



Universidad de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FISIOTERAPIA

FISIOLOGÍA DE LA ACUPUNTURA. REVISIÓN NARRATIVA.

David Marín Aragón

Alcalá de Henares, Madrid

2014

Tutora: D.^a Carolina Laura Roza Fernández de Caleyá

Profesora Titular de la Universidad



Universidad de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FISIOTERAPIA

FISIOLOGÍA DE LA ACUPUNTURA. REVISIÓN NARRATIVA.

David Marín Aragón

Alcalá de Henares, Madrid

2014

Tutora: D.^a Carolina Laura Roza Fernández de Caleya

Profesora Titular de la Universidad

AGRADECIMIENTOS

Al concluir una tarea tan ardua y llena de dificultades como la realización de un trabajo de fin de grado, es inevitable caer en un egocentrismo que intenta acaparar la mayor parte del mérito del estudio terminado. No obstante, un análisis posterior demuestra que este escrito hubiera sido imposible sin la participación y el apoyo de personas que han permitido que este trabajo llegue a buen puerto. Por todo ello, me satisface emplear este breve espacio para ser honrado con ellas, manifestándoles mis agradecimientos.

A mis padres, por su apoyo constante en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por sus valores de perseverancia y constancia, sus consejos, por la motivación constante que me ha permitido alcanzar este pequeño gran objetivo.

A mis hermanos, por su infinita paciencia y su apoyo incondicional.

A Bea, porque eres la compañera de viaje ideal, una fuente de creatividad y apoyo inagotable, es un orgullo compartir mis logros contigo.

A mis amigos y compañeros, por formar parte de esta etapa, por su apoyo y amistad.

A la Universidad de Alcalá, por contar con un excelente equipo de profesores y otorgar uno de los mejores espacios de formación y estudio.

A mi tutora, D.^a Carolina Laura Roza Fernández de Caleya, por su tiempo, su paciencia y sus valiosos consejos.

A quienes tengan el arrojo, el tiempo o el aburrimiento suficiente como para empezar a leer este trabajo. Incluidos: los inteligentes que solo opearán la introducción y las conclusiones, los menos inteligentes que leerán todo el estudio (exceptuando al tribunal, excelentes personas que apreciarán cada DIN A4 presente en este escrito), los más inteligentes que leerán, mencionarán e incluso hablarán bien del mismo delante de su autor, y los doblemente inteligentes que con tan solo observar el título no derrocharán su tiempo, ya que conocerán su conclusión.

Finalmente, agradezco este trabajo con todo el afecto y afán del mundo (deja que suene egocéntrico): A MI MISMO.

RESUMEN

Antecedentes: la acupuntura es la técnica más representativa de la medicina tradicional china y se encuentra envuelta en cierta controversia debido a sus concepciones filosóficas y espirituales y a sus afianzadas raíces orientales. Si bien escasa, algunas evidencias experimentales parecen apoyar su aplicación clínica y efectividad en el tratamiento del dolor. Numerosos estudios han relacionado los mecanismos de acción de dicha técnica con los relativos al sistema nervioso con el objetivo de arrojar algo de luz al porqué de su efectividad clínica. Se han propuesto mecanismos a nivel periférico, central y un imprescindible rol de los efectos placebo. No obstante y, a día de hoy, no se ha encontrado un consenso entre las diferentes teorías propuestas.

Objetivos: establecer una relación entre las diferentes hipótesis y teorías más contrastadas y relevantes a partir de la recolección de información sobre investigación básica de los mecanismos fisiológicos de acción de la acupuntura.

Material y Métodos: se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed entre los meses de Noviembre de 2013 y Abril de 2014. Tras la aplicación de criterios de inclusión y de exclusión, se analizó el nivel de evidencia de los artículos a partir del factor de impacto de las revistas en las que fueron publicados.

Resultados: la acupuntura parece guardar relación con mecanismos específicos y no específicos, periféricos y centrales a nivel del sistema nervioso.

Conclusiones: la acupuntura actúa a través de la liberación de cascadas inflamatorias, la activación de nociceptores, fibras A δ y C, mecanismos inhibitorios descendentes y áreas y redes supraespinales. La liberación de diferentes transmisores y la implicación de mecanismos no específicos como los efectos placebo son esenciales en los mecanismos de acción de la acupuntura.

Palabras Clave: acupuntura, electroacupuntura, dolor, analgesia, nocicepción, opioides, efecto placebo, médula espinal, cerebro, emociones.

ABSTRACT

Background: acupuncture is the more representative technique in the traditional Chinese medicine and it is often involved in controversy due to its philosophical and spiritual conceptions and its braced oriental roots. However, its clinical implementation and efficacy in the pain treatment have been proved partially. Several studies have related the action mechanism of acupuncture with the ones related to the nervous system in order to clarify the reason of its clinical effectiveness. Peripheral and central mechanisms have been proposed to answer this question, as well as the essential role of the placebo effects. Nevertheless, no consensus among the theories proposed has been reached to answer the conundrum that the efficacy of acupuncture supposes.

Aims: to establish a relation between the hypotheses and the more relevant and corroborated theories from a physiological information compilation about the action mechanisms of acupuncture.

Resources and Methodology: the information research was done in the database PubMed from November 2013 to April 2014. After employing the criteria of inclusion and exclusion, the article's level of evidence was analyzed as of the impact factor of the journals where they were included.

Results: acupuncture seems to be connected to the specific, non-specific, peripheral and central mechanisms in the nervous system.

Conclusions: acupuncture acts through releasing inflammatory substances, activating nociceptors, A δ and C fibers, descending antinociceptive pathways and supraespinous areas and networks. The liberation of different transmitters and the involvement of non-specific mechanisms - as the placebo effects- are essential in the action mechanisms of acupuncture.

Key words: acupuncture, electroacupuncture, pain, analgesia, nociception, opioids, placebo effect, spinal cord, brain, emotions.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	i
ABSTRACT	iii
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	v
ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	xi
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Historia de la acupuntura	2
1.2 Principios de la medicina oriental	3
1.3 Técnica de la acupuntura	4
1.3.1 Nociones básicas de acupuntura.....	4
1.3.2 Agujas.....	4
1.3.3 Manipulación	5
1.4 Definición de dolor	5
1.5 Clasificación del dolor.....	7
1.6 Fisiología del dolor	10
1.6.1 Esquema del sistema nociceptivo	10
1.6.2 Sistema nociceptivo periférico: recepción y transducción.....	10
1.6.3 Neuronas del asta posterior: integración y transmisión	13
1.6.3 Las cinco vías ascendentes: integración y percepción	16
1.6.4 Sensibilización de origen periférico	19
1.6.5 Sensibilización de origen central	21
1.6.6 Control y regulación del dolor a nivel central	23
1.7 Componente emocional del dolor	27
1.8 Efecto placebo	29
2. MATERIAL Y MÉTODOS	33
2.1. Justificación y objetivo del estudio	33
2.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica	33
2.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	34
2.4 Resultados de la búsqueda.....	35
3. RESULTADOS	41
3.1 Revisión bibliométrica.....	41
3.2 Mecanismos periféricos	44
3.2.1 Mecanismos periféricos I	44
3.2.2 Mecanismos periféricos II	49
3.3 Mecanismos centrales.....	52
3.3.1 Asta dorsal de la médula espinal	52
3.3.2 Centros supraespinales y sus vías inhibitorias	54
3.3.4 Redes supraespinales	60

3.3.5 Origen del deQi	62
3.4 Acupuntura manual y electroacupuntura	65
3.5 Mecanismos no específicos	67
3.5.1 Rol del placebo.....	67
3.5.2 Atención y expectación.....	69
3.5.3 Emoción y ansiedad	71
3.5.4 Diseño del grupo control.....	72
4. DISCUSIÓN	75
5. CONCLUSIONES	79
5.1. Principales conclusiones.....	79
5.2. Limitaciones del estudio	79
5.3. Futuras líneas de investigación	80
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

5-HT: 5-hidroxitriptamina o serotonina.

A1: receptores de adenosina.

ACC: anterior cingulate cortex.

ACG: anterior cingulate gyrus.

ACh: acetylcholine.

ACTH: hormona adrenocorticotropa.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ADO: adenosine.

ADP: adenosín difosfato.

AI: anterior insula.

AMP: adenosín monofosfato.

AMPA: receptor de glutamato.

AN: amygdalic nucleus.

ARC: arcuate nucleus.

ASIC: acid-sensitive ion channels.

ATP: adenosín trifosfato.

B1: g-proteins bradikinina receptor.

B2: g-proteins bradikinina receptor.

BK: bradykinin.

CAPS: capsaicin.

CBS: cannabinoids.

CCK: colecistoquinina.

CEN: central executive network.

CG: angulated gyrus.

CGRP: calcitonin gen related peptide.

CKs: citokines.

CN: caudate nucleus.

COX: ciclooxigenasa.

CXC: chemokine.

D1: dopamine receptor.

D2: dopamine receptor.

DA: dopamine.

DMN: default mode network.

ERK: extracellular signal-regulated kinases.

fMRI: functional magnetic resonance imaging.

GABA: ácido gamma-aminobutírico.

GB35: punto de acupuntura situado en la pierna.

Glu: glutamate.

His: histamine.

HP: heparin.

IASP: International Association for the Study of Pain.

IC: insular cortex.

JNK: c-Jun N-terminal kinases.

KCN: active K⁺ channels.

LC: locus coeruleus.

LI4: punto de acupuntural situado en la mano.

LTs: leukotrienes.

LV3: punto de acupuntural situado en el pie.

MAPK: mitogen-activated protein kinase.

mGlu: metabotropic glutamate receptor.

MRF: midbrain reticular formation.

NAcc: nucleus accumbens.

NK1: neurokinina receptor.

NMDA: N-methyl-D-aspartate.

nNOS: nitric oxide synthase.

NO: nitric oxide.

NOR: noradrenaline.

NOS: nitric oxide synthase.

NRM: nucleus raphe magnus.

NS: nociceptive specific neurons.

NTS: neurotrophins.

OFC: orbitofrontal cortex.

OP: opioids.

OXT: oxytocin.

P2X: purine-activated ligando-operated ion channel.

P2Y: purinergic g-protein-coupled receptor.

p38: mitogen-activated protein kinase.

PAG: periaqueductal gray.

PAP: prostatic acid phosphatase.

PC6: punto de acupuntural situado en el antebrazo.

PCC: posterior cingulate cortex.

PET: positron emission tomography.

PFC: prefrontal cortex.

PGs: prostaglandins.

PMC: premotor cortex.

PN: parabrachial nucleus.

POA: preoptic area.

RF: reticular formation.

RSFG: right superior frontal gyrus.

SC: somatosensorial cortex.

SCI-Expanded: science citation index expanded.

Sham: técnica acupuntural placebo.

SI: primary somatosensorial cortex.

SII: secondary somatosensorial cortex.

SMN: núcleo submedio.

SN: saliency network.

SP: substance P.

SRD: Subnucleus Reticularis Dorsalis.

ST36: punto de acupuntura situado en la cara lateral de la pierna.

TNF- α : tumor necrosis factor alpha.

TRP: transient receptor potential ion channel.

TSC: trigeminal subnucleus caudalis.

Verum: técnica acupuntural real desde el punto de vista tradicional.

VLO: ventrolateral orbital cortex.

VO: vasopressin.

VTA: ventrotegmental area.

WDR: wide dynamic range neurons.

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

Figura 1. Métodos de inserción y manipulación de la aguja de acupuntura	5
Figura 2. Clasificación del dolor en función del estado del sistema nociceptivo	9
Figura 3. Esquema de un terminal nociceptor	11
Figura 4. Fibras C y A δ en los denominados primer y segundo dolor	13
Figura 5. Sinapsis a nivel del asta dorsal de la médula espinal	14
Figura 6. Neuronas de proyección en las láminas del asta dorsal de la médula	16
Figura 7. Representación de las vías ascendentes.....	18
Figura 8. Proceso de sensibilización de origen periférico y sustancias liberadas	20
Figura 9. Proceso de sensibilización central	22
Figura 10. Vía inhibitoria descendente y sus centros de relevo	24
Figura 11. Liberación de péptidos opioides a nivel periférico	26
Figura 12. Estimulación del núcleo amigdalino y sus efectos conductuales	28
Figura 13. Implicación del sistema opioide y dopaminérgico en el placebo	31
Figura 14. Número de artículos de esta revisión y año de publicación	38
Figura 15. Número de artículos de esta revisión y país de publicación.....	39
Figura 16. Incremento en la publicación acupuntural entre 1900 y 2009	43
Figura 17. Relación temporal del número de publicaciones por países	43
Figura 18. Propagación de la onda en el punto GB35 y en un punto Sham.....	45
Figura 19. Liberación de Ca $^{2+}$ en fibroblastos	46
Figura 20. Mastocitos antes y después de la estimulación acupuntural	48
Figura 21. Mecanismo tras la estimulación mecánica de la acupuntura	48
Figura 22. ATP en la mediación del efecto analgésico acupuntural	49
Figura 23. Velocidad de conducción de las diferentes fibras aferentes.....	51

Figura 24. Campos receptivos y localización de las neuronas en el asta dorsal.....	53
Figura 25. Feedback modulatorio descendente tras el estímulo acupuntural	55
Figura 26. Relación fMRI entre la acupuntura Verum y la Sham	60
Figura 27. Diferencias en la activación fMRI acupuntural por género	62
Figura 28. Frecuencia e intensidad de las sensaciones deQi	63
Figura 29. fMRI de las sensaciones deQi.....	63
Figura 30. Sensaciones deQi e importancia de la ínsula anterior	64
Figura 31. Relación entre la electroacupuntura y péptidos opioides endógenos	66
Figura 32. Detalle del estudio y la división de grupos realizada.....	70
Figura 33. Dispositivo Streitberger	73
Figura 34. Dispositivo Park y Dispositivo Japonés.....	73
Figura 35. Dispositivo de Espuma.....	74

Tablas

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión en este estudio.....	34
Tabla 2. Relación entre las revistas, sus artículos y su factor de impacto.....	35
Tabla 3. Relación entre los diferentes modos de acupuntura y el tipo de dolor.....	65
Tabla 4. Método de acupuntura, sensación registrada y tejidos envueltos.....	67

1. INTRODUCCIÓN

En el escrito que comienza a continuación, se lleva a cabo la tarea de racionalizar los efectos analgésicos de la acupuntura con el objetivo de arrojar un poco de luz a la aplicación de dicha técnica milenaria a ojos de occidente. Para ello, se atiende a las bases de la ciencia y la medicina y se utiliza la fisiología como hilo conductor.

La acupuntura, como técnica más representativa de la medicina tradicional china, se encuentra envuelta en un halo de misticismo basado en concepciones filosóficas, energéticas y espirituales que, de alguna manera, provoca rechazo en aquellos que no quieren caer en una especie de esoterismo que nada se acercaría a la concepción que se tiene de las técnicas médicas basadas en un método científico.

Además, las afianzadas raíces orientales de dicha técnica no hacen más que complicar, si cabe, su estudio. La barrera idiomática y cultural provoca una distorsión basada en la interpretación parcial de los textos originales y, así, distintos conceptos energéticos esenciales de la acupuntura se han ido perdiendo a lo largo del tiempo.

No obstante, su aplicación en hospitales y centros de investigación se encuentra, a día de hoy, bastante enraizada debido, en parte, a su fácil aplicación, sus efectos secundarios insignificantes y su efectividad clínica demostrada ante el dolor.

Por todo ello y, tratando de complementar los dos puntos de vista existentes, en este documento se analiza la acupuntura analgésica partiendo de una base conceptual oriental esencial para la compresión de dicha técnica y utilizando el sistema nervioso nociceptivo como piedra angular en la comprensión de sus mecanismos de acción.

Se hará referencia a lo que se conoce del desarrollo histórico de la acupuntura, a los principios que la rigen y a sus modos de aplicación. En relación a la analgesia observada, el término conocido como dolor será descrito exhaustivamente atendiendo a su clasificación, a sus vías periféricas y centrales de actuación e integración, a su inhibición y regulación y a su componente emocional no específico.

Por último, se hará especial hincapié en los efectos placebo que habitualmente se relacionan con los mecanismos de acción de esta controvertida técnica paliativa.

1.1 Historia de la acupuntura

Se torna complicado realizar un resumen coherente de la historia o tratar algún aspecto de la medicina china sin atravesar a menudo el terreno de lo legendario. Su vasta extensión en términos geográficos y temporales sumados a su falta de unidad política, dio lugar a numerosas dinastías, etnias, dialectos y costumbres. Esta heterogeneidad resultante, se tradujo en el uso de la leyenda para explicar el origen de numerosas teorías, técnicas, métodos y tratamientos. Además, la diversidad de los temas tratados y la fundamentación espiritual y filosófica de sus principios más básicos, hacen aún más complicado el abordaje histórico y de contenido de cualquier aspecto relacionado con la Medicina China como puede ser la Acupuntura (1).

“Lamento que mis pueblos, detenidos por las enfermedades, no me paguen en especie y en trabajo. Deseo que no se les dé más remedios tóxicos, por error de posología, y que no se utilicen más los antiguos punzones de piedra. Deseo que se utilicen solamente las finas agujas de metal destinadas a armonizar la sangre y la energía”

Este edicto del emperador Hoang-Ti (personaje legendario y personificación del esfuerzo colectivo de la sociedad prehistórica china) mencionado en el Nei-Ching (libro donde se compilan todos los conocimientos que se poseen sobre medicina, higiene, acupuntura y moxibustión) es el primer documento que aparece en la historia de la acupuntura. Es ejemplo claro de lo ya comentado en el primer párrafo.

A partir de ese enunciado, se puede suponer la transición de la Acupuntura ya practicada en el neolítico a través de punzones de piedra o bambú a las agujas utilizadas en la Edad de Bronce.

Partiendo de esta piedra angular, la Acupuntura se desarrolla durante las Dinastías Chinas hasta la actual República destacándose los siguientes puntos: 1) Houa To, médico que practicó la acupuntura durante la Dinastía Han (206 a.C. - 220 d.C.) perfeccionando el arte de tomar los pulsos; 2) publicación del primer libro que fija con exactitud la localización de los puntos y su numeración en cada meridiano (221-589); 3) la primera Facultad para la enseñanza de la Acupuntura y el Hombre de Bronce (estatua de bronce de tamaño natural, hueca, con sus puntos de acupuntura perforantes utilizado para examinar a los alumnos) tienen origen durante la Dinastía

Sung (960-1279); 4) auge de la acupuntura durante los siglos XIV-XVII(se sistematiza el uso de los puntos y meridianos para tratar diferentes dolencias); 5)declinación de la acupuntura y amonestación de su práctica durante los siglos XVII-XX; 5) reconocimiento oficial en 1955 de la Medicina Tradicional con el objetivo de sintetizar la Medicina Occidental con la Medicina Tradicional China; 6) paralelamente Corea, Vietnam y Japón hacen práctica de la acupuntura (con gran importancia actual de este último).

La acupuntura llega a oídos de Occidente a mediados del siglo XVII a través de los misioneros de China. Durante ese siglo, se escribió extensamente sobre el tema pero, no fue hasta principios del siglo XIX, cuando Berlioz aplicó agujas de manera local con fines terapéuticos aunque sin seguir ningún principio de la medicina China.

Con el apogeo de la Acupuntura, apareció la necesidad de adquirir un lenguaje común que facilitara la enseñanza y aplicación de esta práctica y, así, en 1979 y 1982, la OMS recomendó su uso en el tratamiento de diferentes trastornos y unificó la terminología de la Acupuntura.

En la actualidad, cabe destacar el gran apogeo de la acupuntura en occidente (sobre todo en Francia) y las numerosas escuelas y revistas que se dedican a la didáctica y divulgación de este tema (2-4)

1.2 Principios de la medicina oriental

La Medicina China se caracteriza principalmente por ser holística, armoniosa y fundamentarse en principios espirituales y filosóficos. Los dos principios básicos son el de Yin y Yang y el concepto de la energía también conocida como Chi.

El Yin y el Yang representan el equilibrio natural, una especie de fuerza complementaria que rige el estado del universo y, en concreto, el de la salud de la persona. Por tanto y, según la Medicina China, un desequilibrio en la relación de intercambio energético de estos elementos, bien por deficiencia de uno o por exceso del otro, provocaría el estado de enfermedad.

Ese desequilibrio energético o estado de enfermedad tiene dos orígenes. Por un lado, los “seis males” o las causas externas que afectan al cuerpo a nivel físico y, por otro, las “siete emociones” que desequilibrarán el cuerpo a nivel espiritual o psicológico.

La energía o Chi ingresa en nuestro cuerpo a través de la ingesta de alimentos que, una vez procesados por el estómago y el bazo, se transforman en energía vital. Esa energía vital fluye hacia los cinco órganos de almacenamiento y los seis órganos de transformación obteniéndose como resultado energía de gloria (nutre al cuerpo) y energía de defensa (defiende al cuerpo).

Esa energía que reside en el cuerpo de la persona es transportada a través de una compleja red de vasos energéticos que conectan los once órganos internos entre sí y con el resto del cuerpo. Estos vasos también son conocidos como meridianos.

La red energética de los meridianos se desarrolla a un nivel tisular profundo y se compone de doce meridianos principales que terminan por dividirse en extensiones y ramos colaterales a lo largo de todo el cuerpo. No obstante, existen zonas en la piel donde se puede tener acceso al flujo de esta corriente energética. Estas zonas se denominan puntos de energía o puntos de acupuntura (5-9).

1.3 Técnica de la acupuntura

1.3.1 Nociones básicas de acupuntura

La Acupuntura entiende la patología como un bloqueo en el flujo energético de uno o varios de los meridianos. Por tanto, el objetivo de esta técnica reside en diagnosticar la causa de la enfermedad identificando el meridiano o meridianos en los que se ha interrumpido el flujo de energía. Una vez identificados, se procede a manipular con agujas en los puntos de energía apropiados para restaurar el flujo de energía natural y recuperar el equilibrio perdido (10, 11).

1.3.2 Agujas

La herramienta principal del acupuntor es la aguja. Si bien se han utilizado agujas de diferentes materiales (piedra, bambú, cobre, oro, plata...) y de diferentes formas (grande, larga, de cabeza redonda, filiforme...) a lo largo de la historia de esta técnica, las más utilizadas actualmente son agujas filiformes de acero inoxidable con longitudes comprendidas entre los 12 milímetros y los 120 milímetros.

Las agujas se estructuran en cuatro partes: mango, raíz, cuerpo y punta. La aguja ha de ser al mismo tiempo flexible y fuerte para poder traspasar la barrera ofrecida por piel y músculo, además de tener la punta afilada y no tener poros en su cuerpo (12, 13).

1.3.3 Manipulación

Según la Medicina China, el principio terapéutico de la Acupuntura reside tanto en la elección de los puntos de energía como en la manipulación que se haga de la aguja una vez insertada en el paciente.

La manipulación de la aguja de acupuntura se basa en tres posibles ángulos de inserción: el perpendicular y más utilizado (la aguja se inserta con un ángulo de 90 grados con respecto a la superficie de la piel); en oblicuo para esquivar huesos y órganos internos (la aguja se inserta con un ángulo de 45 grados y oscila entre 30 y 60 grados); y transversal para la cabeza y el rostro (la aguja se inserta con un ángulo de 15 grados y oscila entre 5 y 20 grados) (Figura 1).

Una vez insertadas las agujas, pueden manipularse por rotación horaria/anti-horaria, por penetración y retirada o dejarlas inmóviles según el efecto, generalmente de Qi (pesadez, quemazón e irradiación), buscado por el terapeuta (Figura 1) (11, 12).

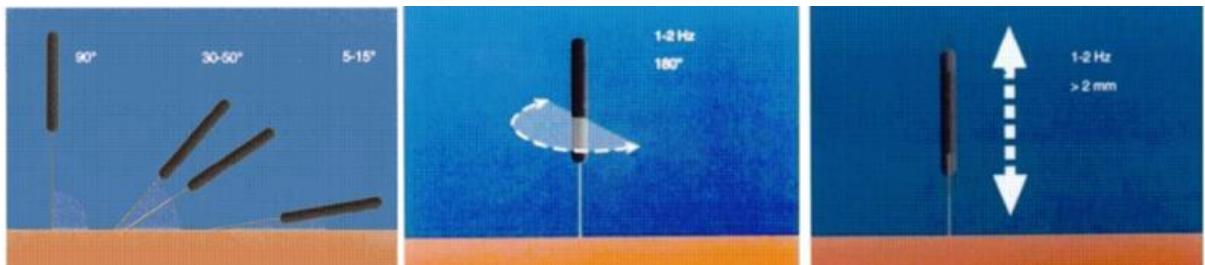


Figura 1. Métodos de inserción y manipulación de la aguja de acupuntura.

Extraída de: Urgellés (12).

1.4 Definición de dolor

Se pueden encontrar numerosas definiciones del concepto “dolor” a lo largo de toda la literatura en función de la perspectiva con la que se clasifique o la rama científica que se encargue de la definición. No obstante, podemos concluir que, sin atender a una clasificación específica, la palabra dolor describe un rango amplio de experiencias sensitivas desagradables (14).

El dolor cumple también una función de protección esencial con el objetivo de conservar la integridad corporal. Se pueden observar problemas biomecánicos a

nivel articular y óseo graves en individuos con patologías congénitas o neuropatías que anulan el *feedback* sensitivo del dolor (15).

La IASP (*International Association for the Study of Pain*) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño (16).

Según Dubin y Patapoutian (17), el dolor es una experiencia sensorial, emocional y cognitiva compleja y desagradable provocada por una lesión real o potencial del tejido y que se manifiesta por ciertas respuestas autónomas, psicológicas y de comportamiento.

El dolor es también una modalidad sensorial que se puede medir en función de su intensidad, calidad, duración y localización en el esquema corporal (18).

El dolor es, al igual que el tacto, la presión o la propiocepción, una submodalidad de las sensaciones somáticas y posee una función protectora básica. El dolor engloba modalidades sensitivas tan características como los pinchazos, la quemazón, el picor o el dolor sordo. Esta modalidad sensitiva es urgente y primitiva y tiene un marcado aspecto afectivo y emocional en su percepción. La percepción del dolor es circunstancial y se percibe de manera diferente según los individuos o las circunstancias que los rodean, es decir, su naturaleza es individual y subjetiva.

Por otro lado, es necesario distinguir entre la nocicepción y la percepción del dolor. Los tejidos contienen receptores sensitivos especializados (nociceptores) que son activados por estímulos nociceptivos en los tejidos periféricos. Pero la nocicepción no conduce siempre a una experiencia dolorosa, es decir, es el encéfalo el que abstraerá y elaborará esa información sensitiva nociceptiva generando lo que se conoce como la percepción dolorosa (19).

En síntesis, diferentes autores concluyen que el dolor responde a una experiencia sensorial somática protectora mediada por nociceptores tras una lesión tisular real o potencial y que, al alcanzar centros supraespinales, adquiere características perceptivas, cognitivas y emocionales esencialmente desagradables y subjetivas al individuo. Se genera, por último, una respuesta subconsciente y/o consciente.

No obstante, esta definición atiende a un estado normal del sistema nociceptivo, es decir, al dolor denominado como “dolor nociceptivo” o “dolor de protección”. Es por ello necesario establecer una clasificación en la que se abarque la experiencia

sensorial y percepción del dolor en relación a los diferentes estados patológicos o alterados del ya mencionado sistema nociceptivo.

1.5 Clasificación del dolor

El dolor puede clasificarse de diferentes formas según el punto de vista con el que se organice. Se puede clasificar en función de su intensidad, de su calidad, de su duración o incluso de su localización corporal. No obstante y, como se ha avanzado anteriormente, en este apartado se clasificará en función del estado normal o alterado del sistema nociceptivo, es decir, a través de las diferentes expresiones de este sistema.

En la literatura se pueden encontrar dos antiguas teorías generales: la teoría de la especificidad y la teoría del patrón. La primera explica el dolor a través de la activación secuencial de una vía específica del dolor y, la segunda, lo explica a través de la activación de patrones espaciales y temporales en canales sensoriales no específicos.

