



Universidad de Oviedo

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO CIENCIAS DE LA SALUD
Línea de investigación:
Órganos de los sentidos y sistema nervioso periférico

Tesis Doctoral

Inervación sensitiva de las articulaciones del hombro humano

Abel Martínez Gago

Oviedo 2022

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO CIENCIAS DE LA SALUD
Línea de investigación:
Órganos de los sentidos y sistema nervioso periférico

Tesis Doctoral

Inervación sensitiva de las articulaciones del hombro humano

Abel Martínez Gago

Directores

José A. Vega Álvarez
Olivia García Suárez

Oviedo 2022

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: INERVACIÓN SENSITIVA DE LAS ARTICULACIONES DEL HOMBRO	Inglés: SENSORY INNERVATION OF THE HUMAN SHOULDER JOINTS
2.- Autor	
Nombre: ABEL MARTÍNEZ GAGO	
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: CENTRO INTERNACIONAL DE POSTGRADO	

RESUMEN (en español)

Antecedentes: Las patologías de las articulaciones del hombro (sobre todo síndrome subacromial y omartrosis) cursan con gran dolor e incapacidad. Muchos de los tratamientos actuales se centran en mitigar el dolor mediante costosos procesos. En el inicio de estos cuadros dolorosos y de alteraciones funcionales se encuentra forzosamente implicado el sistema nervioso periférico. Pero es a nivel de las articulaciones del hombro, origen del dolor, donde aún a pesar de su importancia no se ha descrito en la actualidad de forma exhaustiva su anatomía nerviosa. El objetivo del presente estudio es describir el patrón de inervación microscópico completo en condiciones de normalidad a nivel de las articulaciones del hombro. Adicionalmente se tratará de inferir cambios en dicho patrón de inervación con la edad y algunas de las patologías de hombro más prevalentes en la práctica clínica (síndrome subacromial y omartrosis)

Métodos: Se estudiaron muestras de 20 sujetos control que incluían cápsulas glenohumerales y acromioclaviculares completas y sus tejidos periarticulares (incluyendo bursas). Así como muestras de 15 pacientes afectados de síndrome subacromial y 2 de omartrosis. Los criterios de inclusión de la muestra en este estudio fueron la ausencia de enfermedad neurológica conocida y en el caso de los sujetos control también la ausencia de enfermedad osteomuscular. Dichas muestras se dividieron en 13 regiones a estudio y se analizaron tras tinción con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica simple directa con S100. Finalmente se realizó un análisis cuantitativo.

Resultados: En el total de las 13 regiones a estudio descritas se confirmó la presencia de formaciones nerviosas sensitivas especializadas a excepción del ligamento coracoacromial con el predominio de fibras nerviosas, además de corpúsculos por el siguiente orden: Ruffini-like, Golgi-Mazzoni, Pacini-like y Krausse. Todas localizadas las formaciones nerviosas sensitivas se detectaron entre las 50 y 400 micras de profundidad, pero con una mayor densidad en la región superior. Respecto a las muestras patológicas la distribución y formaciones encontradas fueron las descritas en condiciones de normalidad, aunque en menor densidad que en los tejidos normales.

Conclusiones: Las cápsulas articulares glenohumeral y acromioclavicular así como sus tejidos periarticulares (incluyendo las bursas), están densamente inervados por terminaciones libres y

corpúsculos sensitivos. Su distribución es diferencial en cuanto a localización y morfotipo. En los tejidos procedentes de pacientes con historia clínica de dolor crónico hay un descenso en el número de formaciones nerviosas sensitivas prevaleciendo la presencia de terminaciones nerviosas libres.

RESUMEN (en Inglés)

Background: Pathologies of the shoulder joints (especially subacromial syndrome and omarthrosis) are a source of great pain and disability. Many of today's treatments focus on reducing pain through expensive procedures. At the beginning of these painful conditions and functional alterations, the peripheral nervous system is necessarily involved. But it is at the level of the shoulder joints, the origin of the pain, where, despite its importance, its nervous anatomy has not been described exhaustively today. The objective of the present study is to describe the complete microscopic innervative pattern in normal conditions at the level of the shoulder joints. Additionally, we will try to infer changes in said pattern of innervation with age and some of the most prevalent shoulder pathologies in clinical practice (subacromial syndrome and omarthrosis).

Methods: Samples from 20 control subjects who had their entire glenohumeral and acromioclavicular capsules reduced and their periarticular tissues (including bursae) were studied. As well as samples from 15 patients with subacromial syndrome and 2 with omarthrosis. The inclusion criteria of the sample in this study were the absence of known neurological disease and in the case of the subjects they also control the absence of musculoskeletal disease. These samples were divided into 13 study regions and analyzed after staining with hematoxylin-eosin and direct simple immunohistochemistry with S100. Finally, a quantitative analysis was performed.

Results: In the total of the 13 described regions under study, the presence of specialized sensory nerve formations is guaranteed, with the exception of the coracoacromial ligament with the predominance of nerve fibers, in addition to corpuscles in the following order: Ruffini-like, Golgi-Mazzoni, Pacini-like and Krause. All located between 50 and 400 microns deep but with a higher density in the upper region. Regarding the pathological samples, the distribution and formations found were as described, but in a much lower number than the healthy subjects.

Conclusions: The glenohumeral and acromioclavicular joint capsules as well as their periarticular tissues (including bursae) are highly innervated by free endings and sensitive bodies. Its distribution is differential in terms of location and morphotype. In sick patients there is a decrease in the number of sensory nerve formations, prevailing the presence of free nerve endings.

A Sergio

Deseo expresar mi agradecimiento más sincero a mi familia académica, el grupo de investigación SINPOs (Sistema Nervioso periférico y Órganos de los sentidos), de la Universidad de Oviedo.

A Patricia Cuendías nuestra benjamina.

A Yolanda García Mesa “hermana” en la tarea constante. Sé que sin tu tenacidad en nuestro trabajo no sería posible.

A mi directora de tesis la Doctora Olivia García Suarez, que como una “madre” ha sabido imprimir paciencia y juicio sensato.

Y, en especial, al Doctor José Antonio Vega Álvarez “pater” por tenderme como amigo su mano para embarcarme en este proyecto académico y vital. La misma mano paterna que me ha protegido e indicado el camino a seguir.

Gracias también a mi jefe Agripino Menéndez González, que desde el principio me ha allanado el camino y facilitado todo cuanto a su alcance tenía, así como a mis compañeros del Servicio de Traumatología del Hospital Vital Álvarez Buylla.

Al equipo de Coordinación de Transplantes de Asturias, a mis pacientes y a todas aquellas personas que me han entendido y apoyado en este proyecto.

Índice

1. Introducción

2. Estado actual

3. Hipótesis y objetivos

4. Metodología

5. Resultados

6. Discusión

7. Conclusiones

8. Bibliografía

9. Anexos

9.1. Curriculum vitae

9.2. Publicaciones derivadas de la tesis: artículo y comunicaciones

1. Introducción

1 Introducción

En la región anatómica del hombro se localizan 5 articulaciones, 3 verdaderas (*articulationes cinguli perctoralis* o *articulationes cinguli membri superioris*) y dos pseudoarticulaciones. Las tres primeras son la articulación escapulohumeral (*articulatio humeri* o *articulatio genohumeralis*), articulación acromioclavicular (*articulatio acromioclavicularis*) y articulación esternoclavicular (*articulatio sternoclavicularis*). A estas diartrosis hay que sumar las sindemosis de la región (*syndemoses cinguli perctoralis* o *syndesmoses cinguli membri superioris*) representadas por los ligamentos coracoacromial (*ligamentun coracoacromiale*) y los ligamentos transversos superior (*ligamentum transversum scapulae superius*) e inferior de la escápula (*ligamentum transversum scapulae inferius*). Por su lado, las falsas articulaciones del hombro se corresponden a la bolsa serosa subacromiodeltoidea (*bursa subdeltoidea*) y la sinsacrosis de Gillis o articulación escapulotorácica, un plano de deslizamiento entre las aponeurosis del músculo subescapular (*musculus subescapularis*) y el serrato anterior o lateral (*musculus serratus anterior*).

Las articulaciones del hombro, por su biomecánica, son asiento de múltiples patologías inflamatorias, degenerativas, relacionados con el sobreuso o la edad. La etiopatogenia común a la mayoría de ellas es la pérdida del equilibrio homeostático entre los fenómenos lesivos (sobreuso, estados inflamatorios, daños externos...) y los fenómenos reparativos, además de un desbalance o pérdida de coordinación entre los componentes articulares.

Ello supone una marcada disminución en la calidad de vida de los pacientes, que presentan a menudo lesiones dolorosas e incapacitantes, y un elevadísimo impacto económico en los sistemas de salud (Virta et al., 2012). En España de prevalencia de estas patologías están en torno a 78 casos por 1.000 habitantes (Gómez et al., 1997) y los estudios de revisión indican valores de entre 70-200 casos por 1.000 adultos (Gómez Raso, 2001). De esos pacientes entre el 40-50% acuden a consulta médica por dolor (Urwin et al., 1998).

Para poder entender los mecanismos por los cuales duelen las articulaciones del hombro es imprescindible conocer en detalle la inervación de las mismas. Como se expondrá en capítulos posteriores, hay abundantes estudios sobre su inervación macroscópica. Por el contrario, llama la atención que hay muy pocos estudios sobre la inervación microscópica de las cápsulas articulares, ligamentos, sindesmosis o la bolsa serosa subdeltoidea. Recientemente, Laumonerie et al. (2020) publicaron un metaanálisis con el fin de tratar de establecer un consenso en la comunidad científica sobre el patrón de distribución de las fibras sensitivas de las ramas articulares, así como de las formaciones nerviosas sensitivas, que suplen la articulación escapulohumeral. Pero se trata de aspectos parciales, no incluyen todas las articulaciones del hombro y emplean terminologías muy equívocas al establecer homologías estructurales y funcionales de las formaciones nerviosas sensitivas y cutáneas.

En base a lo expuesto en los párrafos precedentes, el primer propósito del presente trabajo de tesis doctoral fue realizar un estudio exhaustivo de las formaciones nerviosas sensitivas presentes en las articulaciones del hombro, con el fin de establecer los tipos de estructuras sensitivas presentes en cada región anatómica a estudio, y en función de la edad.

Además, se analizará la inervación de las articulaciones del hombro en pacientes disfuncionalidad y dolor causado por omartrosis y síndrome subacromial o del manguito rotador.

El estudio se desarrollará sobre muestras de material humano fresco, procedente de cadáveres de donantes multiorgánicos y de piezas quirúrgicas, y se emplearán técnicas de inmunohistoquímica asociadas a análisis semicuantitativo.

Este trabajo de investigación se inscribe en la línea de investigación sobre inervación periférica y mecanobiología que desarrolla el grupo de investigación acreditado SINPOS (Sistema Nervioso Periférico y órganos de los sentidos) del Clúster del Campus de excelencia Internacional de la Universidad de Oviedo.

2. Estado Actual

2. Estado Actual

2.1. Anatomía de las articulaciones del hombro humano

Como se comentó en la Introducción, el hombro está constituido por cinco articulaciones funcionales: escapulohumeral, acromioclavicular, esternocostoclavicular, subacromiodeltoidea, y escapulotorácica; las tres primeras diartrosis y las últimas pseudoarticulaciones que facilitan y modulan la biomecánica de las otras tres.

En las líneas que siguen se describe de forma muy resumida la anatomía de las formaciones que son objeto del estudio, haciendo énfasis en las capsulas articulares y ligamentos que son el objeto real de la tesis. Para un estudio pormenorizado de la anatomía de las articulaciones del hombro se remite a los tratados clásicos de anatomía humana.

2.1.1. Articulación escápulohumeral (*articulatio humeri* o *articulatio genohumeralis*) (Figuras 1 y 2)

Las superficies articulares están representadas por la cabeza del húmero (*caput humeri*) y la cavidad glenoidea de la escápula (*cavitas glenoidalis*). La superficie articular de la cabeza del húmero es un 1/3 de esfera mientras que la cavidad glenoidea es aplanada y mucho menos extensa que la cabeza del húmero. Para salvar esa incongruencia, y aumentar la estabilidad, la articulación presenta un rodete glenoideo (*labrum glenoidale*) de sección triangular (superficie articular, superficie de implantación en el *labrum glenoideum* y superficie para la inserción de la cápsula).

La cápsula articular glenohumeral es muy laxa, relativamente delgada y no tiene un grosor uniforme. Así, presenta un mayor espesor en la parte inferior. En su parte anterior, tiene tres engrosamientos representados por los ligamentos intrínsecos glenohumerales superior, medio e inferior, que delimitan dos soluciones de continuidad del estrato fibroneural capsular: el agujero oval de Weitbrecht y el orificio subcoracoideo. Además, la articulación escápulohumeral presenta refuerzos ligamentosos en la región anterosuperior: los ligamentos coracohumeral (*ligamentum coracohumerale*) y

coracoglenoideo (*ligamentum coracoacromiale*). Algunos autores también incluyen entre los ligamentos extrínsecos de la articulación al ligamento transverso del canal bicipital.

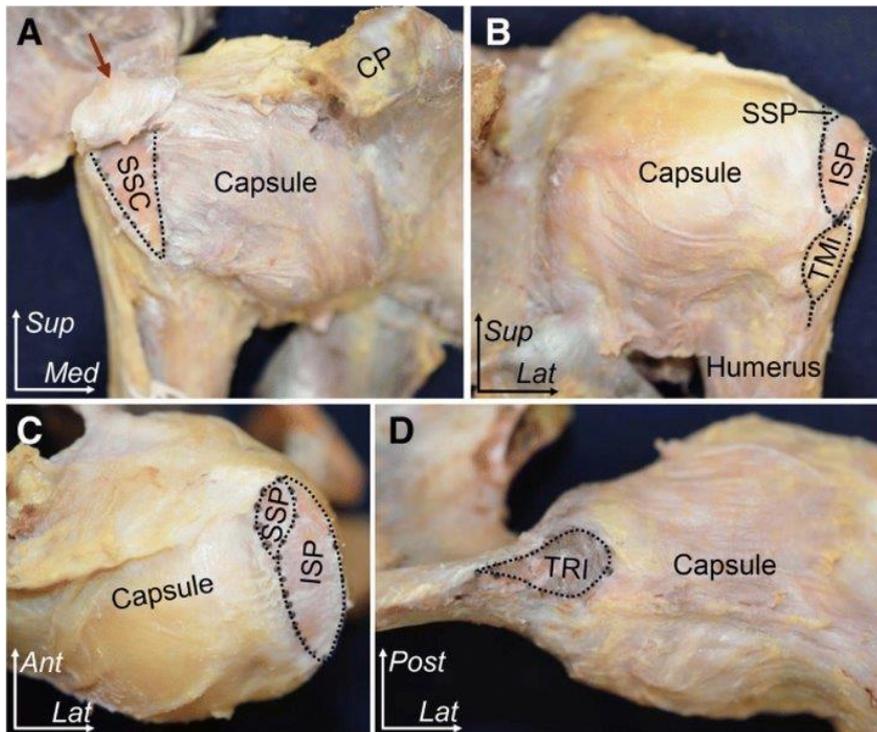


Figura 1. Preparado de disección anatómica mostrando una cápsula articular glenohumeral humana derecha. Vistas anterior (A), posterior (B), superior (C) e inferior (D). CP: proceso coracoideo, SSC: inserción tendón del músculo subescapular, SSP: inserción tendón del músculo supraespinoso, ISP: inserción tendón del músculo infraespinoso, TMI: inserción tendón del músculo teres menor, TRI: inserción tendón cabeza larga tríceps braquial. Tomado de D. Momma et al. (2018)

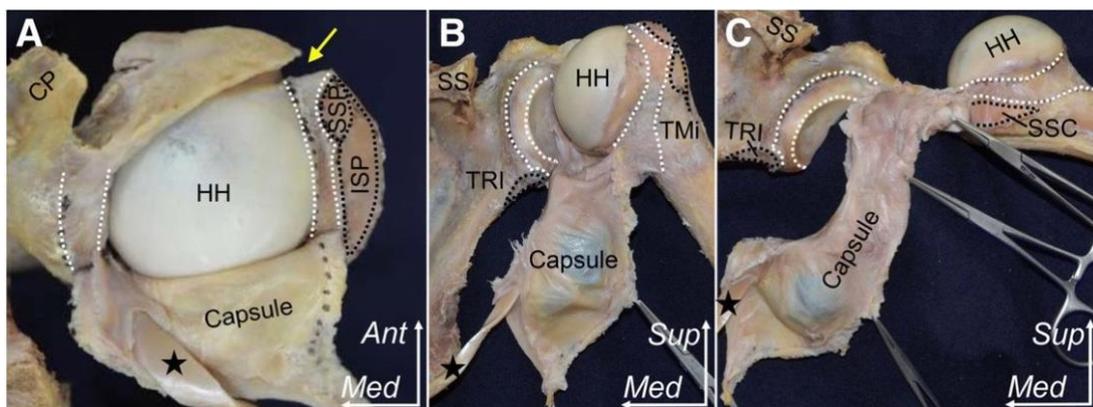


Figura 2. Preparado de disección anatómica mostrando una cápsula articular glenohumeral humana izquierda en grados crecientes de desinserción. Vistas superior (A), posterior (B), posterior con giro de la cabeza humeral (C). HH: cabeza humeral, CP: proceso coracoideo, SSC: inserción tendón del músculo subescapular, SSP: inserción tendón del músculo supraespinoso, ISP: inserción tendón del músculo infraespinoso, TMI: inserción tendón del músculo teres menor, TRI: inserción tendón cabeza larga tríceps braquial, el asterisco indica el tendón de la porción larga del bíceps braquial. Tomado de D. Momma et al. (2018)

Dada la laxitud de la cápsula articular de la articulación escapulohumeral, los verdaderos elementos de unión los constituyen los tendones de los músculos periarticulares. En la parte anterior el tendón del músculo subescapular (*musculi subscapularis*) y en la región posterosuperior los tendones de los músculos que conforman el manguito rotador: supraespinoso (*musculi supraspinatus*), infraespinoso (*musculi infraspinatus*), y redondo menor (*musculi teres minor*). También debe considerarse un “ligamento activo” al tendón de la porción larga del bíceps (*caput longum musculi bíceps brachii*) (**Figura 3**).

