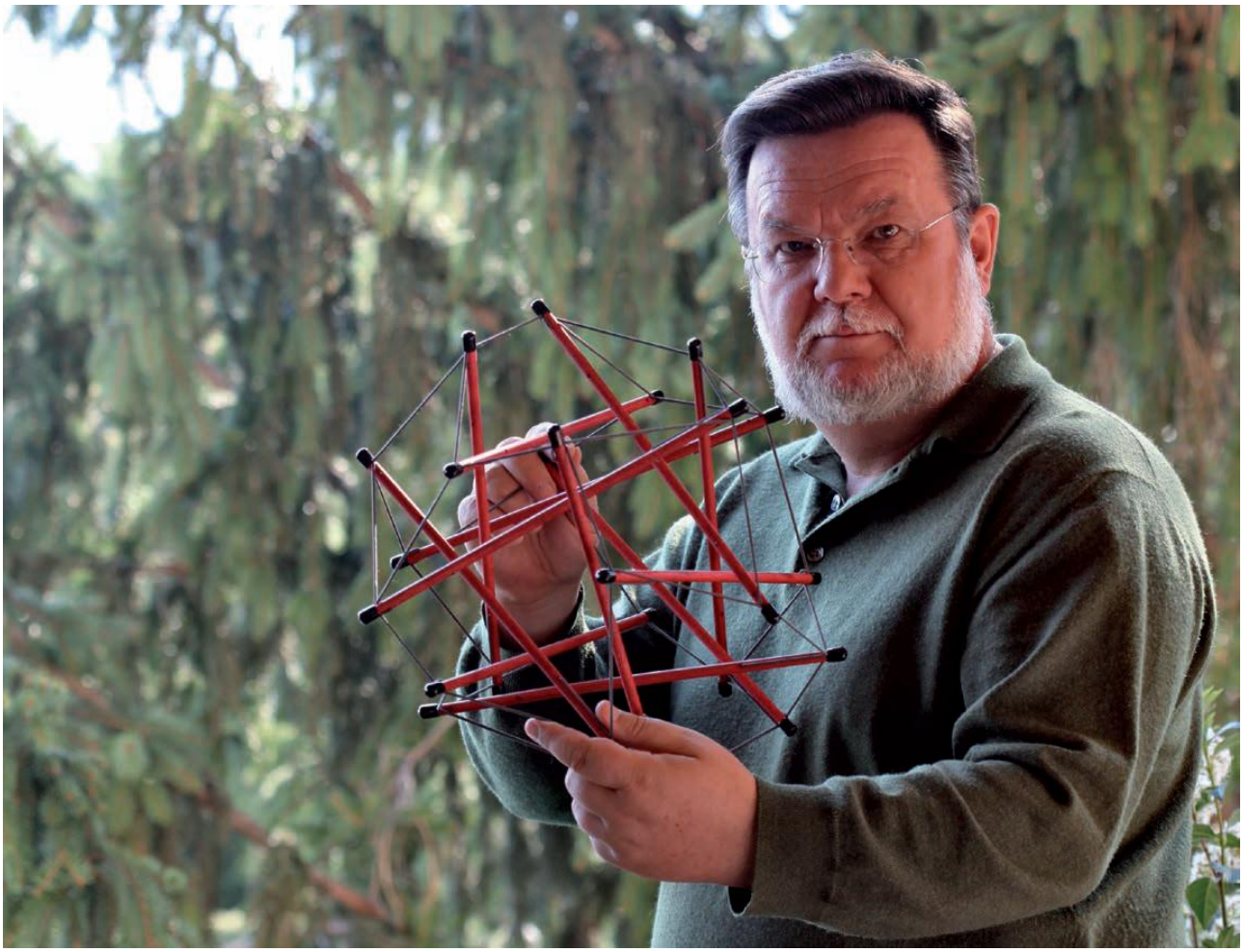
ROL DE LA FASCIA EN EL PROCESO DE MECANOTRANSDUCCIÓN

Andrzej Pilat

Palabras clave: fascia, mecanotransducción, tensegridad, matriz extracelular, integrinas.

