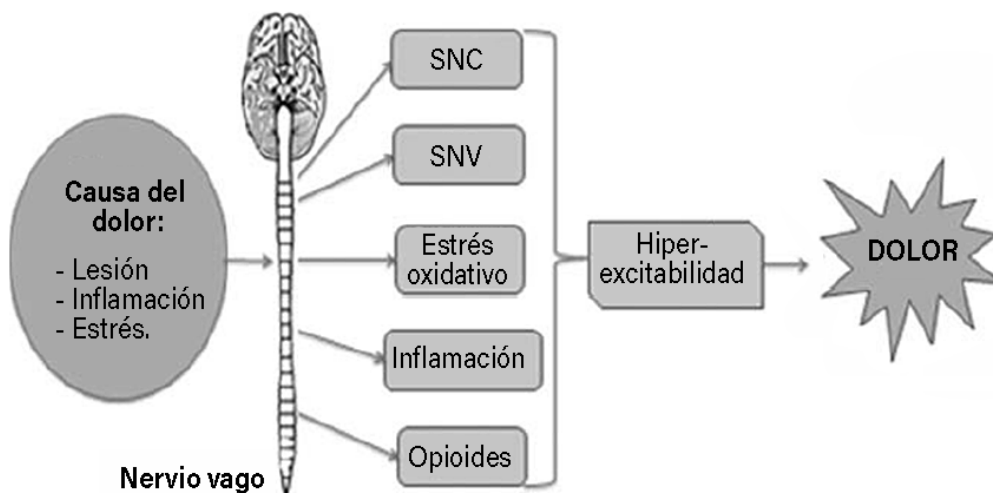


Figura 17. Modelo explicativo de la modulación del dolor en el nervio vago.
SNC = sistema nervioso central; SNS – Sistema nervioso simpático

Es posible que se necesite un nervio vago intacto para los efectos antinociceptivos de los opioides y sus derivados.

Para la sensibilización central, el aumento de la actividad en la matriz del dolor cerebral está relacionado con una baja actividad del nervio vago a favor de un aumento de la actividad simpática, lo que sugiere que el nervio vago explica en parte los mecanismos subyacentes de la sensibilización central. La baja actividad del nervio vago implica menos acción antiinflamatoria.



Figura 18. La anti-nocicepción inducida por el nervio vago involucra múltiples mecanismos periféricos y centrales (Yuan y Silberstein, 2016).

5. IMPLICACIONES EN LA TERAPIA MANUAL OSTEOPÁTICA

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Las manipulaciones osteopáticas, por lo tanto, podrían reducir la liberación de citocinas y la actividad simpática creando una cascada de eventos biológicos y neurológicos que modulan los mecanismos inflamatorios y el sistema neurovegetativo.

La manipulación torácica en tres segmentos T2 / T5 / T11 parece afectar la actividad autónoma a corto plazo después de la manipulación (Minarini et al., 2018).

El estudio osteopático de Giles (2013) investigó el efecto de la descompresión suboccipital (técnica cráneo-sacra) en los índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca en sujetos sanos a través del sistema nervioso autónomo, mostrando un aumento de la alta frecuencia y una disminución de la relación de frecuencia baja/alta.

La modulación fisiológica del tono vagal aumenta la motilidad gastroduodenal y reduce la sensibilidad al dolor somático (Frøkjær et al., 2016).

El OMT engendró aumento de la actividad parasimpática y una disminución de la actividad simpática. Los resultados sugirieron que el OMT puede influir en la actividad del sistema nervioso autónomo aumentando la función parasimpática y disminuyendo la actividad simpática (Ruffini et al., 2015).

Se supone que el tacto osteopático produce un efecto antiinflamatorio e hiperparasimpático, se puede argumentar que, potencialmente, modulando el disparo vegetativo, puede producir efectos de retroalimentación positiva sobre el estado de sensibilización.

Se demostró que la aplicación de OMT influye en el sistema neurovegetativo, produciendo un efecto parasimpático (Henley et al., 2008; Giles et al., 2013; Ruffini et al., 2015) y conduciendo, por lo tanto, hacia un estado de sintonización trofotrópica (Ruffini et al., 2015).

