

Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre

Clínica del Dolor

## **BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA ACUPUNTURA Y TÉCNICAS AFINES.**

Dra. Beatriz Garrido Suárez. Dra. Fe Bosch Valdés. Dra. María del Carmen Rabí Martínez. Dr. Manuel Hernández Arteaga.

### **RESUMEN**

El propósito de esta revisión es profundizar en las bases neurofisiológicas y neuroquímicas de la Acupuntura, acorde con los avances acontecidos en la última década en el campo de la investigación y terapéutica del dolor.

El mecanismo de acción de la Acupuntura y técnicas afines es controvertido, al parecer por el intento en la búsqueda de un proceso único cuando el fenómeno es multifactorial y parte del sistema más complejo y diferenciado del ser humano: el Sistema Nervioso. Las neuromodulaciones son homeostáticas *per se* y la comprensión del fenómeno nociceptivo, de su anatomía y procesos fisiológicos, pudiera ser la ruta más sólida para la investigación en este campo.

Transitamos por los procesos neurofisiológicos de la nocicepción y definimos el concepto de Sensibilización Periférica, centrandó nuestra atención en la modulación periférica y el posible mecanismo de acción de la Acupuntura a ese nivel.

**Palabras claves:** Acupuntura, Dolor, Neurofisiología del dolor, Neuromodulación Acupuntural.

## DESARROLLO

A pesar de la difusión en Cuba y el mundo de la Acupuntura y técnicas afines, practicada por muchos y con efectividad probada, sigue siendo controversial su mecanismo de acción,<sup>1</sup> considerado por los más escépticos de tipo placebo o matizado por cierto misticismo oriental, el que sólo debe relacionarse a elementos histórico-culturales y no a la ciencia.

Hace solamente veintinueve años, se aceptaba el bloqueo anestésico como el único método no quirúrgico del que disponía la terapia analgésica; hoy se aplica a menos de 50% de los pacientes tratados<sup>2,3</sup> e, incluso, existen evidencias electrofisiológicas que reconsideran el concepto de Bloqueo Antiálgico.<sup>2</sup> Las experiencias de Lewitt sobre el “Efecto Aguja”, en las que, de 312 infiltraciones de los *trigger points*, la desaparición del dolor se constató en 86% de los casos aún sin administrar el fármaco, sólo por acción de la punción, animan a los seguidores de las terapias hiperestimulantes menos invasivas, en un mundo donde la patología iatrogénica ha aumentado, constituyendo 30% de los procesos mórbidos en los países desarrollados.<sup>1,2</sup>

Por otra parte, a partir de la década del 70 y más aún en la del 90, los conocimientos sobre el dolor fisiológico y el patológico tras la inflamación o la injuria nerviosa han dado un salto importante en la esfera neurofarmacológica, por lo que vincular la investigación de las bases neurobiológicas de la Acupuntura a estos eventos --propósito de nuestro trabajo--, es de vital importancia para avalar científicamente su integración a la Medicina Académica. Con este fin, transitamos por los procesos fisiológicos de la nocicepción, nos detenemos en los aspectos estructurales y funcionales de interés y también en los cambios plásticos que sufren, para finalmente, explicar los posibles mecanismos de acción de la neuromodulación acupuntural a los diferentes niveles del proceso y en la profilaxis de estos cambios.

## ACERCA DE LA NOCICEPCIÓN

Considerada una modalidad sensorial, comprende un conjunto de eventos electroquímicos, sucedidos desde el sitio de daño tisular activo y la percepción del dolor.<sup>4, 5</sup>

Está constituida por cuatro procesos neurofisiológicos:

- *Transducción*: Proceso, por el cual los estímulos nocivos se transforman en actividad eléctrica (impulsos nerviosos).
- *Trasmisión*: Propagación de los impulsos nerviosos a través del sistema sensorial.
- *Modulación*: Proceso, mediante el cual se modifica la información, facilitándola o inhibiéndola a diferentes niveles de su transmisión, a través de diversas influencias neurales. Puede ser: periférica, medular y supramedular. La neuromodulación acupuntural, al parecer, actúa en todos los niveles.<sup>6, 7, 8</sup>
- *Percepción*: Proceso final, mediante el cual los anteriores interactúan con la psicología del individuo para crear la experiencia emocional subjetiva que percibimos como dolor.