Escuela de Terapias Miofasciales Tupimek, Madrid, España
EUF de la ONCE, Universidad Autónoma de Madrid, España



1] INTRODUCCIÓN

El dolor y la disfunción relacionados con el comportamiento patomecánico del aparato locomotor, indican la presencia de importantes cambios anatómicos y neurofisiológicos que involucran también al tejido conectivo (Alix, 1999). La presencia de los factores originados en la estructura fascial puede desempeñar un papel importante en el proceso fisiopatológico (Jensen, 1999; Bendtsen, 2000). El dolor y la hipersensibilidad pueden ser causados por la activación o la sensibilización de los nociceptores periféricos miofasciales por sustancias endógenas (Mense, 1993). Un prolongado estímulo nociceptivo de origen periférico puede crear la sensibilización central y/o la alterada modulación supraespinal de los estímulos aferentes, transformándose finalmente el dolor episódico en una enfermedad crónica (Mense, 1993, Jensen, 1999a; Bendtsen, 2000). Paralelamente, la matriz extracelular del tejido conectivo es el medio en el cual se realiza el complejo proceso de la mecanotransducción, en el cual las células reaccionan dinámicamente detectando e interpretando las señales de origen mecánico, convirtiéndolos posteriormente en cambios químicos o genéticos. En este proceso la célula responde a los impulsos mecánicos siguiendo las reglas matemáticas del sistema de tensegridad (Ingber, 1987). La transmisión del impulso mecánico es continua desde la piel, hasta el citoesqueleto, modifica la forma del núcleo celular (Langevin, 2010), llegando finalmente a sorprendentes profundidades, a los genes (Ingber, 2009). Cada impulso mecánico se transmite de una manera progresiva, jerárquica entre una estructura y la otra. Esté fenómeno es bidireccional. Es decir, el movimiento puede ser trasmitido igualmente desde el ámbito extracelular hacia el interior de la célula, como también a la inversa, desde el interior del núcleo hacia la matriz extracelular. Los mencionados descubrimientos biológicos obligan a un profundo análisis de los paradigmas aplicados a los procedimientos fisioterapéuticos.

2] BASES FISIOLÓGICAS DE LA ESTRUCTURA FASCIAL

La fascia representa la estructura unificadora de la dinámica corporal (Vanacore 2009, Langevin 2006, Pilat 2003). Se manifiesta como un continuo de fibras, sumergidas en la sustancia fundamental, que acompaña las estructuras corporales sin ninguna interrupción. La densidad, la distribución y las características organolépticas del sistema fascial difieren en su recorrido por el organismo, pero su continuidad es fundamental, lo que permite que actúe como un todo sinérgico, absorbiendo y repartiendo un estímulo local a todas las partes del conjunto. La sinergia estructural intrínseca del sistema fascial le asegura al cuerpo humano la relativa independencia de la fuerza gravitacional, como también gozar de una enorme capacidad de adaptación, de acuerdo a requerimientos que provienen del exterior y del interior del cuerpo, o en relación a la disponibilidad de energía y de nutrientes en el entorno ambiental. Además de su función estructural, la fascia asume y distribuye los estímulos que el cuerpo recibe: su red de receptores registra impulsos térmicos, químicos, de presión, vibración y movimiento; los envía al sistema nervioso central, y este genera las acciones correctivas necesarias. De esta manera se crea una carga de información unida por el sistema con un fin específico (Pilat & Testa 2009).