Con lo que se conoce actualmente sobre el dolor, tanto una teoría como la otra no abarcarían una explicación completa del dolor ya que la primera no justificaría el dolor de tipo anormal activado por estímulos inocuos y, la segunda, no justificaría lo ya conocido sobre las vías del dolor (14).

Es por ello necesario establecer una clasificación que atienda a aspectos neurofisiológicos pero, a la vez, dé una explicación desde un enfoque neurofisiopatológico. Así, las diferentes formas de dolor reflejan distintas expresiones del sistema nociceptivo y se puede realizar la siguiente clasificación (14, 15) (Figura 2):

- Dolor nociceptivo: es, como ya se ha dicho, un dolor normal que responde a una sensación de protección y supervivencia. El estímulo de la lesión o lesión potencial activa un nociceptor a nivel periférico tras el proceso de transducción de la energía mecánica, térmica o química, generándose, al final, un potencial de acción que viajará hasta el sistema nervioso central (14, 15).
- Dolor inflamatorio: si la lesión o estímulos se mantienen en el tiempo se generará una reacción inflamatoria. El dolor sigue siendo un dolor de tipo normal y adaptativo pero diferente al anterior, es decir, las propiedades en la respuesta del sistema

nociceptivo han cambiado. Se produce una pérdida en el equilibrio del sistema nociceptivo y se caracteriza esencialmente por un aumento en la sensibilidad a nivel periférico en relación a un aumento del campo receptivo y una disminución de los umbrales de activación. Aparece dolor al contacto e incluso al movimiento; este aumento de la sensibilidad promueve la mejora de la lesión y la no reincidencia de la misma, facilitando la curación. Al ser un dolor de tipo normal, tras un período indeterminado se vuelve a restaurar el equilibrio perdido (14, 15).

- Dolor anormal: o dolor patológico responde a una hipersensibilización, alodinia y/o dolor espontáneo debido a un estado alterado del sistema nociceptivo. Este dolor se conoce también como dolor crónico y responde a un sistema nociceptivo anormal, es decir, a la pérdida no recuperada del balance entre el estímulo, el nociceptor y el sistema nervioso periférico y central. Este tipo de dolor se refleja por una lesión de tipo neurológico a nivel periférico y/o central (14, 15).

Otros autores como Woolf y Babos et al (18, 20), proponen dividir este último dolor en función de si la lesión del sistema nervioso es estructural o funcional. Así y, respectivamente, se definirían dos dolores: uno denominado neuropático y otro conocido como disfuncional generado por un error en el procesamiento central de la información nociceptiva.

Así, el dolor neuropático responde a una lesión neurológica periférica que provoca cambios en las propiedades de las neuronas aferentes primarias, actividad nerviosa anormal e hipersensibilidad anormal de nociceptores periféricos a catecolaminas. El sistema nervioso central recibe mucha información anormal de estas fibras aferentes produciéndose una reorganización a este nivel y, así, se producen cambios neuroquímicos y electrofisiológicos en las propiedades de las neuronas del asta dorsal. El dolor central responde a una alteración a nivel somatosensitivo provocada, posiblemente, por una lesión periférica de larga duración. Este dolor central se define por un cambio cualitativo, sensación constante de dolor sin necesidad de un estímulo o estímulos inocuos y falta de alivio. Este último dolor, se considera la expresión de un cambio anormal en el sistema nociceptivo y de actividad aumentada en el sistema nervioso central (14).

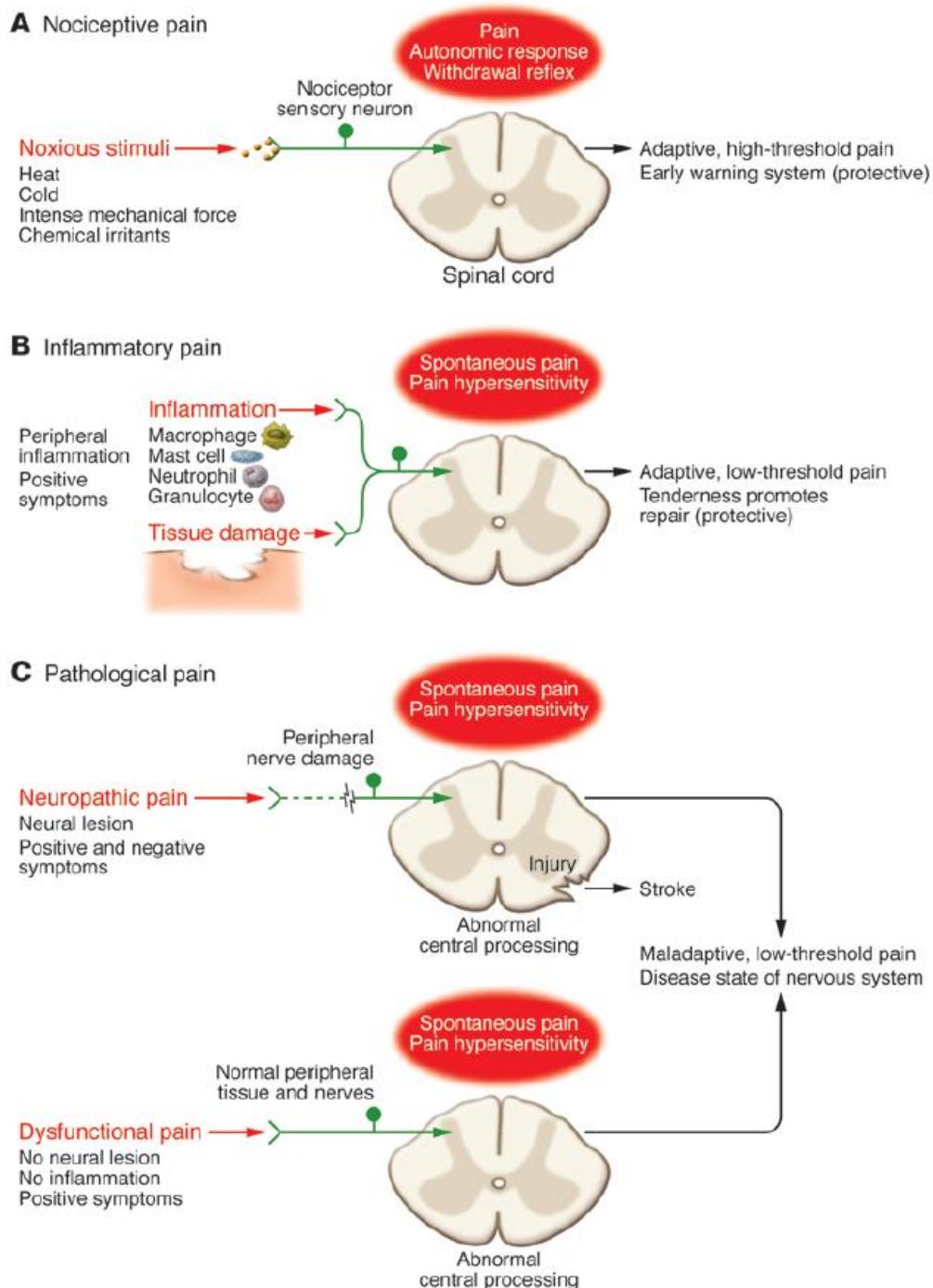


Figura 2. Clasificación del dolor en función del estado del sistema nociceptivo

Extraída de: Woolf (15).

Haciendo una pequeña analogía con la alarma de una central de bomberos, se puede decir que el dolor nociceptivo representaría la alarma ante un fuego intenso, el dolor inflamatorio representaría la alarma ante el calor residual del fuego intenso anterior y, el dolor anormal, sería, básicamente, una falsa alarma (15).

1.6 Fisiología del dolor

1.6.1 Esquema del sistema nociceptivo

El sistema nociceptivo se encarga de mediar la recepción, transducción, conducción, transmisión, integración y percepción de la experiencia sensorial conocida como dolor.

A nivel fisiológico, este sistema se puede dividir en diferentes bloques atendiendo a la funcionalidad de cada uno. Así, en primera instancia y a nivel periférico se encuentran los nociceptores encargados de la recepción y transducción del estímulo nociceptivo. Seguidamente, aparecen el axón y el cuerpo neuronal de la neurona primaria aferente del ganglio de la raíz dorsal, encargada de transmitir la información hasta el primer centro de integración a nivel del asta dorsal de la médula espinal. Tras esto, la información se transmite a través de unos haces medulares específicos, a centros supraespinales como el tálamo y la corteza donde se producen subsiguientes integraciones y el dolor se hace percepción.

1.6.2 Sistema nociceptivo periférico: recepción y transducción

Las neuronas sensitivas primarias nociceptivas se componen de un cuerpo neuronal que reside en los ganglios de la raíz dorsal y de una terminación periférica desnuda a nivel tisular (cutáneo, subcutáneo, muscular, visceral...) que constituye el nociceptor, representante de un grupo heterogéneo de receptores de alto umbral encargado de transducir los estímulos nociceptivos (17,19).

La actuación de este nociceptor, requerirá un estímulo adecuado con suficiente amplitud y duración que despolarice los terminales periféricos y, por tanto, se genere el consiguiente potencial de acción (17).

Cuando un estímulo nociceptivo alcanza un nociceptor, lo despolariza y se genera un potencial de acción. El mecanismo por el que ocurre esto, se basa en las proteínas de membrana. La membrana de estas terminaciones desnudas contiene proteínas que transducen la energía térmica, mecánica o química en un potencial eléctrico despolarizante (14, 15, 19).

Unos receptores son polimodales y responden a estímulos de diferente naturaleza, y otros son específicos y responden a una única modalidad. Por otra parte, estos

receptores pueden generar la señal mediante su activación de manera directa o bien por su sensibilización previa a la generación del potencial de acción (20).

Hasta la fecha, se han identificado muchas de estas moléculas proteicas transductoras de señales nociceptivas específicas, si bien, sigue existiendo cierta controversia. En general, estos transductores son canales iónicos sensibles a temperatura, ligandos químicos y, probablemente, fuerzas mecánicas. Entre los más estudiados se encuentran los canales iónicos TRP (*transient receptor potential*) que pueden ser TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4 o TRPA1 y son activados por capsaicina (CAPS). Los ASIC (*acid-sensitive ion channels*) son activados por aumentos en la concentración de H⁺ en la isquemia e inflamación. Tanto los P2X (*purine-activated ligando-operated ion channel*) como los P2Y (*g-protein-coupled receptor*) son activados por ATP. Existen también receptores específicos a la kinina y receptores B1 y B2 (*g-proteins bradikinina receptors*) cuyos ligandos son las citoquinas y las prostaglandinas/prostaciclinas respectivamente (17, 18, 20).

Los nociceptores expresan, además, ciertos canales iónicos regulados por voltaje: destacan canales de Na⁺ tipo Na_v1.8 y los Na_v1.9. La excitabilidad de la célula y su comportamiento en cuanto a frecuencia, amplitud y duración al disparar el potencial de acción, dependerá de estos canales. Una vez generado el potencial de acción, se produce la conducción del mismo a través de fibras aferentes (17, 18) (Figura 3).

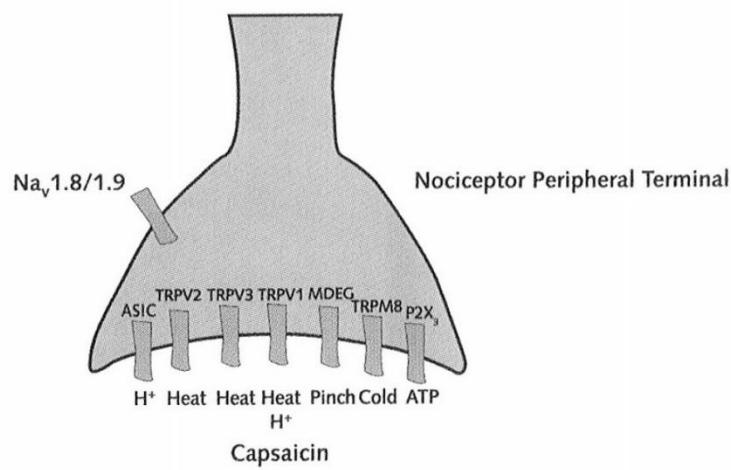


Figura 3. Esquema de un terminal nociceptor.

Extraída de: Woolf (18).

La conducción o transmisión de los potenciales de acción se realiza a través diferentes fibras nerviosas clasificadas de la siguiente forma:

- Fibras A δ : son mielínicas, de pequeño diámetro y conducen las señales a 5-30 m/s. Estas fibras, de modo general, corresponden a los nociceptores térmicos y mecánicos.
- Fibras C: son no mielínicas, de pequeño diámetro y conduce las señales a velocidades inferiores a 1 m/s. Estas fibras, de manera general, corresponden a los receptores polimodales, térmicos y/o mecánicos.
- Fibras A β : aunque no son fibras propiamente nociceptivas, contribuyen a la percepción normal del dolor.

A modo de integración y debido a la actuación conjunta de estos nociceptores, las fibras A δ transmiten el dolor conocido como “primer dolor” o dolor rápido y, las fibras C, transmiten el “segundo dolor” o dolor lento y sordo de carácter más prolongado.

Por otro lado, se sabe que las fibras A β de gran diámetro ayudan a la percepción normal de la calidad de los estímulos tanto nocivos como no nocivos. Por tanto, la actividad conjunta de estas fibras contribuye de manera primordial a determinar la localización, la intensidad y la calidad del dolor (19, 20) (Figura 4).

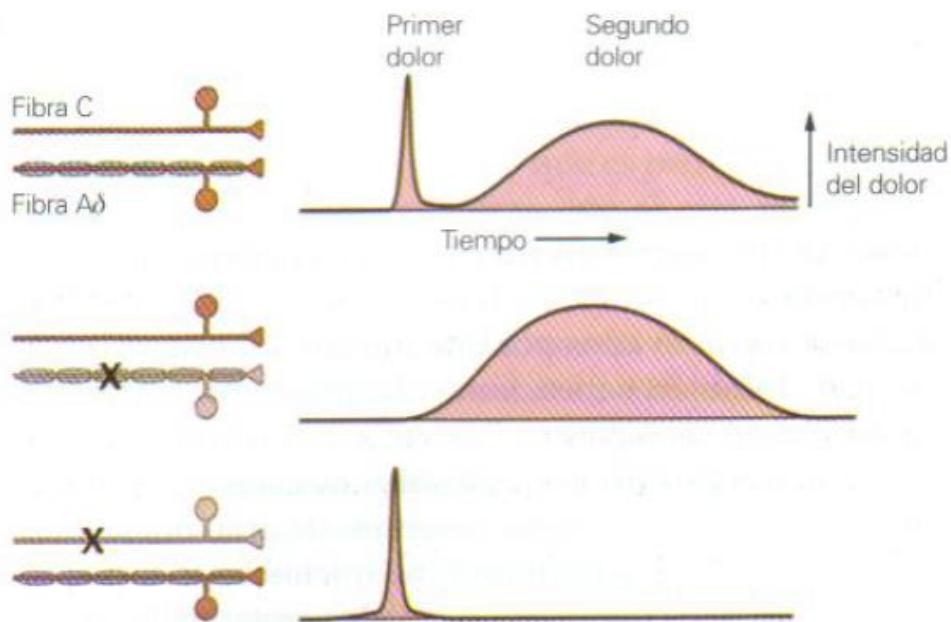


Figura 4. Experimento que muestra la participación de fibras C y A δ en los denominados primer y segundo dolor. **Extraída de:** Kandel et al (19).

1.6.3 Neuronas del asta posterior: integración y transmisión

Los terminales centrales de estas fibras aferentes nociceptivas, hacen sinapsis con la segunda neurona a nivel de la raíz dorsal de la médula espinal. Esta transmisión sináptica entre nociceptores y neuronas del asta posterior, está mediada por neurotransmisores químicos.

El principal neurotransmisor liberado por las fibras A δ , las fibras C y las fibras no nociceptivas es el aminoácido glutamato (Glu). La liberación de glutamato en los terminales sensitivos provoca potenciales sinápticos rápidos en las neuronas del asta dorsal. Este proceso también se produce a través de la liberación de transmisores peptídicos como la sustancia P (SP), los cuales parecen potenciar y prolongar la acción del Glu pese a su acción más retardada (17, 19, 20).

El Glu es un neurotransmisor excitatorio que activa receptores ionotrópicos AMPA, NDMA y los metabotrópicos mGlu, ligados a la proteína G. Los receptores NDMA se encuentran bloqueados por Mg $^{2+}$ en estado de reposo y, por tanto, solo se activan tras estimulación previa. Por su parte, SP es un neurotransmisor excitatorio que activa receptores ligados a la proteína G como el NK1. Se ha observado que la activación de receptores ionotrópicos genera una transmisión rápida y, por su parte, la activación de receptores metabotrópicos (NK1 o mGlu) provoca una transmisión

lenta. Esta multiplicidad de vías parece contribuir a la plasticidad medular de las señales del dolor de la que se hablará más adelante (20) (Figura 5).

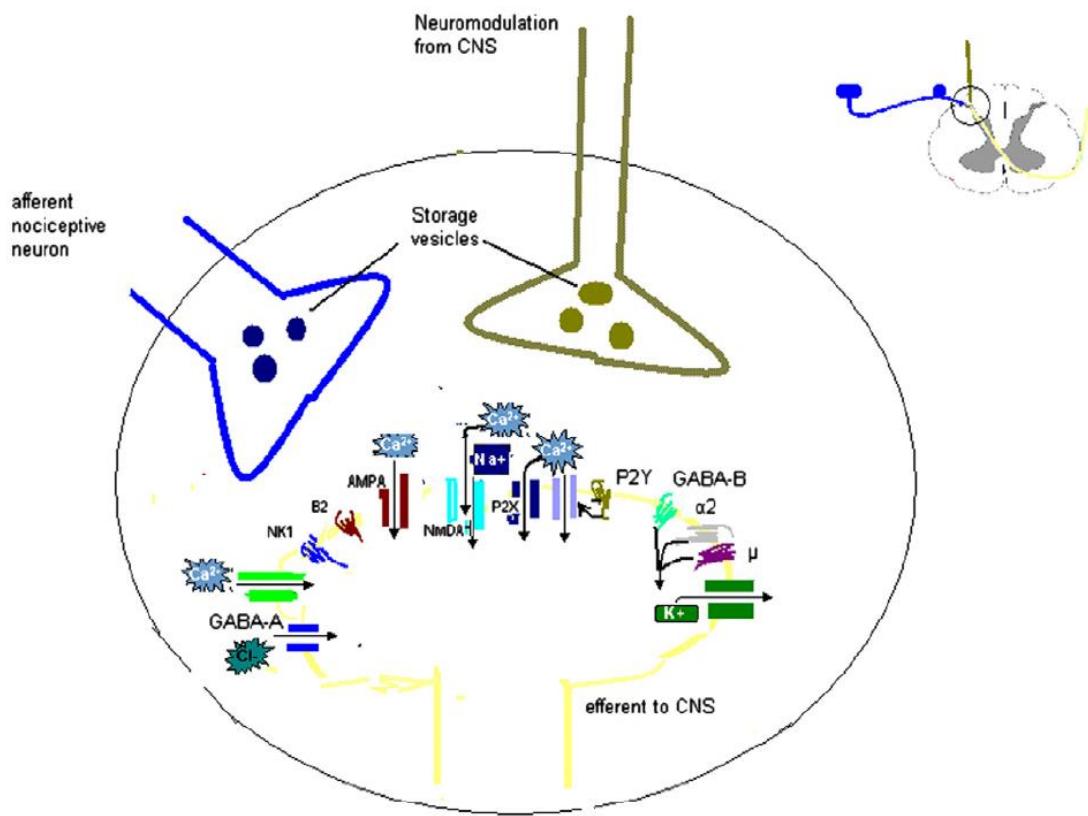


Figura 5. Sinapsis a nivel del asta dorsal de la médula espinal. La zona azul representa la aferencia nociceptiva; la zona verde oliva representa una fibra modulatoria; y la zona amarilla el tracto ascendente. **Extraída de:** Babos (20).

El Glu posee un mecanismo de recaptación rápido y específico y, por tanto, su acción se limita a las neuronas cercanas al lugar de liberación. En cambio, SP carece de un mecanismo específico de recaptación y, por ello, su acción afectará a muchas neuronas postsinápticas del asta posterior. Esta característica sugiere que la acción de los neuropéptidos contribuye al carácter no localizado de muchos estados dolorosos (19).

Existen dos tipos principales de neuronas que reciben input aferente en el asta dorsal de la médula espinal y, a su vez, proyectan ramas hacia el tálamo y centros supraespinales: las neuronas nociceptivas específicas (NS, del inglés, *nociceptive specific neurons*) y las neuronas de amplio rango dinámico (WDR, del inglés, *wide dynamic range*). Las primeras tienen campos receptivos pequeños, sólo se excitan por estímulos nociceptivos, tienen menos control por parte de centros

supraespinales y muestran un umbral de activación elevado. Éstas, por tanto, estarían implicadas en la codificación y localización del dolor y discriminarían estímulos nocivos de inocuos. Las WDR responden a la activación de nociceptores y aferencias de bajo umbral (es decir, de estímulos nociceptivos y no nociceptivos), muestran un umbral de activación más bajo que las anteriores y se encuentran bajo un control supraespinal más acusado. Éstas estarían implicadas en la codificación de la intensidad del estímulo nociceptivo (14).

El asta posterior se subdivide en seis láminas según las características de las neuronas que residen en ellas y, también, según la terminación de distintas modalidades de aferentes primarias (Figura 6).

Las neuronas nociceptivas están localizadas en la lámina I y en la lámina II. La mayoría de estas neuronas reciben señales sinápticas directas de fibras A δ y fibras C. A nivel funcional, nos encontramos neuronas tipo NS y WDR.

En la lámina II se encuentran, además, numerosas interneuronas excitadoras e inhibidoras.

En la lámina III y IV se encuentran neuronas que reciben señales monosinápticas de fibras A β y, por tanto, responden a señales no nociceptivas. Tienen campos receptivos muy restringidos.

La lámina V contiene neuronas WDR que se proyectan hacia el tronco encefálico y a algunas regiones del tálamo. Estas neuronas, reciben señales monosinápticas de las fibras A β y A δ . También reciben señales de las fibras C de manera directa o indirecta a través de interneuronas excitadoras. Otras neuronas de la lámina V reciben señales nociceptivas de estructuras viscerales.

La lámina VI contiene neuronas que reciben señales aferentes de fibras de gran diámetro procedentes de la movilización músculos y articulaciones. No contribuyen a la transmisión de mensajes nociceptivos.

Las láminas VII y VIII contienen neuronas que responden a estímulos nociceptivos. Las neuronas de la lámina VII reciben señales nociceptivas polisinápticas. Así, estas neuronas de la lámina VII a través de sus conexiones con la formación reticular (RF) contribuyen a la naturaleza difusa de algunas situaciones dolorosas (17, 19).

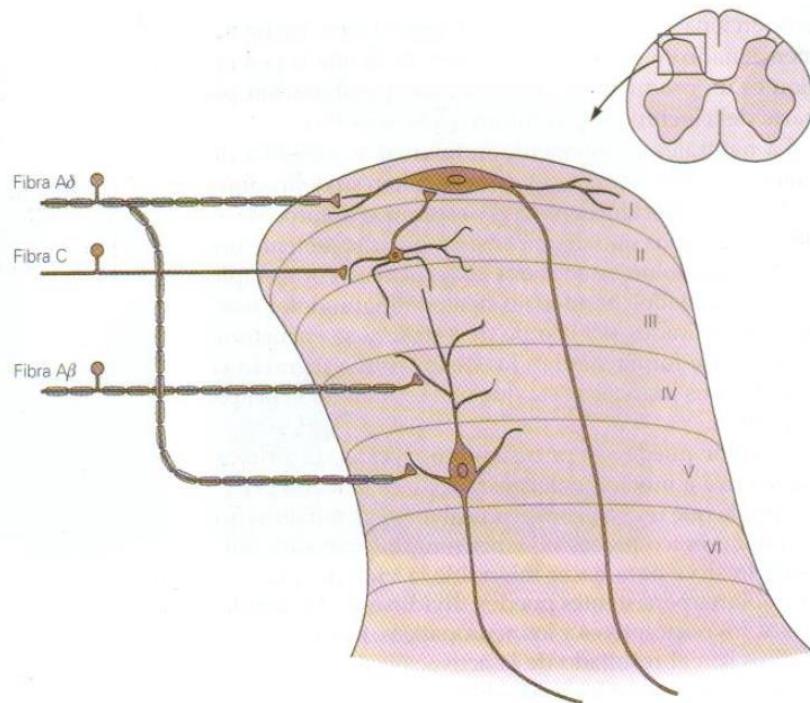


Figura 6. Neuronas de proyección en las láminas del asta dorsal.

Extraída de: Kandel et al (19).

1.6.3 Las cinco vías ascendentes: integración y percepción

La información que alcanza el asta posterior de la médula espinal se transmite desde las láminas específicas comentadas anteriormente hacia estructuras supraespinales a través de cinco vías ascendentes (Figura 7).

El haz espinotalámico es la vía nociceptiva más importante de la médula espinal. Contiene los axones de neuronas NS y WDR de las láminas I, V y VII del asta posterior. Estos axones se proyectan al lado contralateral de la médula espinal y ascienden a la sustancia blanca anteroexterna terminando en el tálamo.

El haz espinorreticular se forma por los axones de las neuronas de las láminas VII y VIII y termina en el tálamo.

El haz espinomesencefálico contiene axones de las neuronas de las láminas I y V. Asciende por el cuadrante anteroexterno, alcanza la formación reticular del mesencéfalo (MRF) y la sustancia gris periacueductal (PAG) y, a través del haz espino parabraquial, alcanza los núcleos parabraquiales (PN). A su vez, las neuronas de estos PN se proyectan al núcleo amigdalino (AN) (componente principal

del sistema límbico, es decir, del sistema nervioso implicado en las emociones). Por ello, puede ser que este haz contribuya al componente emocional del dolor.

El haz cervicotalámico surge de neuronas del núcleo cervical externo. Este núcleo recibe señales de las neuronas nociceptivas de las láminas III y IV. Los axones de este haz cruzan la línea media y alcanzan núcleos mesencefálicos y talámicos. Algunos axones de las láminas III y IV terminan en núcleos del bulbo raquídeo.

El haz espinohipotalámico comprende axones de neuronas de las láminas I, V y VIII y alcanza directamente los centros de control autónomo supraespinal.

La información nociceptiva transmitida por los haces es procesada en varios núcleos del tálamo. Existen dos grupos nucleares: el grupo nuclear externo y el grupo nuclear interno.

El grupo nuclear externo recibe señales del haz espinotalámico. Las neuronas de estos núcleos tienen campos receptivos pequeños y, por ello, este grupo nuclear está implicado en el procesamiento de la localización de una lesión y se relaciona con el dolor agudo.

El grupo nuclear interno recibe señales de las neuronas de las láminas VII y VII del asta posterior. Muchas neuronas del tálamo interno responden a estímulos nociceptivos pero, también, envían proyecciones a los ganglios basales y a áreas corticales diferentes (19).

El dolor es una percepción que está influida por experiencias previas y por el contexto en el cual se produce el estímulo nociceptivo. Es por ello por lo que las neuronas de varias regiones de la corteza responden de manera selectiva a las señales nociceptivas. Estas neuronas se encuentran a nivel de la corteza somatosensitiva (SC), en la circunvolución del cuerpo calloso (CG) y en la corteza insular (IC) (20).