Varias terapias, incluida la OMT, podrían administrarse teóricamente para resolver la sensibilización neurológica en diferentes condiciones clínicas donde están presentes la sensibilización periférica y o la sensibilización central.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Además, es importante tener en cuenta que también el tacto exteroceptivo mediado por mecanorreceptores de umbral bajo podría modular la actividad eferente del sistema nervioso autónomo, especialmente a nivel local (Jänig, 2006; Craig, 2014). El aumento de la actividad en la salida de influjos simpáticos interferiría con la vasorregulación e induciría una mayor hipersensibilidad del tejido periférico, lo que aumentaría la entrada de influjos aferentes y un círculo vicioso de actividad periférica-central, luego se produce un estado de sensibilización.

6. REFERENCIAS

Qin C, Chen JD, Zhang J, Foreman RD. Modulatory effects and afferent pathways of gastric electrical stimulation on rat thoracic spinal neurons receiving input from the stomach. *Neurosci Res.* 2007 January; 57(1): 29–39.

Meeus M, Goubert D, De Backer F, Struyf F, Hermans L, Coppieters I, De Wandele I, Da Silva H, Calders P. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Oct;43(2):279-87.

Martinez Lavin M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, et al. Orthostatic sympathetic derangement in subject with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24(4):714–8.

Furlan R, Colombo S, Perego F, Atzeni F, Diana A, Barbic F, et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005;32(9):1787–93.

Sisto SA, Tapp W, Drastal S, Bergen M, DeMasi I, Cordero D, et al. Vagal tone is reduced during paced breathing in patients with the chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res.* 1995;5(3):139–43.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Eriksen HR, Ursin H. Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). *J Psychosom Res.* 2004; 56(4):445–8.

Gockel M, Lindholm H, Niemisto L, Hurri H. Perceived disability but not pain is connected with autonomic nervous function among patients with chronic low back pain. *J Rehabil Med.* 2008;40(5):355–8.

Struyf F, Meeus M. Current evidence on physical therapy in patients with adhesive capsulitis: what are we missing? *Clin Rheumatol.* 2014 May;33(5):593-600.

Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain.* 1993; 55(1):5–54

Konttinen YT, Santavirta S. The nervous system in rheumatic diseases. *Nord Med.*1994; 109(8-9):225–227

De Couck M, Nijs J, Gidron Y. You may need a nerve to treat pain: the neurobiological rationale for vagal nerve activation in pain management. *Clin J Pain.* 2014 Dec;30(12):1099-105.

Busch V, Zeman F, Heckel A, Menne F, Ellrich J, Eichhammer P. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception — an experimental study. *Brain Stimul.* 2013 Mar;6(2):202-9.

Ek M, Kurosawa M, Lundeborg T, Ericsson A. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1 β : role of endogenous prostaglandins. *J Neurosci.* 1998 Nov 15 ;18(22) :9471-9.

Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdés-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, Tusche MW, Pavlov VA, Andersson U, Chavan S, Mak TW, Tracey KJ. Acetylcholine synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science.* 2011 Oct 7;334(6052):98-101.

Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2009 Jun;9(6):418-28

Sjøgaard G, Sjøgaard K. Muscle injury in repetitive motion disorders. *Clin Orthop Relat Res.* 1998 Jun;(351):21-31.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Young Casey C, Greenberg MA, Nicassio PM, Harpin RE, Hubbard D. Transition from acute to chronic pain and disability: a model including cognitive, affective, and trauma factors. *Pain*. 2008 Jan;134(1-2):69-79.

Schwarz AM, Schächinger H, Adler RH, Goetz SM. Hopelessness is associated with decreased heart rate variability during championship chess games. *Psychosom Med*. 2003 Jul-Aug;65(4):658-61.

Randich A, Gebhart GF. Vagal afferent modulation of nociception. *Brain Res Brain Res Rev*. 1992 May-Aug;17(2):77-99.

Granier S. Structure of mu and delta opioid receptors. *Med Sci (Paris)*. 2012; 28:870–875.

Ruffini N, D'Alessandro G, Mariani N, Pollastrelli A, Cardinali L, Cerritelli F. Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: randomized controlled trial. *Front Neurosci*. 2015 Aug 4; 9:272.

Giles PD, Hensel KL, Pacchia CF, Smith ML. Suboccipital decompression enhances heart rate variability indices of cardiac control in healthy subjects. *J Altern Complement Med*. 2013 Feb;19(2):92-6.

Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol*. 2016 Oct 15;594(20):5781-5790.

El-Badawy MA, El Mikkawy DM. Sympathetic Dysfunction in Patients with Chronic Low Back Pain and Failed Back Surgery Syndrome. *Clin J Pain*. 2016 Mar;32(3):226-31.