## TRANSDUCCIÓN

Un receptor es un transductor biológico<sup>5, 8, 9</sup> que convierte cualquier tipo de energía del medio externo o interno del ser vivo en energía nerviosa, pues la energía eléctrica es el lenguaje común del Sistema Nervioso, la cual a nivel de receptor constituye el potencial de receptor, con características locales y a nivel de fibra nerviosa el potencial de acción, distinguido por ser autopropagable.<sup>5</sup> Los nociceptores poseen umbral elevado al estímulo apropiado y son terminales de fibras finas A $\delta$  y C, que responden a estímulos supraumbrales con descargas persistentes, los que dan información continua de la presencia de estímulos de intensidad elevada sin adaptación. Su atributo primordial es la capacidad diferenciadora entre estímulos inocuos y nocivos;<sup>8</sup> ellos codifican intensidades de estímulo dentro de rangos nocivos, no responden o lo hacen irregularmente a estímulos de intensidad baja. Según su localización pueden ser: musculares, articulares, viscerales y cutáneos.<sup>4, 8</sup>

<sup>9</sup> Estos últimos son de dos tipos: los mecanorreceptores de umbral alto (MUA), los

que responden casi exclusivamente a estímulos nocivos mecánicos y son terminales libres de fibras A $\delta$  poco mielinizadas de conducción lenta (3-15m/s), y los polimodales (N-CPM), que responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos; terminales de fibras amielínicas C y velocidad de conducción muy lenta (0,5-2m/s).<sup>8, 9</sup> En el ser humano, 10% de las fibras cutáneas mielinizadas y más de 90% de las no mielinizadas son nociceptivas.<sup>4, 8</sup>

### **SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA (CAMBIO EN LA TRANSDUCCIÓN) Y MODULACIÓN PERIFÉRICA**

Los receptores poseen un amplio repertorio de respuestas para los cambios ante la lesión tisular. El resultado final de éstos es un aumento del bombardeo de la aferencia nociceptiva que invade el Sistema Nervioso Central (SNC).<sup>4, 8, 9</sup> El sistema nociceptivo periférico es sumamente maleable y la plasticidad de la función del nociceptor puede ser el fenómeno que precede y mantiene la plasticidad del SNC, es decir, la capacidad de las neuronas de cambiar sus funciones, perfil bioquímico y estructura ante la inflamación y la injuria nerviosa.<sup>4, 8, 10</sup> En la sensibilización periférica observamos re-ducción del umbral de excitabilidad, respuesta aumentada a estímulos supraumbrales en número y frecuencia de los potenciales de acción (sumación temporal de las sinapsis), agregado de nueva modalidad sensorial al repertorio de respuesta, incremento del campo receptivo, lo que resulta en una sumación espacial de la descarga y la participación de una nueva clase de nociceptores, llamados silentes, que constituyen una fuente extra de entradas nociceptivas.<sup>4</sup> Algunos de los factores responsables: ión potasio (K<sup>+</sup>), hidrogeniones (H<sup>+</sup>), adenosín trifosfato (ATP), bradiquinina (BK), sustancia P (SP), prostaglandinas, interleukinas (IL-1 $\beta$ IL-8), factor de necrosis tumoral (FNT), serotonina (5HT), leucotrienos, histamina, noradrenalina, óxido nítrico (NO), péptido gen relacionado a la calcitonina (CGPR); pueden provocar una *Up Regulation* o una *Down Regulation* de la sensibilidad del nociceptor en dependencia del balance de su concentración.<sup>4, 11</sup> En la periferia también encontramos péptidos opiodes, IL-10, que antagonizan la sensibilización.<sup>12</sup>

Según los estudios del profesor S.H.Ferreira,<sup>12</sup> se demostró que la regulación funcional de los nociceptores depende del balance entre las concentraciones de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y guanosín monofosfato cíclico (GMPc), respectivos segundos mensajeros del sistema nervioso simpático y parasimpático. El estado de analgesia se restablece con su equilibrio. Al producirse un estímulo nociceptivo se libera bradiquinina; ésta estimula la liberación de prostaglandinas E2 y de aminas simpáticas, las que causan *Up Regulation* de nociceptores a través de un aumento en la concentración AMPc/ Ca<sup>2+</sup>. El NO (óxido nítrico) como mediador de los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), tiene papel analgésico a nivel periférico<sup>12, 13</sup> al aumentar los niveles de GMPc, (Vía Arginina /NO/ GMPc), manteniendo el equilibrio.