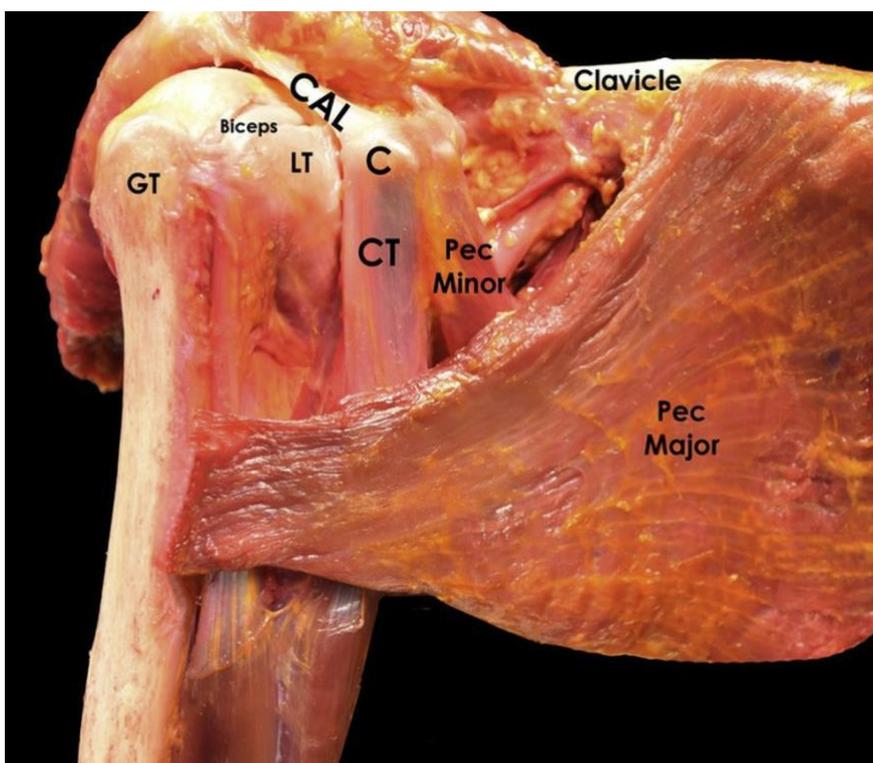


Figura 3. Preparado de disección anatómica mostrando los músculos que integran un hombro humano derecho en visión anterior tras rebatir a posterior el deltoides anterior y medio. GT: tuberosidad mayor, LT: tuberosidad menor, CAL: ligamento coracoacromial, C: coracoides, CT: tendón conjunto. Tomado de D. Momma et al. (2018)

Éstos complejos músculo-tendón, junto con la cápsula y sus ligamentos, constituyen un pilar fundamental para la estabilidad articular, previniendo daños como restrictores pasivos del movimiento a la vez que permiten su función (He et al., 1998; Jerosch et al., 1993; Steinbeck et al., 2003; Bankart et al., 1923; Johnson et al., 1987; Moseley et al., 1962). Es lo que clásicamente se conoce como **mecanismo estabilizador estático**. Pero por sí mismo es insuficiente, pues las cargas toleradas por la articulación son mayores que la suma de las cargas soportadas por el manguito cápsulo-ligamentoso. Por ello se

adaptó más tarde el concepto de **estabilidad dinámica**, en el que son de importancia capital los mecanorreceptores (Zimny, 1988).

Tanto morfológica como funcionalmente, la articulación escapulohumeral es una enartrosis.

2.1.2. **Articulación acromioclavicular** (*articulatio acromioclavicularis*) (**Figura1**)

Se establece entre la carilla articular del borde anterior del acromion y la extremidad externa de la clavícula. Habitualmente presenta un pequeño disco articular y su cápsula posee un engrosamiento superior que es el ligamento acromioclavicular. Además, tiene dos ligamentos extrínsecos constantes, los ligamentos conoide (*ligamentum conoideum*) y trapezoide (*ligamentum trapezoideum*), y otros inconstantes, el ligamento coracoclavicular interno. Morfológicamente es una diartrosis de tipo artrodia, y funcionalmente puede considerarse como una articulación en silla de montar o una enartrosis.

2.1.3. **Bolsa serora subacromiodeltoidea** (*bursa subdeltoidea*)

La bolsa subacromial o subacromio-deltoidea, está situada entre la cara inferior del *forix humeri* (formado por el acromion, la apófisis coracoides de la escápula y el ligamento acromiocracoide) y del músculo deltoideos, por arriba, y la parte superior de la cápsula escapulohumeral (engrosada por el tendón del músculo supraespinoso) por debajo.

Esta bolsa sinovial está mecánicamente ligada a la articulación glenohumeral, ya que cualquier movimiento de esta repercute sobre la bursa. Constituye, por tanto, un espacio de deslizamiento que protege al tendón del músculo supraespinoso en el movimiento de separación-elevación frontal del brazo.

2.2. Inervación de las articulaciones del hombro

2.2.1. Inervación macroscópica

La inervación macroscópica de las articulaciones del hombro ha sido ampliamente descrita, tanto por los anatomistas como por especialistas en traumatología, que han mapeado las ramas de los nervios que las suplen (Gardner et al., 1948).

Según los datos recogidos en la reciente revisión realizada por Laumonerie et al. (2020), la inervación de las articulaciones del hombro depende de ramas articulares de los nervios supraescapular, pectoral lateral, subescapular inferior, axilar y radial (**Figura 4**). Las ramas articulares del **nervio supraescapular**, el mayor contribuyente a la inervación del hombro, son tres (subacromial medial, subacromial lateral y glenohumeral posterior) e inervan la articulación acromioclavicular, los ligamentos coracoclavicular, coracoacromial y coracohumeral, así como la bursa, y las porciones superior y posterior de la cápsula glenohumeral.

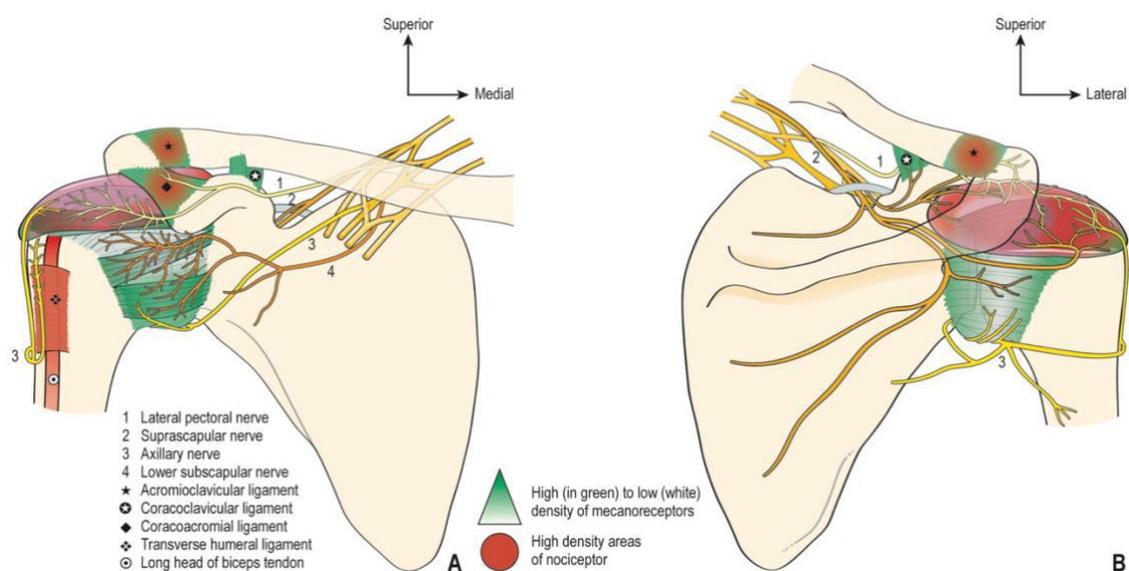


Figura 4. Esquema de inervación macroscópica de las articulaciones del hombro humano. Tomada de Laumonerie et al. (2020)

El **nervio pectoral lateral**, por su lado, a través sus ramas articulares, inerva el ligamento coracoclavicular, la porción anterior de la articulación acromioclavicular, la parte anterior de la bursa y la porción anterosuperior de la capsula glenohumeral. Con muy poca frecuencia puede aportar inervación a la cápsula glenohumeral anteroinferior.

Algunas ramas articulares del nervio **subescapular inferior** se anastomosan con ramas del nervio axilar para inervar el tendón de la porción larga del bíceps braquial. El resto inervan la cápsula glenohumeral anterior, sobre todo el cuadrante anterosuperior.

Tabla 1. Inervación macroscópica descrita en las distintas regiones de las articulaciones del hombro

Nº	Región	Inervación macroscópica
1	Bíceps	Subescapular bajo, Axilar
2	Supraespinoso	Supraescapular
3	Intervalo rotador [1]	Supraescapular, Pectoral lateral, Subescapular bajo
4	Subescapular	Pectoral lateral*, Subescapular bajo
5	Ligamento glenohumeral medio	Pectoral lateral*, Subescapular bajo
6	Ligamento glenohumeral inferior	Axilar, Radial*
7	Redondo menor	Axilar
8	Infraespinoso	Supraescapular
9	Labrum	[Entendemos por las ramas articulares del nervio que se encuentre en cada zona]
10	Bursa	Supraescapular (bursa anterior y posterior), Pectoral lateral (bursa anterior), Axilar (bursa anterior, posterior y subdeltoidea)
11	Ligamento coracoacromial	Pectoral lateral (bursa anterior), Supraescapular
12	Región subcoracoidea	Subescapular inferior
13	Cápsula acromioclavicular	Supraescapular, Pectoral lateral

[1] Incluye Ligamento glenohumeral superior y Ligamento corarohumeral

[*] Indica ocasionalmente

En cuanto a los ramos articulares del **nervio axilar**, se distribuyen por la cápsula glenohumeral inferior (anterior y posterior), porciones del receso axilar, la parte lateral subacromial y de la bursa, la porción distal del tendón largo del bíceps y el ligamento humeral transverso. Un trabajo de Gelber et al. (2006) ha puesto de manifiesto que el **nervio radial** puede colaborar en la inervación del ligamento glenohumeral inferior.

La inervación macroscópica de las articulaciones objeto del trabajo y de los tendones de los músculos periarticulares a ellas se recoge en la **Tabla 1**.

No obstante, a pesar de esta distribución comúnmente aceptada, Laumonerie et al., (2020) insisten en que el patrón de inervación del hombro es complejo y que, con carácter general, la porción medial corresponde al nervio subescapular inferior, la parte lateral al nervio axilar y que el pectoral lateral inerva el cuadrante anterosuperior (capsula glenohumeral, bursa anterior y ligamento coracoacromial). Pero la zona anterosuperior también recibe ramas (subacromiales) del nervio supraescapular y del nervio axilar para el tendón de la porción larga del bíceps, el ligamento glenohumeral transverso y la bursa.

2.2.2. Inervación microscópica: la inervación sensitiva

La inervación funcional de las diartrosis, y en ellas deben incluirse las del hombro que se analizan en este trabajo, se limita a la inervación sensitiva y a la simpática ya que, obviamente, no tienen inervación motriz. Otro tanto podría afirmarse a la terminación de las fibras nerviosas en las estructuras sinoviales y en los tendones de los músculos periarticulares.

Los extremos tisulares de las fibras sensitivas se organizan en las cápsulas articulares formando terminaciones nerviosas libres y órganos sensitivos más o menos complejos que son los denominados corpúsculos sensitivos o formaciones nerviosas sensitivas (Zelenà, 1994; Malinovsky, 1996). Tanto unas como otros se asocian con la nocicepción y mecanocepción, especialmente la propiocepción (Hogervorst et al., 1998). Estructuralmente, las fibras nerviosas que forman terminaciones nerviosas libres son fibras de axón fino y amielínicas o poco mielinizadas (fibras C y A δ), mientras que las que forman corpúsculos sensitivos son de axón grueso y bien mielinizadas (fibras A β) (ver revisión Cobo et al., 2021; Handler and Ginty, 2021).

En las diartrosis existe una gran disparidad de criterios respecto a los tipos de formaciones nerviosas sensitivas presentes. Ello es debido a que se ha tratado de asimilar la morfología y función de los corpúsculos sensitivos articulares con los cutáneos, lo que no ha hecho más que aumentar la confusión. En los corpúsculos sensitivos de las articulaciones, aunque los elementos celulares que los forman son los mismos que en los de la piel (mismos componentes celulares, pero distinta morfología), tienen funciones diferentes; a saber, informar sobre la posición de los huesos, su alineación y determinar la tensión que los músculos periarticulares ejercen sobre ella (Zimny, 1988). Algunos autores llegan a describir, por ejemplo, husos neuromusculares, en las capsulas, algo que es conceptualmente imposible. No faltan trabajos que interpretan de manera completamente errónea las imágenes que los ilustran identificando como corpúsculos sensitivos secciones oblicuas de los nervios articulares.

Los datos disponibles sobre los morfotipos de corpúsculos en las articulaciones y elementos periarticulares del hombro se recogen en la **Tabla 2**. La falta de homogeneidad

metodológica y las descripciones parciales no permite establecer un mapeo completo y replicable sobre ellos.

Tabla 2. Inervación microscópica descrita en las distintas regiones de las articulaciones del hombro

º	Región	Inervación	Técnica	Referencias
1	Bíceps	Libres	a, b	[6][1][2]
2	Supraespinoso	Ruffini> Libres> Pacini> Golgi	a, b	[1][2][4]
3	Intervalo rotador [*]	Golgi y Ruffini> Pacini> Libres	a, b	[1][3][2]
4	Subescapular	Libres	a, b	[1]
5	Ligamento glenohumeral medio	Ruffini> Libres> Pacini> Golgi	a, b	[1][3][2][4][5]
6	Ligamento glenohumeral inferior	Ruffini> Libres> Pacini> Golgi	a, b, c	[1][3][2][4][5][8]
7	Redondo menor	Ruffini> Libres> Pacini> Golgi	a, b	[1][4][5]
8	Infraespinoso	Ruffini> Libres> Pacini> Golgi	a, b	[1][4]
9	Labrum	Ruffini> Libres> Pacini> Golgi	a, b, c	[1][3][2][5][7]
10	Bursa	Libres> Ruffini> Pacini> No clasificados	a, b, c	[9][3]
11	Ligamento coracoacromial	Libres> Ruffini> Pacini>	a, b, c	[9][3]
12	Región subcoracoidea	-	-	-
13	Cápsula acromioclavicular	Ruffini> Pacini y Libres sin cuantificar	b	[3]

inmunohistoquímica (incluye S100+a+b, PGP 9.5, NSE, neurofilamento, sinaptofisina; 2H3, 3A10, CGRP, sustancia P, tirosina-hidroxilasa), b: impregnación áurica; c: impregnación argéntica.

[*] Incluye Ligamento glenohumeral superior y Ligamento corarohumeral

2.2.3. Inervación de las articulaciones del hombro patológico

En los últimos años se ha demostrado que, en los síndromes dolorosos neuropáticos, como por ejemplo la neuropatía diabética, no solo se producen modificaciones estructurales en las terminaciones nerviosas libres si no también en los corpúsculos sensitivos cutáneos (ver García-Mesa et al., 2022).

Hasta donde nosotros conocemos no se ha investigado nunca los cambios en los patrones de inervación de las articulaciones del hombro en síndromes de dolor crónico. Dado que se dispuso de material obtenido durante la cirugía de pacientes con una historia clínica de dolor bien conocida, se decidió estudiar en esta tesis los posibles cambios en la inervación sensitiva de pacientes con síndrome subacromial y omartrosis.

2.3. Patologías de hombro

2.3.1. Síndrome subacromial o *impingement*

El síndrome subacromial es la principal causa del dolor de hombro, considerándose responsable de entre el 44% al 65% de todas las consultas por lesiones dolorosas de la población de entre 40 y 50 años (Kibler et al., 2013; Bhattacharyya et al 2014). Este síndrome recibe su nombre porque es consecuencia del pinzamiento de las estructuras situadas en el espacio subacromial, es decir, los tendones de los músculos del manguito rotador, especialmente el supraespinoso, y la bursa (Michener et al., 2003). Las consecuencias más notables del atrapamiento son, dolor asociado al movimiento de abducción y rotación interna, pérdida funcional y discapacidad (Koester et al., 2018).

Las roturas tendinosas se clasifican en crónicas o agudas. Este trabajo de tesis doctoral se centra en las roturas crónicas (estadío III) siendo las más prevalentes, sobretodo en sujetos de edad avanzada. Comienzan habitualmente de forma parcial en la porción insercional del supraespinoso inmediatamente posterior al bíceps debido a su hipovascularización (Lohr et al 1990); con el paso del tiempo puede evolucionar a rotura total, masiva y finalmente artropatía del manguito rotador, ocasionando atrofia y

degeneración grasa del vientre muscular (McFarland EG et al., 2013; Del buono A. et al., 2011)

2.3.2. Omartrosis: artrosis glenohumeral

La artrosis glenohumeral es una enfermedad degenerativa de la articulación escapulohumeral. De forma general, se conoce que la artrosis provoca la pérdida del cartílago que recubre las superficies articulares acompañada de desaparición , de forma del espacio articular.

La artrosis glenohumeral es la tercera en frecuencia tras las articulaciones de la rodilla y cadera (Izquierdo et al., 2010, 2011) y la clínica se caracteriza por dolor y disminución del rango articular. La artrosis glenohumeral se clasifica en 2 categorías: la primaria, de origen es desconocido, se trata de la forma más común de artrosis. Suele tener una evolución lenta, disminuyendo progresivamente la calidad de vida de los pacientes afectados y es prevalente en población mayor de 60 años (Millett et al., 2008). Habitualmente, la destrucción del cartílago articular el estrechamiento del espacio articular y la formación de osteofitos periarticulares ocurre la región inferior de la cabeza humeral. La forma secundaria presenta una causa asociada a su inicio, como los traumatismos, disfunciones musculares, artropatías inflamatorias (artritis reumatoidea), depósitos cálcicos o osteonecrosis. Las artrosis secundarias son propias de adultos jóvenes (Millett et al., 2008).

3. Hipótesis y Objetivos

3. Hipótesis y Objetivos

En el presente trabajo de investigación se plantea la **hipótesis** de que existen variaciones regionales en la inervación de las articulaciones del hombro y sus tejidos periarticulares, así como que el patrón de inervación cambia en condiciones patológicas que cursan con dolor. Esta hipótesis se fundamenta en el hecho de que los fenómenos inflamatorios, de forma aislada, no pueden explicar las anomalías de la mecanosensibilidad descritas en la clínica que presentan los pacientes con afecciones dolorosas del hombro.

Por tanto, el **objetivo principal** es establecer el patrón de la inervación sensitiva de las articulaciones del hombro en condiciones de normalidad.

Los **objetivos específicos** son:

- 1.- Determinar el morfotipo de formaciones nerviosas sensitivas presentes en las articulaciones y tejidos periarticulares del hombro.
- 2.- Establecer la densidad de formaciones nerviosas sensitivas en las articulaciones y tejidos periarticulares del hombro.
- 3.- Comparar el patrón de inervación en dos grupos de individuos sanos de distinto rango de edad.
- 4.- Determinar si los síndromes dolorosos crónicos del hombro, o las alteraciones en la propiocepción de las articulaciones del hombro, cursan con variaciones estructurales, de densidad o en la distribución de inervación.

4. Material y técnicas

4. Material y técnicas

4.1. Material

Para la realización del presente trabajo se utilizaron muestras de articulaciones del hombro de individuos sanos y de pacientes con síndrome subacromial y omartrosis. En cada uno de los grupos se realizaron subgrupos en función de la edad, menores y mayores de 60 años. Todas las piezas incluidas en este trabajo de tesis han sido obtenidas por el mismo cirujano especialista en cirugía de hombro y codo (el autor).