Rooney BA, Crown ED, Hulsebosch CE, McAdoo DJ. Preemptive analgesia with lidocaine prevents Failed Back Surgery Syndrome. *Exp Neurol*. 20 Dec 2006, 204(2):589-596

Berker E, Dincer N. Chronic pain and rehabilitation *Agri*. 2005 Apr;17(2):10-6.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Grimm DR, Cunningham BM, Burke JR. Autonomic nervous system function among individuals with acute musculoskeletal injury. J Manipulative Physiol Ther. 2005 Jan;28(1):44-51.

Sahin N, Müslümanoğlu L, Karataş O, Cakmak A, Ozcan E, Berker E. Evaluation of sympathetic response in cases with failed back surgery syndrome. Agri. 2009 Jan;21(1):10-5.

Nilsen KB, Sand T, Westgaard RH, Stovner LJ, White LR, Bang Leistad R, Helde G, Rø M. Autonomic activation and pain in response to low-grade mental stress in fibromyalgia and shoulder/neck pain patients Eur J Pain. 2007 Oct;11(7):743-55.

Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I. Headache. 2016 Jan;56(1):71-8.

Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. Headache. 2016 Feb;56(2):259-66.

Janssens KA, Riese H, Van Roon AM, Hunfeld JA, Groot PF, Oldehinkel AJ, Rosmalen JG. Are Cardiac Autonomic Nervous System Activity and Perceived Stress Related to Functional Somatic Symptoms in Adolescents? The TRAILS Study. PLoS One. 2016 Apr 18;11(4): e0153318.

Kobuch S, Fazalbhoy A, Brown R, Macefield VG. Inter-individual responses to experimental muscle pain: Baseline anxiety ratings and attitudes to pain do not determine the direction of the sympathetic response to tonic muscle pain in humans. Int J Psychophysiol. 2016 Jun; 104:17-23.

Burton, A.R., Birzniece, I., Bolton, P.S., Henderson, L.A., Macefield, V.G., 2009a. The effects of deep and superficial experimentally induced acute pain on muscle sympathetic nerve activity in human subjects. J. Physiol. 587, 183–193

Burton AR, Brown R, Macefield VG. Selective activation of muscle and skin nociceptors does not trigger exaggerated sympathetic responses in spinal injured subjects. Spinal Cord. 2008 Oct;46(10):660-5.

Burton AR, Birzniece I, Spaak J, Henderson LA, Macefield VG. The effects of deep and superficial experimentally induced acute pain on muscle

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

sympathetic nerve activity in human subjects. J Physiol. 2009 Jan 15;587(1):183-93.

Burton AR, Birznieks I, Spaak J, Henderson LA, Macefield VG. The effects of deep and superficial experimentally induced acute pain on skin sympathetic nerve activity in human subjects. Exp Brain Res. 2009 May;195(2):317-24.

Fazalbhoy A, Birznieks I, Macefield VG. Individual differences in the cardiovascular responses to tonic muscle pain: parallel increases or decreases in muscle sympathetic nerve activity, blood pressure and heart rate. Exp Physiol. 2012 Oct;97(10):1084-92.

Fazalbhoy A, Birznieks I, Macefield VG. Consistent interindividual increases or decreases in muscle sympathetic nerve activity during experimental muscle pain. Exp Brain Res. 2014 Apr;232(4):1309-15.

Kobuch S, Fazalbhoy A, Brown R, Macefield VG. Inter-individual responses to experimental muscle pain: baseline physiological parameters do not determine whether muscle sympathetic nerve activity increases or decreases during pain. Front Neurosci. 2015 Dec 17; 9:471.

Hall SC, Fazalbhoy A, Birznieks I, Macefield VG. Biphasic effects of tonic stimulation of muscle nociceptors on skin sympathetic nerve activity in human subjects. Exp Brain Res. 2012 Aug;221(1):107-14.

Lambert E, Dawood T, Schlaich M, Straznicky N, Esler M, Lambert G. Single unit sympathetic discharge pattern in pathological conditions associated with elevated cardiovascular risk. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008 Apr;35(4):503-7.

Lambert E, Dawood T, Straznicky N, Sari C, Schlaich M, Esler M, Lambert G. Association between the sympathetic firing pattern and anxiety level in patients with the metabolic syndrome and elevated blood pressure. J Hypertens. 2010 Mar;28(3):543-50.