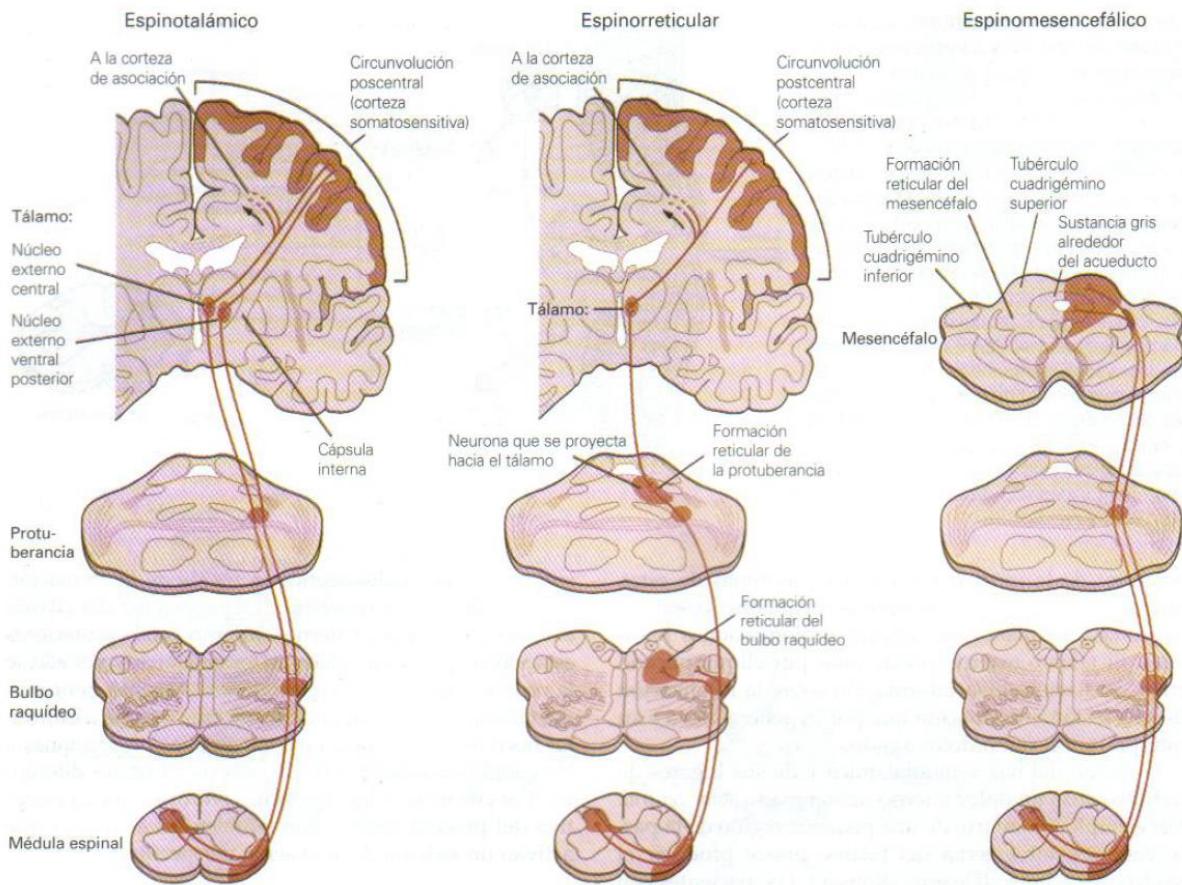


Figura 7. Representación de las vías ascendentes.

Extraída de: Kandel et al (19).

Las neuronas de la SC tienen campos receptivos pequeños y contribuyen a una localización precisa del dolor. Por su parte y, aunque se hablará sobre ello más adelante, las neuronas de la CG, al formar parte del sistema límbico, podrían estar implicadas en el procesamiento del componente emocional del dolor. Y, las neuronas de la IC reciben proyecciones de núcleos talámicos. Es por ello por lo que estas neuronas procesan la información de los componentes sensitivos, afectivos y cognitivos (19).

En resumen, la percepción del dolor requiere la elaboración a nivel central de la información periférica nociceptiva y no nociceptiva recibida a nivel del asta dorsal de la médula espinal. Esta elaboración de la información en centros específicos del tálamo y zonas de la corteza cerebral es un aspecto esencial en el sistema nociceptivo ya que, por un lado, integra todas las características sensoriales del

dolor y, por otro, aporta los aspectos afectivos y cognitivos necesarios para generar una respuesta normal.

1.6.4 Sensibilización de origen periférico

La hiperalgesia y alodinia de origen periférico o primario se basan en la sensibilización de nociceptores expuestos a estímulos nociceptivos repetidos. Se producen, en esencia, una sensibilización de los nociceptores a nivel periférico, es decir, una bajada en su umbral de activación.

Según Dubin y Patapoutian, el dolor provocado por la estimulación del área lesionada, provocaría la hiperalgesia primaria o hiperalgesia y sería dependiente de la actividad de las fibras C y su disminución en el umbral de disparo. Por otro lado, el desarrollo posterior de una zona dolorosa circundante a la lesión que produce dolor ante estímulos inocuos se denominaría hiperalgesia secundaria o alodinia. Aquí, la activación de fibras C y A por estímulos mecánicos, térmicos y dinámicos generarían la respuesta ya descrita (17).

La generación exagerada de impulsos en las fibras C polimodales provoca una respuesta eferente del propio nociceptor de modo que, desde sus terminales periféricos, se van a liberar neuropéptidos vasoactivos: la antes mencionada SP y el CGRP (*calcitonin gen related peptide*).

La SP provoca extravasación plasmática y el CGRP vasodilatación. Esto provoca la liberación de sustancias inflamatorias en el tejido intersticial y genera efectos autónomos y endocrinos en las células del endotelio, epitelio y en células del sistema inmunitario. Todo ello va a provocar que en los terminales periféricos se acumulen sustancias pro-algésicas como bradicinina (BK), histamina (His), prostaglandinas (PGs), leucotrienos (LTs), acetilcolina (ACh), serotonina (5HT)... Estas sustancias tienen la capacidad de activar los nociceptores directamente y de provocar una disminución en el umbral para la activación de los mismos por estímulos naturales; es decir, la sensibilización en el lugar de la lesión se explica con una sensibilización de los nociceptores en dicho sitio (14, 17, 19, 20, 21) (Figura 8).

Se conocen algunos aspectos de este proceso inflamatorio: ciertas proteínas quinasas actúan provocando una fosforilación de canales de Na^+ y Ca^{2+} y, por tanto, bajando el potencial de activación del receptor y aumentando su sensibilidad. La ACh y la 5HT son liberadas por células endoteliales y plaquetas lesionadas y pueden

actuar solas o a través de la vía de las PGs y la BK. El péptido BK activa de forma directa los nociceptores de las fibras A δ y C y, por otro lado, aumenta la síntesis y liberación de PGs en las células adyacentes. También se va a provocar la degranulación de los mastocitos con la consiguiente liberación de His. (19, 20).

No obstante, los mecanismos por los que ocurre la sensibilización de los nociceptores por las sustancias algésicas, son aún poco conocidos (17).

En resumen, se produce la activación de la cascada inflamatoria mediada por factores neurotróficos y vías de segundos mensajeros alterándose la transmisión y la expresión de las señales del dolor.

Por último, se ha demostrado que el sistema nociceptivo posee una gran plasticidad al ser expuesto a situaciones inflamatorias y de hiperactividad tras una lesión. Estos cambios plásticos provocados por la sensibilización de nociceptores, generarían efectos tales como la hiperactividad en axones que crean potenciales de acción espontáneos, alteraciones en moléculas implicadas en la percepción, transducción y transmisión del dolor o cambios en los cuerpos neuronales centrales en relación a la expresión y transporte de proteínas, sinapsis en la segunda neurona o cambios en la estructura y organización (15, 20).

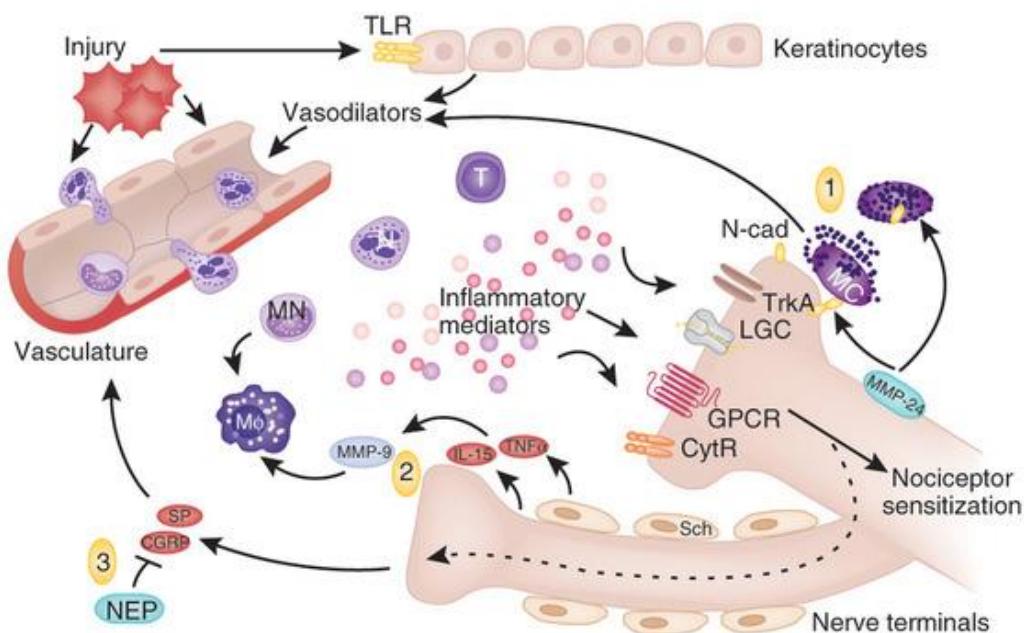


Figura 8. Proceso de sensibilización de origen periférico y sustancias liberadas.

Extraída de: Dubner et al (21).

1.6.5 Sensibilización de origen central

Los cambios en el sistema nervioso central tras lesiones persistentes periféricas generan lo que se conoce como sensibilización central. Tanto en la médula como en estructuras supraespinales se produce un incremento en la duración, amplitud y distribución espacial del dolor por falta de control central al input nociceptivo (15).

Cuando las fibras C se activan de forma repetida, se produce una hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior por liberación de Glu. Esto hace posible, entonces, la apertura de canales tipo NMDA (la repetición de potenciales de acción consigue movilizar el Mg^{2+} del poro del canal permitiendo el flujo de iones Ca^{2+}). Por otro lado, se provoca un incremento en la activación de los receptores AMPA, aumento en la activación de proteínas kinásas, aparición de NOS neuronal, COX neuronal, CGRP, activación glial, citoquinas (CK) y especies de oxígeno reactivas (20).

Por tanto, la estimulación nociceptiva repetida termina por generar cambios a largo plazo en las neuronas del asta posterior produciéndose el fenómeno conocido como sensibilización central. De modo general, todos estos cambios que ocurren provocan un aumento en la ganancia del sistema nociceptivo. Actualmente, sólo se tienen algunas ideas sobre los procesos que acontecen en esta situación.

Atendiendo a la Figura 9, se puede observar que dichos procesos y cambios son numerosos y complejos y se escapan del objeto del presente estudio (19, 22).

En resumen, estos cambios a largo plazo en la excitabilidad de las neuronas del asta posterior generan una especie de memoria a las señales de las fibras aferentes primarias, se produce un aumento en la expresión de neuropéptidos y receptores que modifican las propiedades fisiológicas y bioquímicas de estas neuronas. Estas alteraciones causan dolor espontáneo y disminuyen el umbral para la producción de dolor.

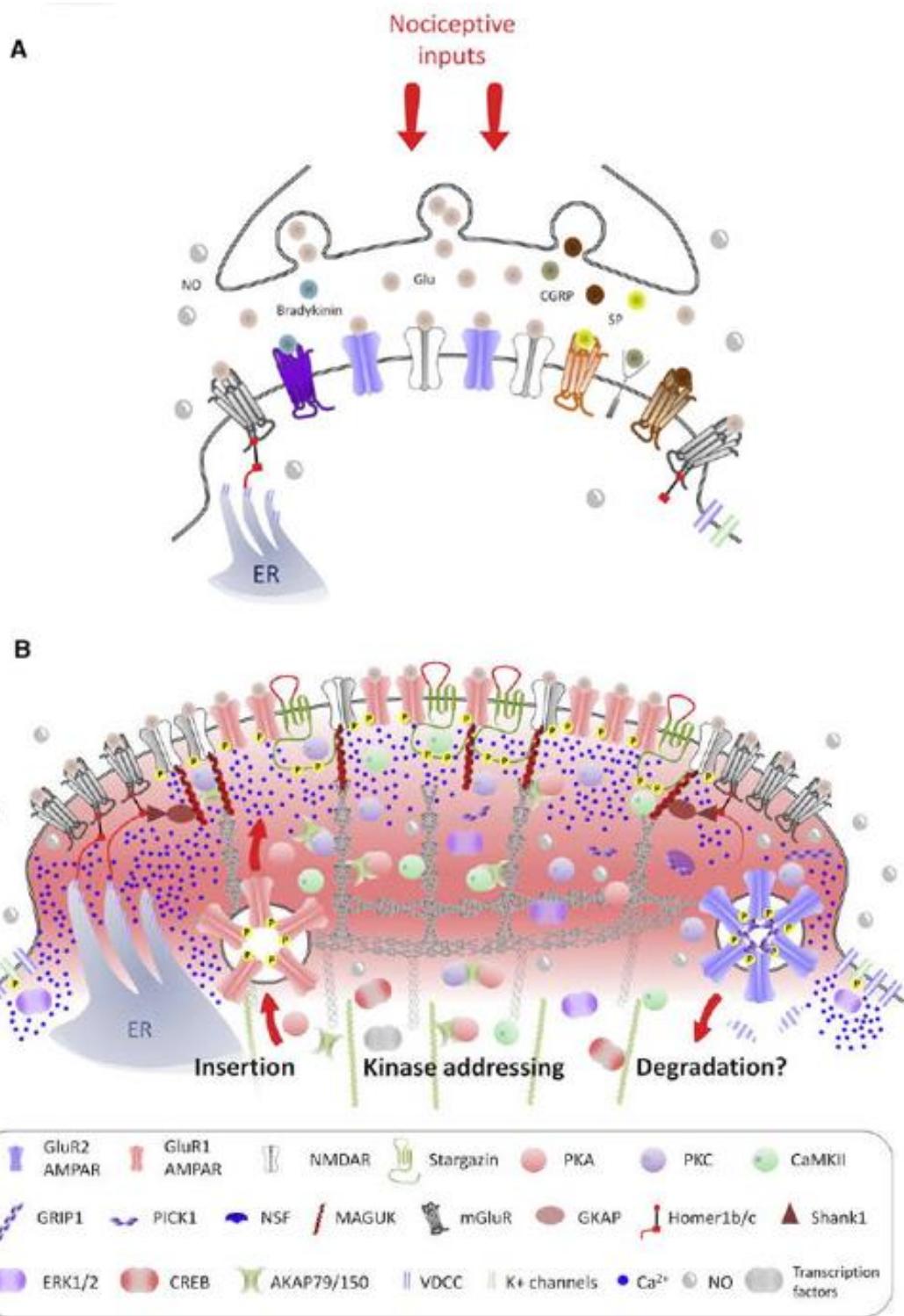


Figura 9. Proceso de sensibilización central. A: procesamiento normal; B: cambios acontecidos durante la sensibilización central. **Extraída y adaptada de:** Woolf et al (22)

1.6.6 Control y regulación del dolor a nivel central

Las neuronas inhibitorias y excitatorias a nivel de la médula espinal más el control descendente inhibitorio o excitatorio supraespinal, modulan la transmisión de señales nociceptivas a nivel central (17).

El sistema nervioso central posee mecanismos mediante los cuales regular la percepción del dolor. Existe un control primario a nivel de la médula espinal y un control descendente a nivel del sistema nervioso central supraespinal (19).

A nivel medular, “la teoría de la compuerta” (*Gate Control*) explica la regulación del dolor a través del equilibrio de la actividad de las fibras aferentes nociceptivas y no nociceptivas primarias. Esta teoría se explica de la siguiente manera: tanto las fibras no nociceptivas ($A\beta$) como las nociceptivas ($A\delta$ y C), confluyen y estimulan las neuronas de las láminas I y V del asta posterior. Por un lado, las fibras $A\delta$ y C excitan las neuronas de las láminas I y V y desactivan a las interneuronas inhibitorias enviando una información nociceptiva intensa a centros supraespinales.

Por otro lado, las fibras $A\beta$ de mayor diámetro y velocidad inhiben la activación de las neuronas de las láminas I y V a través de la activación de interneuronas inhibitorias de la lámina II y, por tanto, atenúan la información nociceptiva que se envía hacia centros supraespinales. En resumen, las fibras aferentes no nociceptivas bloquean la transmisión del dolor hacia centros supraespinales y las fibras aferentes nociceptivas la desbloquean. Este mecanismo de analgesia es topográficamente específico (19).

A nivel supraespinal, se ha observado que el núcleo submedio del tálamo (SMN, del inglés, *submedius thalamic nucleus*) recibe muchas proyecciones del subnúcleo trigémino caudal (TSC, del inglés, *trigeminal subnucleus caudalis*) y de la lámina I del asta dorsal de la médula espinal. Las proyecciones de este núcleo se dirigen directamente al córtex orbital ventrolateral (VLO, del inglés, *ventrolateral orbital cortex*). Como se ha comentado anteriormente, las neuronas de la lámina I del asta dorsal son esencialmente nociceptivas y, por tanto, es razonable que tanto el SMN como el VLO estén implicados en la nocicepción. Las neuronas de estas zonas reciben inputs convergentes nociceptivos de piel, músculos y vísceras.

Ciertas neuronas del VLO, proyectan hacia la PAG (del inglés, periaqueductal gray), región altamente conocida por su implicación en la modulación descendente del

dolor. Por tanto, tanto el n úcleo submedio, como el VLO y la PAG, forman un sistema inhibitorio descendente que provoca la depresión de los inputs nociceptivos a nivel de la médula espinal (23).

Este sistema de modulación descendente se compone, además, de vías que se inicien en neuronas de la PAG e inhiben la activación de las neuronas nociceptivas de las láminas I, II y V. Como se puede observar en la Figura 10, un pequeño porcentaje de estas neuronas proyectan directamente al asta posterior de la médula espinal. Por otra parte, la gran mayoría de dichas neuronas atraviesan la protuberancia, el n úcleo magno del rafe (NRM) serotoninér gico y concluyen con conexiones inhibitorias en el asta dorsal.

Otros sistemas inhibidores descendentes se originan en el locus cerúleo (LC) noradrenérgico, atraviesan núcleos del bulbo raquídeo y hacen sinapsis a nivel del asta dorsal de la médula espinal (19, 24) (Figura 10).

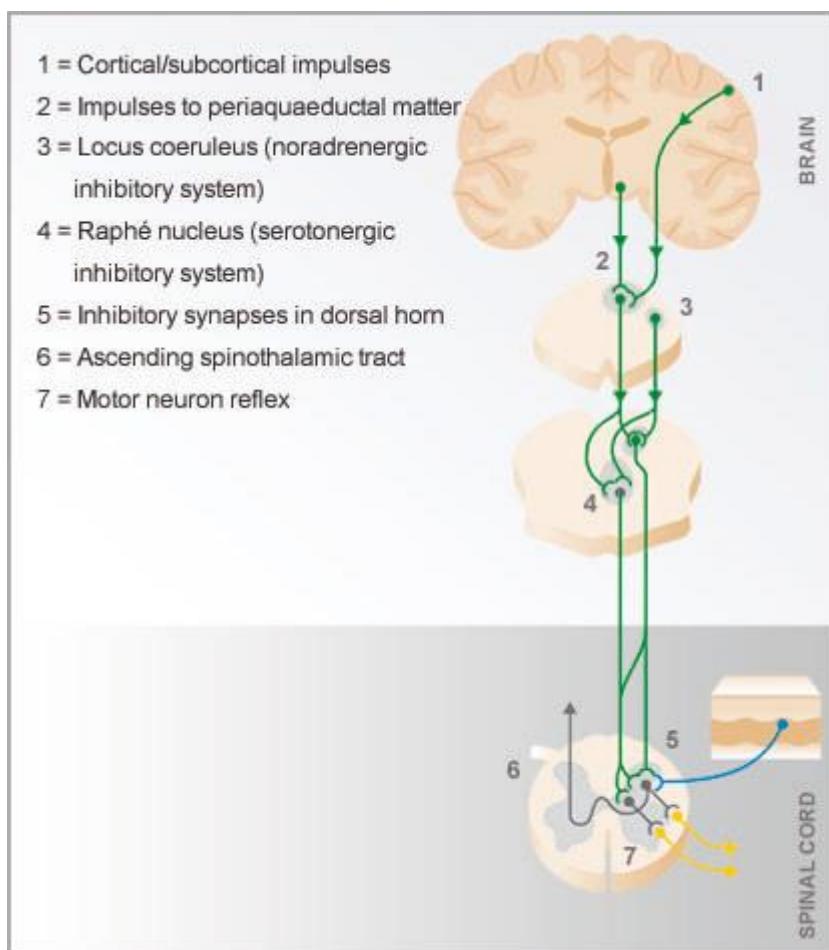


Figura 10. Vía inhibitoria descendente y sus centros de relevamiento.

Disponible en: <http://changepain.org/> (24)

En relación a los diferentes núcleos que componen este sistema, distintas sustancias neurotransmisoras son liberadas a lo largo de estas vías descendentes generando lo que se conoce como inhibición de la señal nociceptiva. Entre ellas se encuentran: los péptidos opioides endógenos (OP), la 5HT, la noradrenalina (NOR), la dopamina (DA), el Glu y el GABA.

Comenzando por los OP, se han identificado tres clases principales: las encefalinas, la β -endorfina y las dinorfinas. Además, se conocen tres clases principales de receptores opioides: receptores μ , receptores δ y receptores κ . Estos receptores pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G.

Los OP y sus receptores se sitúan en puntos clave del sistema regulador del dolor. A nivel supraespinal, tanto en el SMN como en el VLO, la PAG y la parte rostroventral del bulbo se encuentran neuronas productoras de OP que, además, poseen receptores tipo μ . Existen receptores opioides en la parte superficial del asta posterior, en los terminales de las fibras aferentes nociceptivas y en las neuronas postsinápticas del asta posterior así como gran cantidad de interneuronas con encefalina y dinorfina próximas a la sinapsis medular.

Dando base a lo comentado anteriormente, distintos experimentos han descrito que la morfina inyectada en el SMN y en el VLO disminuye las respuestas nociceptivas a nivel medular. Este efecto inhibitorio fue antagonizado por la inyección de naloxona en las mismas zonas anteriores demostrándose, así, que los OP están envueltos en la mediación de los sistemas de regulación descendentes (19, 23).

Por otro lado, se ha observado que la liberación de OP podría estar estrechamente relacionada con la acción de neuronas gabaérgicas que proyectan hacia el SMN y el VLO. Evidencia de esto es la presencia de receptores μ y receptores GABA en neuronas gabaérgicas presentes en la vía VLO-PAG (23).

También existen receptores opioides en los terminales periféricos nociceptivos. Se piensa que la fuente de los OP para estos receptores son las células cromafines y varias células inmunitarias que se desplazan al lugar de la lesión (15).

Se ha observado que en el tejido periférico inflamado existen interacciones entre OP derivados de leucocitos y receptores opioides de las neuronas sensoriales. Esta interacción genera una inhibición potente del dolor. Los receptores opioides están presentes en los terminales periféricos de las neuronas sensoriales y son activados

en la inflamación. Sus ligandos endógenos viajan en las células inmunes circulantes que migran hacia el tejido lesionado. Bajo agentes de estrés o en respuesta a agentes de liberación, los leucocitos pueden secretar opioides. Estos péptidos activan los receptores periféricos y producen analgesia inhibiendo la excitabilidad de los nervios sensoriales y la liberación neuropéptidos excitatorios. Estos efectos pueden aparecer sin los efectos centrales opioideos ya explicados (25) (Figura 11).

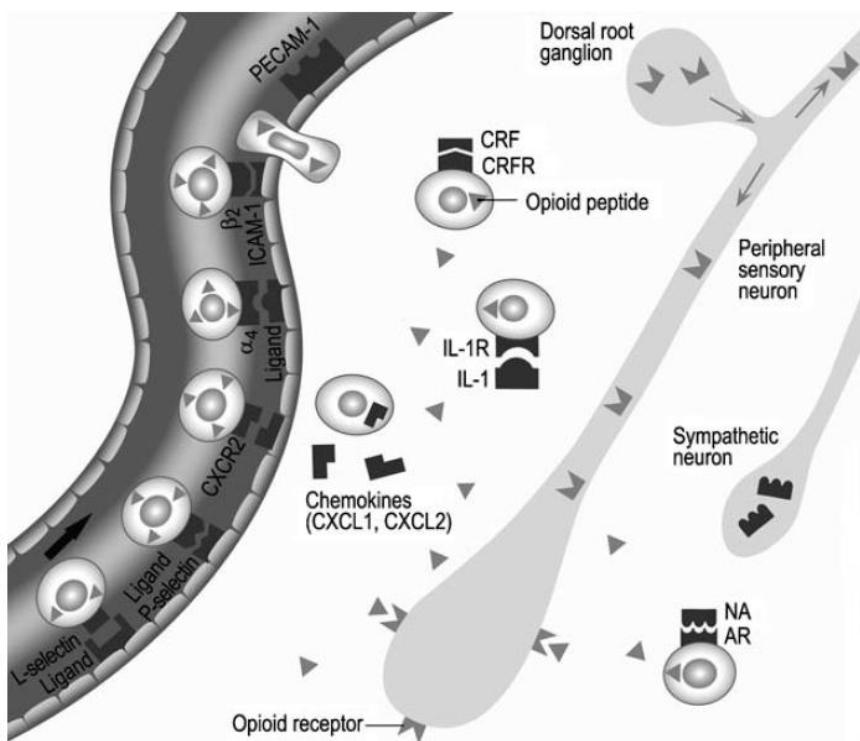


Figura 11. Liberación de péptidos opioides a nivel periférico.

Extraída de: Machelska et al (25).

Siguiendo con otro neurotransmisor implicado, la inhibición nociceptiva de la 5HT a través del SMN y el VLO es conocida. La 5HT, a través de receptores 5-HT_{1A}, inhibe la acción inhibitoria GABA en la salida de las neuronas que proyectan hacia el VLO y la PAG. Este efecto, genera una activación de la vía descendente y se produce una inhibición del dolor a nivel medular. Anatómicamente, se observa que muchas neuronas serotoninérgicas del NRM envían axones hacia el SMN y la VLO donde forman sinapsis con interneuronas gabaérgicas que expresan receptores 5HT_{1A} en esas dos regiones supraespinales. Además, la serotonina podría también

incrementar la inhibición descendente de manera directa activando neuronas de proyección (23).

Por su parte, axones dopaminérgicos son proyectados a la corteza orbital prefrontal donde forman contactos con neuronas gabaérgicas. Estudios sugieren que los receptores D2 estarían también envueltos en la analgesia mediada por el VLO y que, por tanto, el mecanismo desinhibitorio gabaérgico también estaría mediado por la DA (23).

Por último, se ha observado también que el Glu, a través de la activación de receptores no-NMDA y receptores mGlu, participa en la activación de esta vía descendente inhibitoria del dolor (23).

Por tanto y, en resumen, se puede concluir que las neuronas gabaérgicas presentes, poseen una acción inhibitoria sobre dicha vía antinociceptiva. La liberación de OP, DA, 5HT, NOR y Glu, actuaría sobre neuronas gabaérgicas a través de sus receptores específicos y activarían la vía inhibitoria descendente del dolor. En definitiva, cuando se desinhibe la acción de las neuronas gabaérgicas, se produce la activación de la vía descendente antinociceptiva y se provoca la depresión de los inputs dolorosos a nivel del asta dorsal de la médula espinal.

1.7 Componente emocional del dolor

Como se ha dicho, el dolor se regula a través de mecanismos excitatorios e inhibitorios en el sistema nervioso central controlados, primariamente, por estructuras supraespinales. Es por ello necesario conocer que la implicación de estas estructuras, puede exagerar o disminuir el dolor en función del humor, la memoria o de la función cognitiva. En casos de dolor anormal, la regulación parece estar alterada y el factor emocional contribuye a su amplificación (15).

Se ha revelado un gran rango de áreas que se activan a la hora de codificar la intensidad, la duración, la calidad y el componente emocional asociado al dolor, así como la influencia que ejerce en dicha codificación los estados de atención, distracción o de manipulación del humor. Es por ello destacable la gran importancia de la parte no sensorial del dolor y como estas áreas supraespinales se ven alteradas estructuralmente en situaciones de dolor crónico (15).