Tabla 3. Banco de muestras de sujetos menores de 60 años sanos y filiación

Nº	Género	Edad	Lado
1	Mujer	56	Derecho
2	Mujer	52	Derecho
3	Hombre	55	Izquierdo
4	Mujer	52	Derecho
5	Hombre	59	Derecho
6	Mujer	57	Izquierdo
7	Mujer	44	Derecho
8	Hombre	60	Izquierdo
9	Hombre	45	Derecho
10	Mujer	38	Izquierdo
11	Hombre	54	Derecho
12	Mujer	57	Izquierdo

Las muestras de hombros normales tomadas de individuos menores de 60 años se obtuvieron de donantes multiorgánicos, sin patología musculoesquelética previa de hombro ni enfermedad neurológica conocida. Incluyen cápsulas glenohumerales y acromioclaviculares completas además de los tejidos periarticulares. Las piezas han sido obtenidas durante el proceso de extracción de órganos en el Hospital Universitario Central de Asturias, adscrito al Comité de Trasplantes del Servicio de Salud del Principado de Asturias. Las muestras incluidas en el subgrupo de menores de 60 años fueron 12 y el origen se detalla en la **Tabla 3**.

Tabla 4. Banco de muestras de sujetos mayores de 60 años sanos y filiación

Nº	Sexo	Edad	Lado
1	Mujer	89	Derecho
2	Mujer	82	Derecho
3	Mujer	87	Izquierdo
4	Mujer	84	Izquierdo
5	Mujer	93	Izquierdo
6	Mujer	83	Izquierdo
7	Mujer	80	Izquierdo
8	Mujer	81	Izquierdo

Las muestras de sujetos normales mayores de 60 años procedían de pacientes intervenidos por fracturas de húmero proximal, fueron 8 y se detallan en la **Tabla 4**. Se trata de pacientes sin patología musculoesquelética previa de hombro, ni enfermedad neurológica conocida. Las piezas se obtuvieron en el curso de intervenciones quirúrgicas en el Hospital Vital Álvarez Buylla, Mieres, adscrito al Servicio de Salud del Principado de Asturias.

Tabla 5. Banco de muestras de sujetos con síndrome subacromial, omartrosis y filiación. 1- 15: Pacientes con patología de síndrome subacromial; a y b: Pacientes con patología de omartrosis

Nº	Sexo	EDAD	LADO
1	Hombre	54	Derecho
2	Mujer	61	Derecho
3	Hombre	54	Derecho
4	Hombre	58	Derecho
5	Hombre	42	Derecho
6	Mujer	73	Derecho
7	Mujer	39	Izquierdo
8	Mujer	61	Izquierdo
9	Hombre	56	Derecho
10	Mujer	51	Derecho
11	Hombre	71	Derecho
12	Mujer	63	Derecho

13	Hombre	61	Derecho
14	Hombre	72	Derecho
15	Mujer	59	Izquierdo
a	Hombre	68	Derecho
b	Mujer	72	Izquierdo

Los pacientes con patología del hombro, un total de 17, se subdividieron en 2 subgrupos: síndrome subacromial, formado por individuos de menos de 60 años, y omartrosis con enfermos de más de 60 años (**Tabla 5**). Las muestras de tejidos se obtuvieron de durante el desarrollo habitual de la cirugía para el tratamiento de estas afecciones en el Hospital Vital Álvarez Buylla, Mieres, adscrito al Servicio de Salud del Principado de Asturias.

Todas las muestras se obtuvieron de acuerdo con la legislación española (RD 1301/2006; Ley 14/2007; RD 1716/2011; Orden ECC/1404/2013), siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki II. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Clínica del Principado de Asturias, España (Referencia 125/15). Las muestras fueron recogidas bajo consentimiento informado escrito y los antecedentes personales se filieron.

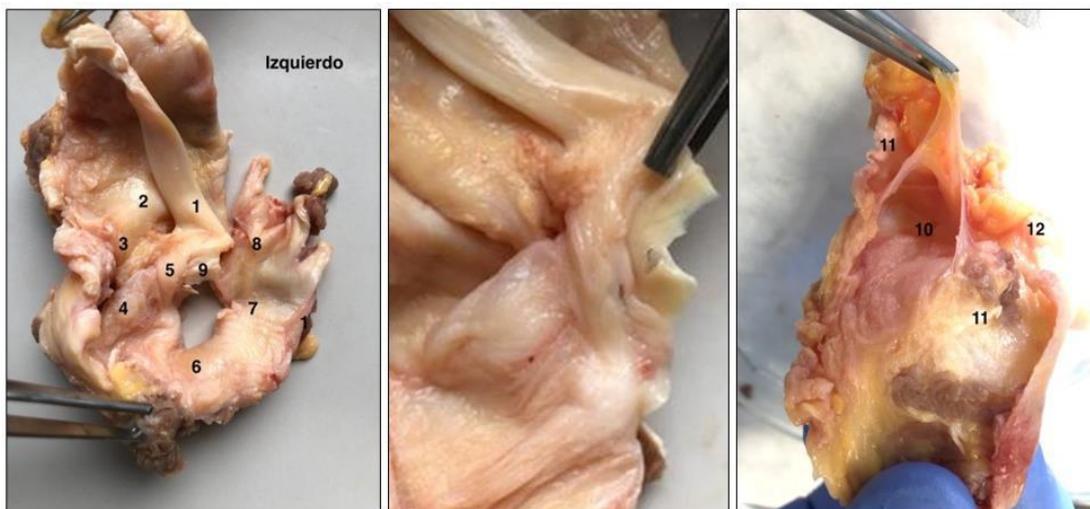
La cápsula glenohumeral de los donantes multiorgánicos se extrajo mediante un abordaje deltopectoral amplio en la región anterior del hombro. Se liberó el origen del tendón conjunto en la apófisis coracoides, la inserción acromioclavicular del músculo deltoides así como parte de su inserción humeral anterior y una vez localizado el canal bicipital se resecó el pectoral mayor en su inserción humeral. Posteriormente, se seccionaron las inserciones capsulo-tendinosas comenzando por el húmero, posterior a la corredera bicipital, y luego en la cavidad glenoidea realizando en ambos una liberación 360°, incluyendo la totalidad del labrum así como la inserción del bíceps en el tubérculo supraglenoideo. En la misma pieza, se extrajo todo el tejido graso subacromial y subcoracoideo incluyendo las bolsas serosas. La cápsula acromioclavicular fue disecada individualmente en 2 piezas una superior y otra inferior. Inmediatamente tras la recolección, las muestras fueron lavadas y revisadas para descartar lesiones no filiadas.

Las muestras procedentes de pacientes con patologías de hombro fueron recolectadas durante el transcurso de las cirugías que incluían artroscopias, artroplastias totales y osteosíntesis de fracturas de hombro. Éstas fueron obtenidas de las regiones anatómicas afectadas y aquellas que permitía el normal desarrollo de la cirugía, no interfiriendo nunca con la misma.

Regiones a estudio en el complejo articular del hombro.

No existen referencias que establezcan un protocolo de extracción que incluya todas las estructuras anatómicas estudiadas procedentes de un mismo individuo. Para el estudio detallado y pormenorizado de la inervación de las articulaciones del hombro se ha dividido la articulación glenohumeral del hombro en 12 zonas relacionadas con los husos horarios y, una región adicional para la articulación acromioclavicular (zona 13) (Figura 5 y Tabla 6).

Figura 5. Pieza completa glenohumeral y acromioclavicular de donante multiorgánico. Hombro izquierdo. Los números indican las regiones a estudio descritas



Respecto a la articulación glenohumeral, las 12 zonas se establecieron en base a regiones anatómicas clásicas asociadas a estructuras concretas de esta articulación, y se corresponden con las regiones artroscópicas (Gartsman GM, 2003; Detrisac DA et al., 1986); estas zonas coinciden con las áreas sujetas a diagnóstico y tratamiento en la cirugía habitual del hombro. El protocolo propuesto establece una relación entre zona horaria y

estructura anatómica, lo que permite inferir diferencias entre áreas y establecer posibles variaciones individuales, así como la separación de cada uno de los componentes del complejo articular para su inclusión y posterior estudio.

Tabla 6. Regiones a estudio, su localización por husos horarios y estructuras anatómicas que comprenden. Los husos horarios están referenciados acorde a un hombro derecho. *El intervalo rotador es una región capsular triangular comprendida entre el tendón del supraespinoso por arriba, el tendón del subescapular por abajo, la base de la coracoides medialmente y el ligamento humeral transverso lateralmente

Nº	Región	Huso horario	Otra denominación	Estructuras anatómicas incluidas
1	Bíceps	12	Tendón de la porción larga del bíceps, bíceps intraarticular	Tendón de la porción larga del bíceps desde inserción en tubérculo supraglenoideo a unión miotendinosa. Incluye vaina sinovial y ligamento humeral transverso
2	Supraespinoso	11-1	Cápsula superior	Tendón supraespinoso desde su inserción a unión miotendinosa, incluye la cápsula superior
3	Intervalo rotador	1-3	Cápsula anterosuperior	Ligamento glenohumeral superior, ligamento coracohumeral como engrosamientos de la cápsula anterosuperior
4	Subescapular	3-5	Cápsula anteroinferior	Tendón subescapular desde su inserción a unión miotendinosa, incluye la cápsula anteroinferior con el recubrimiento sinovial para la porción intraarticular del subescapular
5	Ligamento glenohumeral medio	3		Refuerzo de la cápsula anterior en su porción media (ligamento glenohumeral medio)
6	Ligamento glenohumeral inferior	5-7	Cápsula inferior	Refuerzo de la cápsula inferior (ligamento glenohumeral inferior)
7	Redondo menor	7-9	Cápsula posteroinferior	Porción tendinosa del redondo menor, incluye la cápsula posteroinferior
8	Infraespinoso	9-11	Cápsula posterosuperior	Tendón infraespinoso desde su inserción a unión miotendinosa, incluye la cápsula posterosuperior
9	Labrum	24	Rodete glenoideo	Rodete glenoideo en toda su extensión (360º) con sus inserciones glenoidea y capsular
10	Bursa	-	Bursa subacromial, bursa subdeltoidea, espacio subacromial	Espacio subacromial entre acromion y supraespinoso desde deltoides a articulación acromioclavicular. Incluye tejido graso circundante, se excluye el ligamento coracoacromial
11	Ligamento coracoacromial	-	Arco subacromial anterior o ligamentoso	Fibras del ligamento coracoacromial estrictamente

12	Tejido subcoracoideo	-	Bursa subcoracoidea	Tejido blando inferior al cuello y por detrás de la coracoides hasta el tendón del subescapular
13	Cápsula acromioclavicular	-		Porción capsular superior e inferior

4.2. Técnicas

Las muestras fueron identificadas, orientadas y etiquetadas de forma anónima, y se fijaron en una solución de formaldehído al 4% en PBS (phosphate-buffered-saline) 1M pH7.6 (neutral buffered, Sigma-Aldrich™) durante 24 horas. Las piezas completas (**Figura 5**) se dividieron en muestras de 1,5x1,5 cm aproximadamente.

Todas las muestras se marcaron con seda quirúrgica Silkman 4/0 en su extremo medial y porción sinovial para su correcta orientación durante el procesamiento. La inclusión en parafina se efectuó de manera automatizada en el laboratorio de patología de Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA) como sigue: las piezas se deshidrataron en una batería de etanoles de gradación creciente (70%:72horas; 80%:1horax2; 90%:1horax2; 100%:1horax2) se diafanizaron en xilol (100%:1hmin x2) y pasaron por parafina dura con xilol al 50% (1hora min a 60° C) y dura (12 horas a 60° C). Tras la confección de los bloques, las muestras se cortaron de forma seriada a un grosor de 10 µm en un micrótomó convencional (Microm). Siempre comenzando por el extremo marcado con la seda, ya que Witherspoon et al. (2014) habían observado que los ligamentos glenohumeral medio e inferior, y los tendones del subescapular y redondo menor presentaban formaciones sensitivas en los planos superficiales, próximos a la sinovial. Las secciones obtenidas fueron recogidas sobre portaobjetos gelatinizados y secadas en estufa a 45° durante 24h antes de su utilización.

Previamente a la realización de las diferentes técnicas a estudio, se procedió a la desparafinización mediante baños en xilol (20 min x 2) y la rehidratación se realizó pasando los cortes por una batería de alcoholes de gradación decrecientes (de 10 min cada uno) hasta agua corriente.

4.2.1. Tinción de hematoxilina-eosina

Se realizó para comprobar la integridad formal de los tejidos e identificar las estructuras objeto de estudio. Las secciones rehidratadas se introdujeron 10 minutos en Hematoxilina de Harris. Posteriormente, se lavaron en agua corriente y se pasaron durante 5 segundos por agua ácida (con ácido acético glacial), y finalmente, en una solución de eosina durante 30 segundos. A continuación, las secciones se volvieron a lavar con agua corriente, se deshidrataron en una batería de alcoholes etílicos de concentraciones crecientes, se diafanizaron en xilol y se montaron con Entellan®.

4.2.2. Inmunohistoquímica simple indirecta

Las secciones de tejido se desparafinaron con xilol y se rehidrataron mediante una batería de alcoholes de concentración decreciente hasta llegar al agua. Se procesaron para la detección inmunohistoquímica de proteínas específicas de los principales constituyentes corpusculares usando EnVision antibody complex detection kit (Dako) y siguiendo sus indicaciones. A continuación, para bloquear la actividad peroxidasa endógena se trataron las muestras con H₂O₂ al 3% durante 10 minutos seguido de un lavado en tampón PBS 1M a pH 7.6 con Tween-20 al 0.5% (PBS-T) para permeabilizar las membranas celulares. Después de ello, se bloquearon las uniones inespecíficas con albúmina bovina (BSA) al 10% durante 20 minutos. Posteriormente, las muestras se incubaron toda la noche a 4° C en una cámara húmeda con los anticuerpos primarios. Los anticuerpos primarios utilizados se recogen en la **Tabla 7**. Todos ellos han sido testados previamente para tejidos humanos incluidos en parafina (ver Vega et al., 2009; Cobo et al., 2021).

Tras la incubación, las secciones se lavaron en PBS-T durante 15 minutos y se incubaron a temperatura ambiente con el anticuerpo secundario correspondiente conjugado con peroxidasa (Dako EnVision labelled polymer-HRP anti-conejo IgG o de IgG anti-ratón) durante 90 minutos. Tras un lavado en PBS-T, se reveló la inmunorreacción con una solución de 3-3'diaminobencidina (Leica Bond™ Polymer Refine Detection Kit, Leica Biosystems™). Las secciones se contrastaron con hematoxilina, se lavaron en agua, se deshidrataron con alcoholes de concentración creciente, se diafanizaron en xilol y se montaron con Entellan®. Por último, los portas procesados se fotografiaron en un microscopio óptico Nikon Eclipse® 80i acoplado a una cámara Nokia® DS-5M.

Como control, algunas secciones fueron procesadas del mismo modo descrito anteriormente, pero utilizando suero de ratón o conejo en lugar del anticuerpo primario, o bien omitiendo la incubación con los anticuerpos secundarios, para obtener un inmunorreacción negativa (no se muestran). Por otro lado, los troncos nerviosos y fibras de las mismas secciones sirvieron como controles positivos internos para todos los antígenos investigados (Vega et al., 2009). En la tabla 2 se muestran los anticuerpos que fueron utilizados en el presente trabajo.

Tabla 7. Anticuerpos primarios utilizados en el estudio

Antígeno (clon)	Origen	Dilución	Procedencia
Marcadores de células de Schwann			
S100P (S100A1)	Conejo	1:5000	Dako, Glostrup, Dinamarca
S100P (4C4.9)	Ratón	1:1000	Thermo Scientific, Freemont, CA, EEUU
Otros marcadores			
NFP (clone Ks20.8.IS777)	Mouse	1:100	Dako, Glostrup, Dinamarca
NSE (BBS/NC/IV-H14)	Mouse	1:100	Dako, Glostrup, Dinamarca
CD34 (clone QB-END/10)	Mouse	Prediluted	Master Diagnostica, Granada, España
PIEZO2	Rabbit	1:200	Milipore Sigma, Burlington, MA, EEUU

4.2.3. Análisis cuantitativo

Se realizaron estudios cuantitativos para las terminaciones nerviosas libres, troncos nerviosos, así como las diferentes FNS en las regiones anatómicas previamente descritas. Para detectar tanto los troncos nerviosos como los corpúsculos sensitivos y terminaciones nerviosas libres, se utilizó como ya se ha indicado, inmunohistoquímica simple para la proteína S100 (marcador de células lamelares). La presencia de tejido nervioso fue investigada en 5 secciones por muestra histológica de 10 μm de espesor, separados entre sí una distancia mínima de 30 μm . Una vez visualizada la inmunorreacción y montado el cubreobjetos, las secciones fueron escaneadas mediante escáner SCN400F (Leica BiosystemsTM) ubicado en el Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA) y procesadas informáticamente con el programa

SlidePath Gateway LAN (Leica Biosystems™). Las terminaciones nerviosas libres y los corpúsculos sensitivos fueron contados por 3 observadores independientes.

5. Resultados

5. Resultados

La tipificación de los corpúsculos sensitivos de las articulaciones se ha hecho clásicamente por homología morfológica y funcional con los de la piel, ello ha llevado a gran confusión en la terminología y a que no exista ninguna completamente aceptada. Las formaciones nerviosas sensitivas, con independencia de su localización, están formadas por: a) el extremo terminal periférico de una neurona sensitiva cuyo soma se encuentra en un ganglio raquídeo; b) células Schwann-like o células gliales terminales, que son las que se disponen de forma muy variable en torno al axón: en forma de láminas concéntricas completas o incompletas o de manera irregular, con mayor o menor grosor; c) cápsula formada por células relacionadas con el endoneuro y/ó el perineuro. Entre las células gliales y la cápsula puede existir un espacio de mayor o menor capacidad. Además, entre las células gliales y las de la cápsula existe una matriz extracelular con una composición extremadamente compleja (ver Zelena, 1994; Vega et al. 1996, 2009; Cobo et al., 2021). Cada uno de los elementos celulares que forman los corpúsculos sensitivos pueden identificarse mediante anticuerpos para marcadores específicos.

En la descripción de los resultados de nuestro trabajo se han identificado **cinco tipos** de formaciones nerviosas sensitivas, en función de los siguientes criterios:

- 1.- **Terminaciones nerviosas libres:** se trata de axones cubiertos de células gliales no mielinizantes que terminan de forma individual o ramificada;
- 2.- **Formaciones de Ruffini-like:** los axones y las células gliales terminales forman ovillos más o menos complejos rodeados por una cápsula más o menos diferenciada;
- 3.- **Formaciones corpusculares simples:** formadas por un axón rodeado de células de glia terminal y bien delimitados por un espacio corpuscular y una cápsula; y
- 4.- **Corpúsculos paciniformes,** con la disposición característica de las células gliales en “capas de cebolla” en torno al axón.
- 5.- Otros morfotipos estructuralmente bien delimitados.

5.1. Tejidos normales

5.1.1. Zona 1

La porción larga del bíceps, en el extremo de su inserción en el tubérculo supraglenoideo, contiene fibras nerviosas algunas de las cuales se organizan para formar diferentes tipos de formaciones nerviosas sensitivas (**Figuras 6 y 7**) que corresponden en su mayoría a terminaciones de tipo Ruffini-like, muy pocas formaciones corpusculares simples y terminaciones nerviosas libres aisladas.