3] FASCIA COMO EL SISTEMA DE TENSEGRIDAD

La tensegridad es un modelo arquitectónico creado en los años 60. Fue, en esta época, un modelo revolucionario. Rompió el paradigma presente en la arquitectura desde los albores de la civilización cuando las estructuras arquitectónicas seguían el principio de la “repartición de pesos”, es decir en la capacidad de un sistema logrando la estabilidad basándose en la forma con la cual sus componentes responden a la atracción gravitacional. Los esfuerzos, en ese modelo, son controlados casi exclusivamente por la compresión, y en el que las descargas son alineadas con la vertical al apoyo. Uno de los cambios del enfoque arquitectónico, relacionado con la estructura, lo realizó Gaudí (las edificaciones creadas por Gaudí, como la famosa Sagrada Familia, se pueden apreciar en la ciudad de Barcelona en España). En su obra se funden sugerencias extraídas de la naturaleza con complejos principios geométricos y elegantes extrapolaciones de conceptos estructurales elementales, como el arco catenario. Desaparece el ángulo recto y la línea recta. Las formas siguen una insinuante armonía del diseño. A mediados de los años cincuenta, se difunde el interés hacia una clase estructural revolucionaria, que integra elementos rígidos, sujetos a compresión con elementos flexibles sujetos a tracción. Se denomina Simplex. A partir de su diseño, son varios los autores a quienes se les atribuye la “paternidad” de la tensegridad. Sí es cierto que el nombre lo acuñó un genio de la arquitectura contemporánea, Bucminster Fuller. No obstante, debemos mencionar otros inventores contemporáneos
(Kenneth Snelson, David Emmerich) que con sorprendente sincronismo llegaron a las mismas conclusiones. Fuller se dio cuenta de que era posible integrar cables y barras en un nuevo tipo de estructura con características inusitadas; una estructura tensegrítica se compone de barras rígidas aisladas cuyos extremos se conectan por medio de cables pre-tensados (podemos equiparar dichos cables a unas tiras elásticas). Es justamente la pre-tensión, es decir la disponibilidad de los cables a ser estirados durante el montaje, lo que confiere a la estructura su característica flexibilidad: las fuerzas aplicadas en cualquier punto se transmiten a todos los demás constituyentes, las deformaciones se reparten en todos los elementos y el conjunto reacciona en forma global. Una estructura tensegrítica puede orientarse en todas las direcciones, sin que se aprecien variaciones por la distribución de peso de sus elementos: prácticamente es independiente de la gravedad. Además, al crecer su complejidad, aumenta su resistencia a la deformación. En el año 1998 un biólogo de la Universidad de Harvard, Donald Ingber, publicó sus ideas originales, desarrolladas a partir de los años 80, en el famoso artículo “The architecture of life” en la revista The Scientific American. Según Ingber la estructura y la dinámica de la célula obedecen a principios tensegríticos. Su razonamiento enfoca a la estructura interna de la célula, el citoesqueleto. El rol de las barras es asumido por los microtúbulos, mientras que los microfilamentos extensibles de actina asumen la propiedad de los elementos tensiles, por su parte los filamentos intermedios actúan como medios de unión. Dicha configuración permite a la célula asumir formas distintas según su posición y su función en su entorno directo; más aún, le permite anclarse a la matriz extra-celular y facilita la transmisión de nutrientes y diferentes señales a través de la membrana hasta el núcleo. Otra característica fascinante, que recuerda y profundiza la típica flexibilidad de las estructuras tensegríticas, es que al alterar la forma externa de la célula se pueden activar diferentes programas genéticos: una célula aplanada libre de estímulos externos tiene propensión a dividirse, una esférica comprimida tiende a extinguirse (apoptosis), mientras que en la condiciones intermedias se exalta la especificidad tisular, es decir que la célula se desarrolla según las directivas previstas en el RNA para el órgano en el cual está contenida. La estricta interrelación entre las células y la matriz extra-celular, que se realiza a través de filamentosy proteínas globulares con intercambio de mensajes químicos y mecánicos (químio-receptores y mecano-receptores), autoriza la hipótesis de un conjunto supracelular (íntimamente sinérgico) que se extiende a todo. Es lógico, entonces, pensar en la posibilidad de la influencia de esa multidisciplinaria red de intercomunicación corporal en los procesos biomecánicos y bioquímicos relacionados

con el control del movimiento corporal, a todos los niveles de su construcción. En los últimos años se ha ido afianzando como principal función de la fascia la de garantizar su integridad estructural constituyendo una especie de sistema tensegrítico del cuerpo humano. En ese modelo los huesos asumen el rol de las barras (miembros discontinuos), mientras que la fascia corresponde a los cables continuos; se podría incluso hablar de tensegridad canónica, en cuanto los elementos de tensión son externos y los de compresión internos. Los músculos y los tendones en esta representación podrían interpretarse como artefactos que modifican dinámicamente las tensiones locales de la fascia (pre-tensado variable) para contrarrestar un estímulo externo o para modificar el equilibrio (Pilat, 2009). En algunos casos de esfuerzos excesivos y repentinos, la fascia puede graduar instantáneamente su grado de contracción, haciendo posibles hazañas de otra forma inexplicables (salto de bailarines, actividades deportivas extremas). Es la sinergia estructural intrínseca al sistema fascial lo que permite al cuerpo humano ser relativamente independiente de la fuerza gravitacional, lo que sería imposible con una explicación puramente bio-mecánica que privilegia la función del esqueleto.