Esencialmente, la información sobre los estímulos de importancia emocional y su representación en la corteza, se transmite entre la periferia y el sistema límbico incluyéndose el hipotálamo, el AN y la corteza cerebral.

Diferentes fuentes le otorgan una importancia especial al AN por su actividad de coordinación entre las regiones que se ocupan de la expresión somática de la emoción y las áreas que se encargan del sentimiento consciente. El AN es el mediador de respuestas emocionales tanto innatas como aprendidas, integra aferencias sensitivas, participa en la asociación entre señales de recompensa relacionadas con el placebo y participa tanto en el estado emocional inconsciente como en el sentimiento consciente.

En la Figura 12, se representa los resultados obtenidos al estimular el AN. Es interesante la relación que se puede establecer entre estos resultados y las respuestas relacionadas con el estrés, las de tipo placebo y los mecanismos no específicos de la acupuntura que se comentarán más adelante.

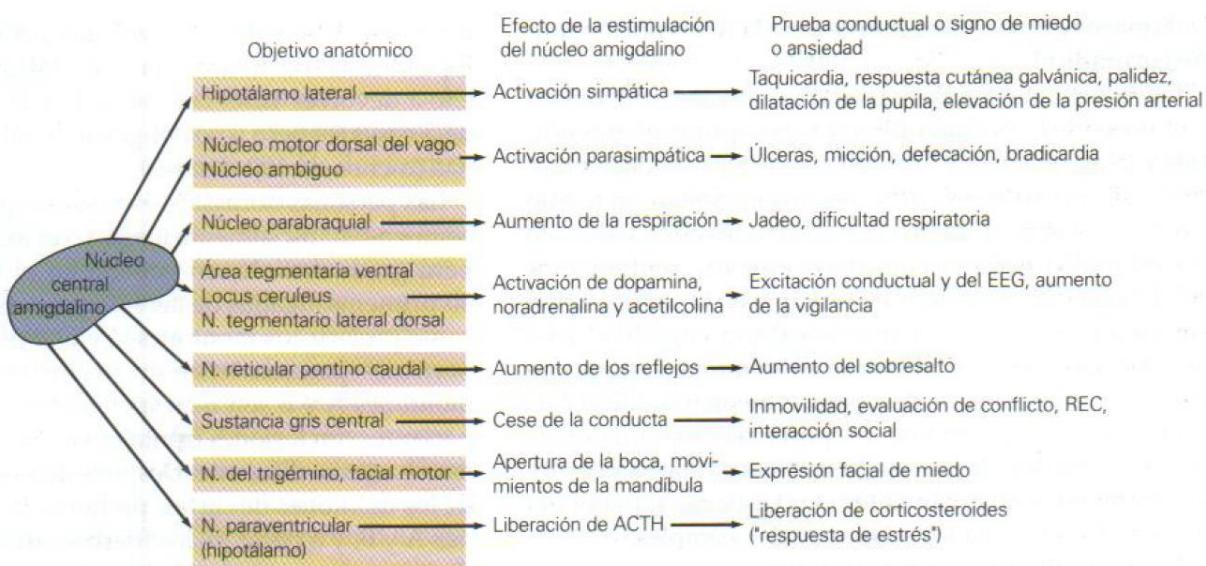


Figura 12. Estimulación del núcleo amigdalino y sus efectos conductuales.

Extraída de: Kandel et al (26).

En resumen, las conexiones entre el AN y diferentes áreas supraespinales, podrían permitir incorporar el aprendizaje y la experiencia dolorosa a los aspectos cognitivos de la emoción (26, 27).

1.8 Efecto placebo

El efecto placebo es, esencialmente, un efecto dentro de un contexto psicosocial, es decir, diferentes estímulos sociales, palabras y rituales del acto terapéutico implican cambios bioquímicos y funcionales a nivel supraespinal.

El placebo se compone de rituales, símbolos y significados que influyen en el paciente indicándole que está recibiendo un tratamiento beneficioso. El efecto placebo es, por tanto, un efecto psicobiológico generado tras la administración o aplicación de un determinado tratamiento inerte o sin propiedades terapéuticas conocidas. Es por ello necesario conocer las vías por las que se genera esta respuesta ya que atiende a un mecanismo real por el cual el paciente llega a mejorar parcial o completamente en su patología.

Actualmente, se conocen diferentes mecanismos y sistemas del efecto placebo en el cerebro, dependientes de la enfermedad de base. Destacan los mecanismos de ansiedad, recompensa, expectación, aprendizaje social, condicionamiento, refuerzo y variables genéticas heredadas.

El estado de expectación del paciente se basa en su conocimiento de que está bajo estudio y atención médica esperando, por tanto, un efecto terapéutico beneficioso mayor.

El estado de ansiedad representa una respuesta adaptativa y transitoria al estrés. Se ha observado una reducción en la activación de áreas cerebrales relacionadas con la ansiedad durante la administración del placebo. En un estudio con imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) se vio como el flujo sanguíneo cambiaba en la corteza cingulada anterior (ACC) y en el córtex orbitofrontal (OFC) en la administración tanto del medicamento real como del placebo. Esto sugiere que mecanismos similares podrían estar relacionados en la respuesta tanto a los estímulos emocionales como al tratamiento placebo en sí. Se ha observado también una disminución de la actividad en zonas de la corteza primaria somatosensorial (SI) y la IC.

Para evidenciar la relación de la ansiedad en este efecto, un estudio administró nocebo y, se observó, como la sugerencia de que un estímulo inocuo va a provocar dolor, aumenta la actividad en zonas del tálamo, ACC, corteza prefrontal (PFC), ínsula e hipocampo generando hiperalgesia y alodinia. El hipocampo izquierdo

parece cumplir un rol específico en la hiperalgesia debido a su relación con el giro prefrontal orbital izquierdo y la ACC (áreas conocidas por su rol en la modulación del componente cognitivo y emocional del dolor).

También se ha observado que en la unión entre la ansiedad anticipatoria del nocebo y el incremento del dolor puede participar la CCK al unirse a receptores CCK-2 facilitando la transmisión de dolor.

En la analgesia inducida por estrés, en la cual la ansiedad juega un papel importante como estresor, la analgesia se produce por el sistema endógeno de OP explicado anteriormente.

Se ha visto que los mecanismos de recompensa del placebo envuelven sobre todo al núcleo accumbens (NAcc), cuyo rol central en estos mecanismos está mediado por la DA, OP y el área tegmental ventral (VTA). Otras áreas como la amígdala, la PAG, regiones del tálamo, hipotálamo y subtálamo también se encuentran envueltas en estos mecanismos de recompensa.

Se ha observado que la liberación de DA en el NAcc está asociada con la expectación de los pacientes de mejora de sus síntomas.

El placebo induce la activación de neurotransmisores OP en la ACC, OFC, IC, NAcc, amígdala y la PAG. El placebo también induce la activación dopaminérgica en los ganglios ventrales de la base y en el NAcc.

La red neuronal del placebo se basa, por tanto, en el sistema opioide inhibitorio descendente del dolor y en el sistema dopaminérgico residente en el VTA. Estas redes son antagonizadas por dos mecanismos base en la hiperalgesia por nocebo: el sistema colecistocinínérigo y la desactivación de receptores D2, D3 y μ -opioides en el NAcc (28) (Figura 13).

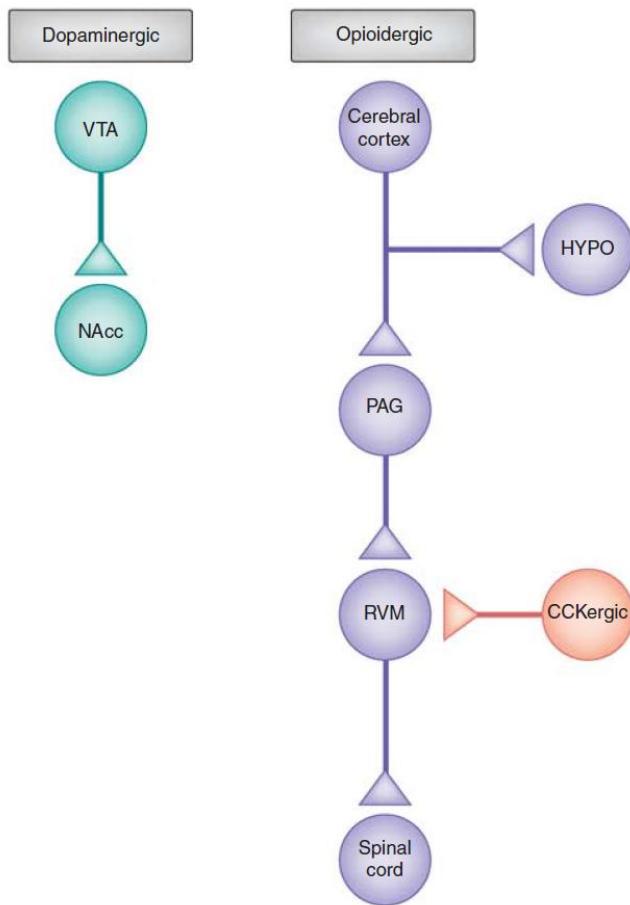


Figura 13. Esquema de la implicación del sistema opioide y dopamínérigo en el placebo y sus mecanismos antagonistas. **Extraída de:** Benedetti et al (28).

En resumen, el placebo se asocia con una gran actividad de DA y OP en el NAcc. Por tanto, el incremento de dolor debido al nocebo, se asocia con una desactivación de estos mecanismos opioideos y dopamínérgicos. Todo ello se desarrolla en una red distribuida por regiones que forman parte del circuito de recompensa y motivación y que construyen y refuerzan las expectaciones del paciente. (28, 29).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Justificación y objetivo del estudio

Como se ha descrito en el capítulo anterior, la acupuntura parece producir sus efectos analgésicos a través de una regulación en el sistema nervioso periférico y central que implica la actuación de diferentes sustancias bioquímicas y transmisores. Además, su implicación con diferentes mecanismos relacionados con el efecto placebo es altamente reconocida en el ámbito científico y, su efectividad clínica analgésica, se encuentra demostrada.

A pesar de los conocimientos que se tienen sobre la efectividad de la acupuntura en el tratamiento del dolor y de su implicación fisiológica con el sistema nervioso, los mecanismos de acción de dicha técnica no se han demostrado con claridad ni de manera concluyente. Proporcionalmente, se pueden encontrar en la literatura científica numerosos artículos que establecen hipótesis más o menos acertadas sobre la efectividad del tratamiento acupuntural pero escasos artículos que se centren exclusivamente en sus mecanismos de acción o presten atención a los mismos.

Por todo ello, el principal objetivo de este estudio es establecer una relación entre las diferentes hipótesis y teorías más contrastadas y relevantes a partir de la recolección de toda la información fisiológica actual sobre los mecanismos de acción de la acupuntura y, utilizando, lo ya conocido sobre el sistema nervioso como guía y principal conductor. Lo que es decir, profundizar en la fisiología implícita en la acupuntura analgésica y arrojar un poco de luz al porqué de su efectividad clínica en el tratamiento del dolor.

2.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

La información se ha recogido en el intervalo existente entre los meses de Noviembre de 2013 y Abril de 2014, aplicando búsquedas en la base de datos más rigurosa, completa y actualizada, PubMed.

En esta base de datos y, con el objetivo de englobar toda la literatura existente sobre el tema, se utilizaron diferentes palabras clave relativas a los términos de la acupuntura, la nocicepción y la analgesia. Así y, adaptando los términos al idioma y

las especificaciones Mesh de la base de datos, se utilizaron las siguientes palabras clave o “keywords”: “Acupuncture”, “Electroacupuncture”, “Needles”, “Pain”, “Analgesia”, “Acupuncture analgesia”, “Nociception”, “Analgesics, opioid”, “Nociceptors”, “Placebo effect”, “Brain”, “Spinal cord”, “Emotions”, “Stress physiological” y “Physiological processes”. Con el objetivo de acotar la búsqueda, estas palabras fueron incluidas en diferentes estrategias de búsqueda utilizando los operadores booleanos comunes: AND, OR y NOT.

Los datos obtenidos a partir de las diferentes combinaciones, fueron sometidos a los criterios de exclusión e inclusión descritos a continuación.

2.3 Criterios de inclusión y exclusión

Debido a la gran cantidad de literatura relativa a este tema, se incluyeron en la revisión únicamente aquellos artículos que habían sido publicados entre 1994 y 2014 con el objetivo de obtener evidencia reciente y actual sobre el tema. Además, el idioma de publicación se limitó exclusivamente al inglés, idioma prioritario en las publicaciones científicas y médicas. Por último, se recopilaron todo tipo de revisiones, estudios y artículos experimentales y de investigación que se aplicasen tanto en humanos como en animales e hiciesen referencia a los mecanismos fisiológicos de la acupuntura analgésica.

En relación a los criterios de exclusión, se excluyeron los artículos referentes únicamente a la efectividad terapéutica de la acupuntura y los artículos relativos a la acupuntura en el tratamiento de otras patologías. Por último, se excluyeron cartas y editoriales (ver Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión en este estudio.

Criterios Inclusión	Criterios Exclusión
Artículos con publicación comprendida entre 1994 y 2014.	Artículos que solo tratasen la efectividad terapéutica de la acupuntura.
Artículos publicados en lengua inglesa.	Artículos que relacionasen la acupuntura con otras patologías (digestivas, respiratorias...)
Artículos que tratasen los mecanismos de acción de la acupuntura analgésica.	Artículos del tipo carta o editorial.

2.4 Resultados de la búsqueda

Tras el filtro realizado a través de las estrategias de búsqueda y los criterios de inclusión y exclusión, el número total de artículos se redujo a 62. Una vez obtenidos los textos completos de los respectivos artículos, se procedió a su división cualitativa en relación al factor de impacto de la revista que los contenía. Este factor de impacto es obtenido a través de *Journal Citation Reports* del año 2012 y evalúa el prestigio y la calidad de las revistas a través del número de citas en una ventana de dos años. A partir de una puntuación de 3, las revistas poseen un gran impacto a nivel internacional.

En la Tabla 2, en la Figura 14 y en la Figura 15 se recogen y relacionan los principales datos de los artículos recogidos: año, título, país, revista y factor de impacto. En la Figura 14, se puede observar el gráfico resultante como una evolución temporal en la publicación de los artículos. La bajada final ha de entenderse en relación a la época de realización de esta revisión. En la Figura 15, se observa que China y Estados Unidos (EEUU) son el origen de casi el 50% de la literatura de este documento. Además, las colaboraciones las forman, esencialmente, artículos con participantes de EEUU con China y de EEUU con Corea del Sur. Corea del Sur también destaca por su nivel de publicación en este tema.

Tabla 2. Relación entre las revistas, sus artículos y su factor de impacto.

Revista	Título del Artículo	Factor Impacto
Auton Neurosci	Acupuncture, psyche and the placebo response.	1,846
	Afferent nerve fibers and acupuncture.	
Behav Brain Res	A combined [11C] diprenorphine PET study and fMRI study of acupuncture analgesia.	3,327
Brain Res	Acupuncture modulates spontaneous activities in the anticorrelated resting brain networks.	2,879
	The anti-nociceptive effect and the possible mechanism of acupoint stimulation caused by chemical irritants in the bee venom pain model.	
	The effects of acupuncture on the brain networks for emotion and cognition: An observation of gender differences.	
Brain Res Bull	Acupuncture suppresses morphine self-administration through the GABA receptors.	2,935
	Chemical stimulation of the ST36 acupoint reduces both formalin-induced nociceptive behaviors and spinal astrocyte activation via	

	spinal alpha-2 adrenoceptors.	
	Only arginine vasopressin, not oxytocin and endogenous opiate peptides, in hypothalamic paraventricular nucleus play a role in acupuncture analgesia in the rat.	
<i>Brain Res Mol Brain Res</i>	Brain substrates activated by electroacupuncture of different frequencies (I): comparative study on the expression of oncogene c-fos and genes coding for three opioid peptides.	2,000
<i>Complement Ther Clin Pract</i>	Anxiety as a factor influencing physiological effects of acupuncture.	2,030
<i>Complement Ther Med</i>	Neuroendocrinological effects of acupuncture treatment in patients with irritable bowel syndrome.	2,093
<i>Eur J Physiol</i>	Ancient Chinese medicine and mechanistic evidence of acupuncture physiology.	4,866
	Physiology and cell biology of acupuncture observed in calcium signaling activated by acoustic shear wave.	
<i>Evid Based Complement Alternat Med</i>	Is Placebo Acupuncture What It Is Intended to Be?	1,720
	Neural encoding of acupuncture needling sensations: evidence from a fMRI study.	
	Placebo acupuncture devices: considerations for acupuncture research.	
	Acupuncture: What Underlies Needle Administration?	
<i>Explore</i>	Role of mast cells in acupuncture effect: a pilot study.	0,921
<i>Forsch Komplementmed</i>	Acupuncture- Induced Pain Relief and the Human Brain's Default Mode Network – an Extended View of Central Effects of Acupuncture Analgesia.	1,279
<i>Hum Brain Mapp</i>	Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI.	6,878
<i>Int Congr Ser</i>	Is there a physiological basis for the use of acupuncture in pain?	-
<i>J Acupunct Meridian Stud</i>	Acupuncture in Modern Society.	-
	Neurophysiological Basis of Acupuncture induced Analgesia. An Updated Review.	
<i>J Bone Joint Surg Am</i>	Basic science of pain.	3,234
<i>J Neurosci</i>	Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on muopioid receptors.	6,908
	Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia.	
<i>J Pain</i>	Ascending nociceptive control contributes to the anti-nociceptive effect of acupuncture in a rat model of acute pain.	3,240
	From peripheral to central: the role of ERK signaling pathway in acupuncture.	
	Electroacupuncture increases CB2 receptor expression on keratinocytes and infiltrating inflammatory cells in inflamed skin tissues of rats.	
<i>Jpn J Physiol</i>	Manual acupuncture needle stimulation of the rat hind limb activates groups I, II, III and IV single afferent nerve fibers in the dorsal spinal	1,04

	roots.	
<i>Med Hypotheses</i>	Acupuncture: A novel hypotheses for the involvement of purinergic signaling.	1,054
<i>Mol Pain</i>	PAPuncture has localized and long-lasting antinociceptive effects in mouse models of acute and chronic pain.	3,774
<i>Neuroimage</i>	Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated by acupuncture.	6,252
	Acupuncture produces central activations in pain regions.	
	Brain encoding of acupuncture sensation – coupling on-line rating with fMRI.	
	Time-variant fMRI activity in the brainstem and higher structures in response to acupuncture.	
	Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on mu-opioid receptors (MORs).	
	An fMRI study on the interaction and dissociation between expectation of pain relief and acupuncture treatment.	
<i>Neuropeptides</i>	Effect of oxytocin on acupuncture analgesia in the rat.	2,067
<i>Neuroradiol</i>	Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR Imaging of the brain – preliminary experience.	2,700
<i>Neuroreport</i>	C-fos expression in the hypothalamo-pituitary system induced by electroacupuncture or noxious stimulation.	1,404
	fMRI study of acupuncture-induced periaqueductal gray activity in humans.	
	Modulation of cold pain in human brain by electric acupoint stimulation: evidence from fMRI.	
<i>Neurosci</i>	Manual acupuncture inhibits mechanical hypersensitivity induced by spinal nerve ligation in rats.	3,122
<i>Neurosci Biobehav Rev</i>	Global trends and performances of acupuncture research.	9,440
<i>Neurosci Lett</i>	Acupuncture and endorphins.	2,026
	Acupuncture at SI5 attenuates morphine seeking after extinction.	
	Acupuncture attenuates cocaine-induced expression of behavioral sensitization in rats: Possible involvement of the dopaminergic system in the ventral tegmental area.	
	Acupuncture normalizes the release of accumbal dopamine during the withdrawal period after the ethanol challenge in chronic ethanol-threatened rats.	
	Acupuncture suppresses reinstatement of morphine-seeking behavior induced by a complex cue in rats.	
	Acupuncture-mediated inhibition of ethanol-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens through the GABA _B receptor.	
	Differential involvement of GABA system in mediating behavioral and neurochemical effect of acupuncture in ethanol-withdrawn rats.	
	Distinct brain networks for time-varied characteristics of	

	acupuncture.	
	Effect of acupuncture on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-experienced rats: The mediation of GABA receptors.	
<i>Pain</i>	Acupuncture modulates resting state connectivity in default and sensorimotor brain networks.	5,644
	Do the neural correlates of acupuncture and placebo effects differ?	
	Hypothalamus and amygdale response to acupuncture stimuli in carpal tunnel syndrome.	
	Specifying the nonspecific components of acupuncture analgesia.	
<i>Prog Neurobiol</i>	The thalamic nucleus submedius and ventrolateral orbital cortex are involved in nociceptive modulation: A novel pain modulation pathway.	9,035
<i>Ultrasound Med Biol</i>	Tissue displacements during acupuncture using ultrasound elastography techniques.	2,455
<i>World J Gastroenterol</i>	Acupuncture inhibition on neuronal activity of spinal dorsal horn induced by noxious colorectal distention in rat.	2,547



Figura 14. Relación entre el número de artículos de esta revisión y su año de publicación.

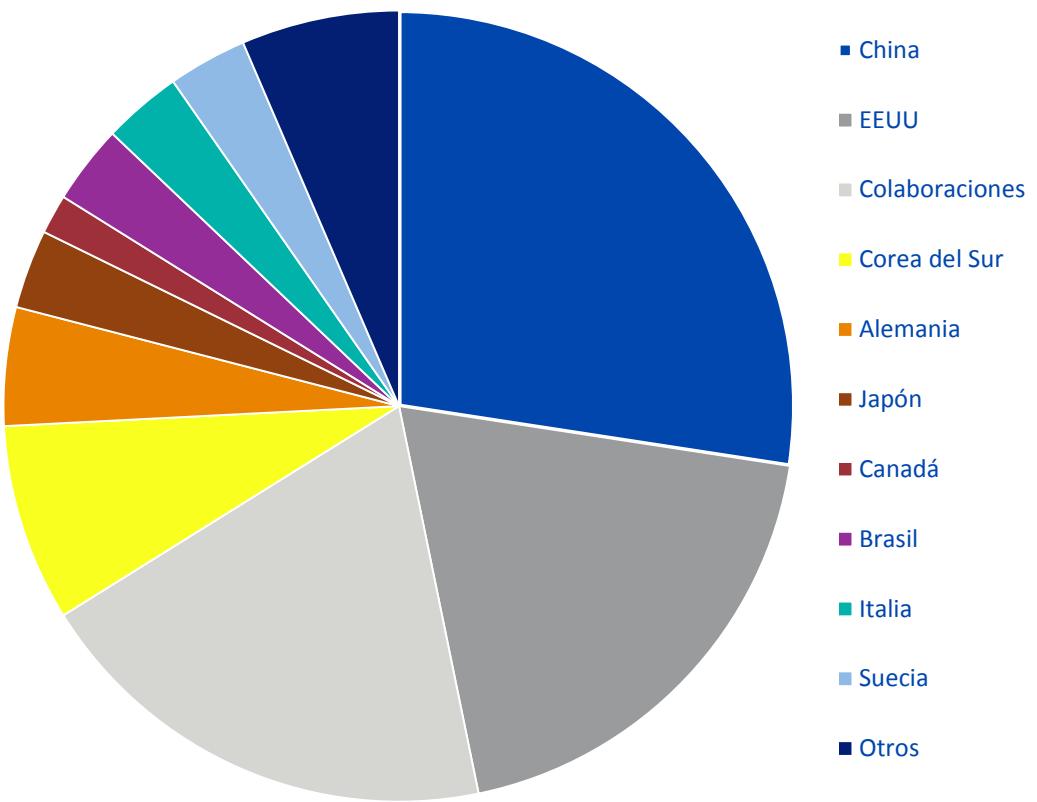


Figura 15. Relación entre el número de artículos de esta revisión y su país de publicación.

3. RESULTADOS

3.1 Revisión bibliométrica

Antes de dar paso al cuerpo del estudio propiamente dicho, se ha considerado interesante introducir una revisión bibliométrica exhaustiva. De alguna forma, arroja algo de luz y aporta una visión global a la historia y a la situación actual de la investigación en el campo de la acupuntura y su práctica clínica y amplía, a una escala mayor, la visión aportada por este estudio en el apartado visto anteriormente.

La bibliometría es un método de investigación que utiliza el análisis cuantitativo y la estadística para describir patrones de publicación en relación a un tema, campo, instituto o país dado. La revisión que nos atiende utilizó *Science Citation Index-Expanded (SCI-Expanded)*, un tipo de base de datos bibliográfica frecuentemente utilizada, para analizar las lenguas, los temas, los países y los institutos de publicación y, así, describir la tendencia en la investigación de esta técnica milenaria desde 1991 hasta 2009.

Entrando en profundidad, se describen 13 tipos de documentos en las 6.004 publicaciones encontradas. El mayor número de publicaciones, con diferencia, corresponde al tipo artículo con 3.975 ejemplares (66%) seguido por la revisión con un total de 508 (8,5%). El 25,5% restante de publicaciones se corresponde con cartas, editoriales, correcciones y notas.

Por otro lado, se encontraron 15 lenguajes utilizados en los artículos estudiados. No obstante, el 93% de la literatura analizada se encontraba redactada en lengua inglesa y solo era seguida por el alemán con un 4,2%. Otros idiomas como el ruso, el francés, el chino o el español hacían el resto.

Estos artículos referidos a las palabras clave “*electroacupuncture*”, “*acupoint*” y “*acupuncture*” se reflejan año por año desde 1900 hasta 2009 en la Figura 16. Este gráfico, nos permite observar el desarrollo a lo largo de la historia de la literatura relacionada con la acupuntura y dividirla en dos fases en relación al incremento de las publicaciones. La primera fase la encontramos entre 1973 y 1997 donde se observa una línea constante con 85 publicaciones por año y una segunda fase a partir de 1998 con un incremento del 40%. Se produce un incremento en la suma de

todos los tipos de documentos de 2 en 1921 a 703 en 2009 y un incremento en el documento tipo artículo de 1 en 1921 a 451 en 2009.

En cuanto al territorio o país de publicación, la mayoría de la literatura encontrada provenía de Estados Unidos con 819 seguido por China con 428, Reino Unido con 232, Corea del Sur y Alemania con 222. Además, Estados Unidos cuenta con el mayor número de colaboraciones en artículos internacionales (51%) seguido por China con un 28%. La relación temporal con la cantidad de artículos publicados en los 7 territorios más prolíficos, se ve reflejada en la Figura 17. En dicho gráfico, se puede observar un claro aumento en la literatura publicada por Estados Unidos y China en los últimos años.

También es interesante la clasificación temática encontrada en los artículos sobre acupuntura. Los estudios sobre esta técnica se clasifican de manera global en 4 categorías temáticas: Medicina Alternativa, Neurociencias, Medicina General e Interna y Neurología Clínica. Además, analizando los artículos desde 1991 hasta 2009, se observa que el 41% trata sobre dolor y analgesia y, de ese 41%, el 22% lo relacionaba con mecanismos relacionados con opioides.

Por último, cabe destacar la aparición relativamente reciente de las técnicas de diagnóstico funcional por imagen para trazar la matriz cerebral que media el efecto acupuntural. Se trata de una técnica exitosa al explorar las características de los cambios funcionales que ocurren en el cerebro de manera no invasiva en respuesta a la intervención de dicha técnica. Tras el primer uso de fMRI (*functional magnetic resonance imaging*) en 1995, se han observado, hasta 2009, 133 artículos relacionados con la aplicación de dicha técnica de imagen.

En resumen, a lo largo de la historia reciente, se observa un ritmo de publicación lento y constante hasta el incremento exponencial existente al final de la década de los años 90. Un incremento que continúa a día de hoy liderado esencialmente por Estados Unidos y China y gracias, en parte, al desarrollo de la tecnología aplicada en investigación como el fMRI. La implicación de la investigación acupuntural en campos de la neurociencia y la neurología sumado a la gran cantidad de artículos que relacionan esta técnica con el dolor, su alivio y los mecanismos opioideos aporta un primer contacto con los fundamentos y mecanismos fisiológicos subyacentes de la acupuntura (30).