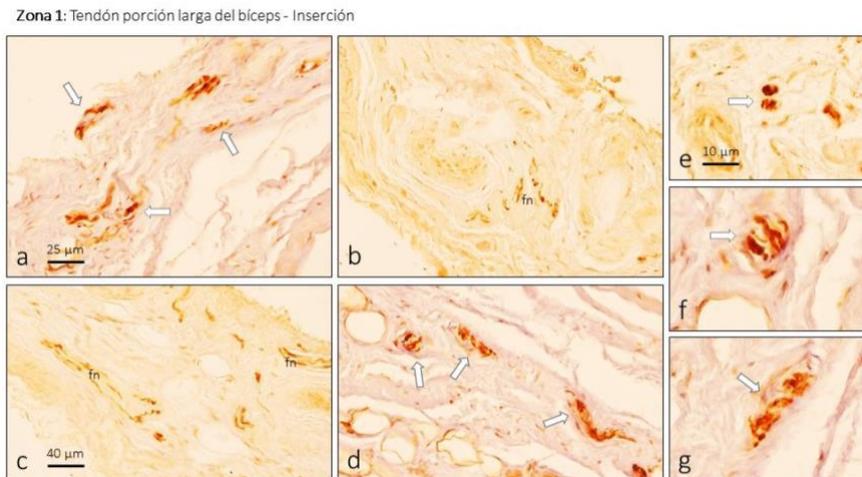


Figura 6.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. Fn: fascículos nerviosos.

En ocasiones resulta difícil diferenciar las formaciones nerviosas sensitivas (Figura 7a y b) que las secciones oblicuas de las nervios. Sin embargo, el calibre de las fibras nerviosas y la disposición de las células de Schwann consientes diferenciarlas.

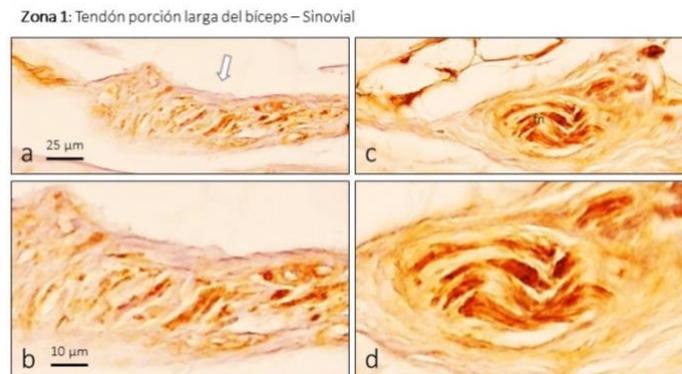


Figura 7.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. Fn: fascículos nerviosos.

5.1.2. Zona 2

Las imágenes obtenidas en la zona 2, correspondiente al tendón del músculo supraespinoso, demuestran la presencia de pequeños fascículos nerviosos de trayectos paralelos a las fibras tendinosas, y corpúsculos de tipo Ruffini-like. En estos casos, las fibras nerviosas intracorpúsculares se disponen formando ovillos más o menos complejos que habitualmente carecen de espacio intracapsular (**Figura 8**).

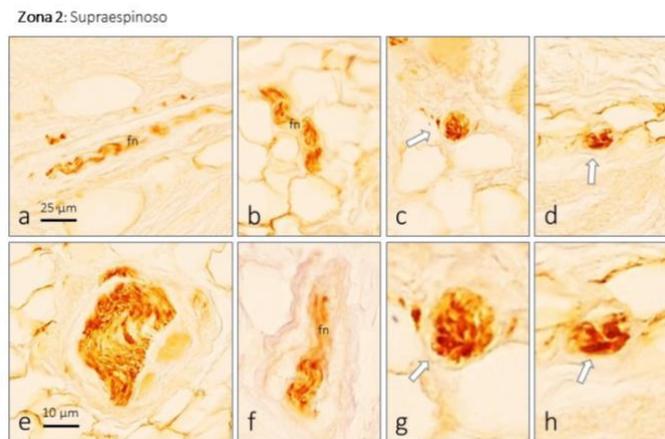


Figura 8.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. Fn: fascículos nerviosos.

5.1.3. Zona 3

A nivel de la zona 3 los nervios son relativamente abundantes y en la mayoría de los casos forman pequeños plexos perivasculares (**Figura 9**).

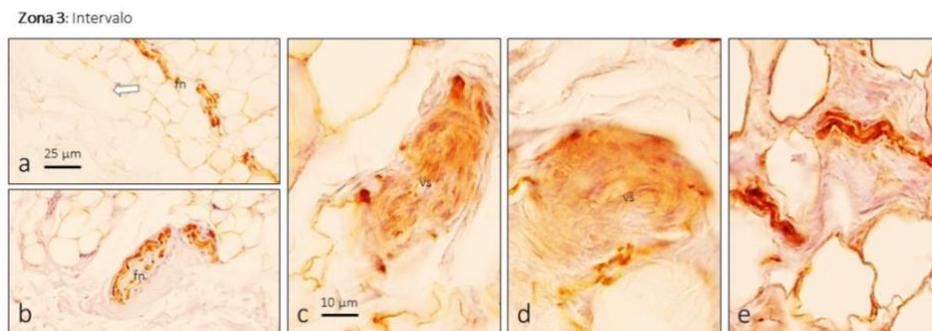


Figura 9.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. Fn: fascículos nerviosos; vs: vasos sanguíneos.

Además, ocasionalmente se han encontrado estructuras que corresponden con terminaciones nerviosas libres, aunque por el aspecto podrían corresponder con las formaciones hederiformes clásicas; es decir, con morfología en hoja (**Figura 10**).

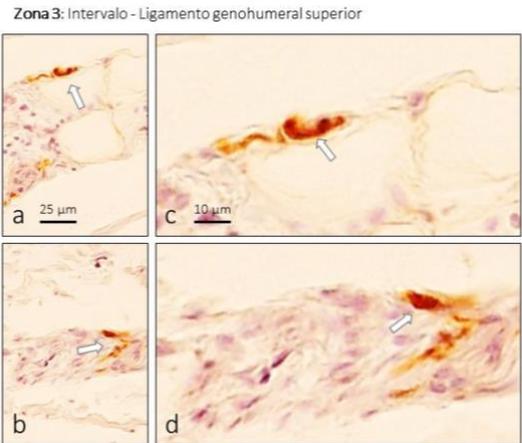


Figura 10.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. Fn: fascículos nerviosos; vs: vasos sanguíneos.

Igualmente, en la zona de tejido conectivo laxo más superficial hay abundantes formaciones corpusculares simples, con un núcleo interno compacto rodeado de una cápsula de tejido conectivo (**Figura 11a-f**) y formaciones de tipo Ruffini-like (**Figura 11g-j**).

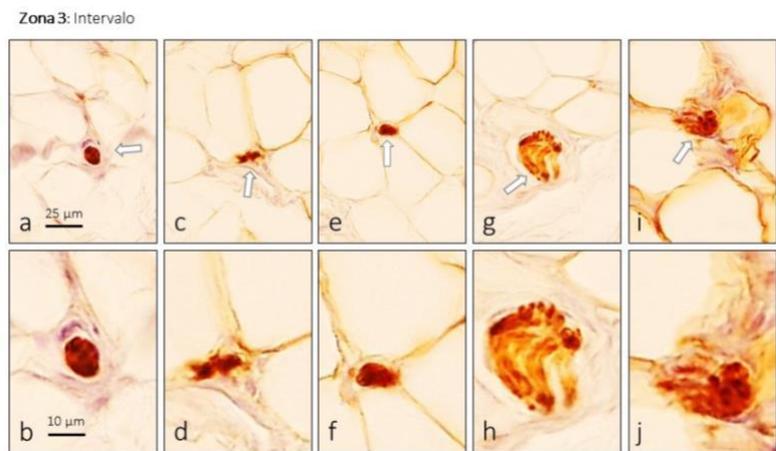


Figura 11.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas.

5.1.4. Zona 4

En la zona de manguito capsulo-ligamento correspondiente a la implantación del tendón del músculo subescapular se observaron numerosas formaciones nerviosas sensitivas de tipo Ruffini-like, así como terminaciones sensitivas de tipo paciniforme, ya que el núcleo interno, pequeño, está rodeado por un amplio espacio intracapsular y la cápsula está morfológicamente bien definida (**Figura 12**).

Zona 4: Subescapular

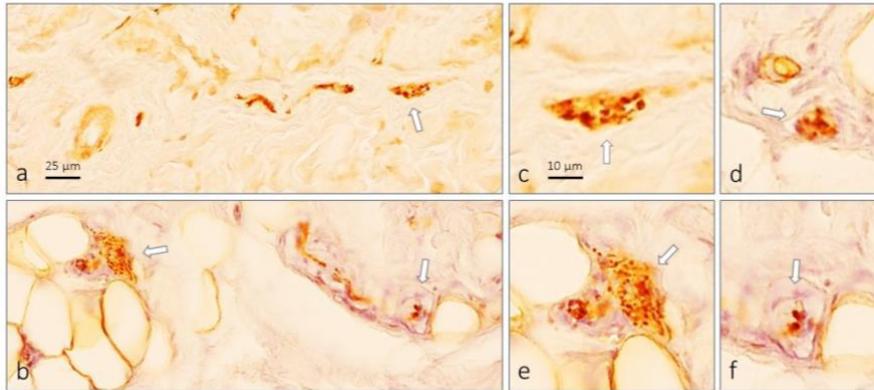


Figura 12.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. c,d,e: formaciones nerviosas sensitivas tipo Ruffini-like; f: formación nerviosa sensitiva de tipo paciniforme.

5.1.5. Zona 5

Una de las zonas más ricamente inervadas en la correspondiente al ligamento glenohumeral medio. En esta región se han detectado pocas terminaciones libres, pero si formaciones acapsuladas entre las fibras de tejido conectivo que forman el ligamento. Ocasionalmente, las fibras nerviosas corpusculares adoptan formaciones aplanadas con arborizaciones (**Figura 13**).

Zona 5: Ligamento genohumeral medio

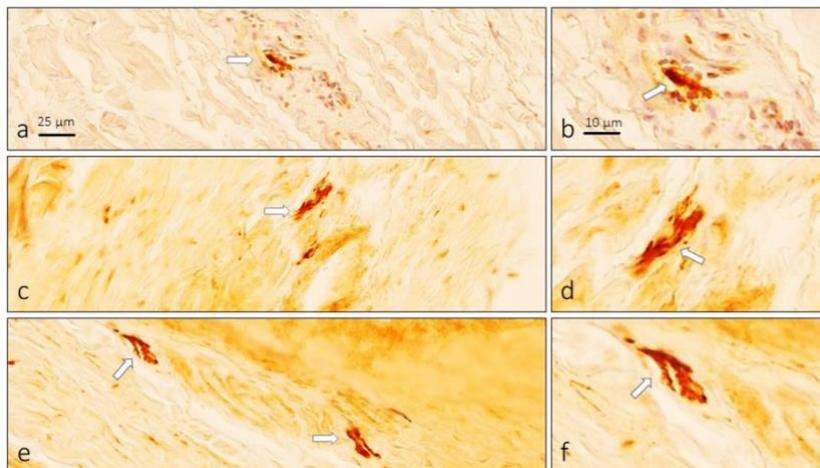


Figura 13.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas.

Pero además se ha detectado la presencia de formaciones nerviosas sensitivas de todos los tipos considerados: formaciones paciniformes (algunos con la disposición laminar concéntrica típica de las células laminares del núcleo interno), formaciones corpusculares

simples (solas o agrupadas y rodeadas por una cápsula común y espacio corpuscular variable) y formaciones sensitivas de tipo Ruffini-like (**Figuras 14 y 15**).

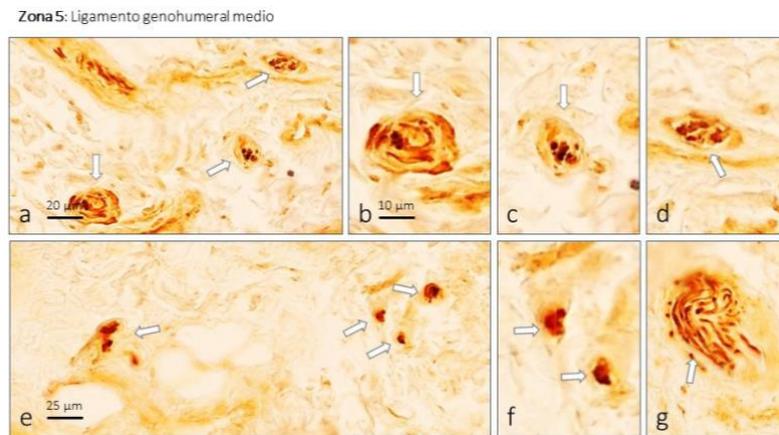


Figura 14.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. Se observan formaciones paciniformes (b), corpusculares simples (c-f) y Ruffini-like (g).

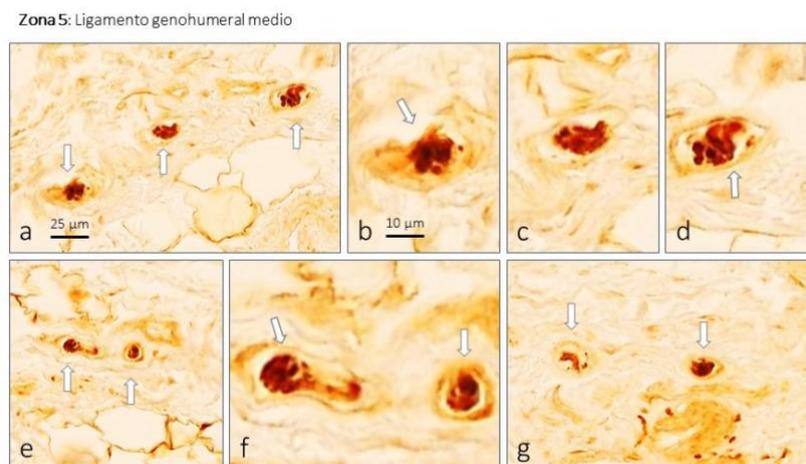


Figura 15.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. Se observan formaciones corpusculares simples y Ruffini-like.

5.1.6. Zona 6

En la zona correspondiente al ligamento glenohumeral inferior hay gruesos fascículos nerviosos entre las células de tejido conectivo areolar (Figura 16) y abundantes formaciones nerviosas sensitivas de tipo Ruffini-like y paciniforme; algunas imágenes de morfología variable corresponden a secciones longitudinales de terminaciones corpusculares simples (**Figuras 16 y 17**).

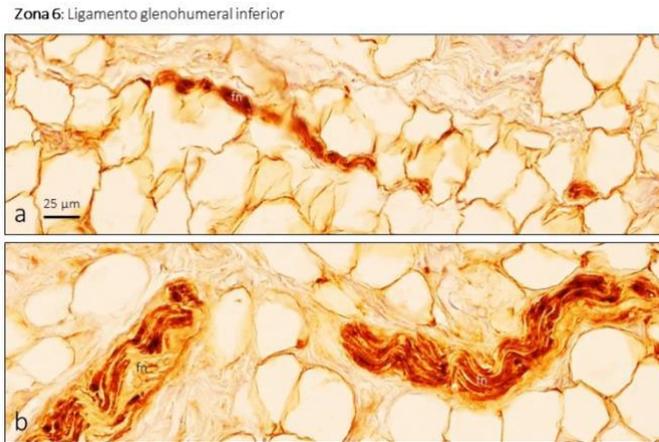


Figura 16.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. fn: fascículos nerviosos.

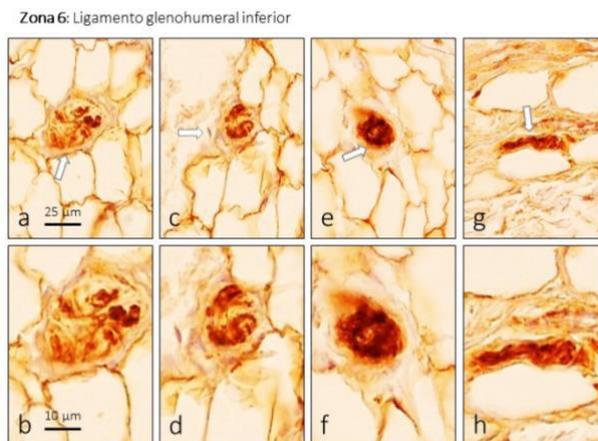


Figura 17.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. Se observan formaciones paciniformes (e-f), corpusculares simples (g-h) y Ruffini-like (a-d).

5.1.7. Zona 7

En correspondencia con la zona del tendón del músculo redondo menor también se han observado varios morfotipos de mecanorreceptores. En un caso aislado se observó una formación redondeada que contiene en su interior fibras nerviosas aisladas S100P positivas (**Figura 18a**) que asemeja un huso neuromuscular pero su contenido no es naturaleza muscular; por tanto, debe incluirse en el grupo de formaciones nerviosas sensitivas no filiaadas. Otras formaciones semejantes, con cápsula, espacio intracorpuscular y un núcleo interno irregular, se encontraron en la misma localización. Dada la organización de las fibras nerviosas intracorpusculares podrían identificarse

como corpúsculos paciniformes (**Figura 19**). Estos dos morfotipos de formaciones sensitivas se localizaron entre los fascículos conectivos del tendón.

Además, apreciaron terminaciones sensitivas de tipo de corpúsculos simples, Ruffini-like, y terminaciones nerviosas libres (**Figuras 18 y 20**). Estas formaciones se encontraron en el tejido conectivo anexo al manguito cápsulo-ligamentoso.

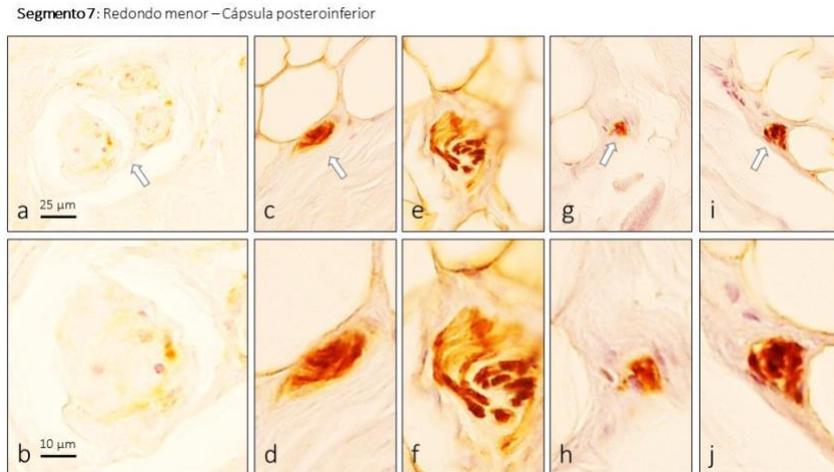


Figura 18.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas.