Otra característica fundamental de la fascia es su enorme capacidad de adaptación: en virtud de su elasticidad, se estira y se acorta de acuerdo a requerimientos que provienen del exterior y del interior del cuerpo, por ejemplo, en el caso de la gestación prenatal, o de acuerdo a la disponibilidad de energía y de nutrientes en el entorno ambiental. Parece que el componente fascial esencial para una eficiente realización de esa tarea es el colágeno. En su estructura fibrosa destaca la propiedad de acomodarse y alinearse a los requerimientos tensionales intrínsecos e extrínsecos al cuerpo. A lo largo de las líneas de tensión, el colágeno tiende a densificarse y de esta forma se vuelve más resistente al estiramiento. Este hecho tiene sus connotaciones positivas, observables, por ejemplo, en la estructura tendinosa, con el incremento de su resistencia al estiramiento. Sin embargo las líneas tensionales creadas en sitios y direcciones ajenos a la dinámica corporal pueden cambiar los patrones del movimiento, reorientando así la dinámica corporal. Además de su función estructural, la fascia asume y distribuye los estímulos que el cuerpo recibe: su red de sensores registra impulsos térmicos, químicos, de dolor, de presión, de vibración y de movimiento; los analiza, los clasifica, los envía al sistema nervioso central, y luego re-direcciona a los órganos las instrucciones que dicho sistema nervioso emite como acciones correctivas. La conexión estructural y funcional (la directa y la indirecta) de varios elementos, puede formar un sistema integrado constituido por módulos que funcionan de una manera independiente. Los sitios de unión entre los elementos actúan como receptores o semireceptores recibiendo la señal, procesándola y repartiendo la respuesta en forma de unos potenciales de acción (función), y cada uno de ellos estaría especializado para la recepción de un grupo determinado de señales específicos. De esta manera se crea una carga de información unida por el sistema con un fin específico. Se sugiere que todas las estructuras de sostén corporal - partiendo desde la columna vertebral y las extremidades y finalizando en el cráneo - siguen en su formación y en su comportamiento mecánico los principios de la tensegridad. La integración, la continuidad y el control están a cargo del sistema nervioso central, y se ejecutan a través de la dinámica de la tensegridad fascial.

4] DINÁMICA TRANSMISORA DE LA ESTRUCTURA FASCIAL

Una de las importantes características mecánicas del sistema fascial es su construcción fibrosa. En ella destaca la propiedad de acomodarse y alinearse a los requerimientos tensionales
intrínsecos e extrínsecos del cuerpo (Pilat, 2009, Pilat, 2010, Pilat, 2011). La fijación de las líneas tensionales, puede crearse a raíz de la presencia de alterados patrones de movimiento o posicionamiento y puede, de esta manera, reorientar la dinámica corporal. Ese proceso puede producirse a través de tres vías de comunicación (Pilat, 2011):

[**Enlaces físicos** (mecánico - anatómicos) (Wang et al 2009, Stecco 2008, Pilat 2003)

Esos enlaces están presentes a diferentes niveles de la construcción corporal (el macro y el microscópico), actuando siempre de una manera jerárquica (Wang 2009). A nivel macroscópico, los hallazgos de las disecciones en los cadáveres frescos (Stecco 2008, Pilat 2009,) revelan una continuidad mecánica de la fascia profunda en donde cada músculo actúa de una manera sinérgica en conjunto con los músculos unidos a través de la fascia, creando un vínculo miokinético (Stecco et al 2008, Pilat 2009). A nivel microscópico la trasmisión y la coordinación de los impulsos mecánicos fue observada en las estructuras intrínsecas de las células (Hu et al 2003, Maniotis Chen & Ingber 1997). En esas estructuras, el impulso mecánico (la fuerza local aplicada a los filamentos de colágeno) se trasmite desde la matriz extracelular a la membrana celular a través de las integrinas (receptores de adhesión e intercomunicación entre el citoesqueleto y la matríz extracellular activando la señalización intracelular e informando a la célula sobre las características mecánicas de la matríz extracellular), penetrando al interior del citoesqueleto y traspasando la envoltura del núcleo, modificando finalmente las actividades génicas. Considerando el hecho de que el cuerpo está construido según el diseño jerárquico, se sugiere el mismo tipo de comportamiento en orden creciente de construcción corporal.