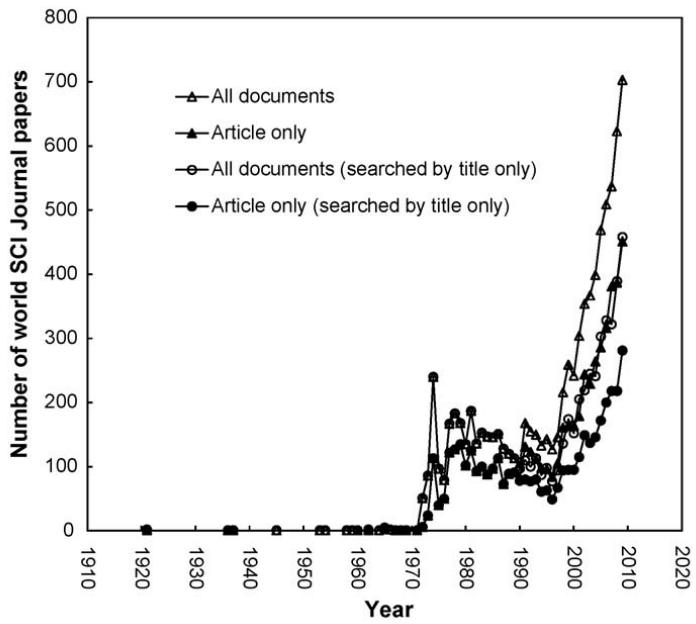


Figura 16. Incremento en la publicación científica acupuntural entre 1900 y 2009.

Extraído de: Han et al (30).

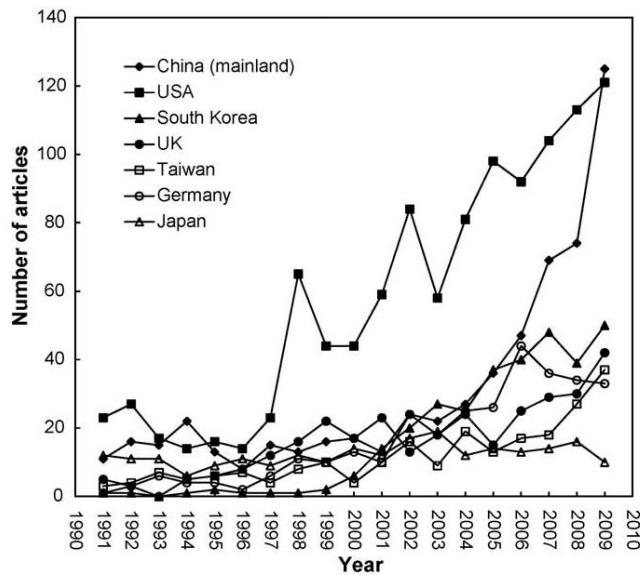


Figura 17. Relación temporal del número de publicaciones por países.

Extraído de: Han et al: (30).

3.2 Mecanismos periféricos

La suma entre la relación de los mecanismos de acción de la acupuntura con las bases neurológicas del organismo comentada en el apartado anterior y los principios básicos de aplicación de dicha técnica, nos lleva a una división de los mecanismos fisiológicos consistente en procesos a nivel periférico y procesos a nivel central.

Comenzando por los acontecidos a nivel periférico y, como se verá en profundidad a continuación, se observan procesos a nivel de la piel y el tejido conjuntivo, la implicación de diferentes vías moleculares de señalización y un imprescindible rol de las fibras aferentes periféricas y sus receptores.

3.2.1 Mecanismos periféricos I

En la anatomía moderna occidental, no se pueden encontrar los meridianos como tal ya que responden a un concepto ambiguo entre lo estructural y lo funcional incluyéndose funciones nerviosas, endocrinas, circulatorias e inmunes. Por tanto, la tendencia de estudio demuestra una asociación marcada entre la acupuntura, sus vías de actuación y el sistema nervioso conocido a día de hoy. No obstante, se ha observado que los mecanismos fisiológicos periféricos tienen un inicio subyacente a nivel de la piel y el tejido conjuntivo respondiendo a un modelo de carácter mecánico (31).

Primero, el pinchazo inicial puede ser explicado a través del parámetro *needle grasp* (comprensión de la aguja). Este parámetro consiste en una pequeña fuerza que se percibe al insertar la aguja. La explicación a este proceso reside en los fibroblastos y células endoteliales existentes en las uniones focales entre la matriz colágena extracelular y el citoesqueleto intracelular. Se ha observado que la unión mecánica entre la aguja y el tejido conectivo durante la rotación de la misma, transmite una señal mecánica al tejido conjuntivo. El incremento en la rotación durante la manipulación de la misma, resultaba en un incremento del desplazamiento del tejido durante el movimiento de la aguja (32).

Esta visión mecánica, se complementa con otro estudio novedoso que arroja algo de luz a la asociación entre la aguja y los tejidos en sujetos humanos. Utilizando un transductor piezoelectrónico que transmitía una onda acústica al tejido muscular a través de la aguja, la propagación de la misma podía ser observada y registrada en tres dimensiones gracias a elastografía por resonancia magnética.

Se obtuvo que la propagación de dicha onda era mucho mayor en el punto de acupuntura GB35 en comparación con un punto no acupuntural (Figura 18). Además, dicha propagación era capaz de activar la liberación de Ca^{2+} en fibroblastos y miocitos con mayor eficacia y rapidez a nivel del punto GB35 que en el punto inocuo desde el punto de vista de la medicina tradicional china (Figura 19).

Por tanto, la activación de los canales de Ca^{2+} de fibroblastos y miocitos, parece ser una respuesta celular básica inmediata ante los efectos de la acupuntura teniendo en cuenta, además, la relación que se puede establecer con los procesos de liberación opioide por inmunocitos periféricos; unos procesos receptor-específicos y calcio-dependientes (33).

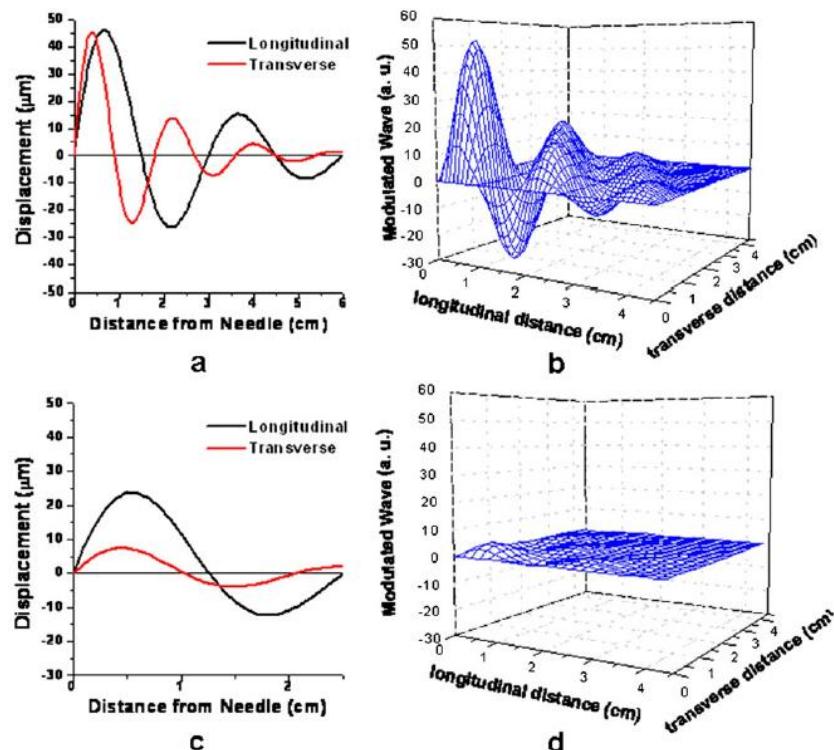


Figura 18. Propagación de la onda en el punto GB35 (a y b); y en un punto Sham (c y d).

Extraída de: Chan et al (33).

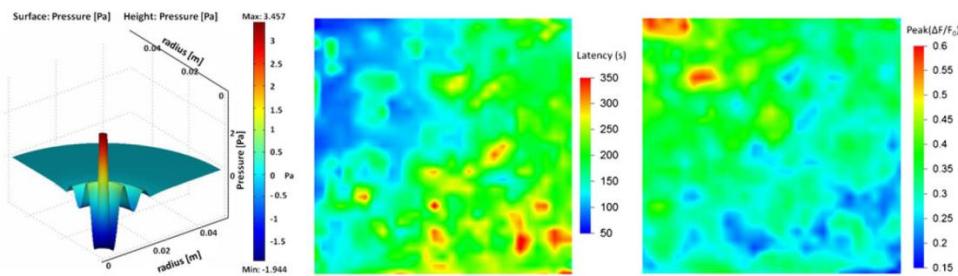


Figura 19. Liberación de Ca^{2+} en fibroblastos.

Extraída de: Chan et al (33).

Profundizando, se ha observado en ratones la activación de diferentes vías moleculares en los ya nombrados fibroblastos. Así, por ejemplo, se ha implicado la activación de la vía MAPK (*mitogen-activated protein kinases*)/ERK (*extracellular signal-regulated kinases*) en el proceso analgésico de la acupuntura. Esta vía de proteínas, que comunica una señal de un receptor de superficie celular con el ADN en el núcleo de la misma, se activaba tras aplicar un tratamiento acupuntural en el punto GB34. Esta activación acontecía en fibroblastos y, el efecto analgésico resultante, se bloqueaba con un conocido inhibidor de esta vía. Analíticamente, ese estímulo mecánico incluía la activación de quinasas incluyendo ERK, p38 y JNK, ambas últimas relacionadas con la apoptosis celular y procesos inflamatorios. Se observó un incremento en la fosforilación ERK tras la acupuntura, un proceso que podría ser clave en la inducción de la expresión posterior de otros componentes que atenuasen la transmisión del dolor. Esa activación ERK podría preceder a la liberación de ATP, el cual se metabolizaría en ADP o en adenosina (ADO), componentes clave en la analgesia acupuntural mediada por los receptores A1 (34).

Reforzando la relación de la ADO y sus receptores A1 en la acupuntura, se ha observado que la inyección de fosfatasa ácida prostática (PAP) (una sustancia que desfosforila el AMP extracelular en ADO) a nivel del punto de acupuntura, tiene efectos antinociceptivos en ratones con dolor crónico y agudo. Además, estos efectos podían ser ampliados con la introducción de AMP adicional y bloqueados al añadir el antagonista de los receptores A1 (35).

Continuando con el tejido conectivo, un estudio describe el efecto de la acupuntura manual en el punto de acupuntura ST36 en ratas relacionando el efecto de la analgesia y la densidad de los mastocitos. Este estudio trata de determinar la

densidad de los mastocitos en la zona del punto de acupuntura y en las cercanías al mismo, así como el grado de degranulación de estas células antes y después de la estimulación. Lo que se obtuvo fue una densidad de base mayor en el punto ST36 en comparación con una zona cercana no acupuntural o punto *sham*. Además, la acupuntura resultaba en un marcado incremento de la degranulación de los mastocitos así como en el alivio del dolor resultante al estimular este conocido punto analgésico de acupuntura (Figura 20). Posteriormente, se aplicó un estabilizador de los mastocitos que impedía su degranulación y, como se esperaba, también se redujo el efecto analgésico.

Por tanto y, en relación a lo expuesto anteriormente, a través de la estimulación mecánica, la acupuntura provocaría la degranulación de los mastocitos a nivel local en el punto de acupuntura. La estrecha relación existente entre los mastocitos, los vasos sanguíneos y las terminaciones nerviosas periféricas cercanas, formarían un complejo sistema de comunicaciones intercelulares. Tras activar estas células del tejido conectivo, diferentes componentes como neurotrofinas (NTS), His, SP, heparina (HP) y leucotrieno C₄ serían liberados y esto alteraría la excitabilidad de las terminaciones nerviosas y la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Lo que es más, el microtrauma creado alrededor de la inserción de la aguja, liberaría varios mediadores inflamatorios como el TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*), las interleuquinas (IL), quimiocinas (CXC), ATP y macrófagos, mediadores conocidos por su efecto nociceptivo per se actuando en las fibras C. Se ha registrado, que la propia acupuntura modularía los efectos del TNF- α y de las IL implicando dicha técnica en un proceso inflamatorio evidente (36, 37) (Figura 21). No obstante, el proceso por el cual un fenómeno claramente algésico logra desencadenar un fenómeno analgésico, no es del todo conocido aunque se han formulado diferentes hipótesis: en cuanto a la función del ATP, Burnstock (38) ha establecido una hipótesis que relacionaría el proceso inflamatorio y proalgésico subyacente a la inserción de la aguja con el fenómeno analgésico de la acupuntura. De esta forma, el ATP liberado en la zona de la inserción acupuntural, ocuparía receptores específicos purinérgicos (P2X) expresados en las terminaciones nerviosas periféricas. Los impulsos generados en las fibras sensoriales aferentes, conectarían con interneuronas modulando e inhibiendo los tractos ascendentes del dolor a través de los mecanismos de inhibición nociceptiva ya comentados (38) (Figura 22).

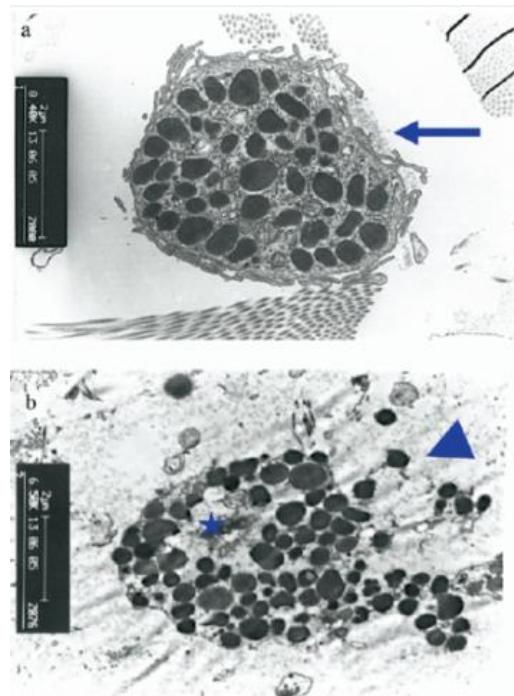


Figura 20. Mastocitos antes y después de la estimulación acupuntural.

Extraído de: Ding et al (36).

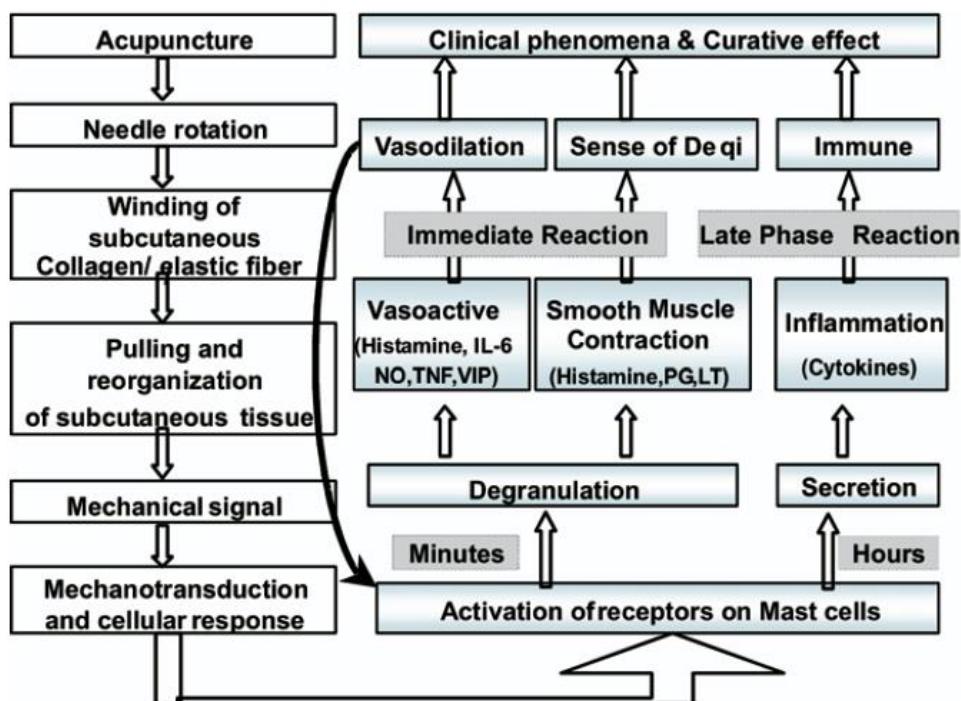


Figura 21. Hipótesis del mecanismo subyacente tras la estimulación mecánica acupuntural.

Extraída de: Ding et al (36).

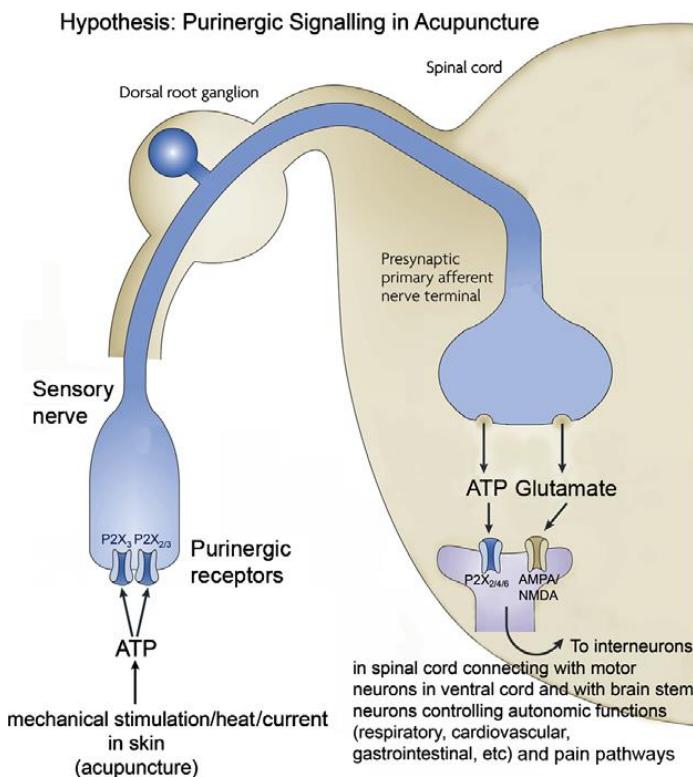


Figura 22. Papel del ATP en la mediación del efecto analgésico acupuntural.

Extraído de: Burnstock (38).

En resumen, experimentos realizados tanto en ratones como en humanos parecen indicar que tras la estimulación mecánica de la aguja, se liberan cascadas de proteínas implicadas en la inflamación. Estas cascadas culminarán activando de una manera u otra el sistema nervioso a través de la mecano-transducción de sus receptores periféricos. Se puede concluir, por tanto, que la acupuntura actúa de manera mecánica a nivel periférico y ejerce sus efectos una vez alcanza la aferencia primaria a nivel de los receptores tras la activación de diferentes procesos a nivel molecular y celular.

3.2.2 Mecanismos periféricos II

Los hallazgos e hipótesis expuestos anteriormente, son intrínsecos a la puesta en acción del sistema nervioso. Se ha observado que es esencial contar con un sistema nervioso intacto para que la acupuntura actúe, como evidencia el hecho de que la aplicación de anestésicos locales abole su efecto (39).

Como se ha visto, los receptores periféricos son activados tras la inserción acupuntural y la liberación de distintas sustancias. Además de la asociación entre los

receptores purinérgicos P2X y la liberación de ATP comentada anteriormente, se ha examinado la distribución de diferentes receptores a nivel de la piel y el tejido conectivo de la rata. Se ha observado que los puntos de acupuntura presentan un mayor número de receptores TRPV1 y nNOS en comparación con puntos no acupunturales (37, 38).

En relación a estos receptores TRPV1, se ha descrito que la acupuntura tendría un efecto antinociceptivo a través, en parte, de la participación de fibras aferentes primarias sensibles a CAPS en ratas (40).

Continuando con las fibras nerviosas, Pomeranz y Chiu (41) sugirieron que la estimulación acupuntural, activaba fibras aferentes del tipo A δ y tipo C, las cuales transmitían hacia la médula espinal resultando en una liberación de OP. Desde la formulación de esta teoría, muchos estudios han seguido su línea y la han corroborado.

De manera complementaria, se ha descrito que las contracciones musculares activan mecanorreceptores de bajo y alto umbral a nivel subcutáneo y muscular. Se le ha dado una importancia particular a un grupo de receptores denominados ergoreceptores, cuyas características son: un umbral alto de activación a la estimulación mecánica y una inervación por fibras A δ y fibras C. Estos receptores son activados por contracciones musculares fuertes. Es por ello, por lo que se plantea que tanto la acupuntura como el ejercicio físico, con sus efectos placenteros similares, podrían evocar a la activación de dichos receptores y de sus fibras aferentes asociadas. La modulación funcional y los efectos terapéuticos de la acupuntura, sobre todo a largo plazo, pueden notarse también durante el ejercicio físico. Esto podría ayudar a dilucidar los mecanismos de la acupuntura como una liberación de sustancias endógenas posterior a la retirada de un *input* excitatorio de alto umbral (tema que se abordará en profundidad en apartados posteriores) (42).

Utilizando un registro de una única unidad de una rama nerviosa de la raíz del asta dorsal de L4-L5 en ratas anestesiadas, se observó como las fibras aferentes de los grupos I, II, III y IV eran activadas durante la acupuntura manual. Para ello, se insertó una aguja en el punto ST36 y se giró de manera manual mientras se registraba la actividad a nivel del asta dorsal y, así, eliminar la posible activación de fibras eferentes de manera residual. El tipo de fibra aferente activada por la

acupuntura manual, era identificada comparando la forma de descarga durante la estimulación acupuntural con los potenciales de acción inducidos por una estimulación eléctrica del nervio ciático. Las velocidades registradas eran usadas para determinar la clasificación de las fibras aferentes en los cuatro grupos (Figura 23).

Se puede sugerir que los cuatro grupos de fibras aferentes fueron activadas durante la acupuntura manual y que las frecuencias de descarga durante la estimulación puede ser importante para explicar la selección práctica de las altas y bajas frecuencias durante la electroacupuntura como se verá en profundidad en el apartado dedicado a los dos tipos de acupuntura más frecuentemente utilizados (43, 44).

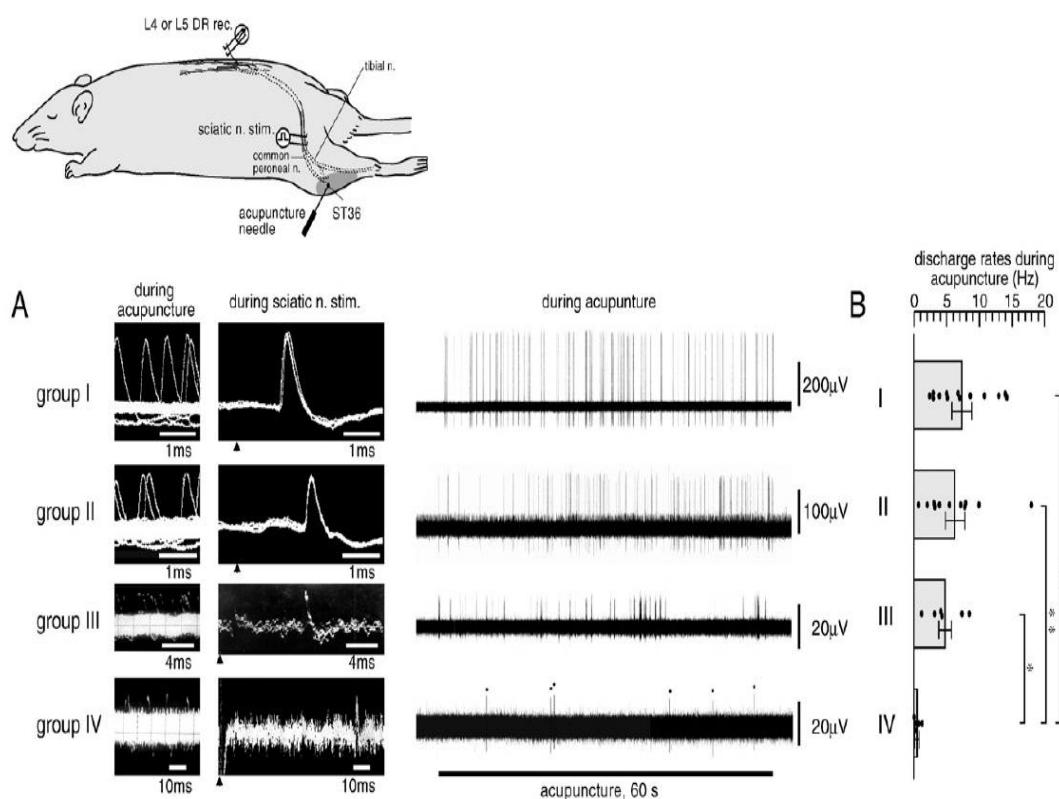


Figura 23. Velocidad de conducción de las diferentes fibras observadas en ratas.

Extraída de: Kagitani et al (44)

3.3 Mecanismos centrales

Los mecanismos centrales de la acupuntura implican procesos localizados desde el asta dorsal de la médula espinal hasta las áreas altas a nivel supraespinal. En este apartado, se describen los efectos de la acupuntura como un mecanismo que activa el sistema nervioso central a nivel medular y, consecuentemente, altera la funcionalidad de numerosas áreas supraespinales conocidas por su implicación en la modulación de los componentes cognitivos, afectivos y sensoriales del dolor así como de vías inhibitorias descendentes nociceptivas. Por último, se describen los mecanismos neurales que subyacen al importante y conocido efecto del *deQi*.

3.3.1 Asta dorsal de la médula espinal

Una vez que las fibras aferentes realizan sinapsis a nivel espinal, se pueden observar procesos relativos a la acción de la acupuntura a este nivel, concretamente, a nivel del asta dorsal de la médula espinal.

Se ha observado en ratas que la información somática aferente de las fibras nerviosas excitadas por la acupuntura, tiene un efecto inhibitorio en la transmisión sináptica de los inputs nociceptivos a nivel del sistema nervioso central. Esta transmisión extrasináptica del neurotransmisor liberado tras la estimulación, podría ser clave en la depresión a largo plazo en la transmisión de señales de las fibras A δ y C descritas en apartados anteriores. Así, la acupuntura produciría una especie de depresión en la neurotransmisión de las fibras aferentes a nivel del asta dorsal resultando en la supresión del dolor (39, 43).

De este modo, diferentes estudios se centran en esta interacción, a nivel espinal, de los inputs nociceptivos viscerales y los de la acupuntura. Así por ejemplo, un estudio aplicó acupuntura en ratas a nivel del punto ST36 (reconocido por sus efectos analgésicos) y evaluó los cambios en el dolor visceral provocado por una distensión rectal (técnica ampliamente utilizada para provocar dolor visceral de manera medible y controlada). Además, tanto la zona de estimulación acupuntural como la zona de distensión rectal, se encontraban inervadas por los mismos segmentos. En la Figura 24 se puede observar una relación entre los campos receptivos y la localización histológica de las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal.

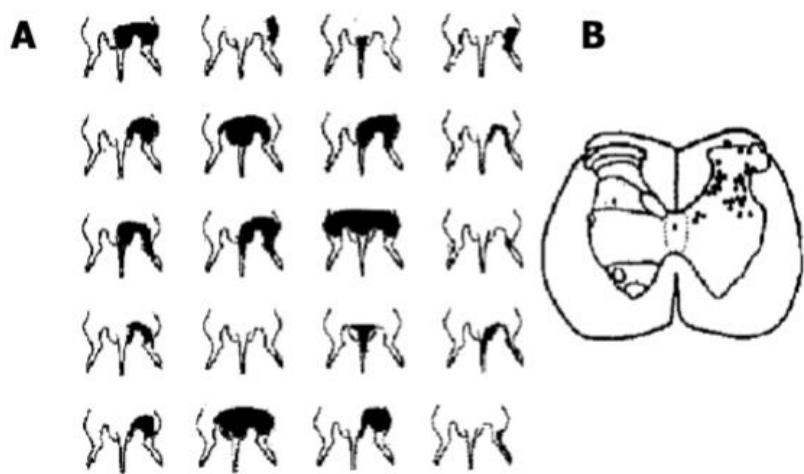


Figura 24. Relación entre los campos receptivos (A) y la localización histológica (B) de las neuronas en el asta dorsal de la médula en ratas. **Extraída de:** Ben et al (45).