Lambert E, Hotchkin E, Alvarenga M, Pier C, Richards J, Barton D, Dawood T, Esler M, Lambert G. Single-unit analysis of sympathetic nervous discharges in patients with panic disorder. J Physiol. 2006 Feb 1;570(Pt 3):637-43

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Lambert EA, Thompson J, Schlaich M, Laude D, Elghozi JL, Esler MD, Lambert GW. Sympathetic and cardiac baroreflex function in panic disorder. *J Hypertens*. 2002 Dec;20(12):2445-51.

Toschi-Dias E, Trombetta IC, da Silva VJ, Maki-Nunes C, Alves MJ, Angelo LF, Cepeda FX, Martinez DG, Negrão CE, Rondon MU. Symptoms of anxiety and mood disturbance alter cardiac and peripheral autonomic control in patients with metabolic syndrome *Eur J Appl Physiol*. 2013 Mar;113(3):671-9.

Villacres EC, Hollifield M, Katon WJ, Wilkinson CW, Veith RC. Sympathetic nervous system activity in panic disorder. *Psychiatry Res*. 1987 Aug;21(4):313-21.

D'Alessandro G, Cerritelli F, Cortelli P. Sensitization and Interoception as Key Neurological Concepts in Osteopathy and Other Manual Medicines. *Front Neurosci*. 2016; 10:100.

Goldstein DS. *The Autonomic Nervous System in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker. 2001.

Goldstein DS. *Adrenaline and the Inner World: An Introduction to Scientific Integrative Medicine*. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 2006.

Goldstein DS. Concepts of scientific integrative medicine applied to the physiology and pathophysiology of catecholamine systems. *Compr. Physiol*. 2013; 3, 1569–1610.

Goldstein DS. Differential responses of components of the autonomic nervous system. *Handb. Clin. Neurol*. 2013; 117, 13–22.

Goldstein DS, Kopin IJ. Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocr. Regul*. 2008; 42, 111–119.

Goldstein DS, McEwen B. Allostasis, homeostats, and the nature of stress. *Stress*. 2002; 5, 55–58.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Jänig W. The Integrative Action of the Autonomic Nervous System. Neurobiology of Homeostasis. Cambridge: Cambridge University Press. 2006.

Purcell WM, Atterwill CK. Mast cells in neuroimmune function: neurotoxicological and neuropharmacological perspectives. Neurochem. Res. 1995; 20, 521–532.

Janig W, Green PG. Acute inflammation in the joint: its control by the sympathetic nervous system and by neuroendocrine systems. Auton. Neurosci. 2014; 182, 42–54.

Sankowski R, Made S, Valdes-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. Front. Cell. Neurosci. 2015; 9:28.

Henley CE, Ivins D, Mills M, Wen FK, Benjamin BA. Osteopathic manipulative treatment and its relationship to autonomic nervous system activity as demonstrated by heart rate variability: a repeated measures study. Osteopath. Med. Prim. Care. 2008; 2:7.

Giles PD, Hensel KL, Pacchia CF, Smith ML. Suboccipital decompression enhances heart rate variability indices of cardiac control in healthy subjects. J. Altern. Complement. Med. 2013; 19, 92–96.

Ruffini N, D'alessandro G, Mariani N, Pollastrelli A, Cardinali L, Cerritelli F. Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: randomized controlled trial. Front. Neurosci. 2015; 9:272.

Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. Nat. Rev. Neurosci. 2014; 15, 43–53.

Chu J, Bruyninckx F, Neuhauser DV. Autonomic components of Complex regional Pain Syndrome (CrPS) are favourably affected by electrical twitch-Obtaining intramuscular Stimulation (etOIMS): effects on blood pressure and heart rate. BMJ Innov. 2017;3(3):176–187.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Morikawa Y, Takamoto K, Nishimaru H, Taguchi T, Urakawa S, Sakai S, Ono T, Nishijo H. Compression at Myofascial Trigger Point on Chronic Neck Pain Provides Pain Relief through the Prefrontal Cortex and Autonomic Nervous System: A Pilot Study. *Front Neurosci.* 2017 Apr 11; 11:186.

Minarini G, Forda M, Jorge Estevesc J. Immediate effect of T2, T5, T11 thoracic spine manipulation of asymptomatic patient on autonomic nervous system response: Single-blind, parallel-arm controlled-group experiment *International Journal of Osteopathic Medicine.* 2018; 30, 12 – 17.