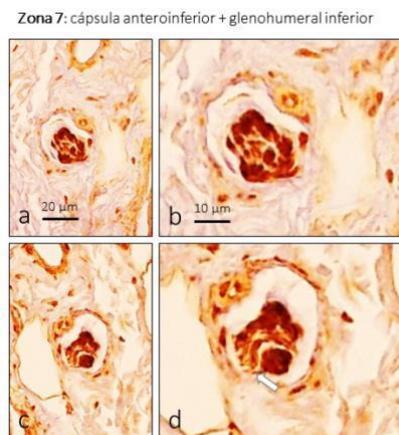


Figura 19.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. Formaciones nerviosas sensitivas capsuladas con amplio espacio intracorpúscular y núcleo interno irregular, etiquetadas como paciniformes.

Cabe destacar que, atendiendo a la morfología, algunas de las estructuras observadas podrían incluirse en el tipo de corpúsculos de Golgi-Mazzoni, típicos de las formaciones capsulares y fascias (**Figuras 20e y f**).

Zona 7: Redondo menor – Cápsula posteroinferior

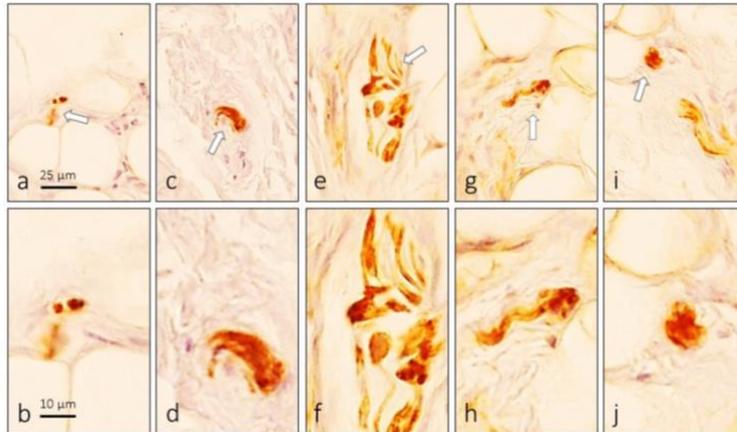


Figura 20.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas.

5.1.8. Zona 8

En esta zona se apreciaron abundantes nervios de escaso calibre y terminaciones nerviosas libres, además de varios morfotipos de corpúsculos sensitivos (**Figuras 21 y 22**).

Zona 8: Infraespinoso – Cápsula anteroinferior

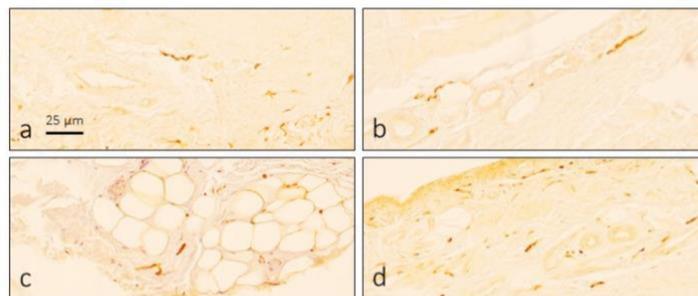


Figura 21.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Trayectos nerviosos en diferentes segmentos la Zona 8.

Entre ellas se incluyen formaciones nerviosas de tipo simple dispuestas entre las fibras del tendón del músculo infraespinoso (**Figura 22**); igualmente se encontraron ocasionalmente estructuras redondeadas y capsuladas que se corresponden morfológicamente con los corpúsculos de Golgi-Mazzoni de las descripciones clásicas (**Figuras 22h y k**).

Zona 8: Infraespinoso

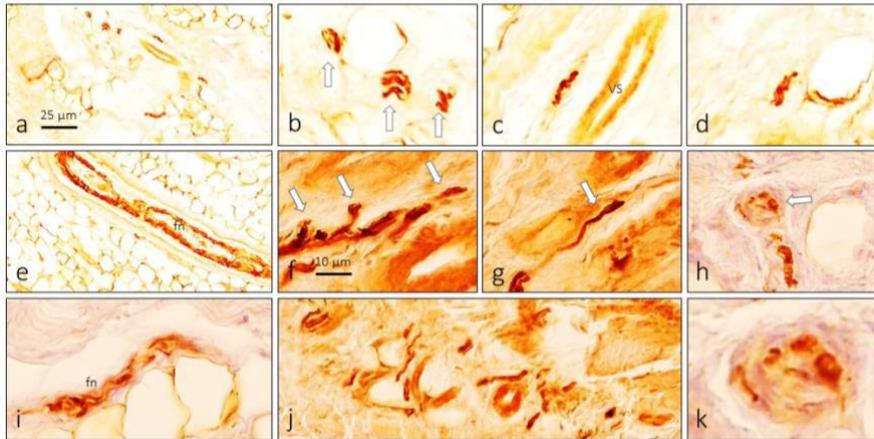


Figura 22.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. La formación de h-k se corresponde con un corpúsculo tipo Golgi-Mazzoni. fn: fascículos nerviosos; vs: vasos sanguíneos.

5.1.9. Zona 9

En los tejidos que rodean el *labrum articulare* de la articulación escápulo-humeral, pero no en el fibrocartilago que lo forma, hay pequeños nervios, en la mayoría de los casos, dispuestos como plexos perivasculares (**Figuras 23 y 24**).

Zona 9: Labrum – Parte anterior

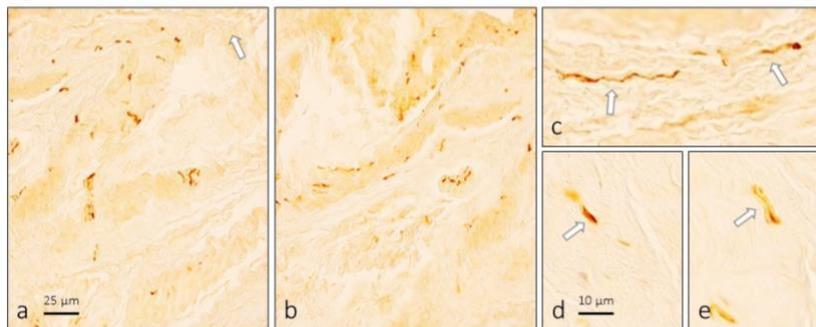


Figura 23.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan nervios y terminaciones nerviosas libres.

También se ha encontrado terminaciones nerviosas libres una estructura semejante a un corpúsculo de Ruffini (Figura 24a) y algunos corpúsculos laminares simples (**Figuras 24d y h**).

Zona 9: Labrum – Parte anterior

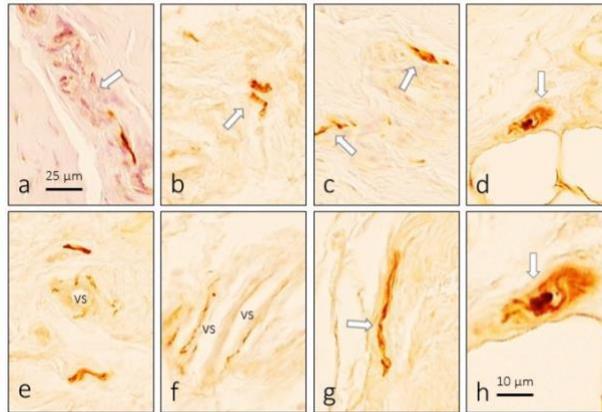


Figura 24.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas.

5.1.10. Zona 10

La bolsa serosa subacromiodeltoidea es una formación de tipo sinovial y paredes origen de una gran parte de las patologías no traumáticas dolorosas del hombro. En esta formación anatómica se han observado abundantes nervios de diferentes calibres y abundantes formaciones nerviosas sensitivas: laminares simples, paciniformes y Ruffini-like; todas ellas fueron más abundantes en el segmento posterosuperior que en el superior (**Figuras 25 y 26**).

Zona 10: Bursa – Segmento posterosuperior

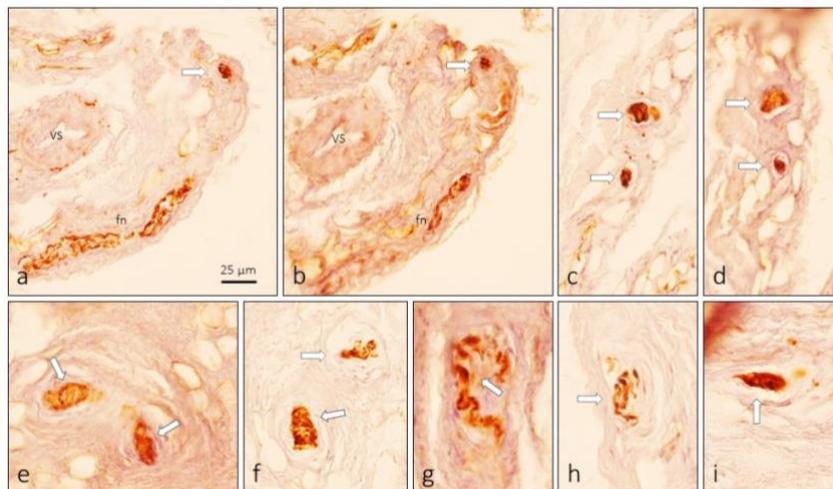


Figura 25.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas: formaciones laminares simples (c,d,i), paciniformes (e,f) y Ruffini-like (g,h).

Zona 10: Bursa – Segmento superior

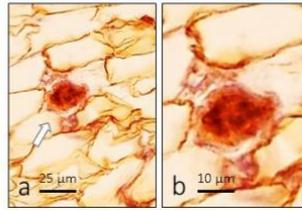


Figura 26.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas: formación de tipo paciniforme.

5.1.11. Zona 11

En ninguna de la preparaciones histológicas estudiadas se han encontrado formaciones nerviosas (datos no mostrados).

5.1.12. Zona 12

En esta zona se apreciaron pequeños nervios y corpúsculos sensitivos identificables como Ruffini-like y paciniformes.

Zona 12: Región subcoracoidea

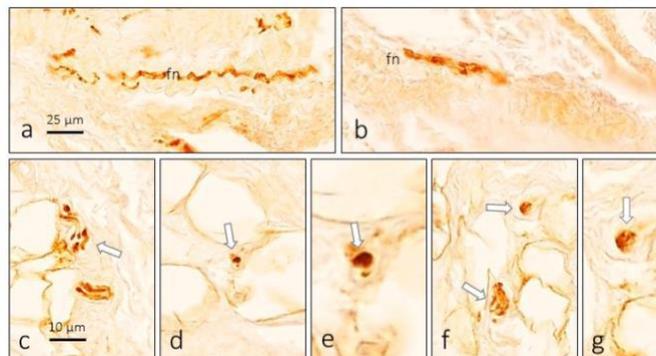


Figura 27.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. c y f: corpúsculos Ruffini-like; e y e: corpúsculos paciniformes.

5.1.13. Zona 13

La zona 13, correspondiente a la articulación acromioclavicular, está ricamente inervada. Al igual que se ha descrito para otras zonas del hombro, los nervios y las formaciones nerviosas sensitiva se localizaron en los tejidos periarticulares. Solo en un caso se ha apreciado una formación que podría considerarse un corpúsculo de Golgi-Mazzoni (**Figura 29a-b**). Fuera de la capsula, se observaron nervios en los tabiques conectivos del tejido areolar (**Figura 28**) así como distintos morfotipos de corpúsculos, que incluyen todos los morfotipos considerados en el estudio: corpúsculos Ruffini-like, corpúsculos

laminares simples y paciniformes, y en un caso, un corpúsculo de Pacini típico, aunque de pequeño tamaño (**Figuras 29, 30 y 31**).

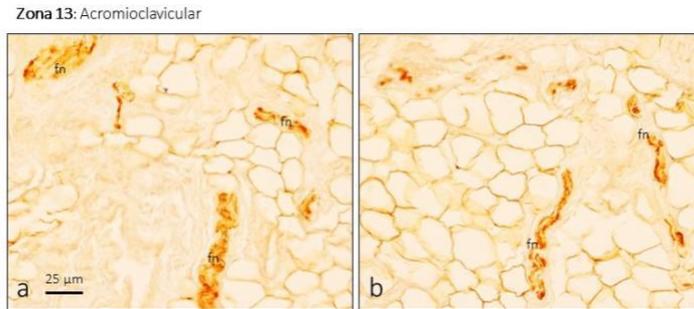


Figura 28.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. fn: fascículos nerviosos.

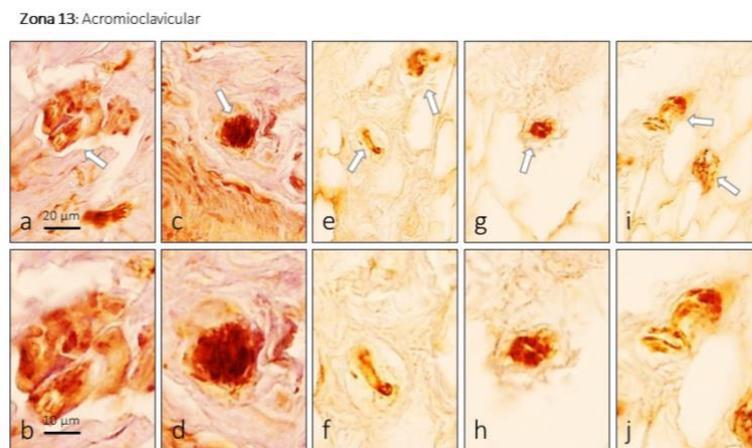


Figura 29.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. a y b: corpúsculo de tipo Golgi-Mazzoni.

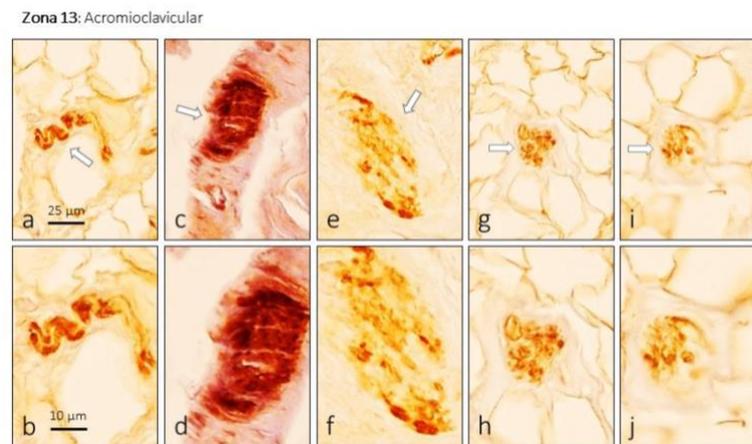


Figura 30.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas.

Zona 13: Acromioclavicular

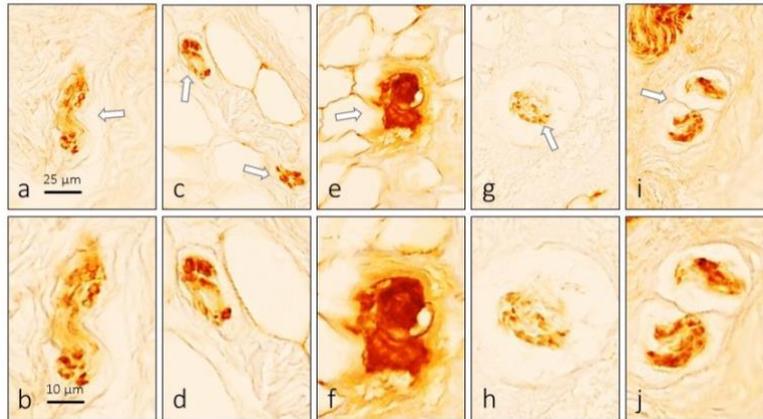


Figura 31.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas. Las imágenes e-f son un corpúsculo de Pacini de pequeño tamaño.

5.2. Tejidos procedentes de pacientes con dolor crónico

En las muestras de pacientes con patologías del hombro no se incluyen todas las zonas consideradas en los controles si no únicamente aquellas en las que se pudo obtener una muestra de tejido amplia y en condiciones idóneas para su estudio.

5.2.1. Omartrosis

5.2.1.1. Zona 1

En las muestras de tejido del tendón del bíceps en pacientes con omartrosis fascículos de fibras nerviosas (**Figura 32**) y en las proximidades de ellas formaciones nerviosas sensitivas de tipo Ruffini-like.

OMARTROSIS- Zona 1: Tendón porción larga del bíceps

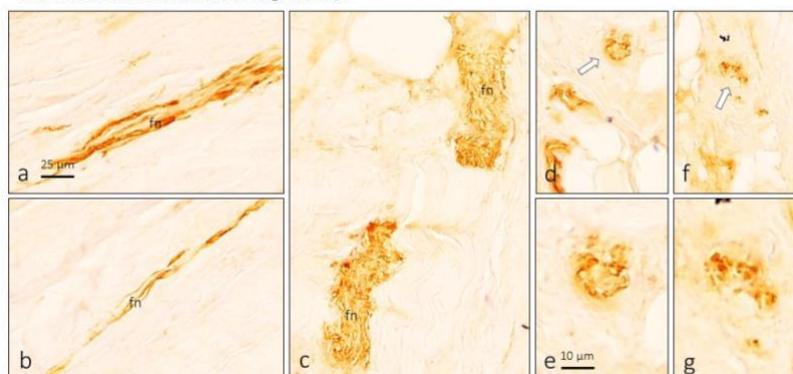


Figura 32.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100 en muestras de tejido de pacientes con omartrosis. fn: fascículos nerviosos. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas.

La delimitación de los corpúsculos fue menos nítida que en los tejidos sanos (**Figura 32e** y **g**). En la vaina sinovial, además, se han observado corpúsculos paciniformes, terminaciones nerviosas libres y otras formaciones nerviosas sensitivas de difícil filiación, con perfiles poco precisos (**Figura 33**).

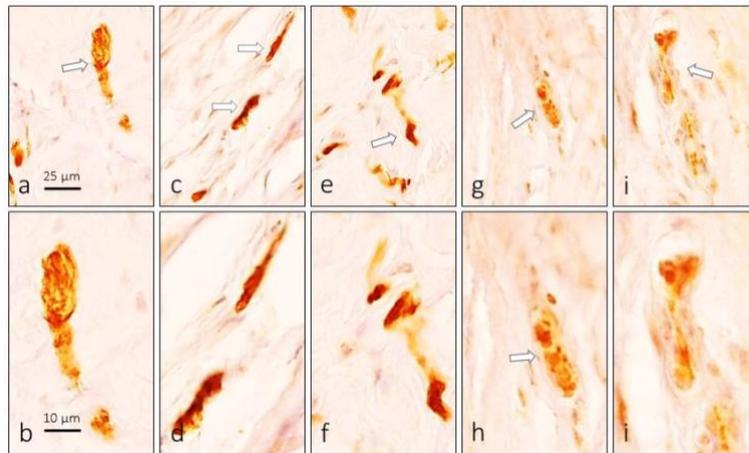


Figura 33.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100 en muestras de tejido de pacientes con omartrosis. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas.