[**Enlaces funcionales** (Vaticón 2009, Langevin 2006)

La fascia representa una estructura mecanosensible. Las modificaciones mecánicas se crean principalmente dentro de la matríz extracellular que se caracteriza por las propiedades piezoeléctricas y semiconductoras. Esa conexión involucra principalmente la estructura comunicacional del tejido conectivo laxo con su extraordinaria red de mecanoreceptores,
destacando entre ellos los mecanoreceptores intersticiales (Pilat, 2011). La señalización molecular involucra el ambiente immune, paracrino y endocrino (Vaticón 2009).

[**Enlaces químicos** (Wang 2009, Vanacore 2009, Ingber 2006)

El proceso de integración mecanoquímica dentro del sistema se basa en el proceso de la mecanotransdución. El proceso de mecanotransducción convierte el estímulo mecánico en señal química y permite la adaptación celular a su microambiente. Sus alteraciones se han mostrado clave en numerosas enfermedades (la sordera, la arteriosclerosis, las cardiomiopatías, la osteoporosis, el glaucoma, el cáncer y enfermedades del sistema inmune (36). La velocidad a la que se transmiten los estímulos mecánicos es mucho más alta que la de las señales químicas. Constituyen un mecanismo físico de integración de la parte con el todo, ya que cada vez que movemos un músculo o recibimos un masaje, la piel se arruga, un hueso recibe la compresión, y un tejido vivo recibe el estímulo y responde con su función. Si el estímulo es excesivo o se mantiene en el tiempo, el efecto mecanoquímico remodela el sistema de tensegridad que informará del cambio mecánico y lo transformará en nuevas condiciones moleculares. La importancia de los genes se supedita así al movimiento, el masaje o las terapias físicas, que afectan realmente los programas de crecimiento celular, diferenciación, respuesta inmune y tantos otros, críticos para la salud (38). La tensegridad explica porqué los genes, las moléculas y sus interacciones no pueden considerarse de forma independiente e individual. Ingber en sus numerosos estudios (Ingber 2006) identifica las estructuras mediadoras del proceso. Recientemente Vanacore et al (2009) identificó el enlace químico que determina el comportamiento del colageno IV presente en la membrana basal. Considera que ese enlace asegura la integridad estructural del tejido y actúa como un ligando en la comunicación química en la membrana cellular vía integrinas. Pareciera que ese enlace comunica a distancia el cartílago de todos los huesos.

5] FASCIA Y EL DOLOR

Se sugiere que la tridimensional red fascial, en forma de un sistema de comunicación multinivel, participa en el proceso de trasmisión del dolor. El dolor experimentado es generalmente, un dolor referido, es decir, percibido en las zonas alejadas del sitio de la lesión. La referencia del dolor no siempre sigue el patrón del dolor segmental (Travel & Bigelow1946). La teoríade la hiperexcitabilidad central (Mense 1994) explica el mecanismo del dolor proveniente de las estructuras profundas, pero no aclara la presencia del patrón no segmental de los músculos superficiales como, por ejemplo, los de la nuca, del dorsal ancho o trapecio y de los músculos de las extremidades (Han 2009). Recientemente Han (2009) propuso una alternativa a ese razonamiento. Considerando las expansiones anatómicas de la fascia y la formación de las mencionadas uniones y expansiones miokinéticas, sugiere la teoría “del tejido conectivo”. Relaciona la señalización presente en el tejido conectivo laxo, capaz de trasmitir el impulso nocivo desde la superficie hacia los músculos y otras estructuras profundas a través de las células del sistema vascular y neural. De esta manera señala que el dolor periférico también puede tener origen directamente en el tejido conectivo. Por lo tanto, los mecanismos periféricos pueden incidir en episodios de dolor miofascial. Esas observaciones sugieren vincular los cambios mecánicos con alteraciones en nocicepción, particularmente en los casos del dolor crónico. Sin embargo la patofisiología del dolor miofascial es poco conocida. Considerando la sensibilización periférica de los nociceptores miofasciales como el probable factor esencial de ese proceso,la atención enfoca a la dinámica intrínseca de la fascia como un probable factor de ese fenómeno. La explicación de los fenómenos planteados requiere de análisis del comportamiento mecánico del tejido conectivo a nivel celular, intracelular e intercelular.