El efecto analgésico fue significativo y se sugirió que tanto los inputs nocivos de la distensión rectal como los de la acupuntura podrían interactuar a nivel del asta dorsal de la médula espinal de manera que los primeros, serían inhibidos por la aplicación de los segundos. Esto demostró un importante rol del asta dorsal, como área importante de procesamiento de la nocicepción, en la respuesta neuronal analgésica de la acupuntura (45).

Esto se complementa con los hallazgos de otro estudio que también aplicó acupuntura a nivel del ST36 en ratas para explorar el área y los cambios en la sensibilización. Éste aplicó acupuntura utilizando distensión rectal y observó los cambios a nivel del Subnucleus Reticularis Dorsalis (SRD). Se vio que, a medida que se aumentaba el input nociceptivo visceral, aumentaba la actividad de neuronas WDR durante la estimulación del punto de acupuntura. Esto indicaba que la distensión rectal era capaz de sensibilizar neuronas a nivel del SRD en el asta dorsal de la médula espinal, las cuales, a su vez, creaban una hipersensibilización a nivel de los puntos de acupuntura, lo que es decir, la función de los puntos de acupuntura, guarda relación con el estado funcional de los órganos internos (46).

Por su parte, Ben et al (45) fue más allá y aplicó un bloqueo a un nivel espinal superior al segmento que estaba siendo estudiado. Con ello se observó que, mientras se realizaba el mismo procedimiento, la inhibición de la acupuntura registrada anteriormente desaparecía por completo en aquellas ratas que se

encontraban con el bloqueo a nivel espinal. Esto sugiere que, aparte del rol desempeñado por el asta dorsal, existe un control inhibitorio descendente esencial en los mecanismos analgésicos acupunturales a nivel espinal.

3.3.2 Centros supraespinales y sus vías inhibitorias

Enlazando e incluyendo lo visto anteriormente referido al asta dorsal de la médula espinal, se han visto en humanos diferentes vías modulatorias del dolor a nivel de la médula espinal con interacciones en centros supraespinales relacionados con el dolor como son el tálamo o la PAG (47).

Analíticamente, muchas neuronas del SMN responden al estímulo realizado por la aguja acupuntural y por la electroacupuntura de manera similar a la que responden a los estímulos mecánicos nocivos. Por ello, se sugiere una posible participación de esta área en los mecanismos centrales de la analgesia mediada por la acupuntura.

Continuando con este análisis, se ha demostrado que lesiones bilaterales o anestesia local tanto del SMN como del VLO, atenuaban el efecto inhibitorio nociceptivo de la acupuntura dando aún más fuerza al rol de estas áreas cerebrales. También, la PAG ha sido investigada en humanos debido a su relación con los estímulos nocivos y acupunturales y la modulación del dolor a través del NRM. A su vez, se cree que el NRM es responsable de la liberación de 5HT en interneuronas inhibitorias a nivel del asta dorsal inhibiendo, así, la transmisión ascendente del dolor y, por tanto, modulando el mismo (48, 49).

Además, estudios experimentales en ratas han observado que el SMN junto al VLO y la PAG constituyen una vía modulatoria del dolor cuya activación, desemboca en un aumento de la actividad del sistema inhibitorio descendente formado por la PAG y el tronco cerebral.

Por todo ello, es razonable pensar que la analgesia provocada por la acupuntura es, en parte, producida por un estímulo nocivo periférico que, a través de fibras aferentes primarias, hace sinapsis en la médula, asciende hasta regiones supraespinales y, desde ahí, activa un sistema inhibitorio descendente que sigue con una depresión de esos inputs nociceptivos a nivel del asta dorsal de la médula espinal (23, 50, 51) (Figura 25).

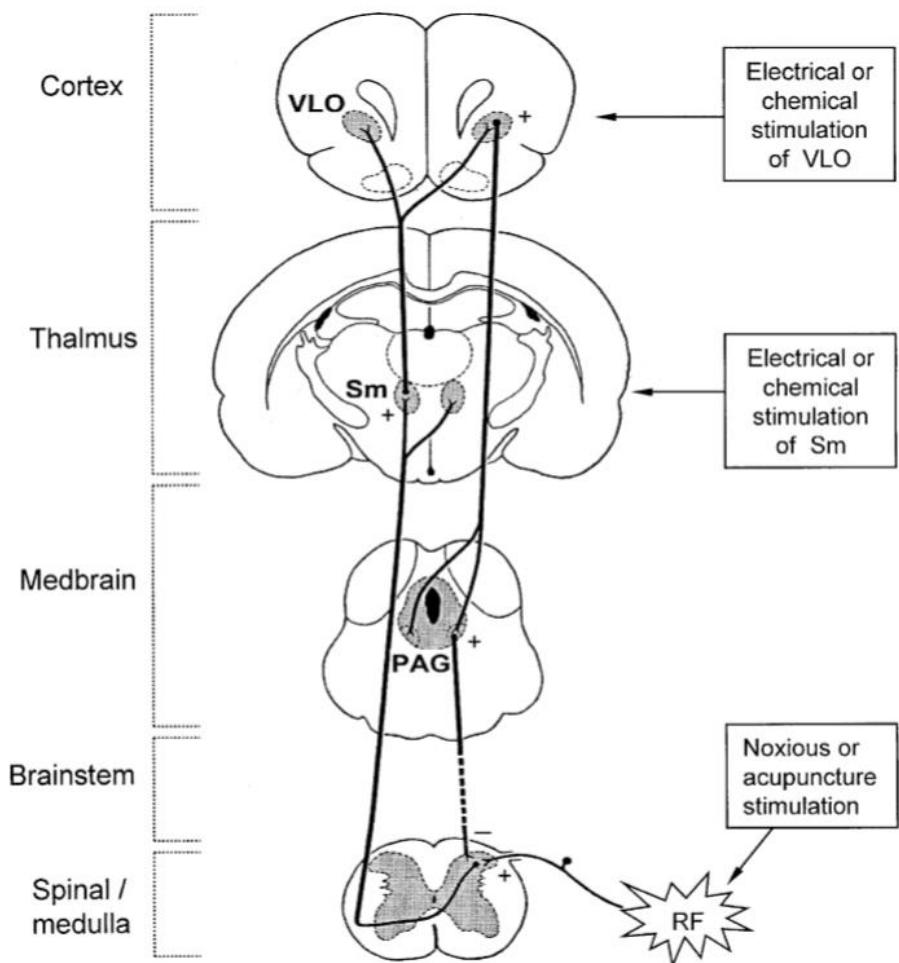


Figura 25. Representación del feedback modulatorio descendente tras el estímulo acupuntural. **Extraído de:** Huo et al (23).

En relación al funcionamiento interno de esta vía, se ha visto que dentro de la misma, diferentes transmisores junto a sus receptores participan en la mediación del efecto analgésico de la acupuntura en ratas. Por ejemplo, Coimbra et al (52) observaron un aumento en la actividad del lóbulo anterior de la hipófisis durante la acupuntura sugiriendo que dicha activación, evidenciaba un posible incremento en la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH), transmisor registrado en momentos de estrés agudo y que puede contribuir al efecto analgésico de la acupuntura a través de las vías descritas anteriormente. También se ha demostrado la implicación de la NOR en los efectos analgésicos de la acupuntura a través de la activación de receptores adrenérgicos espiniales α_2 y se ha implicado la liberación

hipotalámica de oxitocina (OXT) y vasopresina (VP) en la modulación del dolor en la PAG y el NRM (51, 52, 53, 54, 55).

No obstante, los transmisores más descritos en acupuntura y, que a día de hoy, se encuentran estrechamente relacionados con la vía descendente SMN-VLO-PAG, son los OP. Los primeros artículos que describen los mecanismos fisiológicos de la acupuntura, evidencian el efecto analgésico a través de la mediación de OP (30).

Así por ejemplo, Córdova et al (56) demostró que la reducción de la alodinia en ratas lograda con el tratamiento acupuntural, era bloqueada cuando se introducía naloxona (antagonista opioideo) previamente al tratamiento (56).

La aplicación de PET con 11C-diprenorfina (un antagonista opioide parcial no específico que se utiliza para la caracterización *in vivo* de los receptores opioides) registró cambios en la señal en la OFC, la PFC, la ínsula, el tálamo y la ACC (57).

Por su parte, Napadow et al (58) utilizaron PET con C-carfentanil (un agonista de los receptores opioides utilizado para su caracterización) para comparar los efectos de la acupuntura tradicional china con la acupuntura Sham (acupuntura falsa o placebo) en los receptores μ -opioides en pacientes con fibromialgia. A corto plazo, se observaron pequeños incrementos en los potenciales de dichos receptores en múltiples regiones relacionadas con el procesamiento del dolor y la sensibilidad incluyendo la ACC, la ínsula, el tálamo y la amígdala. A largo plazo y, tras cuatro semanas de tratamiento, se vieron grandes incrementos en los potenciales de los receptores μ -opioides asociados con grandes reducciones en el dolor clínico. Estos efectos descritos no fueron observados en el grupo de control Sham (58).

Por otra parte, también cabe destacar la importante liberación de OP por inmunicitos a nivel periférico en relación a la acción de la acupuntura. Un proceso receptor-específico y calcio-dependiente (31).

Por tanto, una teoría aprobada experimentalmente es que la acupuntura envuelve vías inhibitorias supraespinales descendentes a través de la activación de sistemas antinociceptivos opioideos y sus receptores. Pero esto, sumado a que los OP son conocidos por su participación en la analgesia inducida por el efecto placebo, provoca, en numerosos estudios, una superposición de los mecanismos fisiológicos que podría explicar la falta de diferenciación entre la acción y los efectos clínicos obtenidos de la acupuntura tradicional, la no tradicional e, incluso, la *Sham*.

Otras sustancias que han sido sugeridas a la hora de participar en la analgesia mediada por la acupuntura son el Glu, el óxido nítrico (NO), los cannabinoides (CBS) y la colecistoquinina (CCK). Es más, las diferencias individuales con respecto al efecto antinociceptivo de la acupuntura y, en relación a los pacientes que no responden a este tratamiento, han sido asociadas a factores genéticos relativos a la densidad de receptores CCK_A y CCK_B en el sistema nervioso (37, 59, 60).

Continuando con el estudio de las áreas altas del sistema nervioso central y, en relación a su implicación en los mecanismos fisiológicos de la acupuntura, numerosos estudios recurren a las principales técnicas de imagen neuronal como son: la tomografía por emisión de positrones (PET) o la imagen por resonancia magnética funcional (fMRI).

Por tanto, estas técnicas y los resultados extraídos tras su aplicación son la panacea en el estudio de las áreas supraespinales activadas durante la estimulación acupuntural. Además, se suelen realizar estudios comparativos para observar las diferencias en las activaciones supraespinales entre la acupuntura real (*Verum*) y acupuntura placebo (*Sham*).

Los datos de numerosos fMRI sugieren que la acupuntura modula muchas áreas distribuidas en las zonas corticales y subcorticales que formarían parte del mecanismo endógeno antinociceptivo y de la neuromatriz del dolor. Por tanto, estas áreas contribuirían al efecto terapéutico de la acupuntura cambiando el balance del sistema nervioso y alterando las dimensiones del procesamiento sensorial, afectivo y cognitivo del dolor (30, 61).

Se ha observado la activación de diferentes núcleos cerebrales durante la estimulación acupuntural y se ha sugerido su posible implicación en los mecanismos analgésicos subsecuentes en humanos. Grosso modo, las áreas principalmente detectadas son: la SI, la corteza secundaria somatosensorial (SII), la ACC, la PFC, el NRM, la PAG, el LC, el núcleo arcuato (ARC), el área preóptica (POA), el SMN, el NAcc, el núcleo caudado (CN) y la amígdala (59, 62, 63).

Existe evidencia que demuestra que los diferentes núcleos hipotalámicos tienen un rol central en la mediación del rol de la acupuntura. Por ejemplo, se ha observado que lesiones en el ARC eliminan el efecto analgésico de la electroacupuntura de baja frecuencia. Así, la implicación del hipotálamo y el tronco cerebral, sugiere que la

acupuntura podría también afectar a los mecanismos del sistema simpático. Se ha observado una postestimulación inhibitoria simpática relacionada con la caída de la presión sanguínea durante 12 horas tras la aplicación de la acupuntura y que podría explicar los efectos retardados característicos en la acupuntura (42).

Analizando las diferencias entre la acupuntura *Verum* y la *Sham*, Biella et al (47) vio que durante la aplicación de acupuntura Verum, se incrementó la actividad en el giro cingulado anterior (ACG), en la ínsula y en el giro frontal superior derecho (RSFG). Es posible que estas áreas límbicas jueguen un papel importante en la regulación de la respuesta general a la estimulación acupuntural y dolorosa combinando componentes sensoriales, emocionales y cognitivos nociceptivos (61).

Además, Zhang et al (61) quiso observar la diferencia entre la activación de dos puntos acupuntuales reales anatómicamente muy próximos entre sí a la altura de la cabeza de la tibia. Estimulando el Zusani y el Yanglingquan, se vio que ambos compartían la activación de SI y SII, la ínsula, el tálamo y el putamen. No obstante, cada punto tenía un patrón específico de activación: el primer punto activaba, además, la OFC y desactivaba la amígdala mientras que, el segundo, activaba el tálamo y desactivaba el área motora primaria (M1) y la corteza premotora (PMC).

También se han observado cambios más duraderos y fuertes en las señales fMRI de regiones corticales emocionales y cognitivas durante la aplicación de acupuntura a nivel del SP6 en comparación a la estimulación de tipo Sham. A su vez, la aplicación de electroacupuntura produce un incremento más amplio en las señales fMRI que la acupuntura manual y, todas las estimulaciones acupuntuales, producen respuestas más amplias y duraderas, que las estimulaciones táctiles o control (64, 65).

Continuando con el análisis *Verum* y *Sham*, el procesamiento del estímulo acupuntural en el LI4 en pacientes con síndrome del túnel carpiano podría arrojar luz sobre los efectos de la acupuntura a nivel supraespinal en pacientes con dolor crónico. En aquellos individuos enfermos a los que se les aplicó Verum, se observó una gran activación en el hipotálamo y una desactivación en la amígdala en comparación con el grupo control. Se sugirió, por tanto, que la respuesta a la acupuntura se basaba en una relación funcional límbica, entre el hipotálamo y la amígdala, estrechamente relacionada con los propios cambios funcionales que realiza el dolor crónico en las estructuras supraespinales. Así, se puede deducir que

el procesamiento de la acupuntura será diferente entre pacientes sanos y enfermos y dependiente del tipo de dolor que padeczan (66).

Mientras que la mayoría de los estudios han analizado la respuesta cerebral a la estimulación acupuntural, otros estudios han explorado como la respuesta cerebral al estímulo doloroso es alterada por la acupuntura. Por ejemplo, se ha encontrado que tanto la acupuntura *Verum* como la *Sham* reducen las señales fMRI nociceptivas en el tálamo, la ínsula, la ACC y la PMC. Además, se ha observado una modulación mayor de las regiones límbicas y paralímbicas durante la *Verum* en comparación con la *Sham* (62).

Por último, cabe destacar un estudio realizado en humanos que relaciona las diferentes áreas activadas durante la aplicación de la acupuntura y las redes supraespinales que se desarrollarán en el siguiente apartado. Así, Dhond et al (64) aplicó acupuntura en el PC6 y comparó los resultados fMRI con un grupo control *Sham* en el que no llegaba a insertar la aguja.

Se observó que la acupuntura inducía sensaciones más fuertes y duraderas en relación a la activación de regiones sensoriales como la SII y la ínsula, la activación de regiones cognitivas como la PFC y la desactivación de la red neuronal por defecto (DMN). En comparación con la aplicación de tipo *Sham*, la acupuntura presentaba una mayor activación en las regiones cognitivas y emocionales mientras que la *Sham* ofrecía mayor actividad a nivel de SI y SII y mayor desactivación de la DMN (Figura 26).

Este estudio demuestra diferencias entre la *Verum* y la *Sham* en regiones cerebrales importantes pero, no obstante, también demuestra similitudes entre la acupuntura y la *Sham* en las redes cerebrales moduladas por sensaciones asociadas a un estímulo. Lo que es decir, se produce una activación en las redes somatosensoriales, cognitivas y emocionales y una desactivación en la DMN característica del estado de reposo cerebral (64).

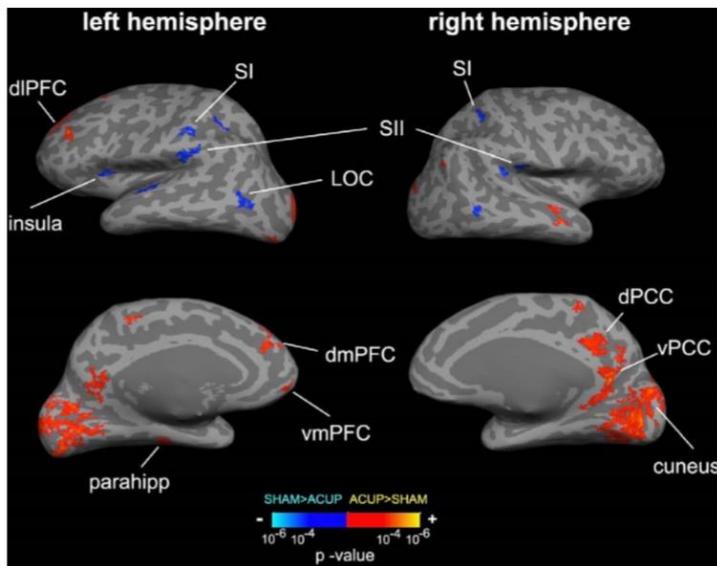


Figura 26. Relación fMRI entre la acupuntura Verum y la Sham. Actividad Verum (naranja); actividad Sham (azul). PCC (corteza cingulada posterior), dlPFC, dmPFC, vmPFC (corteza prefrontal), LOC (complejo lateral occipital) y SI, SII (cortezas somatosensoriales primaria y secundaria). fMRI humano. **Extraída de:** Dhond et al (64).

3.3.4 Redes supraespinales

Como ya se ha apuntado brevemente en el punto anterior, diferentes estudios basados en fMRI y PET indican que la DMN desempeña un importante rol en los procesos de la acupuntura. La fuerte interacción demostrada entre los sistemas de analgesia endógena, las áreas de procesamiento cognitivas, afectivas y sensoriales del dolor y esta red neuronal, nos lleva a profundizar un poco más en el papel de dicha red.

La actividad neuronal durante un período de reposo representa un complejo sistema de consumo de energía y actividad en la PFC, la ACC, el precúneo y regiones temporales y parietales. Esta activación es conocida como DMN y su actividad disminuye cuando la atención se orienta hacia alguna tarea externa y, por el contrario, su actividad aumenta cuando el organismo se encuentra en estado de reposo. Además, se ha observado que el dolor crónico alteraría este estado de reposo y, que la acupuntura, restauraría ese estado funcional perdido.

Lo que es más, esa pérdida funcional se caracterizaría por un defecto en el procesamiento emocional y cognitivo del dolor; idea que es respaldada por las

conexiones observadas entre la red neuronal por defecto y estructuras como la PAG, el hipocampo, la amígdala o el ACC (59, 67).

Profundizando aún más, el análisis de la conectividad funcional durante el estado de reposo muestra que el cerebro está organizado en dos grandes redes funcionales relacionadas entre sí de manera negativa o inversa, es decir, el aumento de la actividad de una provoca el decremento en la actividad de la otra. Estas redes son: la ya nombrada (DMN) y dos redes coactivas como son la red ejecutiva central (CEN) y la red de prominencia (SN). La CEN tiene funciones relativas a las dirigidas a una meta o tarea y se relaciona con la PFC, el M1 y la SII. Por su parte, la SN presenta funciones autonómicas interoceptivas.

Los resultados muestran que la acupuntura profundiza en la relación negativa existente entre ambas redes de manera que aparecen activaciones distribuidas a través de la SN y la CEN a la vez que desactivaciones en la DMN. Esta comutación de activación-desactivación estaría dirigida por la AI, conocida por su integración límbica para la respuesta afectiva y cognitiva del dolor, a través de conexiones con la amígdala, el hipocampo y el parahipocampo, y por sus conexiones con la PAG, componente clave en los sistemas inhibitorios descendentes (67-69).

También es interesante la especial atención a las diferencias de género que propone Hui et al (70) en relación a estas redes. Dado que existen diferencias en estas redes al mediar tanto el dolor como tareas emocionales y cognitivas, este estudio sugiere que hombres y mujeres podrían tener diferentes patrones de activación en respuesta a la acupuntura. Se observan, durante la manipulación, una desactivación de la DMN más marcada en mujeres que en hombres, particularmente en el cingulado posterior (PCC), el precúneo y el giro angular (AG). Además, las relaciones funcionales entre, el cingulado subgenual, el hipocampo y el PCC, fueron significativamente más fuertes en mujeres que en hombres. Por su parte, en hombres se inducía una gran activación en la SII y en el cingulado anteromedial mayor que en mujeres (Figura 27).

Estos hallazgos podrían forjar un nuevo nexo entre el estímulo externo de la aguja, las conexiones intrínsecas cerebrales que rigen los efectos de la acupuntura y las teorías ya formuladas relativas al procesamiento afectivo del dolor y la modulación descendente nociceptiva.

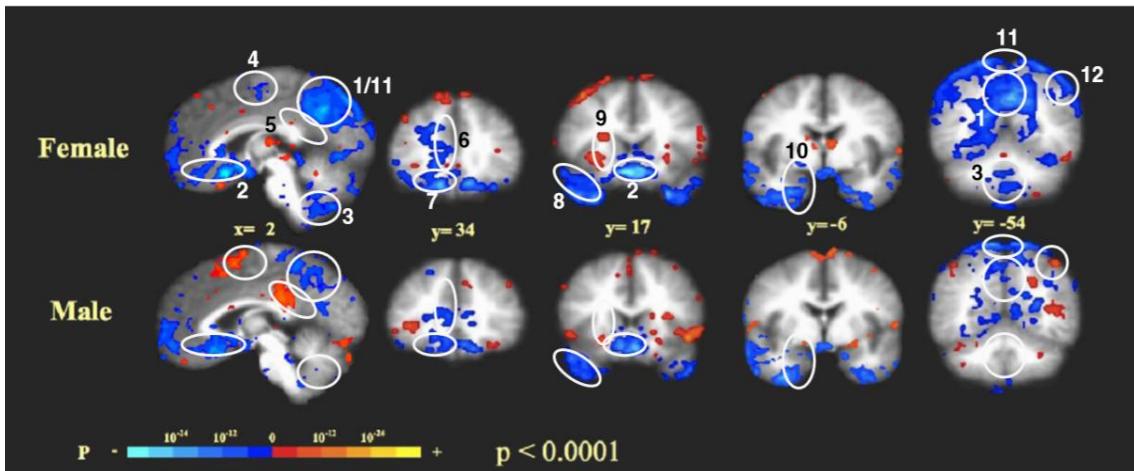


Figura 27. Diferencias en la activación fMRI acupuntural por género. 1 (PCC), 2 (área subgenual y PFC), 3 (vermis), 4 (SI, SII), 5 (PCC), 6 (ACC), 7 (OFC), 8 (polo temporal), 9 (AI), 10 (amígdala, hipocampo), 11 (precúneo) y 12(AG). **Extraída de:** Hui et al (70).

3.3.5 Origen del deQi

Según la Medicina Tradicional China, la estimulación generada por la aguja durante el tratamiento acupuntural genera un incremento en una sensación específica conocida como *deQi*. Esta sensación se caracteriza, a su vez, por un cúmulo de sensaciones que van desde el entumecimiento y la pesadez, hasta la irradiación parestésica, una sensación parecida al dolor muscular profundo y que parece ser un signo de activación de las fibras nerviosas A β y A δ (42, 71). Además y, acorde a la tradición, estas sensaciones solo se producen una vez que la aguja ha sido colocada correctamente en el punto de acupuntura (36).

Esta sensación compleja percibida por el paciente, se utiliza por los acupunturistas como marcador de la activación del punto de acupuntura y de la efectividad del tratamiento. El *deQi* no aparecerá al menos que la atención del paciente se centre exclusivamente en el estímulo causado por la aguja y las manipulaciones posteriores realizadas por el terapeuta (72).

Tratando de objetivar este componente esencial del procedimiento acupuntural, se encuentran estudios que relacionan las sensaciones deQi con la activación de áreas cognitivas y afectivas supraespinales empleando neuroimagen en humanos (73).

Kwong et al (71) intentaron clarificar el rol de cada sensación y la interacción entre las mismas aplicando fMRI durante la estimulación acupuntural en LV3 comparado con una estimulación táctil. Utilizando los componentes individuales del deQi en

diferentes sujetos como variable, las sensaciones que estudiaron fueron la presión, la pesadez, la plenitud, el entumecimiento y el hormigueo.

Así, se observó que todas las sensaciones eran más frecuentes y más intensas durante la estimulación acupuntural que durante la táctil (Figura 28). Además, analizando la imagen obtenida, se observó una desactivación significativa a nivel de la red límbica-paralímbica-neocortical y una activación en el tálamo izquierdo así como en la SII (Figura 29).

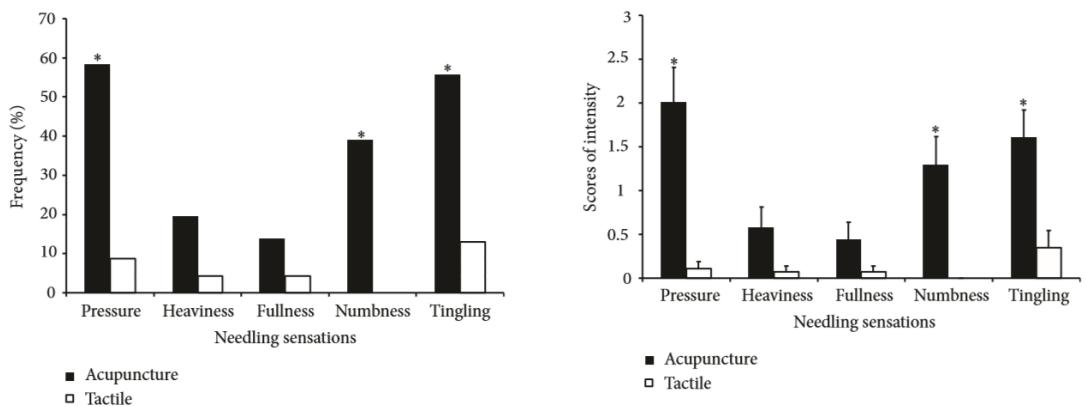


Figura 28. Relación entre la frecuencia y la intensidad de las sensaciones deQi con estimulación acupuntural y táctil en humanos. **Extraída de:** Kwong et al (71).

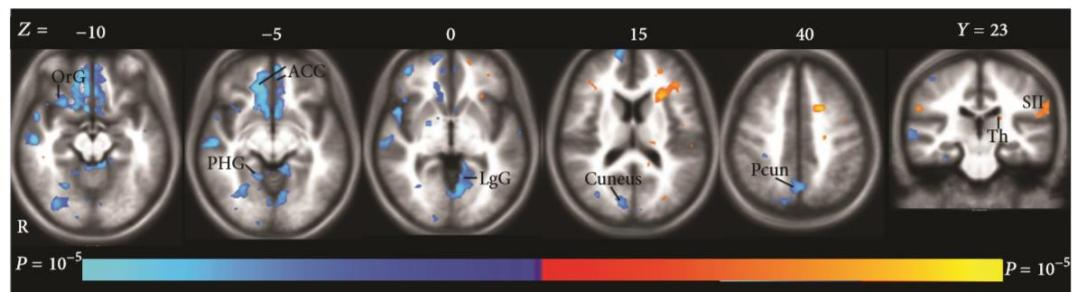


Figura 29. fMRI humano de las sensaciones deQi. **Extraída de:** Kwong et al (71).