5.2.1.2. Zonas 3 y 8

Se han agrupado las zonas 3 y 8 por el escaso material iconográfico obtenido para ilustrar los resultados. En el caso de la zona del intervalo se han observado escasas fibras nerviosas y terminaciones libres (**Figura 34a**); en la zona del tendón del infraespinoso se observaron, solo en algunos casos, corpúsculos Riffini-like (**Figura 34b** y **c**).

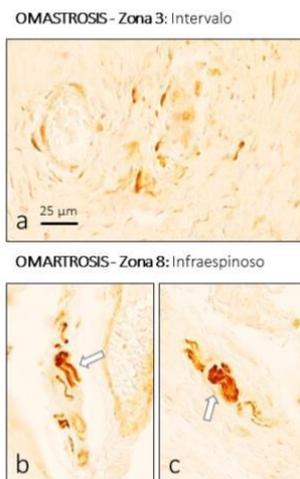


Figura 34.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100 en muestras de tejido de pacientes con omartrosis. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas.

5.2.1.3. Zona 6

En ocasiones se confunden las terminaciones nerviosas sensitivas con los corpúsculos del tipo Ruffini-like. En las muestras de la zona del ligamento glenohumeral inferior de los pacientes con omartrosis no se han encontrado formaciones nerviosas sensitivas, pero si abundantes fascículos nerviosos en secciones transversales (**Figura 35**).

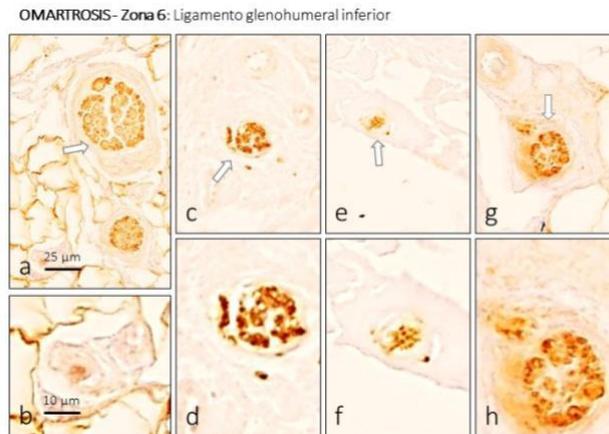


Figura 35.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100 en muestras de tejido de pacientes con omartrosis. Las flechas señalan fascículos nerviosos en sección transversal que podrían confundirse con corpúsculos de Ruffini.

5.2.1.4. Zona 9

En los tejido adyacentes al labrum se encontraron grupos de fibras nerviosas que finalizan como terminaciones nerviosas libres (**Figura 36**).

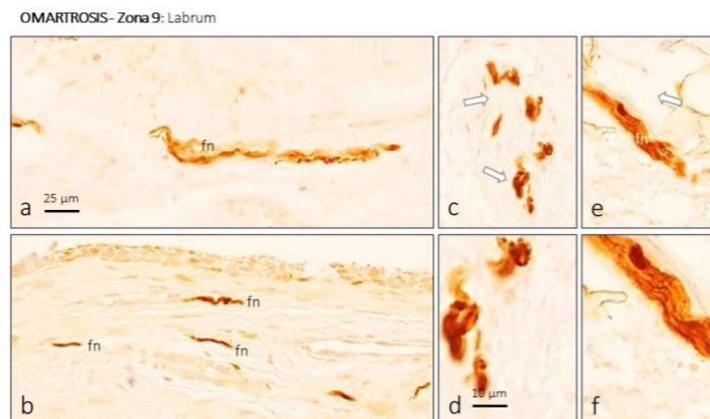


Figura 36.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100 en muestras de tejido de pacientes con omartrosis. fn: fascículos nerviosos. Las flechas señalan terminaciones nerviosas libres.

En el tejido areolar en torno al labrum también se han observado terminaciones de tipo laminar simple y paciniformes (**Figura 37**).

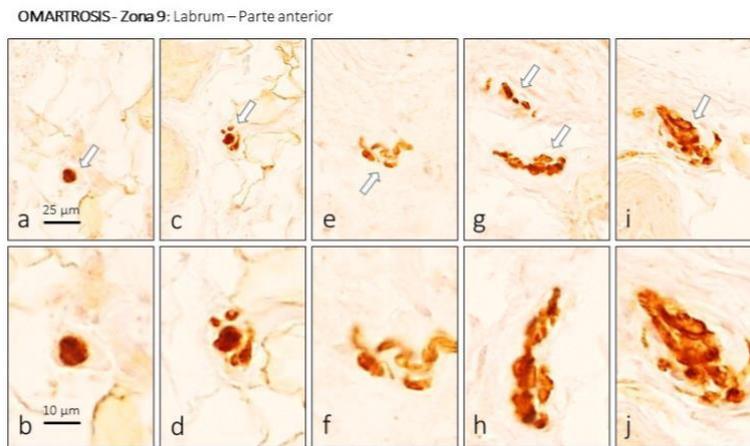


Figura 37.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100 en muestras de tejido de pacientes con omartrosis. Las flechas señalan diferentes formaciones nerviosas sensitivas.

5.2.2. Síndrome subacromial

5.2.2.1. Zona 1

A nivel de la zona 1 de los pacientes con síndrome subacromial se observaron fibras nerviosas aparentemente finalizando en dilataciones que pueden ser consideradas terminaciones nerviosas libre. Igualmente, en el espesor de las fibras colágenas del tendón de la porción larga del vives se apreciaron terminaciones nerviosas sensitivas de tipo Ruffini-like o incluso Golgi-Mazzoni (**Figura 38**).

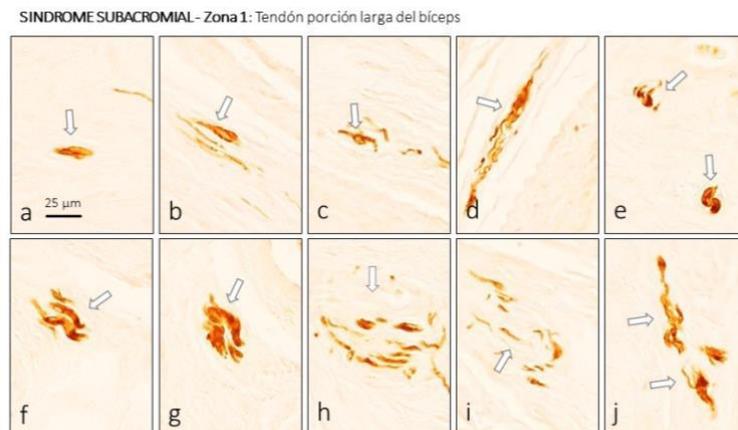


Figura 38.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100 en muestras de tejido de pacientes con síndrome subacromial. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas.

5.2.2.2. Zona 9

Las terminaciones nerviosas libres fueron la forma de receptor sensitivo que premina en la zona del labrum en los pacientes con esta patología. Además, se apreciaron formaciones laminares simples y corpúsculos de tipo paciniforme (**Figura 39**).

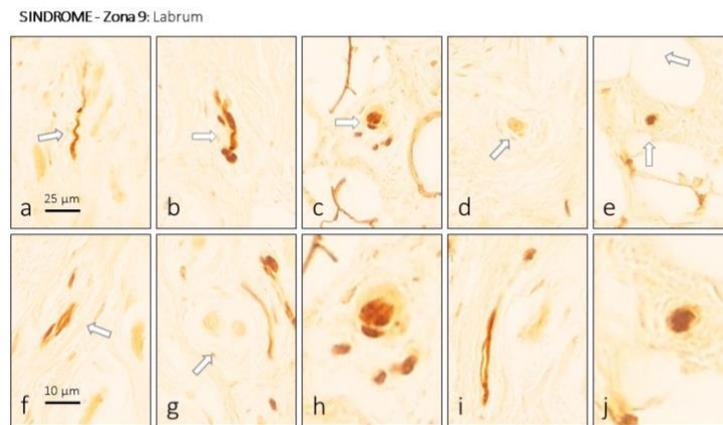


Figura 39.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100 en muestras de tejido de pacientes con síndrome subacromial. Las flechas señalan diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas.

5.2.2.3. Zona 10

En la zona 10 de los pacientes con patología subacromial no se apreciaron formaciones nerviosas sensitivas, pero si pequeños fascículos nerviosos (Figura 40).

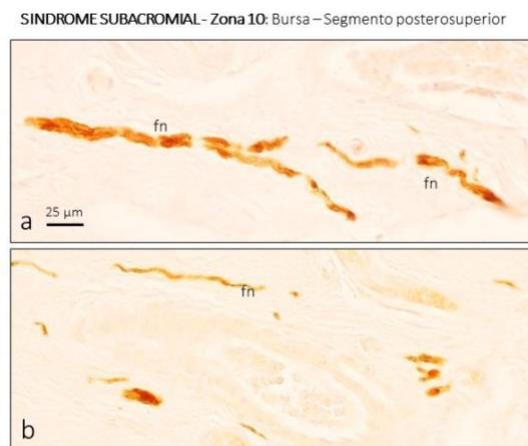


Figura 40.- Detección inmunohistoquímica de la proteína S100 en muestras de tejido de pacientes con síndrome subacromial. fn: fascículos nerviosos.

5.2. Análisis semicuantitativo de la densidad de inervación

Los resultados del estudio semicuantitativo llevado a cabo se resumen en la **Tabla 9**. En ella se ha marcado, exclusivamente, la presencia, o no, de los distintos morfotipos de corpúsculos sensitivos preestabecidos. En el capítulo de Discusión se detallarán las razones de por qué no ha podido realizarse un estudio densitométrico y morfométrico con otras propiedades.

Tabla 9. Formaciones nerviosas sensitivas descritas en cada una de las zonas de las articulaciones del hombro analizadas

Región	Ruffini-like	Pacini-like	Laminares simples	Otros	Terminaciones libres
					
Bíceps	+++	-	+	+	++
Supraespinoso	++	-	-	+	+++
Intervalo rotador	+++	+	-	++	+++
Subescapular	+++				+
Ligamento glenohumeral medio	+	+	-	-	+
Ligamento glenohumeral inferior	++	-	-	+++	+++
Redondo menor	-	-	-	-	+
Infraespinoso	++	++	++	+	+
Labrum	++	++	+	+	+
Bursa	++	+	++	+	++
Ligamento coracoacromial	-	-	-	-	-
Región subcoracoidea	+++	+	-	-	+
Cápsula acromioclavicular	+++	-	-	++	++

Con el fin de reunir los datos anteriormente expuestos, se realizó un análisis cuantitativo de los diferentes morfotipos de formaciones sensitivas que se encontraron en las regiones a estudio. De esta forma, se observa a simple vista la tendencia, dependiendo

de la zona, de los corpúsculos sensitivos más frecuentes. A continuación, se muestra una gráfica de barras de los datos recogidos (**Figura 41**).

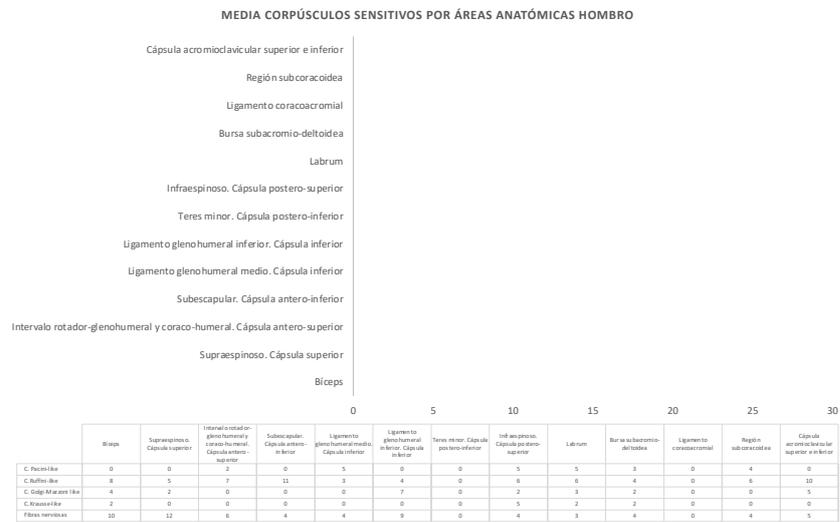


Figura 41. Formaciones nerviosas sensitivas encontradas en cada una de las regiones a estudio

Todas las zonas contenían formaciones nerviosas a excepción del ligamento coracoacromial, si bien es cierto que en la región del músculo *teres minor* solo se encontraron terminaciones libres de muy pequeño calibre y no troncos nerviosos ni corpúsculos sensitivos. Por otro lado, resultó evidente una densidad mayor de formaciones nerviosas sensitivas en la mitad superior de la cápsula glenohumeral (rango horario 9 a 3). Por el contrario, la distribución entre las zonas anterior (**12-6**) y posterior (**6-12**) es homogénea. El morfotipo tipo más frecuente de formación nerviosa sensitiva es la Ruffini-like y las terminaciones nerviosas libres.

6. Discusión

6. Discusión

6.1. Consideraciones generales

El presente trabajo de investigación se diseñó para estudiar la inervación sensitiva del complejo articular del hombro habida cuenta de la importancia clínica que tiene el dolor en esta zona y que no existen datos detallados ni globales sobre el tema. Por otro lado, en la patología de las articulaciones del hombro, aunque predomina el dolor, hay una pérdida de función relevante. Esta disfunción es explicable solo por el dolor, pues se ha demostrado que en estos casos hay reducción en la densidad de terminaciones nerviosas libres sensitivas (Haluk Çabuk et al., 2021). Este hecho fue relevante con vistas al diseño de la investigación.

Las diartrosis de los vertebrados, incluidas las del hombre, envían al sistema nervioso central por medio de los nervios que los suplen información de dos tipos: mecánica (incluida propiocepción) y nociceptiva. Hasta donde conocemos los nervios articulares no detectan ningún otro tipo de somatosensibilidad. Por ello, en el presente estudio se ha puesto especial énfasis en la localización y mapeo de las terminaciones nerviosas libres (receptores del dolor) y de formaciones nerviosas sensitivas organizadas (también denominadas corpúsculos sensitivos, relacionadas con la mecanorrecepción. Pero a pesar de esta dicotomía funcional, los corpúsculos sensitivos participan en la nocicepción de múltiples patologías (Li et al., 2019; Konttinen et al., 2006) entre las que cabe pensar que se encuentran las del hombro, con independencia de su etiología.

Un problema que se planteó desde los primeros momentos fue el de la clasificación de las formaciones nerviosas sensitivas articulares. La clasificación más difundida de los corpúsculos sensitivos articulares humanos es la Zimny (1988), basada en la de Freeman y Wyke (1967), que las divide de manera arbitraria en tipos I, II, III y IV. Numerosos estudios sobre inervación capsular y ligamentosa en distintos modelos de animales utilizan clasificaciones por semejanza con los corpúsculos sensitivos de la piel (Malinovský y Pac, 1982; Zelena, 1994). Y algo semejante se viene haciendo para las formaciones

nerviosas sensitivas de las fascias y/o aponeurosis (ver Steco et al., 2018; García-Martínez et al., 2022).

Para nuestro trabajo hemos dividido los tipos de terminales nerviosos sensitivos en: formaciones nerviosas sensitivas (extremo periférico de un axón sensitivo cubierto de células terminales gliales no mielinizantes), corpúsculos laminares simples (extremo periférico de un axón sensitivo cubierto por más de una capa de células terminales gliales no mielinizantes encapsulados y con/sin espacio intracorpúscular), corpúsculos paciniformes (extremo periférico de un axón sensitivo cubierto por varias capas concéntricas de células terminales gliales no mielinizantes y bien capsulados), corpúsculos Ruffini-like (extremo periférico de un axón sensitivo arborizado cubierto de células terminales gliales no mielinizantes dispuestas de forma irregular, y capsulados), y otros tipos (entre los que se incluyen algunos morfotipos clásicos como los de Golgi-Mazzoni).

Una característica esencial del presente trabajo de tesis doctoral fue que se realizó un estudio detallado de la distribución de las terminaciones nerviosas sensitivas en la articulación escapulohumeral, que nunca, hasta donde conocemos, se había realizado. Ello permite tener una visión global y diferenciada que puede ayudar a entender por qué algunas articulaciones del hombro duelen más que otras y por qué existen zonas de menor resistencia a la luxación que otras.

Y para finalizar este apartado hay que hacer referencia a los estudios llevados a cabo sobre material quirúrgico procedente de sujetos que habían padecido dolor del hombro durante un largo periodo de tiempo. Es posible que los mecanismos etiopatogénicos del dolor en la artrosis y en el síndrome subacromial produzcan cambios en el patrón de inervación de las articulaciones afectas, tanto aumento como reducción. Los estudios del material tomado de patologías articulares, obviamente, no pudo ser sistemático y se ciñó a las muestras quirúrgicas disponibles.

6.2. Consideraciones técnicas

En el estudio llevado a cabo se utilizó material procedente de donantes multiorgánicos y de piezas quirúrgicas. Por tanto, todas las piezas fueron procesadas de manera idónea (fijador y tiempo de fijación, procesado para inclusión en parafina); sin embargo, durante el proceso de inmunohistoquímica los resultados no fueron los esperados.

El proyecto original incluía una batería de anticuerpos dirigidos a los diferentes componentes de las formaciones nerviosas sensitivas (axón, células gliales terminales, derivados endoneurales y perineurales; ver Vega et al., 2009; Cobo et al., 2021) así como a la detección de canales iónicos relacionados con la mecanotransducción (PIEZO2, TRPV4, ASIC2) y el dolor (TRPV1) (ver Cobo et al., 2020; García-Mesa et al., 2022). Sin embargo, los únicos resultados congruentes se obtuvieron con la detección de la proteína S100, un marcador específicos de las células gliales periféricas, incluida la glía terminal de los corpúsculos. Por tanto, la interpretación de las imágenes se realizó en base al marcaje de las células terminales gliales, considerando que están rodeando a un axón, ya que cuando las células gliales terminales no están en contacto con un axón no son inmunorreactivas para la proteína S100 (ver Suazo et al., 2022).

En cuanto a los resultados negativos obtenidos para el resto de los antígenos, no pueden atribuirse a los anticuerpos ni al proceso de detección de los antígenos ya que en las muestra de piel utilizadas como controles marcaron en las estructuras corpusculares con el patrón esperado.

6.3. Discusión de los resultados

El presente trabajo analizó todas las zonas, clasificadas de acuerdo con las regiones anatómicas artroscópicas del hombro (Gartsman, 2003). Ello además de dar una visión completa del patrón de inervación le resta arbitrariedad, pues cada zona estudiada es una región anatómica bien diferenciada (Hashimoto et al., 1994; Kholinne et al., 2020). En nuestro trabajo se incluyeron, además de las estructuras propias de la articulación glenohumeral, el intervalo rotador, la región subcoracoidea y la articulación acromioclavicular.