6] DINÁMICA INTRÍNSECA DEL TEJIDO CONECTIVO

El tejido conectivo se encuentra en una tensión constante, inclusive durante el sueño. Esa tensión, de variable intensidad, se observa alrededor de las estructuras musculares, también en el estado de relajación; igualmente alrededor de los vasos sanguíneos y los nervios, que una vez disecados, manifiestan la longitud de reposo 25% - 30% menor que su longitud en el cuerpo (Tomasek, 2002). Otros ejemplos de la tensión en el tejido conectivo son las patologías fibro - contracturantes, en donde la contractura tisular está acompañada por la fibrosis, como ocurre en la contractura de Dupuytren (Tomasek, 1991; Gabbiani, 2003). El mas completo ejemplo de la dinámica intrínseca del tejido conectivo es la formación de una cicatriz. Tradicionalmente se considera que el comportamiento contráctil en la cicatriz se debe principalmente al acortamiento de las estructuras colagenosas, a través de formación de los entrecruzamientos intermoleculares. Sin embargo las evidencias acumuladas en los últimos 20 años de investigaciones enfocan claramente a la dinámica de los miofibroblastos como verdaderos motores de esa acción. Los miofibroblastos representan una forma de los fibroblastos, con la presencia de los dinámicos y contráctiles microfilamentos de actina. Tienen capacidad contráctil a la manera de las células musculares lisas (Gabbiani 1971, Skalli et al 1989, Gabbiani 2007). Los miofibroblastos evolucionan a partir de los fibroblastos según los requerimientos tensionales del tejido (Grinnell,1994; Tomasek et al 2002; Hinz 2006, Hinz 2003; Gabbiani, 2003). De esta manera, aunque, en una cicatriz, se produce una contracción de los miofibroblastos, no se puede comparar el resultado de esa actividad con la contracción de las fibras músculoesquelticas. El resultado de la contracción de los miofibroblastos es, ante todo, un progresivo acortamiento de la matriz

extracelular que lleva al consecuente cierre de la herida. Al finalizar ese proceso fisiológico, los miofibroblastos debieran desaparecer por la vía de apoptosis (Desmoulière, 1995), permitiendo una correcta finalización del proceso cicatrizal. Sin embargo, en situaciones patológicas la dinámica de los miofbroblastos continúa, a pesar del hecho que su labor haya finalizado. Siguen contrayéndose y secretando el colágeno en exceso. En consecuencia se crea una contractura del tejido conectivo, resultante en una cicatriz patológica y un movimiento limitado. Tal vez la propiedad más importante sea justamente el movimiento creado por la contracción de los filamentos de actina y la consecuente generación del cambio tensional en ambiente circundante. Los miofibroblastos están empotrados en la red colagenosa y ligados (externamente) a las fibrillas de colágeno a través de las uniones de fibronectinas (generalmente las integrinas) vinculándose posteriormente (internamente) a los microfilamentos intracelulares de actina. Eso significa que la contractura de la matriz está modelada por la dinámica de los miofibroblastos. Su consecuencia es un funcional acortamiento de la red colagenosa. La prolongada actitud de acortamiento facilita la formación de contracturas dentro de la matriz extracelular. Estas contracturas se pueden describir de la siguiente manera: los cambios de la citomecánica celular en uno de los miofibroblastos crean los cambios tensionales en la fibrilla colagenosa ligada al miofibroblasto. En consecuencia se produce una contracción local de la matriz que a su vez genera un desorden tensional en la red colagenosa pericelular. Esos cambios tensionales involucran automáticamente una respuesta en los miofibrblastos adyacentes, que inician la secreción de colágeno para estabilizar la nueva red colagenosa en relación con sus vecinos (comportamiento similar al de una cicatriz). El resultado es una mayor densificación de colágeno, como también la reorientación del recorrido de las fibrillas.El proceso puede repetirse a través de la actividad del mismo miofibroblasto o por la acción por parte del otro. De esta manera el proceso, aunque de muy poca intensidad, pero continuo y/o repetitivo finalmente pede crear la contractura tisular. Lo interesente es señalar que ese proceso puede ocurrir en una cicatriz como también en cualquier otra parte del tejido conectivo (también dentro de las estructuras sanas) a raíz de la aplicación de una fuerza mínima, puesto que los miofibroblastos no requieren de gran cantidad de fuerza para lograr una temporal deformación de la matriz (Tomasek et al, 2002) Los cambios ocurren en una escala muy pequeña (pocos micrómetros al día). Por lo tanto el proceso de la formación de la contractura depende mucho más de la citomecánica que de la macromecánica tisular. La fuerza generada en el tejido no tiene que ser lineal, como ocurre en un balón lleno de agua o de aire.Igualmente la fuerza no tiene que ser continua. Su efecto, sin embargo, es acumulativo.