Por su parte, analizando la conectividad funcional de las redes cerebrales en estado de reposo con fMRI, Lijun et al (68) describieron las diferencias en el deQi observadas entre la acupuntura (*Verum*) y un placebo (*Sham*).

Las sensaciones registradas fueron: dolor, dolor inflamatorio, plenitud, entumecimiento, hormigueo, dolor sordo y pesadez. El análisis estadístico entre la

Verum y la *Sham* no ofreció diferencias significativas en relación al tipo de sensaciones percibidas por el paciente. No obstante, sí que se apreció diferencias en cuanto a la frecuencia de aparición de dichas sensaciones aunque no en relación a la intensidad de las mismas. La pesadez, que se dio en un 43,4% de sujetos sometidos a *Verum* y solo en un 22,1% de los sujetos tratados con *Sham*, la plenitud (*Verum*: 58,9%; *Sham* 21,7%) y el dolor inflamatorio (*Verum*: 68,3%; 23,8%) fueron sensaciones que se registraron en mayor grado durante la acupuntura *Verum* y no durante la *Sham* [Figura 30 (a, b)].

Además, examinando la relación entre las sensaciones individuales del deQi y las regiones cerebrales activadas durante la *Verum* y la *Sham*, hallaron que el grado de activación de la AI era mayor durante la acupuntura que durante el placebo [Figura 30 (c)].

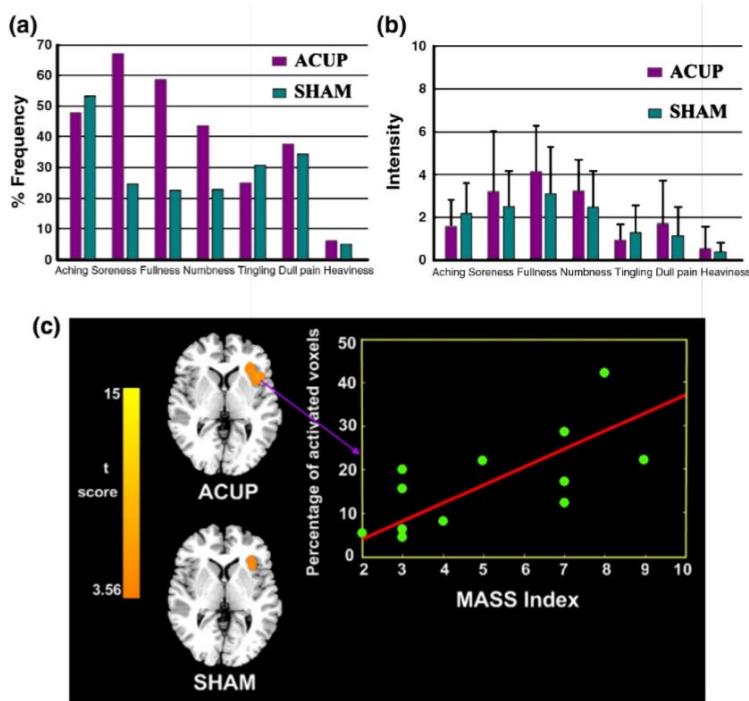


Figura 30. Frecuencia e intensidad de las sensaciones deQi e importancia de la ínsula anterior en humanos. **Extraída de:** Lijun et al (68).

En resumen, se propone que el deQi podría desempeñar un rol importante en el efecto terapéutico de la acupuntura. No obstante, las bases fisiológicas del deQi aún no son del todo conocidas. Aunque diferentes estudios coinciden en las sensaciones que componen el deQi, se han encontrado diferencias individuales en relación a las mismas y al grado de activación de la AI y de la red límbica-parálímbica-neocortical

durante la acupuntura. Esto sugiere que las sensaciones individuales del deQi interactúan en el cerebro durante la acupuntura y sus mensajes son integrados como señales convergentes en centros de procesamiento supraespinales en el sistema nervioso central.

3.4 Acupuntura manual y electroacupuntura

Actualmente, las técnicas asociadas al fenómeno de la acupuntura, utilizadas en la investigación tanto de sus mecanismos de acción como de sus implicaciones clínicas, trascienden más allá de la técnica purista de la acupuntura manual según la medicina tradicional china. Si bien, se pueden observar estudios que emplean únicamente acupuntura manual siguiendo los principios tradicionales, estudios que emplean la acupuntura añadiéndole un componente de corriente eléctrica o electroacupuntura y estudios que comparan ambas a nivel clínico y fisiológico.

Es por ello por lo que se ha querido realizar un apunte de las bases fisiológicas subyacentes a la aplicación de electroacupuntura ya que, presumiblemente, los resultados obtenidos en los estudios van a diferir en función de si la aplicación conlleva una corriente eléctrica añadida o no, aunque numerosos estudios extrapolan los efectos de la acupuntura manual a la electroacupuntura y viceversa.

En la electroacupuntura, se suelen utilizar, en función de la evidencia clínica y experimental, corrientes con bajas frecuencias de 2-4 Hz en el dolor de tipo nociceptivo y corrientes con altas frecuencias 80-100 Hz en el dolor neuropático. En la Tabla 3, se refleja la relación entre los diferentes modos de acupuntura y su eficacia clínica en función del tipo de dolor (42).

Tabla 3. Relación entre los diferentes modos de acupuntura y el tipo de dolor. Mejoría significativa (++) ; respuesta no significativa (+). **Extraída de:** Lundeberg et al (42).

Tipo de dolor	Modos de Acupuntura		
	Manual	2 Hz	100 Hz
Dolor Nociceptivo	++	++	+
Dolor Neuropático	+	+	++
Dolor Crónico	+	+	++

Como se puede ver en la Figura 31, se ha descrito que la electroacupuntura a 2 Hz, acelera la liberación de encefalina, β -endorfina y endomorfina activando los receptores δ -opioides y μ -opioides mientras que la electroacupuntura aplicada a 100 Hz, incrementa selectivamente la liberación de dinorfina activando los receptores κ -opioides. Esta liberación opioidea, se ha vinculado con la activación de distintos núcleos centrales (como la PAG) estrechamente relacionados con la vía inhibitoria descendente (50, 59, 74).

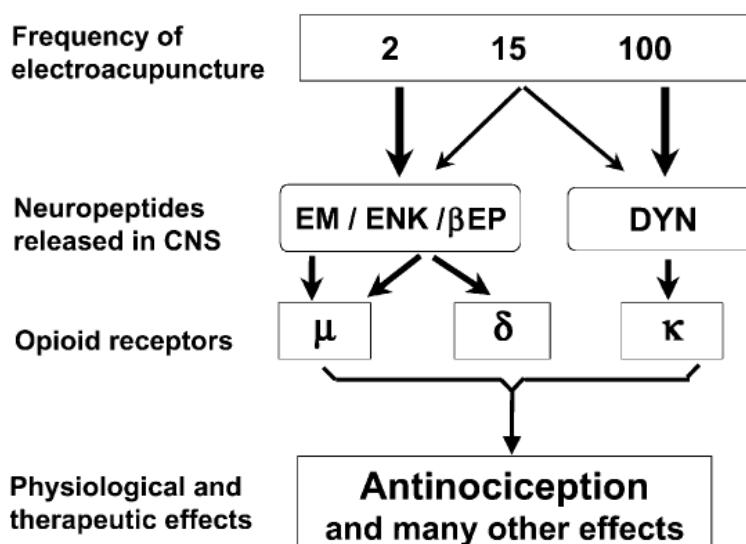


Figura 31. Relación entre la electroacupuntura y péptidos opioides endógenos.

Extraída de: Han (74).

En resumen, la elección del modo de acupuntura elegido tanto para un estudio de investigación como para una aplicación en práctica clínica, es esencial en función de los efectos que se busquen. Por tanto y, según el método, las sensaciones registradas, los tejidos envueltos y la selección de los puntos de acupuntura serán diferentes (Tabla 4)

Tabla 4. Método de acupuntura, sensación registrada y tejidos envueltos. **Extraída de:**
Lundeberg et al (42).

	Tradicional	Manual	Baja Frecuencia	Alta Frecuencia
Método	Inserción profunda 20-30 minutos	Inserción profunda 20-30 minutos	Estimulación eléctrica 2-4 Hz	Estimulación eléctrica 80-100Hz
Sensación	deQi	deQi	Contracción Muscular	Parestesia
Tejidos	Muscular, Subcutáneo	Muscular, Subcutáneo	Muscular, Subcutáneo	Muscular, Subcutáneo
Teoría	Medicina Tradicional China	Creación de un estímulo sensorial periférico que utiliza la modulación endógena del dolor a nivel espinal y supraespinal		
Elección Puntos	Medicina Tradicional China			

3.5 Mecanismos no específicos

Revisando la literatura acerca de los efectos y mecanismos de la acupuntura, se puede observar una falta de atención dada al rol del contexto psicosocial referido a diferentes procesos cognitivos, afectivos y psicológicos que, de alguna forma, influyen en el paciente antes y durante el tratamiento acupuntural. En este apartado, teniendo como base estos factores psicológicos y emocionales y, a la luz de estudios que relacionan dicha técnica con el efecto placebo, se tratan todos aquellos aspectos no específicos como la atención y la expectación creadas por el propio paciente en el desarrollo de la acupuntura.

3.5.1 Rol del placebo

A la hora de llevar a cabo la tarea de discernir los efectos específicos de los no específicos dentro de la acupuntura y, como se ha comentado anteriormente, lo que se suele realizar es una comparación entre la acupuntura *Verum* y la acupuntura *Sham*. Si tanto la *Verum* como la *Sham* producen los mismos efectos terapéuticos, los resultados de los estudios respectivos suelen entenderse como una evidencia en contra de la eficacia de la acupuntura como tal. Solo cuando se demuestra que los efectos de la acupuntura *Verum* y la acupuntura *Sham* están mediados por mecanismos diferentes, aunque ambos resulten igual de efectivos a nivel clínico, se puede sugerir que los efectos de la acupuntura son diferentes a los del placebo (75).

Así, Pariente et al (76) sugiere que parte de la analgesia mediada por la acupuntura es gracias al efecto de la anticipación y la creencia en el beneficio por parte del paciente. Comparando *Verum* y *Sham*, se observó que en ambos grupos se activaba la PFC y la ACC, las cuales se relacionan con la expectación de recibir un alivio en el dolor. No obstante, se vio que la *Verum* resultaba en un incremento mucho mayor de la actividad en la ínsula en comparación con la *Sham*, sugiriéndose que la acupuntura *Verum* tendría un efecto fisiológico más específico.

Se ha encontrado que la acupuntura, pero no la *Sham*, induce una activación de centros límbicos y paralímbicos envueltos en la modulación afectiva del dolor. Por su parte, Dhond et al (63) observaron variaciones en el tiempo de activación del sistema nervioso central entre la aplicación de *Verum* y *Sham*, sugiriéndose que las fuertes acciones periféricas de la *Verum* retrasarían su acción central en comparación al efecto central directo que tendría la analgesia por placebo en la *Sham*, es decir, la acupuntura realizaría una modulación periférico-central y, el placebo, realizaría una modulación centro-periférica. Además y, haciendo referencia a un estudio comentado anteriormente, Napadow et al (58) observaron un aumento significativo en el potencial de unión de los receptores μ -opioides en áreas típicas de la matriz dolorosa tras la aplicación de acupuntura *Verum*. Por el contrario, tras la aplicación de *Sham*, se observó una pequeña desactivación de la matriz dolorosa, un efecto similar visto durante la analgesia mediada por el placebo (77, 78).

Relativo a la implicación dopaminérgica en los efectos placebo, se ha descrito una estrecha relación entre la DA y el GABA en la vía que se origina en el TVA y proyecta hacia el NAcc y la PFC. Estudios en ratas han observado que las neuronas gabaérgicas controlan a las neuronas dopaminérgicas a través de receptores inhibitorios GABA_B en el sistema mesolímbico descrito anteriormente (79, 80).

También es interesante la implicación de esta vía dopaminérgica con la acupuntura y los mecanismos fisiológicos relativos a la adicción a drogas. Así por ejemplo, se ha demostrado que la acupuntura disminuye la liberación de DA a nivel del NAcc a través de la actuación de los receptores inhibitorios GABA_B ya que, dicha disminución, era contrarrestada en aquellas ratas a las que se les había administrado un antagonista de dichos receptores (79-83).

Por su parte, Han et al (84), en un estudio en ratas de adicción al alcohol y acupuntura, describe que la concentración de DA a nivel del NAcc y los efectos posteriores de adicción, se encuentran relacionados con un bloqueo en la recaptación de DA a este nivel. Por todo ello, se puede deducir que el síndrome de abstinencia referido a la retirada de cualquiera de estas drogas se deberá a una disminución brusca en la liberación de DA en un sistema mesolímbico sensibilizado. La acupuntura, a través de los receptores GABA_A, disminuye estos síntomas y ayuda a normalizar la liberación de DA en ratas (85, 86).

Por otro lado y, en relación a la posible implicación de mecanismos autonómicos en la acupuntura, Bagheri et al (87) estudiaron en humanos la correlación de las respuestas autonómicas tras la aplicación de dicha técnica midiendo el cortisol salival y la frecuencia cardíaca. Tras la acupuntura Verum se vio una consistente activación parasimpática en comparación a la Sham, donde los efectos se asemejaban más a una respuesta de tipo placebo.

Por tanto, diferentes estudios de neuroimagen han demostrado que la acupuntura modula una gran red de regiones cerebrales envueltas en la percepción del dolor incluyendo el sistema límbico, áreas corticales, el tronco cerebral, la amígdala, la ínsula, el hipotálamo y el cerebelo. Aunque algunas de estas redes se superponen con aquellas que procesan la analgesia mediada por el placebo, diferencias en la modulación de regiones como la PFC y el ACC podría demostrar esos efectos no específicos mientras que, la modulación de la amígdala, la ínsula o el hipotálamo, podría corroborar la especificidad fisiológica de la acupuntura.

Por último, es importante recordar que los efectos del placebo suelen ser de corta duración y, por ello, es por lo que la acupuntura podría modular las mismas redes que el placebo durante una sesión de tratamiento o en los estudios que investigan la acupuntura tras una sola aplicación, lo que es lo mismo, a corto plazo. Durante un tratamiento más prolongado (semanas) a largo plazo, es cuando la acupuntura ejercería su efecto más específico comentado anteriormente (62).

3.5.2 Atención y expectación

Se ha observado que la atención y la expectación puestas en el proceso de la acupuntura por parte del paciente, forman un factor no específico importante que

merece una mención aparte sin dejar de lado su estrecha relación con los posibles efectos placebo.

Kong et al (78) demostró que condicionar una expectación positiva puede amplificar el efecto analgésico de la acupuntura detectado a través de cambios subjetivos dolorosos referidos por parte del paciente y por cambios objetivos en la ACC, el tálamo y la PAG en fMRI en respuesta a un estímulo térmico nocivo (Figura 32). Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Benedetti et al (88), el cual analizó las respuestas placebo originadas tras dirigir la atención y la expectación del paciente a una zona concreta de su propio cuerpo. Se observó un efecto terapéutico específico únicamente en dicha zona del cuerpo, un efecto mediado por OP.

Basándose en estos resultados, se propone una red altamente organizada de OP que uniría expectación, atención así como el esquema corporal a nivel interoceptivo.

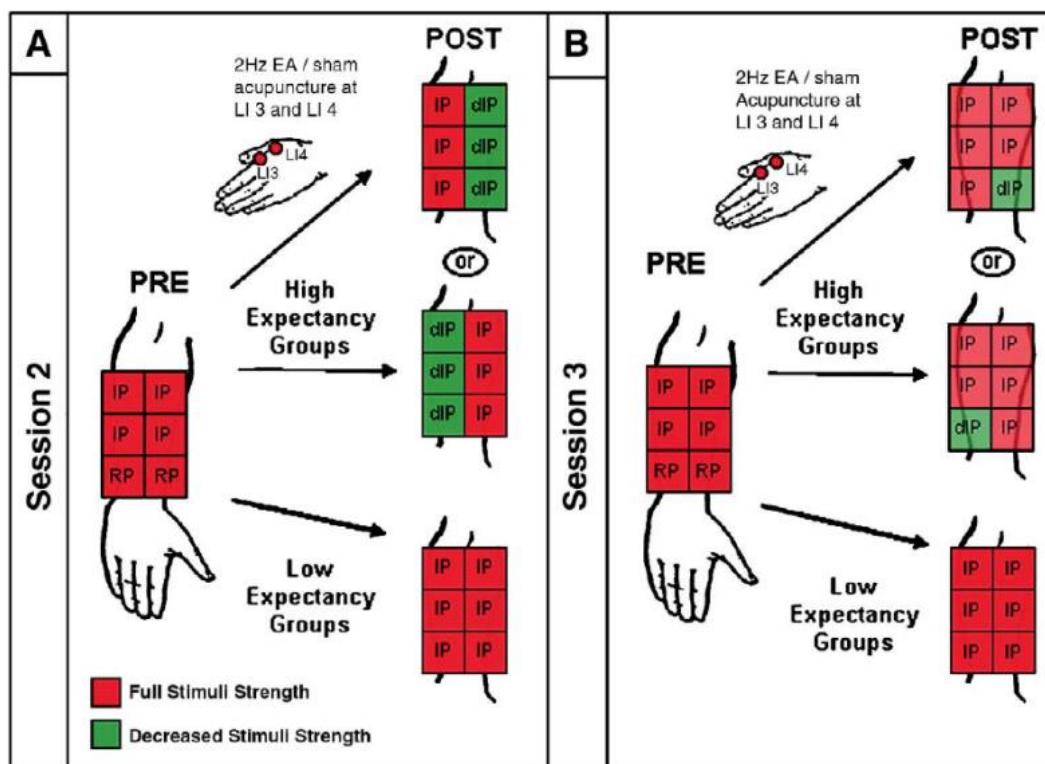


Figura 32. Detalle del estudio y la división de grupos realizada.

Extraída de: Kong et al (78).

También se ha observado que la percepción que tiene el paciente en relación al grupo al que es asignado (*Verum* o *Sham*) influye en el dolor y en la efectividad de la técnica. Baram et al (89) realizaron un estudio acupuntural en pacientes con dolor

dental. En él, se midió el dolor, la expectación y la percepción que tenían los pacientes sobre su asignación a los grupos de tratamiento a través de diferentes preguntas. Se sugiere que la creencia en la acupuntura y la visión que tienen los pacientes sobre su grupo de tratamiento, son factores no específicos importantes relacionados con un alivio del dolor mediado por un efecto placebo no específico que se incrementa a medida que avanza el tiempo de tratamiento. Los pacientes que creían que estaban recibiendo acupuntura *Verum*, presentaban unos niveles de dolor significativamente más bajos que aquellos que pensaban que estaban recibiendo acupuntura *Sham*. Todo ello podría funcionar a través del contexto terapéutico-acupuntural, la propia sugestión del paciente y la modulación del sistema de recompensa relacionado con el placebo.

Por tanto, el paciente cree y espera, es decir, el paciente con mayores expectativas y con mayor adherencia terapéutica, es más propenso a demostrar mejores resultados terapéuticos. La aplicación de la acupuntura dirige la atención específicamente a aquellos lugares del cuerpo donde se percibe la invasión de la aguja, una atención esencial en el efecto de esta técnica milenaria.

3.5.3 Emoción y ansiedad

La acupuntura puede verse como una terapia enfocada a la emoción donde tanto la acupuntura *Sham* como la *Verum* resultan en alteraciones de la conectividad funcional haciendo al paciente más susceptible a una reorientación emocional. Además, de acuerdo con la medicina china tradicional, el acupunturista debe prestar especial atención al estado emocional del paciente durante el proceso de tratamiento (72).

Se ha postulado que las emociones pueden llegar a cambiar el balance simpático-parasimpático en el sistema nervioso autónomo. En particular, se ha visto que la ansiedad desempeña un rol importante alterando el estado fisiológico autonómico. Se ha observado que esta ansiedad puede ser referida a condiciones eventuales o momentáneas o puede llegar a presentar unos rasgos más profundos y establecidos dentro del sistema.

Relacionando el ya descrito componente autonómico de la acupuntura con la creación de niveles de ansiedad medios en ciertos individuos durante el desarrollo de dicha técnica, esta emoción ha de ser considerada como una influencia

importante en la respuesta fisiológica de la acupuntura. Es posible que en función del nivel de ansiedad del paciente, éste responda de manera diferente a la acción de la acupuntura (90).

Por todo ello, es importante establecer que rol cumplen las diferentes emociones, entre ellas la ansiedad, en la modificación de las respuestas fisiológicas observadas a través de la investigación acupuntural.

3.5.4 Diseño del grupo control

En los estudios de acupuntura que tratan de dilucidar tanto los mecanismos fisiológicos como sus implicaciones clínicas, es imprescindible, a la vez que controvertido y complicado, un buen diseño del grupo control a la hora de acotar correctamente los diferentes efectos placebo potenciales que se pueden dar durante el “falso” pinchazo en el intento de “engaños” al paciente o, incluso, al terapeuta.

Los procedimientos más habituales seguidos por los estudios para realizar estos grupos son: la acupuntura superficial o acupuntura mínima donde únicamente se pincha a nivel superficial sobre la piel, la acupuntura superficial o profunda en puntos no acupurales, el uso de agujas de acupuntura especialmente diseñadas para no ejercer un efecto terapéutico, la lista de espera y el tratamiento habitual, ambos últimos comúnmente utilizados en aquellos estudios donde un placebo inerte es difícil de aplicar (75, 91).

En Lundeberg et al (91), se compara el efecto terapéutico subjetivo a pacientes con migraña, dolor lumbar y dolor artrítico, todo ello relativo a la aplicación de acupuntura real o Verum, acupuntura mínima, medicación, la lista de espera y un tratamiento habitual. Se puede observar que la proporción de pacientes que referían alivio del dolor en su respectiva patología, era mayor tras el tratamiento por acupuntura seguido de cerca por el tratamiento con acupuntura mínima y terminando con la medicación, la lista de espera y el tratamiento estándar. Esta efectividad terapéutica de la acupuntura superficial sugiere que, a pesar de que la acupuntura mínima se utilice como método control en diferentes estudios, podría presentar un efecto terapéutico *per se* a nivel somatosensorial y psicológico y no resultar un método del todo adecuado.

Por otro lado y, en relación a las agujas diseñadas específicamente para esta tarea, podemos encontrar el dispositivo *Streitberger* (Figura 33), el dispositivo *Park* [Figura

34 (izda.)], el dispositivo japonés [Figura 34 (dcha.)] y el dispositivo de espuma (Figura 35).

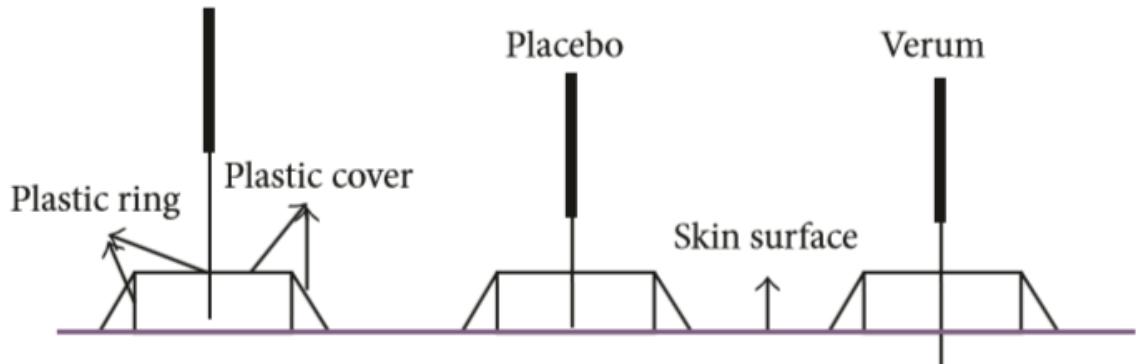


Figura 33. Dispositivo Streitberger. Un anillo de plástico estabiliza oculta el tratamiento Verum o Sham. **Extraída de:** Kong et al (92).

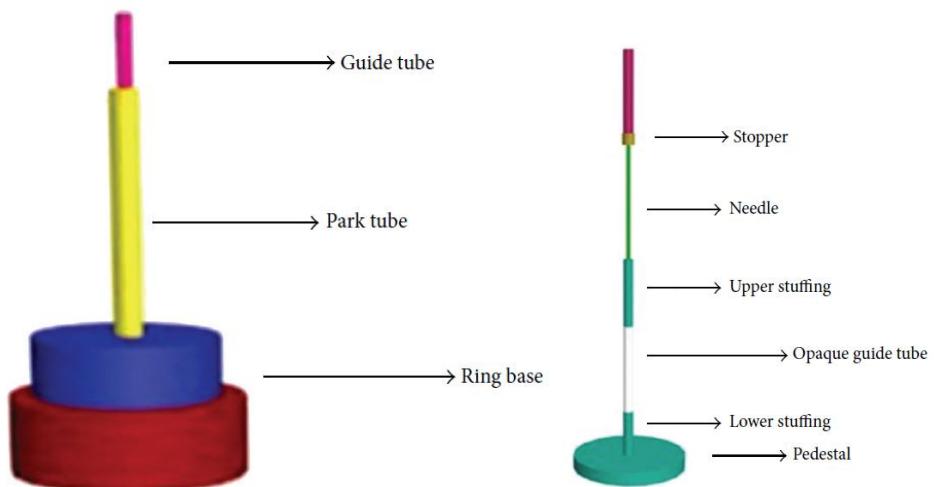


Figura 34. A la izquierda: Dispositivo Park. El tubo guía es más grande y proporciona más estabilidad. A la derecha: Dispositivo Japonés. Contiene un relleno al final que proporciona una sensación acupuntural más real. **Extraídas de:** Kong et al (92)

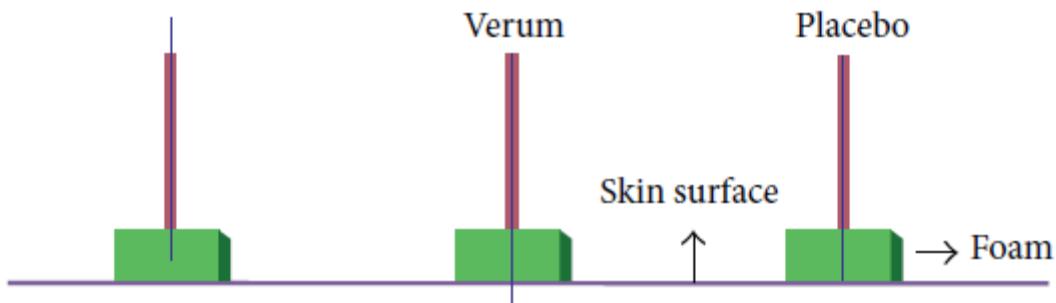


Figura 35. La aguja se inserta a través de una pieza de espuma.

Extraída de: Kong et al (92).

Por tanto, el método control tiene que ser, por un lado, indistinguible del tratamiento real y, por otro, tener actividad fisiológica nula o poco importante. Es por ello por lo que determinar el método control inerte apropiado para evaluar la eficacia y los mecanismos de la acupuntura es un reto metodológico debido a la dificultad que entraña crear un dispositivo que simule la apariencia visual de la aguja de acupuntura y la dificultad para diseñar un método de inserción. Además, supone un reto crear un dispositivo que controle y objetive todos los factores no específicos implicados en el tratamiento, desde la interacción paciente-terapeuta hasta las expectativas creadas en el paciente. Por último y, no menos importante, también supone un reto hacer al acupunturista ciego (para conseguir un método de doble ciego) al tratamiento *Verum* o *Sham* que está aplicando (92).

4. DISCUSIÓN

La acupuntura plantea un reto metodológico inicial e intrínseco a su aplicación a todos aquellos estudios que pretenden analizar sus mecanismos de acción. El hecho de partir de una concepción oriental tradicional complica, en primera instancia, su inclusión en los marcos del método científico moderno.

El glosario de términos basados en terminología filosófica y en una experiencia empírica que acompañan a la acupuntura, engloba desde meridianos y puntos de acupuntura hasta energía y el concepto de *deQi*. Algunos estudios, en un intento de abordaje de sus mecanismos de acción, tratan de analizar esta técnica utilizando los paradigmas tradicionales propuestos por la misma. Solo el gran número de puntos de acupuntura pertenecientes a sus correspondientes meridianos y su implicación curativa en numerosas patologías, lo hace incoherente desde un punto de vista fisiológico.