Con carácter general, los resultados obtenidos son compatibles con los estudios parciales previos, y se ha apreciado inervación y formaciones nerviosas sensitivas en todas las zonas estudiadas, a excepción de la zona 11 correspondiente con el coracoacromial. Las zonas estudiadas previamente fueron la cápsula de la articulación glenohumeral, *bursa* subacromial, articulación acromioclavicular y labrum (Hashimoto et al., 1994; Vangsness et al., 1995; Ide et al., 1996; Guanche et al., 1999; Alashkham et al., 2018; Kholinne et al., 2020). Esto da idea de la segmentación del conocimiento en relación con la articulación de las articulaciones del hombro humano. Kholinne et al. (2020) en su estudio (que incluye la parte de la cápsula glenohumeral) afirma que contiene todos los tipos de formaciones nerviosas sensitivas con una distribución similar distribución. Nuestros resultados, sin embargo, demuestran que, aunque las terminaciones nerviosas son las mismas, existen claras diferencias entre las diferentes zonas.

No obstante, las discrepancias entre nuestros resultados y los estudios parciales previos pueden ser explicadas, al menos en parte porque: 1.- utilizaban piezas cadavéricas procedentes de sujetos de edad avanzada (Hashimoto et al., 1994; Guanche et al., 1999; Steinbeck et al., 2003; Alashkham et al., 2018; Alpantaki et al., 2005) y técnicas de estudio inespecíficas del tipo de impregnaciones auroargénticas (Vangsness et al 1995, Steinbeck et al 2003, Guanche et al 1999, Witherspoon et al 2014, Kholinne et al 2020). Además, hemos detectado errores en la identificación de las imágenes y algunos estudios identifican como corpúsculos sensitivos (sobre todo en los casos de corpúsculos de tipo Ruffini-like) lo que no son más que secciones transversales u oblicuas de pequeños troncos nerviosos (Hashimoto et al., 1994; Vangsness et al., 1995; Guanche et al., 1999; Witherspoon et al., 2014; Kholinne et al., 2020); 2.- solo se estudian segmentos parciales de una articulación que se extrapolan a todas (Vangsness et al., 1995; Ide et al., 1996; Guanche et al., 1999; Steinbeck et al., 2003; Alpantaki et al., 2005; Witherspoon et al., 2014; Alashkham et al., 2018; Kholinne et al., 2020;).

En coincidencia con nuestras observaciones, Hashimoto et al. (1994) y Laumonerie et al. (2020) encontraron que la región **superior** (9-3 h) tanto de la cápsula glenohumeral como del labrum posee mayor densidad de formaciones nerviosas sensitivas que la inferior (),

hecho confirmado en nuestro estudio. Witherspoon et al. (2014) y Kholinne et al. (2020) describen un patrón de inervación microscópica similar, indicando la mayor densidad en la región anterior (correspondiente a 3-5 h) como la más inervada, seguida por la inferior (5-7 h), posterior (7-11 h) y superior (11-1h). Su descripción es correcta, pero la división arbitraria que establecen (la región anterior corresponde en exclusiva a la anteroinferior y la posterior engloba la posterosuperior y posteroinferior), así como la no inclusión de algunas zonas (no se incluye, por ejemplo, la región anterosuperior) dificulta la interpretación de los resultados y puede llevar a conclusiones erróneas. Y probablemente fruto de esta división aleatoria se llega a la conclusión de que la diferencia entre regiones no es significativa. Cuando se ha confirmado que si lo es entre la región superior (9-3h) e inferior (3-9h) (Hashimoto et al 1994). Por otro lado, este trabajo confirma que entre la región anterior (12-6h) y la posterior (6-12h) hay una distribución equitativa.

Tabla 10. Comparación de FNS por regiones anatómicas entre estudios previos y el trabajo actual

Región	Inervación descrita previamente	Resultados actuales
Bíceps	Terminaciones libres	Libres> Ruffini> Golgi-Mazzoni> Krause
Supraespinoso	Ruffini> Libres> Pacini> Golgi	Libres> Ruffini> Golgi-Mazzoni
Intervalo rotador	Golgi y Ruffini> Pacini> Libres	Ruffini ≈ Libres> Pacini
Subescapular	Libres	Libres> Ruffini
Ligamento glenohumeral medio	Ruffini> Libres> Pacini> Golgi	Pacini> Libres> Ruffini
Ligamento glenohumeral inferior	Ruffini> Libres> Pacini> Golgi	Libres> Golgi-Mazzoni> Ruffini
Redondo menor	Ruffini> Libres> Pacini> Golgi	Libres
Infraespinoso	Ruffini> Libres> Pacini> Golgi	Ruffini> Krause≈Pacini> Libres> Golgi-Mazzoni
Labrum	Ruffini> Libres> Pacini> Golgi	Ruffini> Pacini> Golgi-Mazzoni= Libres=

		Krause
Bursa	Ruffini> Pacini Libres No filiaados	Ruffini= Libres> Pacini> Golgi-Mazzoni= Krause
Ligamento coracoacromial	Ruffini> Pacini Libres	-
Cápsula acromioclavicular	Ruffini> Pacini Libres	Ruffini> Libres= Golgi-Mazzoni
Región subcoracoidea		Ruffini> Libres= Pacini

La localización de las formaciones nerviosas sensitivas en nuestro trabajo fue en el estrato subsinovial, entre 50 y 400 μm de profundidad, hecho que coincide básicamente con lo aportado por Witherspoon et al. (2014). Este autor indica que los receptores parcialmente capsulados (Ruffini-like) se localizan más superficialmente (a 200 μm aproximadamente de la superficie) y que los completamente capsulados (Pacini-like) tienen una localización más profunda (desde las 200 a 500 μm). Nuestros hallazgos no están completamente de acuerdo con los de estos autores ya que hemos encontrado todos los tipos de formaciones nerviosas sensitivas en un rango de profundidad que va de las 50-400 μm . Es importante destacar, no obstante, que en nuestro trabajo la mayoría de los nervios y formaciones sensitivas corpusculares no están dentro de los fascículos de tejido conectivo que forman el manguito cápsuloligamentoso si no en los tejidos periarticulares.

En coincidencia con la mayoría de los estudios previos, el morfotipo de formación nerviosa sensitiva más frecuente fueron los de tipo Ruffini-like (Vangsnæs et al., 1995; Guanche et al., 1999; Witherspoon et al., 2014; Kholinne et al. 2020), siendo especialmente abundantes en las porciones de cápsula articular relacionadas con tendones (bíceps, subescapular, supraespinoso e infraespinoso con la excepción del redondo menor).

Las terminaciones nerviosas libres presentaron una densidad alta en la región del tendón del supraespinoso, intervalo rotador y ligamento glenohumeral inferior, y algo menor en la región del bíceps. Todas ellas son focos habituales de dolor (en síndrome subacromial, patologías inflamatorias generalizadas del hombro e inestabilidad glenohumeral antero-inferior). Nuestros hallazgos son básicamente coincidentes con los señalados por Laumonerie et al. (2020) para el cuadrante antero-superior (que incluiría también la bursa y los ligamentos coracoacromial, coracoclavicular y humeral transversal).

Realizando una discusión detallada por zonas. La **zona 1**, correspondiente a la porción larga del bíceps del **bíceps** hemos encontrado formaciones nerviosas sensitivas a nivel de la porción intraarticular del tendón en contraposición a estudios previos que no los han observado autores previos (Hashimoto et al., 1994; Guanche et al., 1999; Alpantaki et al., 2005). Esta discrepancia hallazgos puede ser debida a que ellos solo estudiaran la porción distal, pues en dicha región no se han filiado mecanorreceptores. Por otro lado, nuestras observaciones muestran que la inervación en la región proximal (insercional) del tendón es más profusa y que las fibras se distribuyen hacia la cápsula posterosuperior (supraespinoso) (Hashimoto et al., 1994; Guanche et al., 1999; Alpantaki et al. 2005; Laumonerie et al., 2020).

Tras esta breve discusión general de los resultados, en los párrafos siguientes se hará para cada una de las zonas consideradas.

En la **Zona 1, porción larga intraarticular del bíceps**, la literatura describe una alta densidad de terminaciones nerviosas libres cerca de su inserción en el tubérculo supraglenoideo (Hashimoto et al., 1994; Guanche et al., 1999; Alpantaki et al., 2005, Laumonerie et al., 2020), hecho que fue constatado en nuestro estudio. Pero, además, hemos demostrado la presencia de corpúsculos sensitivos, no descritos hasta la fecha. Dentro de ellos el morfotipo Ruffini es el más prevalente, seguido en menor frecuencia por los laminares simples y, con mucha mayor frecuencia los de Golgi-Mazzoni. Esta discrepancia de hallazgos puede atribuirse a que los estudios mencionados no analizaran su porción intraarticular al completo.

La denominada **Zona 2**, es el segmento de cápsula que recubre el **tendón del músculo supraespinoso**. En ella se han descrito terminaciones nerviosas libres (las más frecuentes; Hashimoto et al., 1994; Kholinne et al., 2020), mecanorreceptores (Kholinne et al., 2020) y nervios (Hashimoto et al., 1994, Laumonerie et al., 2020). Kholinne et al. (2020), además, además realizan un estudio cuantitativo indicando una alta concentración de corpúsculos de Ruffini, seguida por corpúsculos de Pacini y de Golgi. Nuestros resultados están en línea con los resultados anteriores salvo en lo que respecta a la presencia de

corpúsculos de Pacini y entendiendo el último morfotipo como Golgi-Mazzoni, y no como órganos de Golgi. Esta discrepancia se justifica, pues su región a estudio (capsula superior) es más amplia que la Zona 2 del actual trabajo.

La **Zona 3** o **intervalo rotador**, incluye los ligamentos glenohumeral superior y coracoacromial. En ella se ha descrito la presencia de terminaciones nerviosas libres y corpúsculos sensitivos (Hashimoto et al., 1994; Vangsness et al., 1995; Guanche et al., 1999). No obstante, existe discrepancia, entre quienes afirman que son las terminaciones nerviosas libres la estructura sensitiva predominante (Laumonerie et al., 2020), o los mecanorreceptores, sobre todo tipo ruffini (Guanche et al., 1999). Nuestro estudio confirma las observaciones de ambos grupos, ya que demuestra que tanto las terminaciones libres como los corpúsculos de Ruffini están presentes en una elevada densidad y similar proporción. Además, nosotros hemos encontrado en menor frecuencia corpúsculos de Golgi-Mazzoni y Pacini-like. En relación con ello, se debe mencionar que Guanche et al. (1999) usan terminología errónea ya que no es posible encontrar en esta zona órganos tendinosos de Golgi. Además, teniendo en cuenta la iconografía del artículo, creemos que se refieren a corpúsculos de Golgi-Mazzoni.

En la **Zona 4**, relacionada con el tendón del músculo **subescapular**, hasta la fecha solo se ha descrito la presencia de terminaciones nerviosas libres (Hashimoto et al., 1994). Este trabajo de tesis doctoral demuestra por primera vez, la existencia de corpúsculos sensitivos, concretamente de tipo Ruffini-like en una alta densidad, muy superior a las terminaciones nerviosas libres. Ello sugiere un importante papel propioceptivo en esta zona más allá de la nocicepción. El hallazgo sistemático de formaciones nerviosas sensitivas de tipo Ruffini-like se verificó en el resto de las regiones capsulares cubiertas por tendones.

La **Zona 5** corresponde con el **ligamento glenohumeral medio**. En ella hemos confirmado la presencia de corpúsculos sensitivos, de tipo Ruffini-like y paciniforme, así como de terminaciones nerviosas libres (Hashimoto et al., 1994; Vangsness et al., 1995; Guanche et al., 1999; Witherspoon et al., 2014; Kholinne et al., 2020). Nuestro estudio confirma

estos resultados. Aunque se debe mencionar que, como otros autores, Kholinene et al. (2020) cometen el error de describir la presencia de órganos tendinosos de Golgi en un ligamento.

En la **Zona 6**, que comprende cápsula y **ligamento glenohumeral inferior**, se han descrito corpúsculos de Ruffini, Pacini y terminaciones libres, siendo estas últimas las más frecuentes (Hashimoto et al., 1994; Vangsness et al., 1995; Guanche et al., 1999; Steinbeck et al., 2003; Witherspoon et al., 2014; Kholinne et al., 2020). Este trabajo confirma los hallazgos, pero describe como corpúsculo dominante el morfotipo Golgi-Mazzoni, en elevada frecuencia. Dicho resultado vendría avalado por las investigaciones previas si no fuera por el continuo error de clasificación que se comete denominando órganos tendinosos de Golgi a los corpúsculos de Golgi-Mazzoni.

Respecto a la **Zona 7**, tendón del **músculo redondo menor**, en la literatura se describe una escasa densidad de mecanorreceptores y terminaciones nerviosas sensitivas, inferior a la de otras zonas de la articulación glenohumeral (Hashimoto et al., 1994; Witherspoon et al., 20214; Kholinne et al., 2020). De acuerdo con estos autores, nosotros hemos observado una densidad de inervación baja, encontrando formaciones nerviosas sensitivas de tipo Ruffini-like, paciniformes y de tipo Golgi-Mazzoni, además de terminaciones nerviosas libres. Esta zona, fronteriza entre ramas nerviosas articulares, carece de superposición de territorios nerviosos (Laumonerie et al., 2020) y ello podría explicar la menor densidad de inervación respecto a otros territorios de la articulación del hombro.

En la **Zona 8**, equivalente al tendón del **músculo infraespinoso**, se ha comunicado la presencia de mecanorreceptores tipo Ruffini, Pacini, Golgi-Mazzoni y terminaciones nerviosas libres con una densidad menor (Kholinne et al., 2020) o semejante a la de otras regiones capsulares (Hashimoto et al., 1994). Nuestro estudio confirma los morfotipos descritos añadiendo el de los laminares simples. Por otro lado, no hemos apreciado menor densidad de formaciones nerviosas sensitivas en relación con otras zonas del complejo articular del hombro. Estas discrepancias, igual que ya se ha comentado, pude

ser debida a que las regiones estudiadas por otros autores y por nosotros no coinciden exactamente, ya que esos estudios incluían nuestras zonas 7 y 8. Si resulta llamativo en nuestros resultados, la presencia de corpúsculos Pacini-like, única región capsular recubierta por tendón con este morfotipo de formación nerviosa sensitiva.

Hasta donde nosotros conocemos, en la **Zona 9**, correspondiente al *labrum* articular, unos autores describen solo terminaciones nerviosas libres (Vangness et al 1995; guanche et al., 1999; Alashkham et al., 2018) mientras que otros también hablan de la presencia de mecanorreceptores, situados preferentemente superficiales en las inserciones de este (Hashimoto et al., 1994; Witherspoon et al., 2020). Nosotros hemos observado un elevado número de formaciones tipo Ruffini-like y paciniformes y alguno de tipo laminar simple y Golgi-Mazzoni. Además, aunque hemos observado pocas terminaciones libres, confirmamos los trabajos de Alashkham et al. (2018) en el sentido de que su densidad es mayor en la región anterosuperior

Casi todos tipos de formaciones nerviosas sensitivas se han descrito en la **Zona 10, bursa subacromiodeltoidea** (Ide et al., 1996; Morisawa. 1998; Tomita et al., 1997), si bien hay autores que solo describen terminaciones nerviosas libres (Vangness et al., 1995). Nuestro trabajo confirma los resultados de todos estos autores. Esto evidencia el importante papel mecánico-propioceptivo de la *bursa*, más allá de la nocicepción en la que muchos autores insisten (Tamai et al., 2000; Laumonerie et al., 2020).

La **Zona 11, ligamento coracoacromial**, es una estructura en la que existen opiniones muy contradictorias respecto a su inervación, y por ello lo hemos analizado de manera independiente al resto del manguito glenohumeral. Algunos autores describen la presencia de mecanorreceptores y terminaciones nerviosas libres (Vangness et al., 1995; Morisawa. 1998) mientras que otros lo describen aneural (Laumonerie et al., 2020). Nuestro estudio confirma su estructura aneural, pues si el mismo no es disecado exhaustivamente para liberarlo de la bursa (objeto también de nuestro estudio), se pueden incluir regiones peri ligamentosas, como se aprecia en la imagen macroscópica

de Morisawa. 1998, presentando las misma sobre todo en su región inferior una rica inervación (Ide et al., 1996).

Zona	Ruffini-like	Pacini-like	Krause	Golgi-Mazzoni	Terminaciones libres
					
1	+++	-	+	+	++
2	++	-	-	+	+++
3	+++	+	-	+	+++
4	+++				+
5	+	+	-	-	+
6	++	+	-	+++	+++
7	+	-	-	-	+
8	++	++	++	+	+
9	++	++	+	+	+
10	++	+	++	+	++
11	-	-	-	-	-
12	+++	-	-	++	++
13	+++	+	-	-	+

Respecto a la **Zona 12**, equivalente a la **cápsula acromioclavicular**, su inervación se ha descrito muy someramente habiéndose encontrado corpúsculos de Ruffini, Pacini y terminaciones nerviosas libres en similar proporción (Vangness et al 1995). Nuestro estudio confirma sólo parcialmente dichos hallazgos ya que nunca hemos encontrado corpúsculos de Pacini, si bien se han observado de la presencia de algunos corpúsculos de Golgi-Mazzoni y, al igual que en la cápsula glenohumeral, el morfotipo predominante ha sido el de tipo Ruffini-like.

Por último, la inervación de la **Zona 13, región subcoracoidea**, se describe por primera vez en nuestro trabajo. Hemos encontrado corpúsculos de tipo Ruffini-like, paciniformes y terminaciones nerviosas libres. Muy similar por tanto al descrito a nivel de otras bursas (Vangness et al., 1995; Ide et al., 1996; Morisawa. 1998; Tomita et al., 1997).

Uno de los aspectos investigados en el presente trabajo fue ver si el patrón de inervación de las articulaciones del hombro cambiaba como consecuencia de procesos patológicos que cursan con dolor crónico.

En los pacientes diagnosticados de omartrosis, muchas de las zonas investigadas carecían de inervación sensitiva. Entre ellas el intervalo rotador, tendones del supraespinoso y subescapular, y labrum. En las zonas correspondientes a los tendones musculares la ausencia de inervación podría ponerse en relación con las rupturas tendinosas que llevan a una denervación de los segmentos distales de los tendones. Para la otras localizaciones no existe un mecanismo que lo justifique. De cualquier forma, los datos deben de interpretarse con prudencia ya que la muestra analizada era reducida.

En el síndrome subacromial se apreció denervación completa a nivel del tendón del músculo supraespinoso y del tendón del bíceps, en contra de la abundante inervación que existe en los tejidos sanos. Esta situación podría deberse a que en los estadios avanzados de la enfermedad es habitual encontrar un arrancamiento del tendón que interrumpe los trayectos nerviosos. Se encontraron terminaciones nerviosas libres y plexos perivascuales a nivel de la bursa, el labrum y el intervalo rotador que clásicamente se han descrito como zonas nociceptivas que son origen del frecuente e intenso dolor que manifiestan estos pacientes. Tomita et al. (1997) encontraron una correlación positiva entre el densidad de nociceptores en bursa y la patología del manguito. Tamai et al. (2000), por su parte, afirman que la bursa y el ligamento coracoacromial patológicos tienen una mayor densidad de nociceptores, extremo que no hemos podido demostrar. Y Snow (2014) ha encontrado en las patologías del hombro aumento de nociceptores con desaparición de mecanoreceptores en el ligamento humeral transversal.