7] CONCLUSIÓN

La hipótesis presentada es válida para el sistema fascial en general. Sin embargo, particularmente, se refiere a las zonas expuestas a un continuo y/o prolongado estrés mecánico que son particularmente propensas a la patológica remodelación de la matriz colagenosa. La matriz tiene la capacidad de acomodarse activamente (con una respuesta dinámica y adaptativa) al estímulo nocivo como, por ejemplo, el estímulo mecánico. El proceso terapéutico, a través de un adecuado uso del impulso mecánico puede modificar el control existencial y perceptual de la totalidad corporal y sus relaciones espaciales. El terapéutico impulso mecánico podría modificar las restricciones fasciales y posteriormente, generaría cambios en la modulación inhibidora del tejido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alix R. Relationship Between the Dura Mater and the Rectus Posterior Capitis Minor Muscle Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics Volume 22 • Number 8 • 1999.

2. Bendtsen L. 2000. Central sensitization in tension-type headache – possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia 20:486–508.

3. Burridge K & Chrzanowska-Wodnicka M. Focal adhesions, contractility, and sign Molecular Biology of the Cell Vol. 15,
4310–4320, 2004.

4. Desmoulière A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. Am J Pathol 1995;146: 56-66.

5. Gabbiani G, Chaponnier C & Huttner I. Cytoplasmic Myofibroblast Development Is Characterized by Specific Cell-Cell Adherens Junctions filaments and gap junctions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing. J. Cell Biol. 76, 561–568 (1978).

6. Gabbiani G, Ryan GB, Majno G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. Experientia 1971;27: 549-550.

7. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. J Pathol 2003; 200:500-503.

8. Grinnell F. Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction.J Cell Biol 1994;124: 401-404.

9. Han DG. 2009. The other mechanism of muscular referred pain: The ‘‘connective tissue” theory. Medical Hypotheses doi:10.1016/j. mehy.2009.02.040.

10. Hinz B, Dugina V, Ballestrem C, Wehrle-Haller B, Chaponnier C. a-smooth muscle actin is crucial for focal adhesion maturation in myofibroblasts. Mol Biol Cell 2003; 14: 2508-2519.

11. Hinz B, Mastrangelo D, Iselion CE, Chaponnier C, Gabbiani G. Mechanical tension controls granulation tissue contractile activity and myofibroblast differentiation. Am J Pathol 2001; 159: 1009-1020.

12. Hinz B. Masters and servants of the force: the role of matrix adhesions in myofibroblast force perception and transmission. Eur J Cell Biol 2006; 85: 175-181.

13. Hu S et al. 2003. Intracellular stress tomography reveals stress focusing and structural anisotropy in cytoskeleton of living cells. American Journal of Cell Physiology 285, C1082–C1090.

14. Jaalouk DE, Lammerding J. Mechanotransduction gone awry. Nat Rev Mol Cell Biol 2009;10: 63-73.

15. Langevin HM. 2006. Connective tissue: a body-wide signaling network? Medical Hypotheses 66:1074 1077.

16. Lele TP, Kumar S. Brushes, cables, and anchors: recentinsights into multiscale assembly and mechanics of cellular structural networks. Cell Biochem Biophys 2007;47:348-60.

17. Maniotis A, Chen C, Ingber D. 1997. Demonstration of mechanical connections between integrins, cytoskeletal filaments, and nucleoplasm that stabilize nuclear structure, Procedings of the National Academy of Science USA 94, 849–854.