A propósito del NO, es múltiple y ambiguo,<sup>14</sup> controla un amplio espectro de funciones biológicas, pero la diversidad de productos de reacciones primarias y secundarias, explica sus efectos opuestos en muchos tejidos; para reconciliar sus acciones paradójicas, los expertos plantean una dependencia de la fuente de NO, una familia de genes de las isoformas de NOS (óxido nítrico sintasa) involucradas, el estado redox de las células y su microambiente, la posibilidad de difundir y actuar sobre diferentes poblaciones celulares, su concentración, etcétera.<sup>14, 15, 16</sup> Durante la inflamación, se libera desde las células endoteliales y/o terminaciones nerviosas; provoca vasodilatación, altera la permeabilidad vascular y estimula a la cicloxigenasa-2 (COX-2), a través IL 1b;<sup>14, 15, 16</sup> es disparado por mediadores inflamatorios (SP, BK, 5HT) y puede aumentar la liberación de PRGC, SP, desde los nervios, autoperpetuando el proceso. Experimentalmente la inyección intra-articular de aspartato y arginina en la rata<sup>16, 17</sup> ha producido hiperalgesia al calor; más aún, la administración de antagonistas del receptor N-metil D-Aspartato (NMDA) y de L-NAME, inhibidor de la oxido nítrico sintasa (NOS), revierten ésta, por lo que una relación similar a la existente entre los receptores NMDA y la vía del NO en el SNC, se ha sugerido en la periferia.<sup>16, 17</sup> Pero el papel exacto del NO dentro de la compleja patología hipersensibilidad/hiperalgesia aún no está del todo dilucidado<sup>15, 16, 17</sup> y la vía del NO-GMPc, evidentemente, tiene un papel tanto positivo como negativo en su regulación.<sup>17</sup>

## ACERCA DEL PUNTO ACUPUNTURAL

La Acupuntura se abre a Occidente en la década del 70 en el Instituto de Fisiología de Pekín,<sup>2</sup> donde se comprobó la analgesia por circulación cruzada en conejos y, posteriormente, se denominó Acupuntura Reflexológica.<sup>2, 18</sup> Los neurofisiólogos se concentraron en las estructuras estimuladas por la aguja en contrapartida a la creencia tradicional de la energía esotérica regulada por válvulas.

Bossy, en 1978, describe la presencia constante en los puntos de formaciones anatómicas, en 48% de los casos, un tronco nervioso; en 26%, un plexo nervioso y en 26% restante un plexo nervioso perivenoso o periarterial.<sup>18</sup> Las terminaciones nerviosas libres serpentean la dermis próxima a la epidermis, con morfología sináptica variable, desde sinapsis verdadera a sinapsis a distancia; éstas últimas responsables de una respuesta progresiva y difusa (atmósfera sináptica); los fenómenos iónicos que produce la inserción de la aguja pudieran modificar la zona de atmósfera sináptica y el origen del reflejo acupuntural dependería del Sistema Cerebroespinal y del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), conducido por estas fibras desde la periferia.<sup>1, 18</sup> La estructura funcional básica del SN es el arco reflejo,<sup>5, 18</sup> al excitar la porción aferente, provocamos una respuesta en la eferente, estableciendo un reflejo, el cual puede estar circunscrito a la médula espinal o incluir neuronas suprasegmentarias y la transmisión de la información puede ser facilitada o inhibida por conexiones con otros factores nerviosos.<sup>5</sup> De esta forma, podemos modificar vascularización, tonicidad, motricidad y sensibilidad a partir de uno o varios territorios.<sup>18</sup> Los puntos son interpretados por la escuela occidental como una zona dérmica de mayor extensión llamada Zona Periférica Refleja.<sup>18</sup>