Es probable que las diferencias encontradas entre los presentes hallazgos y algunos estudios previo esté en relación con el origen del material y la edad de los sujetos de procedencia. La muestra no patológica de esta tesis procedía de donantes multiorgánicos, de edades comprendidas entre los 38 y 60 años. Eran, pues, sujetos

adultos, sin patologías. Por el contrario, la gran mayoría de los estudios previos se llevaron a cabo sobre piezas cadavéricas de individuos viejos.

6.4. Limitaciones del estudio

Sin duda la mayor limitación de nuestro trabajo ha sido la imposibilidad de detectar todos los antígenos previstos que hubieran consentido llevar a cabo un análisis morfológico más detallado de los tipos de formaciones nerviosas sensitivas y demostrar que se trata, efectivamente, de nociceptores y mecanorreceptores por la expresión de proteínas funcionalmente relacionadas.

Ello nos llevó a realizar una descripción meramente morfológica de los resultado, sin poder aportar datos propios sobre la fisiología de los receptores articulares.

A pesar de ello, el trabajo tiene puntos fuertes que deben ponerse en evidencia: el mapeo sistemático de todas las regiones anatómicas de los tejidos normales, la clasificación de las formaciones nerviosas sensitivas de acuerdo a la estructura, y la objetivación de que la inervación de las articulaciones del hombro cambia con las patologías.

6.5. Perspectivas de futuro

Desde hace ya algunos años, en el Grupo de Investigación Acreditado SINPOS de la Universidad de Oviedo, han comenzado a estudiarse los mecanismos moleculares de la mecanosensación, pero siempre en estructuras cutáneas (ver Cobo et al., 2020, 2021) y musculares (De Carlos et al., 2015; Cobo et al., 2017). Recientemente, se ha abordado este asunto en las terminaciones nerviosas sensitivas de la aponeurosis palmar (García-Martínez et al., 2022).

En un futuro inmediato, una vez solventados los problemas técnicos comentados, se pretende abordar el estudio de las mecanoproteínas presentes en las formaciones nerviosas sensitivas articulares. Actualmente ya se dispone de datos preliminares en

ligamentos aislados de algunas articulaciones (rodilla y cadera) y se pretende ampliarlos a otras diartrosis, incluidas las del hombro, tanto sanas como con distintas patologías.

7. Conclusiones

7. Conclusiones

Tras el análisis detallado de los resultados y la oportuna discusión de los mismos, se ha llegado a las siguientes conclusiones

- 1.- La inervación intrínseca de las articulaciones glenohumeral y acromioclavicular humanas, así como ligamentos acromiocracordeo y la bolsa serosa subacromiodeltoidea, es muy escasa; la mayoría de los nervios y de las formaciones nerviosas sensitivas se localizan en el tejido conectivo laxo periarticular.
- 2.- Los morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas observadas en el complejo articular del hombro incluyen formaciones nerviosas libres, corpúsculos laminares simples, corpúsculos paciniformes, corpúsculos Ruffini-like y otros morfotipos no filiados.
- 3.- La inervación de las articulaciones del hombro en condiciones de normalidad tienen un patrón zonal distinto en cuanto a la densidad y al tipo de formación nerviosa sensitiva predominante.
- 4.- En valores absolutos de inervación, sin tener en cuenta el morfotipo de formación nerviosa sensitiva, el gradiente de densidad de inervación zona fue Zona 3 = Zona 6 = Zona 10 = Zona 8 > Zona 9 > Zona 1 = Zona 12 > Zona 2 > Zona 13 = Zona 5 > Zona 4 > Zona 7 > Zona 11 (0).
- 5.- La densidad de formaciones nerviosas sensitivas se reduce en las patologías del hombro que cursan con dolor crónico, siendo mayor la reducción en la omartrosis que en el síndrome subacromial.

Concluding remarks

After the detailed analysis of the results and their proper discussion, the following conclusions have been reached:

1. The intrinsic innervation of the human glenohumeral and acromioclavicular joints, as well as the acromioclavicular ligaments and the subacromiodeltoid serous bursa, is very limited. Most of the nerves and sensory nerve formations are located in the periarticular loose connective tissue.
2. The morphotypes of sensory nerve formations observed in the shoulder joint complex include free nerve formations, simple lamellar corpuscles, Paciniform corpuscles, Ruffini-like corpuscles, and other unknown morphotypes.
3. The innervation of the shoulder joints under normal conditions has a different zonal pattern in terms of density and the type of predominant sensory nerve formation.
4. In absolute values of innervation, without taking into account the morphotype of sensory nerve formation, the area innervation density gradient was Zone 3 = Zone 6 = Zone 10 = Zone 8 > Zone > Zone 1 = Zone 12 > Zone 2 > Zone 13 = Zone 5 > Zone 4 > Zone 7 > Zone 11 (0).
5. The density of sensory nerve formations is reduced in shoulder pathologies that present chronic pain, the reduction being greater in omarthrosis than in subacromial syndrome.

8. Bibliografía

8. Bibliografía

Alashkham, A., Alraddadi, A., Felts, P., & Soames, R. (2018). Histology, vascularity and innervation of the glenoid labrum. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)*, 26(2), 2309499018770900. <https://doi.org/10.1177/2309499018770900>

Alpantaki, K., McLaughlin, D., Karagogeos, D., Hadjipavlou, A., & Kontakis, G. (2005). Sympathetic and sensory neural elements in the tendon of the long head of the biceps. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 87(7), 1580–1583. <https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02840>

Bankart A. S. (1923). RECURRENT OR HABITUAL DISLOCATION OF THE SHOULDER-JOINT. *British medical journal*, 2(3285), 1132–1133. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3285.1132>

Bhattacharyya, R., Edwards, K., & Wallace, A. W. (2014). Does arthroscopic sub-acromial decompression really work for sub-acromial impingement syndrome: a cohort study. *BMC musculoskeletal disorders*, 15, 324. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-324>

Del Buono, A., Battery, L., Denaro, V., Maccauro, G., & Maffulli, N. (2011). Tendinopathy and inflammation: some truths. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 24(1 Suppl 2), 45–50. <https://doi.org/10.1177/03946320110241S209>

Freeman, M. A., & Wyke, B. (1967). The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat. *Journal of anatomy*, 101(Pt 3), 505–532.

Dauber, W. Feneis. *Nomenclatura anatómica ilustrada*. Ed. 6. Elsevier, Barcelona. 2021.

Detrisac, D.A., Johnson, L.L. (1993). Arthroscopic Shoulder Capsulorrhaphy Using Metal Staples. *Orthopedic Clinics of North America*, 24(1), 71-88.

GARDNER E. (1948). The innervation of the shoulder joint. *The Anatomical record*, 102(1), 1–18. <https://doi.org/10.1002/ar.1091020102>

Gelber, P. E., Reina, F., Monllau, J. C., Yema, P., Rodriguez, A., & Caceres, E. (2006). Innervation patterns of the inferior glenohumeral ligament: anatomical and biomechanical relevance. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)*, 19(4), 304–311. <https://doi.org/10.1002/ca.20172>

Guanche, C. A., Noble, J., Solomonow, M., & Wink, C. S. (1999). Periarticular neural elements in the shoulder joint. *Orthopedics*, 22(6), 615–617. <https://doi.org/10.3928/0147-7447-19990601-12>

Handler, A., & Ginty, D. D. (2021). The mechanosensory neurons of touch and their mechanisms of activation. *Nature reviews. Neuroscience*, 22(9), 521–537. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00489-x>

Hashimoto, T., Hamada, T., Sasaguri, Y., & Suzuki, K. (1994). Immunohistochemical approach for the investigation of nerve distribution in the shoulder joint capsule. *Clinical orthopaedics and related research*, (305), 273–282.

Hogervorst, T., & Brand, R. A. (1998). Mechanoreceptors in joint function. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 80(9), 1365–1378. <https://doi.org/10.2106/00004623-199809000-00018>

Ide, K., Shirai, Y., Ito, H., & Ito, H. (1996). Sensory nerve supply in the human subacromial bursa. *Journal of shoulder and elbow surgery*, 5(5), 371–382. [https://doi.org/10.1016/s1058-2746\(96\)80069-3](https://doi.org/10.1016/s1058-2746(96)80069-3)

Izquierdo, R., Voloshin, I., Edwards, S., Freehill, M. Q., Stanwood, W., Wiater, J. M., Watters, W. C., 3rd, Goldberg, M. J., Keith, M., Turkelson, C. M., Wies, J. L., Anderson, S., Boyer, K., Raymond, L., Sluka, P., & Hitchcock, K. (2011). American academy of orthopaedic surgeons clinical practice guideline on: the treatment of glenohumeral joint osteoarthritis. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 93(2), 203–205. <https://doi.org/10.2106/00004623-201101190-00012>

Izquierdo, R., Voloshin, I., Edwards, S., Freehill, M. Q., Stanwood, W., Wiater, J. M., Watters, W. C., 3rd, Goldberg, M. J., Keith, M., Turkelson, C. M., Wies, J. L., Anderson, S., Boyer, K., Raymond, L., Sluka, P., & American Academy of Orthopedic Surgeons (2010). Treatment of glenohumeral osteoarthritis. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 18(6), 375–382. <https://doi.org/10.5435/00124635-201006000-00010>

Jerosch, J., Schneider, T., Strauss, J. M., & Schürmann, N. (1993). Arthroskopie des oberen Sprunggelenks. Indikationslisten der Literatur--realistische Erwartungen--Komplikationen [Arthroscopy of the upper ankle joint. List of indications from the literature--realistic expectations--complications]. *Der Unfallchirurg*, 96(2), 82–87.

Johnson L. L. (1987). The shoulder joint. An arthroscopist's perspective of anatomy and pathology. *Clinical orthopaedics and related research*, (223), 113–125.

Kholinne, E., Kwak, J. M., Kim, H., Koh, K. H., & Jeon, I. H. (2020). Arthroscopic Superior Capsular Reconstruction With Mesh Augmentation for the Treatment of Irreparable Rotator Cuff Tears: A Comparative Study of Surgical Outcomes. *The American journal of sports medicine*, 48(13), 3328–3338. <https://doi.org/10.1177/0363546520958708>

Kibler, W. B., Ludewig, P. M., McClure, P. W., Michener, L. A., Bak, K., & Sciascia, A. D. (2013). Clinical implications of scapular dyskinesis in shoulder injury: the 2013 consensus

statement from the 'Scapular Summit'. *British journal of sports medicine*, 47(14), 877–885. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092425>

Koester, H. H., & Arthanat, S. (2018). Effect of diagnosis, body site and experience on text entry rate of individuals with physical disabilities: a systematic review. *Disability and rehabilitation. Assistive technology*, 13(3), 312–322. <https://doi.org/10.1080/17483107.2017.1369588>

Konttinen, Y. T., Tiainen, V. M., Gomez-Barrena, E., Hukkanen, M., & Salo, J. (2006). Innervation of the joint and role of neuropeptides. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1069, 149–154. <https://doi.org/10.1196/annals.1351.013>

Laumonerie, P., Dalmas, Y., Tibbo, M. E., Robert, S., Faruch, M., Chaynes, P., Bonneville, N., & Mansat, P. (2020). Sensory innervation of the human shoulder joint: the three bridges to break. *Journal of shoulder and elbow surgery*, 29(12), e499–e507. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2020.07.017>

Lohr, J. F., & Uthoff, H. K. (1990). The microvascular pattern of the supraspinatus tendon. *Clinical orthopaedics and related research*, (254), 35–38.

Malinovský L. (1996). Sensory nerve formations in the skin and their classification. *Microscopy research and technique*, 34(4), 283–301. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0029\(19960701\)34:4<283::AID-JEMT2>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0029(19960701)34:4<283::AID-JEMT2>3.0.CO;2-Q)

Malinovský, L., Pác, L., & Krivánková, L. (1982). Glomerular nerve endings in corial papillae of the pig lip skin. *Zeitschrift fur mikroskopisch-anatomische Forschung*, 96(4), 704–710.

McFarland, E. G., Maffulli, N., Del Buono, A., Murrell, G. A., Garzon-Muvdi, J., & Petersen, S. A. (2013). Impingement is not impingement: the case for calling it "Rotator Cuff Disease". *Muscles, ligaments and tendons journal*, 3(3), 196–200.

Michener, L. A., McClure, P. W., & Karduna, A. R. (2003). Anatomical and biomechanical mechanisms of subacromial impingement syndrome. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)*, 18(5), 369–379. [https://doi.org/10.1016/s0268-0033\(03\)00047-0](https://doi.org/10.1016/s0268-0033(03)00047-0)

Millett, P. J., Gobeze, R., & Boykin, R. E. (2008). Shoulder osteoarthritis: diagnosis and management. *American family physician*, 78(5), 605–611.

MOSELEY H. F. (1962). Recurrent dislocation of the shoulder. *Postgraduate medicine*, 31, 23–29. <https://doi.org/10.1080/00325481.1962.11694518>

Neer C. S., 2nd (1972). Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 54(1), 41–50.

Rouviere, H. *Anatomía Humana*. Ed. 11. Elsevier, Barcelona. 2005. ISBN:9787445815345

Snow, B. J., Narvy, S. J., Omid, R., Atkinson, R. D., & Vangsness, C. T., Jr (2013). Anatomy and histology of the transverse humeral ligament. *Orthopedics*, 36(10), e1295–e1298. <https://doi.org/10.3928/01477447-20130920-23>

Steinbeck, J., Brüntrup, J., Greshake, O., Pötzl, W., Filler, T., & Liljenqvist, U. (2003). Neurohistological examination of the inferior glenohumeral ligament of the shoulder. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 21(2), 250–255. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00155-9](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00155-9)

Tamai, M., Okajima, S., Fushiki, S., & Hirasawa, Y. (2000). Quantitative analysis of neural distribution in human coracoacromial ligaments. *Clinical orthopaedics and related research*, (373), 125–134. <https://doi.org/10.1097/00003086-200004000-00015>

Tomita Y, Ozaki J, Sakurai G, Kondo T, Nakagaki K, Tami S. (1997). Neurohistology of the subacromial bursa in rotator cuff tear. *J Orthop Sci*, (2) 295-300

Urwin, M., Symmons, D., Allison, T., Brammah, T., Busby, H., Roxby, M., Simmons, A., & Williams, G. (1998). Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Annals of the rheumatic diseases*, 57(11), 649–655. <https://doi.org/10.1136/ard.57.11.649>

Vangsness, C. T., Jr, Ennis, M., Taylor, J. G., & Atkinson, R. (1995). Neural anatomy of the glenohumeral ligaments, labrum, and subacromial bursa. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 11(2), 180–184. [https://doi.org/10.1016/0749-8063\(95\)90064-0](https://doi.org/10.1016/0749-8063(95)90064-0)

Virta, L., Joranger, P., Brox, J. I., & Eriksson, R. (2012). Costs of shoulder pain and resource use in primary health care: a cost-of-illness study in Sweden. *BMC musculoskeletal disorders*, 13, 17. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-17>

Witherspoon, J. W., Smirnova, I. V., & McIff, T. E. (2014). Neuroanatomical distribution of mechanoreceptors in the human cadaveric shoulder capsule and labrum. *Journal of anatomy*, 225(3), 337–345. <https://doi.org/10.1111/joa.12215>

Zimny M. L. (1988). Mechanoreceptors in articular tissues. *The American journal of anatomy*, 182(1), 16–32. <https://doi.org/10.1002/aja.1001820103>

Zelená, J. (1994) *Nerves and Mechanoreceptors*. London: Chapman & Hall.

Anexos

Anexo 2 – Artículos derivados de la tesis

Artículo aceptado para publicación en Journal of Anatomy (Sección Anatomy & Morphology JCR, impact factor 2.921, Q1)

Comparative analysis of the sensory innervation in healthy human shoulder joints and patients with shoulder chronic pain syndromes

Abel Martínez-Gago^{1,2} (ORCID: 0000-0003-4035-3823), Yolanda García-Mesa² (ORCID: 0000-0003-1442-1095), Patricia Cuendias² (ORCID: 0000-0002-3199-8200), Juan L. Cobo^{2,3,4} (ORCID: 0000-0003-2171-3336), Olivia García-Suárez² (ORCID: 0000-0003-1442-1095), José A. Vega^{2,4} (ORCID: 0000-0003-1276-0018)

Asunto: RV: Journal of Anatomy - JANAT-2022-0208.R1

Fecha: martes, 4 de octubre de 2022, 6:57:47 (hora de verano de Europa central)

De: JOSE ANTONIO VEGA ALVAREZ

A: abelmg89

José A. Vega

Catedrático de Anatomía y Embriología Humana

Grupo SINPOS

Departamento de Morfología y Biología Celular

Universidad de Oviedo - Asturias - Spain

Investigador Asociado

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad Autónoma de Chile - Chile

Phone: +34985104097

Fax: +34985103618

De: onbehalfof+janat+dpag.ox.ac.uk@manuscriptcentral.com

<onbehalfof+janat+dpag.ox.ac.uk@manuscriptcentral.com> en nombre de Journal of Anatomy

<onbehalfof+janat+dpag.ox.ac.uk@manuscriptcentral.com>

Enviado: jueves, 29 de septiembre de 19:28

Para: JOSE ANTONIO VEGA ALVAREZ <javega@uniovi.es>

Cc: t.gillingwater@ed.ac.uk <t.gillingwater@ed.ac.uk>

Asunto: Journal of Anatomy - JANAT-2022-0208.R1

Dear Professor Vega,

Re COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SENSORY INNERVATION IN HEALTHY HUMAN SHOULDER JOINTS AND PATIENTS WITH SHOULDER CHRONIC PAIN SYNDROMES

JANAT-2022-0208.R1.

Thank you for submitting your manuscript to Journal of Anatomy.

Your paper has now been assessed and in the light of the comments received I am pleased to be able to give it provisional acceptance for inclusion in the Journal. The scientific content is now acceptable, but the language is still inadequate for publication. We therefore recommend that you have your paper professionally edited for English language by a service such as Wiley's at

<http://wileyeditingservices.com>

If you can do this, the paper will not need to go out for further review.

Yours sincerely,

Edward Fenton

on behalf of Prof. Tom Gillingwater

Editor

Journal of Anatomy

Checklist for preparation of print-quality illustrations

Authors should supply EPS (line art) or TIFF (half-tone/photographs) files only.

For scanned images, the scanning resolution (at final image size) should be as follows to ensure adequate reproduction: >800 dots per inch (dpi) for line art; > 300 dpi for half-tones; > 600 dpi for figures containing both half-tone and line images.

EPS files should be saved with fonts embedded (and with a TIFF preview if possible).

Black and white images should be supplied as grayscale.

Multipart figures should be supplied in the final layout in one file.

For further details, see <http://www.blackwellpublishing.com/authors/digill.asp>

The following artwork packages give suitable quality formats when dealing with electronic artwork and allow you to 'save as' or 'export' as TIFF and EPS, the preferred standardised formats:

Adobe Illustrator 7.0 and above (EPS)

Adobe Illustrator 9.0 (EPS; also export TIFF)

CorelDRAW 7.0 and above (EPS)

Deneba Canvas 6.0 and above (EPS)

Adobe Photoshop 4.0 and above (TIFF)

Please do not present figures as Word files or in Powerpoint.