Por tanto, lo más razonable es aplicar una metodología que analice por separado los diferentes ámbitos de la acupuntura a través de paradigmas fisiológicos y psicológicos.

Así, la literatura demuestra que la acupuntura, al menos en su vertiente paliativa del dolor, se relaciona estrechamente con los mecanismos fisiológicos del sistema nervioso. No obstante y, a pesar de su efectividad clínica demostrada a partir de numerosos ensayos clínicos, las teorías e hipótesis sobre los mecanismos de acción extraídas de los diferentes estudios de investigación, no son del todo concluyentes y la falta de consenso total es evidente.

Aún así, diferentes procesos conocidos relativos a la acupuntura, se pueden establecer en el sistema nervioso o, más concretamente, en el nociceptivo a través de una división organizada en mecanismos periféricos y mecanismos centrales.

La acupuntura ejercería su acción, en primera instancia, respondiendo a un modelo de carácter mecánico a través de los procesos subyacentes al pinchazo de la aguja. Así, la degranulación local observada en los mastocitos del tejido conjuntivo por parte Ding et al (36), activaría la liberación de diferentes sustancias implicadas en la inflamación. Como describen el propio Ding et al (36), Leing (37), Burnstock (38) y Chen et al (40) se liberarían componentes y mediadores inflamatorios como: NTS,

His, SP, HP, LTs, IL, CXC, ATP, CAPS y macrófagos que actuarían alterando la excitabilidad de las terminaciones nerviosas de fibras C y A δ a través de la mecano-transducción de receptores periféricos del tipo TRPV1 o P2X.

La información recogida en la aferencia primaria, viajaría a través de las fibras aferentes descritas y alcanzaría la sinapsis a nivel del asta dorsal de la médula espinal como recoge Kagitani et al (44) en su experimento. En referencia a Hotta et al (43) y a Ben et al (45) en su estudio a nivel del ST36 que recalca el rol clave del asta dorsal, dicha información acupuntural tendría un efecto inhibitorio en la transmisión sináptica de los *inputs* nociceptivos, produciéndose una depresión en la neurotransmisión de los mismos a este nivel.

Esta depresión en los núcleos de relevo del asta dorsal, ha sido relacionada por Huo et al (23), Biella et al (47) y Cook et al (49), entre otros, con un control inhibitorio descendente compuesto por una vía modulatoria del dolor que transcurre por el SMN, el VLO y la PAG. Esta vía realizaría su acción, principalmente, a través de la actuación de los OP y sus receptores como describen Cidral-Filho et al (56), Bonab et al (57) y Clauw et al (58).

Otras vías y sus transmisores han sido relacionadas con el efecto analgésico de la acupuntura. Así, Chen et al (54) y Lin et al (55) han implicado la liberación hipotalámica de OXT y VP en la modulación del dolor en la PAG y el NRM, Noll-Hussong et al (59) y Cao et al (60) han estudiado la implicación de CBS y CCK asociando las diferencias individuales con respecto al efecto antinociceptivo de la acupuntura con factores genéticos relativos a la densidad de receptores CCK_A y CCK_B, Golden et al (79) e In et al (80) han descrito una estrecha relación entre la DA y el GABA en la vía del NAcc y Cook et al (49) señala que el NRM es responsable de la liberación de 5HT en interneuronas inhibitorias a nivel del asta dorsal.

También se ha observado actividad en numerosas áreas supraespinales tras el estímulo acupuntural. Gracias a los avances en fMRI y PET, diferentes estudios han podido profundizar en el análisis de estas áreas altas del sistema nervioso central durante la aplicación de esta técnica.

Los datos de Dhond et al (62), Harris et al (63) y Hui et al (65), entre otros, sugieren que la acupuntura modula, alterando las dimensiones del procesamiento sensorial, afectivo y cognitivo, numerosas áreas distribuidas en zonas corticales y

subcorticales que formarían parte del mecanismo endógeno antinociceptivo y de la neuromatriz del dolor. Las principales áreas descritas son: la SI, la SII, la ACC, la PFC, el NRM, la PAG, el LC, el ARC, el POA, el SMN, el NAcc, el CN y la amígdala.

Estas áreas han sido englobadas en diferentes redes y sistemas supraespinales alterados en la acupuntura y relacionadas con las sensaciones *de Qi*. Así, se ha visto implicada una relación funcional límbica, paralímbica y la DMN por parte de Napadow et al (67), Bai et al (68) Guo et al (69) y Hui et al (70).

Paralelamente a estos mecanismos descritos, se han observado numerosos mecanismos no específicos relacionados con la acupuntura que, de alguna forma, afectan al paciente antes y durante el tratamiento. Estos mecanismos, que se relacionan con los efectos placebo, las emociones y la atención y las expectativas puestas por el paciente en el tratamiento, parecen ser importantes en el desarrollo de restos de procesos desencadenados por la acupuntura pero se observa una falta de atención dada a los mismos en numerosos estudios.

En relación al placebo, la comparación realizada por diferentes estudios, como el de Dhond et al (64) y Pariente et al (76), entre la acupuntura real (*Verum*) y la acupuntura placebo (*Sham*) demuestra que parte de la analgesia mediada por la acupuntura es gracias al efecto de la anticipación, la atención y la creencia en el beneficio por parte del paciente.

Las diferentes áreas, redes y receptores activados durante la analgesia mediada por el placebo, en numerosas ocasiones se superponen con aquellas que procesan la acupuntura como tal. Así, la implicación de los OP tanto en la analgesia por placebo como en la acupuntural, provoca una superposición en los mecanismos fisiológicos que podría explicar la falta de diferenciación de los resultados obtenidos entre la *Verum* y la *Sham* en algunos estudios como el de Napadow et al (58), Bueller et al (77) y Gollub et al (78).

Por todo ello, se destaca la importancia metodológica a la hora de realizar un estudio de investigación acupuntural con el objetivo de acotar correctamente los diferentes efectos placebo potenciales que se puedan desencadenar. Para ello, se debería aplicar un método control indistinguible del tratamiento real con actividad fisiológica *per se nula*. Una tarea complicada que ha sido resuelta parcialmente a día de hoy con diferentes dispositivos y métodos como describen Lundeberg et al (91) y Kong et

al (92). No obstante, crear un método que objetive todos los factores no específicos de la acupuntura y que consiga un doble ciego constituye todo un reto metodológico que no ha sido resuelto todavía.

Relativo al método de selección de pacientes, se señala prestar una especial atención al tipo de dolor que presenten los mismos. De este modo, se ha observado que la acupuntura depende, en parte, de la etiología del dolor presentada por el paciente. Así, la reorganización funcional nerviosa existente en un paciente con dolor crónico, hará que el individuo responda de una manera diferente a la acupuntura. Es por ello importante considerar este aspecto a la hora de seleccionar a los sujetos de estudio. En relación a esto, otros estudios plantean que la investigación acupuntural no se realice en sujetos sanos siempre que sea posible.

Por último, es importante el modo de acupuntura seleccionado a la hora de realizar el estudio. Como destacan Lundeberg et al (42) y Han et al (74), según la elección sea acupuntura manual o electroacupuntura, las sensaciones registradas, los tejidos envueltos y los mecanismos de acción, tenderán a variar parcialmente. Esto explicaría, desde un punto de vista clínico, la efectividad de distintas modalidades de acupuntura en función de la etiología del dolor de base.

5. CONCLUSIONES

5.1. Principales conclusiones

En primera instancia, la acupuntura plantea un reto de base debido a sus orígenes orientales tradicionales y al intento de adaptación siguiendo paradigmas científicos y médicos actuales. No obstante y, a día de hoy, los artículos experimentales sobre los mecanismos de acción de la acupuntura son relativamente numerosos.

Los estudios sobre los mecanismos de acción de esta técnica parecen esclarecer el mecanismo acupuntural, al menos, sobre el componente sensorial del dolor a pesar de la falta de un link fehaciente entre los mismos. Así, se ha observado que la acupuntura actúa mecánicamente a nivel periférico liberando sustancias inflamatorias y activando nociceptores así como fibras aferentes A δ y C. También se ha observado que la acupuntura tiene un efecto inhibitorio nociceptivo a nivel del asta dorsal de la médula espinal a través de la activación de mecanismos inhibitorios descendentes y de diferentes vías que liberan transmisores como los OP, la 5HT, el GABA, la DA, la NOR o la ADO para ejercer su acción.

Otros estudios muestran que esta técnica activa numerosas áreas supraespinales de diferentes redes y sistemas que procesan los aspectos sensoriales, afectivos y cognitivos del dolor. Algo que se podría relacionar con la implicación de mecanismos no específicos como los efectos placebo, la atención, la expectación y las emociones en los mecanismos de acción de la acupuntura. No obstante, el mecanismo acupuntural sobre el componente emocional del dolor no se conoce a día de hoy.

Por todo ello y, haciendo referencia a la definición de dolor según la IASP, se puede concluir que se poseen numerosas piezas del puzzle que componen los mecanismos de acción de la acupuntura sobre el componente sensorial del dolor, a falta de un link esencial entre las mismas; un puzzle que será completado, en un futuro, con las piezas restantes pertenecientes al complejo estudio del mecanismo acupuntural sobre el componente emocional del dolor.

5.2. Limitaciones del estudio

La principal limitación de esta revisión es su carácter retrospectivo que hace que, la misma, haya podido sufrir sesgos en todas sus fases de elaboración. La búsqueda y selección de artículos en relación a las estrategias utilizadas, los criterios de

inclusión y exclusión aplicados y el idioma de las publicaciones seleccionadas, forman parte de otra de las limitaciones. Por último, este estudio se encuentra limitado por la cantidad y calidad de estudios publicados con anterioridad.

5.3. Futuras líneas de investigación

Se propone que los posteriores estudios que se realicen sobre este tema, vayan encaminados a discernir las bases fisiológicas de la acupuntura y, así, poder establecer una base sólida sobre el porqué de su efectividad terapéutica.

Se aconseja dar especial importancia al porqué de su carácter proalgésico en relación a su efecto analgésico, a los mecanismos no específicos relacionados con dicha técnica y, se anima, a profundizar en el diseño metodológico de los estudios, tanto en el diseño del método de control, selección de pacientes y la modalidad de acupuntura, para acotar los ya comentados efectos placebo potenciales y facilitar el estudio ya de por sí complicado de esta técnica milenaria.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marié E. Reseña histórica. Compendio de Medicina China: fundamentos, teoría y práctica. 7^a ed. Madrid: Editorial EDAF; 2006. p. 29-52.
2. Sussmann DJ. Información histórica. Acupuntura: teoría y práctica. 11^a ed. Buenos Aires: Editorial Kier; 1995. p. 33-40.
3. Kit WK. De la acupuntura a Bodhidharma. El Gran Libro de la Medicina china. 1^a ed. Barcelona: Ediciones Urano; 2003. p. 33-40.
4. Urgellés LA. Breve bosquejo histórico de la acupuntura. Acupuntura: para el manejo del dolor. 1^a ed. Medellín: Editorial Amolca; 2002. p. 15-18.
5. Ping L. La teoría del Yin-Yang y de los 5 elementos. El Gran libro de la Medicina China. 2^a ed. Barcelona: Ediciones Martínez Roca; 2002. p. 13-48.
6. Kit WK. La anatomía y la fisiología chinas. El Gran Libro de la Medicina china. 1^a ed. Barcelona: Ediciones Urano; 2003. p. 65-74.
7. Kit WK. El chi en la medicina china. El Gran Libro de la Medicina china. 1^a ed. Barcelona: Ediciones Urano; 2003. p. 75-80.
8. Kit WK. La red del flujo de energía. El Gran Libro de la Medicina china. 1^a ed. Barcelona: Ediciones Urano; 2003. p. 81-100.
9. Kit WK. Los principios de la patología china. El Gran Libro de la Medicina china. 1^a ed. Barcelona: Ediciones Urano; 2003. p. 101-110.
10. Kit WK. Introducción a la acupuntura. El Gran Libro de la Medicina china. 1^a ed. Barcelona: Ediciones Urano; 2003. p. 189-202.
11. Kit WK. Los principios y los métodos de la acupuntura. El Gran Libro de la Medicina china. 1^a ed. Barcelona: Ediciones Urano; 2003. p. 203-216.
12. Urgellés LA. Técnica de la acupuntura. Acupuntura: para el manejo del dolor. 1^a ed. Medellín: Editorial Amolca; 2002. p. 113-118.
13. Padilla JL. Introducción general al tratamiento acupuntural. En: Mingde Y. Tratado clásico de acupuntura. Tomo IV. 1^a ed. Madrid: Editorial Alhambra; 1990. p. 29-42.
14. Cervero F, Laird JMA. One pain or many pains? A new look at pain mechanisms. News Physiol Sci. Dec 1991; 6: 268-273.
15. Woolf CJ. What is this thing called pain? J Clin Invest. Nov 2010 120(11): 3742-3744.

- 16.** Iasp-pain.org [Internet]. Washington, D.C.: IASP-pain; 2003[actualizado 12 Feb 2014; citado 16 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.iasp-pain.org/>
- 17.** Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* Nov 2010; 120(11): 3760-3772.
- 18.** Woolf CJ. Pain: Moving From symptom control toward Mechanism-Specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.* Mar 2004; 140(6): 441-451.
- 19.** Jessell TM, Kandel ER, Schwartz JH. La percepción del dolor. *Principios de Neurociencia.* 4^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2001. p. 472-491.
- 20.** Babos MB et al. Pathophysiology of pain. *Dis Mon.* 2013; 59: 330-358.
- 21.** Dubner R, Ren K. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med.* 2010; 16(11): 1267-1276.
- 22.** Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009; 10(9): 895-926.
- 23.** Huo FQ, Qu CL, Tang JS. The thalamic nucleus submedius and ventrolateral orbital cortex are involved in nociceptive modulation: A novel pain modulation pathway. *Prog Neurobiol.* Oct 2009; 89: 383-389.
- 24.** Changepain.org [Internet]. Aachen: changepain; [Feb 2013; citado 20 Jul 2014]. Disponible en: <http://changepain.org/>
- 25.** Machelska H, Stein C. Leukocyte-derived opioid peptides and inhibition of pain. *J Neuroimmune Pharmacol.* Feb 2006; 1: 90-97.
- 26.** Jessell TM, Kandel ER, Schwartz JH. Estados emocionales y sentimientos. *Principios de Neurociencia.* 4^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2001. p. 982-997.
- 27.** Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia AS, Mcnamara JO, Purves D, Williams SM. Las emociones. *Neurociencia.* 3^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 761-785.
- 28.** Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology.* 2011; 36: 339-354.
- 29.** Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia AS, Mcnamara JO, Purves D, Williams SM. Dolor. *Neurociencia.* 3^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 227-248.
- 30.** Han JS, Ho YS. Global trends and performances of acupuncture research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35: 680-687.

- 31.** Li G, Li PW, Nilius B, Yang ES. Ancient Chinese medicine and mechanistic evidence of acupuncture physiology. *Eur J Physiol.* 2011; 462: 645-653.
- 32.** Badger GJ, Churchill DL, Fox JR, Garra BS, Konofagou EE, Langevin HM et al. Tissue displacements during acupuncture using ultrasound elastography techniques. *Ultrasound Med Biol.* 2004; 30: 1173-1183.
- 33.** Chan QCC, Cheung PYS, He QH, Li G, Li PW, Li W et al. Physiology and cell biology of acupuncture observed in calcium signaling activated by acoustic shear wave. *Eur J Physiol.* 2011; 462: 587-597.
- 34.** Chae Y, Doo AR, Kim SN, Lee H, Lee H, Maixner W et al. From peripheral to central: the role of ERK signaling pathway in acupuncture. *J Pain.* 2014; 15 (5): 535-549.
- 35.** Hurt JK, Zylka MJ. PApuncture has localized and long-lasting antinociceptive effects in mouse models of acute and chronic pain. *Mol Pain.* 2012; 8 (28): 1-9.
- 36.** Ding G, Gu Q, Lin J, Shen X, Yao W, Zhang D et al. Role of mast cells in acupuncture effect: a pilot study. *Explore.* 2008; 4: 170-177.
- 37.** Leing L. Neurophysiological Basis of Acupuncture-induced Analgesia. An Updated Review. *J Acupunct Meridian Stud.* 2012; 5 (6): 261-270.
- 38.** Burnstock G. Acupuncture: A novel hypothesis for the involvement of purinergic signaling. *Med Hypotheses.* 2009; 73: 470-472.
- 39.** VanderPloeg K, Yi X. Acupuncture in Modern Society. *J Acupunct Meridian Stud.* 2009; 2 (1): 26-33.
- 40.** Chen HS, He X, Kang SM, Liao D, Lu SJ, Qu F. The anti-nociceptive effect and the possible mechanism of acupoint stimulation caused by chemical irritants in the bee venom pain model. *Brain Res.* 2010; 1355: 61-69.
- 41.** Chiu D, Pomeranz B. Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. *Life Sci.* 1979; 19: 1757-1762.
- 42.** Lundeberg T, Stener-Victorin E. Is there a physiological basis for the use of acupuncture in pain? *Int Congr Ser.* 2002; 1238: 3-10.
- 43.** Hotta H, Kagitani F, Uchida S. Afferent nerve fibers and acupuncture. *Auton Neurosci.* 2010; 157: 2-8.
- 44.** Aikawa Y, Hotta H, Kagitani F, Uchida S. Manual acupuncture needle stimulation of the rat hind limb activates groups I, II, III and IV single afferent nerve fibers in the dorsal spinal roots. *Jpn J Physiol.* 2005; 55: 149-155.

- 45.** Ben H, Gao XY, Huang QF, Li YH, Rong PJ, Zhu B. Acupuncture inhibition on neuronal activity of spinal dorsal horn induced by noxious colorectal distention in rat. World J Gastroenterol. 2005; 11 (7): 1011-1017.
- 46.** Ben H, Chen R, Li L, Li X, Yu L, Rong PJ et al. Visceral nociceptive afferent facilitates reaction of Subnucleus Reticularis Dorsalis to acupoint stimulation in rats. Evid Based Complement Alternat Med. 2013 Apr: 1-7.
- 47.** Biella G, Castiglioni I, Fazio F, Paulesu E, Pellegata G, Sotgiu ML. Acupuncture produces central activations in pain regions. Neuroimage. 2001; 14: 60-66.
- 48.** DeLeo JA. Basic science of pain. J Bone Joint Surg Am. 2006; 88 (2): 58-62.
- 49.** Cook DB, Feldman SC, Hung DL, Kalnin AJ, Liu WC, Xu T, et al. fMRI study of acupuncture-induced periaqueductal gray activity in humans. Neuroreport. 2004; 15: 1937-1940.
- 50.** Fang Y, Guo HF, Han J, How Y, Tian J, Wang X. Brain substrates activated by electroacupuncture of different frequencies (I): comparative study on the expression of oncogene c-fos and genes coding for three opioid peptides. Brain Res Mol Brain Res. 1996; 43: 157-166.
- 51.** Fischer L, Lima MMS, Siqueira BA, Tambeli CH, Tobaldini G. Ascending nociceptive control contributes to the anti-nociceptive effect of acupuncture in a rat model of acute pain. J Pain. 2014; 15 (4): 422-434.
- 52.** Castro-López JM, Coimbra A, Pan B. C-fos expression in the hypothalamo-pituitary system induced by electroacupuncture or noxious stimulation. Neuroreport. 1994; 5: 1649-1652.
- 53.** Beitz AJ, Kang SY, Kim CY, Lee HJ, Lee JH, Park JH et al. Chemical stimulation of the ST36 acupoint reduces both formalin-induced nociceptive behaviors and spinal astrocyte activation via spinal alpha-2 adrenoceptors. Brain Res Bull. 2011; 86: 412-421.
- 54.** Chen JM, Lin BC, Liu WY, Wang CH, Yang J, Yang Y. Effect of oxytocin on acupuncture analgesia in the rat. Neuropeptides. 2007; 41: 285-292.
- 55.** Lin BC, Liu WY, Song CY, Yang J. Only arginine vasopressin, not oxytocin and endogenous opiate peptides, in hypothalamic paraventricular nucleus play a role in acupuncture analgesia in the rat. Brain Res Bull. 2006; 68: 453-458.
- 56.** Cidral-Filho FJ, Córdova MM, Da Silva MD, Moré AOO, Santos ARS, Werner MF. Manual acupuncture inhibits mechanical hypersensitivity induced by spinal nerve ligation in rats. Neurosci. 2011; 193: 370-376.

- 57.** Bonab AA, Dougherty DD, Fischman AJ, Gollub RL, Kong J, Webb M. A combined [11C] diprenorphine PET study and fMRI study of acupuncture analgesia. *Behav Brain Res.* 2008; 193: 63-68.
- 58.** Clauw DJ, Gracely RH, Harris RE, Napadow V, Scott DJ, Zubieta JK. Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on μ -opioid receptors (MORs). *Neuroimage.* 2009; 47: 1077-1085.
- 59.** Noll-Hussong M, Otti A. Acupuncture-Induced Pain Relief and the Human Brain's Default Mode Network – an Extended View of Central Effects of Acupuncture Analgesia. *Forsch Komplementmed.* 2012; 19: 197-201.
- 60.** Cao F, Chen L, Li M, Meng X, Pan HL, Pei L et al. Electroacupuncture increases CB2 receptor expression on keratinocytes and infiltrating inflammatory cells in inflamed skin tissues of rats. *J Pain.* 2010; 11 (12): 1250-1258.
- 61.** Huang J, Jin Z, Luo F, Zhang L, Zhang WT, Zeng YW, et al. Modulation of cold pain in human brain by electric acupoint stimulation: evidence from fMRI. *Neuroreport.* 2003; 14: 1591-1596.
- 62.** Dhond RP, Kettner N, Napadow V. Do the neural correlates of acupuncture and placebo effects differ? *Pain.* 2007; 128: 8-12.
- 63.** Dhond RP, Harris RE, Hui KK, Kettner N, Kim J, Makris N, et al. Time-variant fMRI activity in the brainstem and higher structures in response to acupuncture. *Neuroimage.* 2009; 47: 289-301.
- 64.** Dhond RP, Harris RE, Kettner N, Kim J, LaCount L, Napadow V, et al. Brain encoding of acupuncture sensation – coupling on-line rating with fMRI. *Neuroimage.* 2009; 47 (3): 1055-1065.
- 65.** Hui KK, Kettner NW, Kwong KK, Makris N, Napadow V. Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI. *Hum Brain Mapp.* 2005; 24 (3): 193-205.
- 66.** Audette J, Hui KKS, Kettner N, Kwong KK, Li M, Liu J et al. Hypothalamus and amygdala response to acupuncture stimuli in carpal tunnel syndrome. *Pain.* 2007; 130: 254-266.
- 67.** Dhond RP, Kettner N, Napadow V, Park K, Yeh C. Acupuncture modulates resting state connectivity in default and sensorimotor brain networks. *Pain.* 2008; 136: 407-418.

- 68.** Bai L, Chen P, Dai J, Dong M, Liu Y, Pan X, et al. Acupuncture modulates spontaneous activities in the anticorrelated resting brain networks. *Brain Res.* 2009; 1279: 37-49.
- 69.** Guo Q, Liu J, Liu P, Liu Y, Qin W, Sun J et al. Distinct brain networks for time-varied characteristics of acupuncture. *Neurosci Lett.* 2010; 468: 353-358.
- 70.** Claunch J, Fang J, Hui KKS, Kong J, Li M, Nixon EE et al. The effects of acupuncture on the brain networks for emotion and cognition: An observation of gender differences. *Brain Res.* 2010; 1362: 56-67.
- 71.** Chan ST, Fang J, Hui KKS, Kwong KK, Liu J, Nixon EE et al. Neural encoding of acupuncture needling sensations: evidence from a fMRI study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013 Jul: 1-15.
- 72.** Liu T. Acupuncture: What Underlies Needle Administration? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009; 6 (2): 185-193.
- 73.** Chen YI, Hsieh JC, Kwong KK, Pan HB, Rosen BR, Tsai G, et al. Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR Imaging of the brain – preliminary experience. *Neuroradiol.* 1999; 212: 133-141.
- 74.** Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett.* 2004; 361: 258-261.
- 75.** Enck P, Klosterhalfen S, Zipfel S. Acupuncture, psyche and the placebo response. *Auton Neurosci.* 2010; 157: 68-73.
- 76.** Frackowiak RSJ, Lewith G, Pariente J, White P. Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated by acupuncture. *Neuroimage.* 2005; 25: 1161-1167.
- 77.** Bueller JA, Jackson LR, Koepp RA, Nichols TE, Scott DJ, Stohler CS, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu opioid receptors. *J Neurosci.* 2005; 25: 7754-7762.
- 78.** Gollub RL, Kaptchuk TJ, Kirsch I, Kong J, Polich G, Rosen Bruce. An fMRI study on the interaction and dissociation between expectation of pain relief and acupuncture treatment. *Neuroimage.* 2009; 47: 1066-1076.
- 79.** Golden GT, Kim KJ, Kim MR, Kwon YK, Lee MH, Lee YS, et al. Acupuncture-mediated inhibition of ethanol-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens through the GABA_B receptor. *Neurosci Lett.* 2004; 369: 234-238.

- 80.** In S, Jang EY, Kim HY, Lee BH, Ma JH, Yang CH, et al. Acupuncture at SI5 attenuates morphine seeking behavior after extinction. *Neurosci Lett.* 2012; 529: 23-27.
- 81.** Choi KH, Golden GT, Kim KJ, Kim MR, Kwon YK, Lee BH, et al. Acupuncture normalizes the release of accumbal dopamine during the withdrawal period after the ethanol challenge in chronic ethanol-treated rats. *Neurosci Lett.* 2006; 395: 28-32.
- 82.** Choi KH, Choi SH, Hwang M, Kim H, Kim KJ, Lee BH, et al. Acupuncture suppresses morphine self-administration through the GABA receptors. *Brain Res Bull.* 2010; 81: 625-630.
- 83.** In S, Jeon HJ, Kim HY, Kim JS, Lee BH, Lee HJ, et al. Acupuncture suppresses reinstatement of morphine-seeking behavior induced by a complex cue in rats. *Neurosci Lett.* 2013; 548: 126-131.
- 84.** Han SM, Lee B, Shim I. Acupuncture attenuates cocaine-induced expression of behavioral sensitization in rats: Possible involvement of the dopaminergic system in the ventral tegmental area. *Neurosci Lett.* 2009; 449: 128-132.
- 85.** An H, Choi SH, Kim JA, Kwon YK, Lee BH, Moon JY et al. Differential involvement of GABA system in mediating behavioral and neurochemical effect of acupuncture in ethanol-withdrawn rats. *Neurosci Lett.* 2008; 443: 213-217.
- 86.** Choi SH, Han CH, Jang EY, Kim HY, Lee BH, Lee JH et al. Effect of acupuncture on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-experienced rats: The mediation of GABA receptors. *Neurosci Lett.* 2011; 504: 301-305.
- 87.** Bagheri S, Enck P, Friederich HC, Herdö W, Joos S, Maser-Gluth C, et al. Neuroendocrinological effects of acupuncture treatment in patients with irritable bowel syndrome. *Complement Ther Med.* 2007; 15: 255-263.
- 88.** Amanzio M, Arduino C, Benedetti F. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci.* 1999; 9: 3639-3648.
- 89.** Baram S, Jensen TS, Kaptchuk TJ, Schou S, Svensson P, Takakura N et al. Specifying the nonspecific components of acupuncture analgesia. *Pain.* 2013; 154: 1659-1667.
- 90.** Craig A, Rogers C, Tran Y, Vickland V. Anxiety as a factor influencing physiological effects of acupuncture. *Complement Ther Clin Pract.* 2009; 15: 124-128.
- 91.** Lund I, Lundeberg T, Näslund J, Sing A. Is Placebo Acupuncture What It Is Intended to Be. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011 May: 1-5.

- 92.** Chang J, Gao Y, Kong J, Zhu D. Placebo acupuncture devices: considerations for acupuncture research. Evid Based Complement Alternat Med. 2013 May; 1-9.