Físicamente, se corresponden con puntos de la superficie corporal de alta conductividad eléctrica, lo que se asocia con la alta densidad de *Gap junctions* o enlaces<sup>19</sup> en el epitelio; se trata de proteínas complejas hexagonales, las que forman canales entre células adyacentes y facilitan la comunicación intercelular. Se ha detectado alto rendimiento metabólico, mayor temperatura y elevada tasa de CO<sub>2</sub>.<sup>20</sup> Por las relaciones con estructuras macroscópicas del SN, como ejemplo, el punto Pc 6 con el Nervio Mediano, se piensa que el desencadenamiento del estímulo sea complementario entre una excitación directa de terminaciones nerviosas

microscópicas y un efecto local sobre el tronco nervioso por un proceso iónico o humoral al introducir la aguja metálica en el medio interno.<sup>18</sup>

Los cambios en la distribución iónica de los electrolitos que ocurren al someter el tejido vivo a un campo eléctrico han sido estudiados; ellos se orientan en sentido opuesto a sus cargas eléctricas y las perturbaciones electroquímicas crean inestabilidad del potencial de membrana en reposo.<sup>8</sup> Con la Acupuntura manual ocurre algo similar de menor magnitud; por manipulación se generan entre 40 y 80 nanoamperes.<sup>1</sup> Se despolariza la membrana, condicionando un potencial de receptor que al alcanzar el nivel umbral genera potenciales de acción en los nervios y se logran cambios electro-químicos en los estados iniciales tisulares hacia el equilibrio.<sup>18</sup> El estímulo acupuntural pudiera modular periféricamente al disminuir los niveles de AMPc, aumentados en estado de dolor; se ha constatado disminución de la tasa de AMPc al aumentar la analgesia acupuntural, así como que al suministrar L-dopa por vía EV aumenta la tasa de AMPc<sup>5, 18</sup> y se atenúan los efectos analgésicos de la Acupuntura, mientras que con tasas elevadas de GMPc ocurre el efecto inverso.<sup>21</sup>

Un estudio de los niveles de NO neuronales en hipocampo de ratas, a las que se administraron sobredosis de penicilina para inducir convulsiones, mostró un incremento marcado del mismo. Estos animales fueron estimulados con Electroacupuntura (EA) y se logró un efecto anticonvulsivante, correlacionándose con el descenso de la tasa de NO,<sup>22</sup> lo cual no sólo explicaría el efecto anticonvulsivante de la EA, sino también uno de sus mecanismos centrales de analgesia similar al de los AINES y pudiera, incluso, mediar evitando los procesos de sensibilización central y neuroplasticidad en el dolor crónico. Estaría por conocer el efecto en la periferia de la Acupuntura sobre la concentración del NO. Esta hipótesis es motivo de nuestra investigación.

Fármacos como los AINES actúan periféricamente inhibiendo la COX2 y estimulando la vía NO-GMPc, lo que favorece el balance.<sup>12</sup> Centralmente, entre otros mecanismos, inhiben la COX neuronal o glial (COX3) en cuerno posterior de la ME, estimulada por el NO, la cual es inducible por actividad NMDA y daño neuronal excitotóxico, lo que sugiere la participación de la enzima en la neuroplasticidad.<sup>23</sup>

¿Podría la Acupuntura centralmente al disminuir niveles de NO, disminuir la actividad de la COX3 y concomitantemente los niveles de prostanoïdes?

¿Podría periféricamente producir analgesia, induciendo aumento de la síntesis de GMPc, antagonizando sustancias activadoras de la adenilciclase?

¿Podría, asumiendo que la activación del receptor NMDA dispara la formación de NO en la periferia de forma similar que en el SNC, causar *Down Regulation* de estos receptores impidiendo el mecanismo de memoria del estado hiperalgésico?