18. Mayberg MR, Zervas NT & Moskowitz MA. J. Comp. Neurol. 223, 46–56 (1984).

19. Mense S. 1994. Referral of muscle pain, Journal of American Pain Society, 3:1–9.

20. Midwood KS, Williams LV, and Schwarzbauer JE. 2004. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 36 (6): 1031- 1037.

21. Molnár Z, Taylor J, Shining a spotlight on headache. Nature, Vol.13; 2, 2010.

22. Petrov VV, Fagard RH, Lijnen PJ. Stimulation of collagen production by transforming growth factor b1during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts. Hypertension 2002; 39: 258-263.

23. Pilat A, Testa M. 2009. Tensegridad: El Sistema Craneosacro como la unidad biodinámica, Libro de Ponencias. XIX Jornadas de Fisioterapia de la Escuela Universitaria de Fisioterapia de la ONCE. Universidad Autónoma de Madrid.

24. Pilat A. 2003. Inducción Miofascial MacGraw – Hill. Madrid.

25. Pilat A. 2005. El peligro de moverse y el peligro de no moverse.
Interpretación del dolor desde la práctica fisioterapéutica. Libro de Ponencias. XV Jornadas de Fisioterapia de la Escuela Universitaria de Fisioterapia de la ONCE. Universidad Autónoma de Madrid.

26. Pilat A. 2007a. El lenguaje del dolor (el proceso de interpretación del dolor en fisioterapia), Libro de Ponencias. XVII Jornadas de Fisioterapia de la Escuela Universitaria de Fisioterapia de la ONCE. Universidad Autónoma de Madrid.

27. Pilat A. Myofascial Induction Approaches for Patients with Neck and Arm Pain. En: Fernández-de-las--Peñas C, Cleland JA, Huijbregts P. Neck and Arm Pain Syndromes: Evidence-Informed Screening, Diagnosis, and Management in Manual Therapy. London: Elsevier, 2011 In press.

28. Pilat, A. 2009. Myofascial induction approaches for headache. In: Fernández-de-las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Gerwin RD (ed). Tension Type and Cervicogenic Headache: pathophysiology, diagnosis and treatment. Boston: Jones & Bartlett Publishers.

29. Sappino AP, Schürch W, Gabbiani G. Differentiation repertoire of fibroblastic cells: expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulations. Lab Invest 1990; 63: 144-161.

30. Schmitt-Gräff A, Desmoulière A, Gabbiani G. Heterogeneity of myofibroblast phenotypic features: an example of fibroblast cell plasticity. Virchows Arch 1994; 425: 3-24.

31. Skalli O, Schürch W, Seemayer T, Lagacé R, Montandon D, Pittet B, Gabbiani G. Myofibroblasts from diverse pathologic settings are heterogeneous in their content ofactin isoforms and intermediate
filament proteins. Lab Invest 1989; 60: 275-285.

32. Stamenkovich I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. J Pathol 2003; 200: 448-464.

33. Stecco C, Porzionato A, Macchi V et al. 2008. The expansions of the pectoral girdle muscles onto the brachial fascia: morphological aspects and spatial disposition. Cells Tissues Organs 188: 320 329

34. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. Nature Rev Mol Cell Biol 2002; 3: 349-363.

35. Tomasek JJ, Haaksma CJ. Fibronectin filaments and actin microfilaments are organized into a fibronexus in Dupuytren's diseasedtissue. Anat Rec 1991, 230:175-182.

36. Travell J, Bigelow NH. 1946. Referred somatic pain does not follow a simple ''segmental" pattern. Fed Proc; 5: 106.

37. Vanacore R, Ham A, Voehler M et al. 2009. Sulfilimine Bond Identified in Collagen IV, Science 325:1230 – 1234.

38. Vaticón D. 2009. Sensibilidad Myofascial: El Sistema Craneosacro como la unidad biodinámica, Libro de Ponencias XIX Jornadas de Fisioterapia de la Escuela Universitaria de Fisioterapia de la ONCE. Universidad Autónoma de Madrid.

39. Wang N, Tytell J, Ingber D. 2009. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. Science 10: 75-81.

40. Wang N, Tytell JD, Ingber DE. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. Nat Rev Mol Cell Biol 2009;10: 75-82.