Zaproudina N, Lipponen JA, Tarvainen MP, Vierola A, Rissanen SM, Karjalainen PA, Närhi M. Autonomic responses to tooth clenching in migraineurs-augmented trigeminocardiac reflex? *J Oral Rehabil.* 2018 oct;45(10):764-769.

Frøkjær JB, Bergmann S, Brock C, Madzak A, Farmer AD, Ellrich J, Drewes AM. Modulation of vagal tone enhances gastroduodenal motility and reduces somatic pain sensitivity. *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Apr;28(4):592-8

Furquim BD, Flamengui LM, Conti PC. TMD and chronic pain: a current view. *Dental Press J Orthod.* 2015 Jan-Feb;20(1):127-33.
Scott A, Bahr R. Neuropeptides in tendinopathy. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009 Jan 1; 14:2203-11.

Rodrigues ACZ, Messi ML, Wang ZM, Abba MC, Pereyra A, Birbrair A, Zhang T, O'Meara M, Kwan P, Lopez EIS, Willis MS, Mintz A, Files DC, Furdui C, Oppenheim RW, Delbono O. The sympathetic nervous system regulates skeletal muscle motor innervation and acetylcholine receptor stability. *Acta Physiol (Oxf).* 2019 Mar;225(3): e13195.

Roatta S, Farina D. Sympathetic actions on the skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev.* 2010 Jan;38(1):31-5

Vissing SF. Differential activation of sympathetic discharge to skin and skeletal muscle in humans. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1997; 639:1-32.

Seals DR, Victor RG. Regulation of muscle sympathetic nerve activity during exercise in humans. *Exerc Sport Sci Rev.* 1991; 19:313-49.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Ribeiro-da-Silva M, Vasconcelos DM, Alencastre IS, Oliveira MJ, Linhares D, Neves N, Costa G, Henrique R, Lamghari M, Alves CJ. Interplay between sympathetic nervous system and inflammation in aseptic loosening of hip joint replacement. *Sci Rep*. 2018 Oct 30;8(1):16044.

Jänig W, Green PG. Acute inflammation in the joint: its control by the sympathetic nervous system and by neuroendocrine systems. *Auton Neurosci*. 2014 May; 182:42-54.

García-Cosamalón J, del Valle ME, Calavia MG, García-Suárez O, López-Muñiz A, Otero J, Vega JA. Intervertebral disc, sensory nerves and neurotrophins: who is who in discogenic pain? *J Anat*. 2010 Jul;217(1):1-15.

Waber-Wenger B, Forterre F, Kuehni-Boghenbor K, Danuser R, Stein JV, Stoffel MH. Sensory innervation of the dorsal longitudinal ligament and the meninges in the lumbar spine of the dog. *Histochem Cell Biol*. 2014 Oct;142(4):433-47.

Fujimoto K, Miyagi M, Ishikawa T, Inoue G, Eguchi Y, Kamoda H, Arai G, Suzuki M, Orita S, Kubota G, Sakuma Y, Oikawa Y, Kuniyoshi K, Ochiai N, Kishida S, Nakamura J, Aoki Y, Toyone T, Takahashi K, Ohtori S. Sensory and autonomic innervation of the cervical intervertebral disc in rats: the pathomechanics of chronic discogenic neck pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Jul 15;37(16):1357-62.

Wang Z, Wang X, Yuan W, Jiang D. Degenerative pathological irritations to cervical posterior longitudinal ligament may play a role in presenting sympathetic symptoms. *Med Hypotheses*. 2011 Nov;77(5):921-3.

Takahashi K, Aoki Y, Ohtori S. Resolving discogenic pain. *Eur Spine J*. 2008 Dec;17 Suppl 4:428-31.

Takebayashi T, Cavanaugh JM, Kallakuri S, Chen C, Yamashita T. Sympathetic afferent units from lumbar intervertebral discs. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Apr;88(4):554-7.

Faustmann PM. Neuroanatomic basis for discogenic pain. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 2004 Nov-Dec;142(6):706-8.

SISTEMA NEUROVEGETATIVO Y SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO

Cao L, Gao Y, Wu K, Li Y, Chen C, Yuan S. Sympathetic hyperinnervation in myofascial trigger points. Medical Hypotheses. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109633>

Radovanovic D, Peikert K, Lindström M, Domellöf FP. Sympathetic innervation of human muscle spindles. J Anat. 2015 Jun;226(6):542-8. doi: 10.1111/joa.12309.