Son interrogantes a investigar, pero un mecanismo *AINE simil* sin los efectos indeseables por inhibición COX1 de AINES no selectivos sería muy favorecedor e interesante. También una relación con el NO mediador controvertido que puede tener un papel tan importante en la sensibilización periférica y central; igualmente un valor en la profilaxis del cambio sináptico (plasticidad) y las modificaciones de refuerzo a largo plazo, idénticas a las estudiadas en la potenciación a largo plazo<sup>24</sup> que dependen en primera instancia de un solo tipo de molécula: receptor NMDA.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Pomeranz, B. Scientific basis of acupuncture. In: Stux G, ed. Basics of Acupuncture. New York: Springer-Verlag; 1997, p.30-32.
- 2- Montrone, V., Petruzzella, O., Petrosino, R. Técnicas de terapia antiálgica. En: El dolor: un síntoma multidisciplinar. Barcelona: HAROFARMA, S.A.;1992, p. 49-86.
- 3- Bosch, F., *et al.* Pain Clinic: The impact of Traditional and Natural Medicine [en línea] 2003 [consultado 1 de septiembre 2003]; V(1):URL disponible en: <http://www.Medicc.org/medicc%20review/V/1/cmr.html>.
- 4- Wortley, R. Dolor por Cáncer. Dynia. 1996;1 (1): 29-33.
- 5- Bossy, J. Organización refleja elemental y centros primarios. En: Bases neurobiológicas de las reflexoterapias. Barcelona: Masson S.A.; 1985, p.25-28.
- 6- Bossy, J. Vías y centros de la nocicepción. En: Bases neurobiológicas de las reflexoterapias. Barcelona: Masson S.A.;1985, p. 51-65.
- 7- Bossy, J. Participación suprasegmentaria y mecanismos superiores. En: Bases neurobiológicas de las reflexoterapias. Barcelona: Masson S.A.;1985, p. 31-47.
- 8- Plancarte, R., Velásquez, R. El Dolor. Anatomía y Neurofisiología. En: Gómez Sancho M. Cuidados Paliativos. Atención Integral a Enfermos Terminales. Las Palmas: ICPSS, Editores S.L.; 1998, p. 229-316.
- 9- Payne, R. Anatomía, Fisiología y Neurofarmacología del dolor por cáncer. Clin. Med. Norte Am.1987; 2:149-59.
- 10- Ferreira, S.H., Nakamura, M., Castro, M.S.A. The hiperalgesic effects of prostacyclin and prostaglandin E2.Prostaglandins. 1978;16:31-37.
- 11- Arenoso, H.J. Cicloxigenasas. Dynia. 1997;2: 33-38.
- 12- Ceraso, O. Analgésicos no opiodes y AINE, nuevos aportes sobre su mecanismo de acción. Dynia. 1996;1(1):47-54.
- 13- Duarte, I.D., Dos Santos, I.R., Lorezenti, B. B., Ferreira, S.H. Analgesia by Direct Antagonism of Nociceptor Sensitization involves the Arginine-Nitric Oxide-cGMP Pathway. EUR J.PHARMACOL. 1990;217:225-7.

- 14- Lane, P., Gross, S.S. Oxido Nítrico: Múltiple y Ambiguo. *Science and Medicine* 2002 Mar; 96-107.
- 15- Barañano, D.E., Ferris, C.D. Mensajeros neurales atípicos. *Trends in Neurosciences*. 2001;24 (2):99-106.
- 16- Ceraso, O. Oxido Nítrico y Dolor Inflamatorio. *Dynia*. 2001; 2: 8-15.
- 17- Ferreira, S.H. El papel de las interleuquinas y el óxido nítrico en la mediación del dolor inflamatorio y su control con Analgésicos periféricos. *Drugs*.1993; 46:1-9.
- 18- Bossy, J. Zonas Periféricas Reflejas. En: *Bases Neurobiológicas de las Reflexo-terapias*. Barcelona: Masson S.A.;1985, p.11-25.
- 19- Fan, J. Y. The role of gap junctions in determining skin conductance and their possible relationship to Acupuncture points and meridians. *Am.J:Acupuncture*. 1990;18:163-170.
- 20- Eory, A. In vivo skin respiration (CO<sub>2</sub>) measurements in the acupuncture loci. *Acupunt Electrother Res*.1984; 9:217-223.
- 21- Abad F., Pomaron C. Aznar, C. Muñoz, C., Adelantado S. Modificaciones del tono simpático inducidas por reflejo acupuntural. Respuesta eléctrica simpática y estímulo de GMPc. *Rev. Neurol*. 2000; 31: 6511.
- 22-Yang, R., Huang, Zh.N., Cheng, J.S. Anticonvulsion Effect of Acupuncture Might be related to the decrease of neural and inducible nitric oxide synthases acupuncture and electrotherapeutics. *Res. Int. J*. 2000; 25:137-143.
- 23- Jorkman, R. Central antinociceptive effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol. *Acta Anaesth. Scand*.1995; 39: 9-44.
- 24-Tsien, J.Z. Construyendo un ratón más cerebral. *Scientific American* Abr. 2000, p. 42-48.