

## Neurobiología de la Acupuntura: hacia las Terapias Complementarias

**Sheng-Xing Ma**

**Referencia del artículo original:**  
Neurobiology of Acupuncture:  
Toward CAM, Sheng-Xing Ma  
Evidence-based Complementary and  
Alternative Medicine (eCAM), Jun  
2004; 1: 41 - 47

**Tipo de artículo:** CAM

**Link al artículo original (en inglés):**  
<http://ecam.oxfordjournals.org/cgi/reprint/1/1/41.pdf>

**Publicado originalmente en: eCAM**  
2004 1(1):41-47;  
doi:10.1093/ecam/neh017

(c) Oxford University Press, 2004.  
(c) Los Autores (2007) En Castellano

The online version of this article has been published under an open access model. Users are entitled to use, reproduce, disseminate, or display the open access version of this article for non-commercial purposes provided that: the original authorship is properly and fully attributed; the Journal and Oxford University Press are attributed as the original place of publication with the correct citation details given; if an article is subsequently reproduced or disseminated not in its entirety but only in part or as a derivative work this must be clearly indicated.  
For commercial re-use, please contact [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)

**Palabras clave:** acupuntura – neurobiología – neurotransmisores – óxido nítrico – opiáceos - dolor

Se conoce desde hace tiempo que la acupuntura, a través de la puntura o estimulación con agujas, colocadas en determinados puntos del cuerpo, es capaz de desencadenar un efecto analgésico o anestésico, así como un efecto terapéutico para el tratamiento de diversas enfermedades. Este tipo de terapia, incluyendo la anestesia mediante acupuntura, se ha impuesto como un campo de investigación de relevancia internacional. Numerosos estudios han demostrado que el sistema nervioso, los neurotransmisores, las sustancias endógenas y el denominado sistema de meridianos Jingluo podrían responder a la estimulación manual o eléctrica de las agujas de acupuntura. Existen varios estudios sobre los mecanismos neurobiológicos de la acupuntura que hacen referencia tanto a las vías neurales como a los factores hormonales y neurotransmisores, que son los mediadores de la regulación vegetativa o autonómica de la analgesia y de otros mecanismos terapéuticos. Estudios recientes han demostrado que el efecto analgésico de la electroacupuntura (EA) está mediado por péptidos opioides presentes en la sustancia gris periacueductal (SGP). Otros estudios recientes han demostrado que el óxido nítrico

desempeña un papel importante en la respuesta cardiovascular a la estimulación por electroacupuntura, a través del lemnisco medial. Otras sustancias, como la serotonina, las catecolaminas, otras sustancias químicas inorgánicas y aminoácidos como el glutamato y el GABA (ácido aminobutírico), se han propuesto como mediadores de algunos de los efectos cardiovasculares y analgésicos de la acupuntura. Sin embargo, a día de hoy, su papel en estos procesos queda por determinar con precisión. El interés creciente acerca de la terapia con acupuntura está orientando a un número cada vez mayor de investigadores hacia el estudio de los mecanismos de acción de las agujas y las modalidades de transmisión y transducción de las señales generadas por la estimulación con agujas y de los parámetros de la estimulación y los mecanismos del efecto placebo. En esta revisión se presenta una síntesis de las evidencias y conocimientos actuales sobre los mecanismos neurobiológicos de la acupuntura, insistiendo especialmente en los resultados más recientes en cuanto al papel del óxido nítrico en la transmisión de la señal a través de la vía espinotálamica dorsal.

### Enfoque de la acupuntura en las terapias complementarias (CAM)

El interés hacia la acupuntura se ha desarrollado de manera extensa a nivel internacional en el transcurso de las últimas décadas. Los investigadores han comprobado que el sistema nervioso central, los neurotransmisores y otras sustancias endógenas responden al estímulo de las

agujas de acupuntura y de la electroacupuntura (EA) (Ref. 1-3). Las vías aferentes de la EA y su localización en el sistema nervioso central han sido identificadas a nivel de la vía anterolateral de la médula espinal, el núcleo reticular gigantocelular, el núcleo magno del rafe, la porción dorsal de la sustancia gris periacueductal (D-SGP), el área posterior y anterior del hipotálamo y la porción medial del núcleo

talámico centromedial (Ref. 4-7). Se sabe que la analgesia con acupuntura está mediada por péptidos opioides.

Estudios recientes han demostrado que la estimulación con EA de puntos de acupuntura situados en las extremidades inferiores induce una regulación al alza de la expresión de óxido nítrico sintetasa neuronal (nNOS) en relación a la de NADPH diaforasa (NADPHd) a nivel del núcleo grácil. El óxido nítrico (NO) en el núcleo grácil media la transmisión de las señales de acupuntura a través de la vía espinotálamica dorsal.

### Mecanismo opioidérgico en la sustancia gris periacueductal

Varios estudios, publicados entre 1977 y 1980, mostraron que la analgesia con acupuntura se bloquea o puede ser revertida mediante naloxona, antagonista de los receptores opioides (Ref. 8-10). Por otra parte, se observó que la inyección intraventricular o intratecal de colecistoquinina-octapéptido (CCK-8), un antagonista endógeno de los receptores opioides, bloquea la analgesia inducida por morfina o EA en ratas (Ref. 11), lo que sugiere la implicación de un mecanismo opioidérgico en la mediación de la analgesia por acupuntura. Estos estudios mostraron que la naloxona es capaz de reducir o anular la analgesia inducida por la rotación manual de las agujas o la estimulación con frecuencias bajas de EA en personas que sufren dolor (provocado experimentalmente o dolor crónico preexistente) (Ref. 12). De igual forma, la naloxona fue capaz de reducir o anular completamente la analgesia inducida por estimulación con frecuencias bajas de EA en animales sometidos a estímulos dolorosos (Ref. 8,10,11).

Se ha comprobado asimismo que una microinyección de naloxona en la sustancia gris periacueductal y en el hipotálamo es capaz de contrarrestar los efectos analgésicos de la acupuntura en animales (Ref. 1,4). Estos estudios confirman por una parte que la analgesia inducida por frecuencias bajas de EA remite bajo el efecto de la naloxona, y permiten también localizar las regiones cerebrales implicadas en la analgesia mediada por la acupuntura.

Varios estudios han mostrado que la acupuntura y la estimulación nerviosa transcutánea producen una inducción prolongada y un período diferido de recuperación (Ref. 13-15). La estimulación con frecuencias bajas de los nervios somáticos produce también una depresión selectiva y prolongada de los componentes vasoconstrictores de la respuesta cardiovascular del mesencéfalo (Ref. 16). Se ha demostrado que los efectos analgésicos inducidos por EA aumentan de manera importante si se realiza una segunda estimulación unos 90 minutos tras la primera. La respuesta a la primera estimulación con EA está mediada por opioides a nivel de la sustancia gris periacueductal. En cambio, la respuesta a la segunda es independiente del efecto opioidérgico (Ref. 17). La inhibición simpática y la analgesia inducida por estimulación nerviosa transcutánea con frecuencias bajas no remite ni bajo el efecto de la naloxona ni por fármacos bloqueantes de los receptores opioides (Ref. 14,15). Se desconocen las vías neurales y los neurotransmisores responsables de los efectos no opioides de la EA (inducción prolongada y efecto prolongado de la acupuntura).

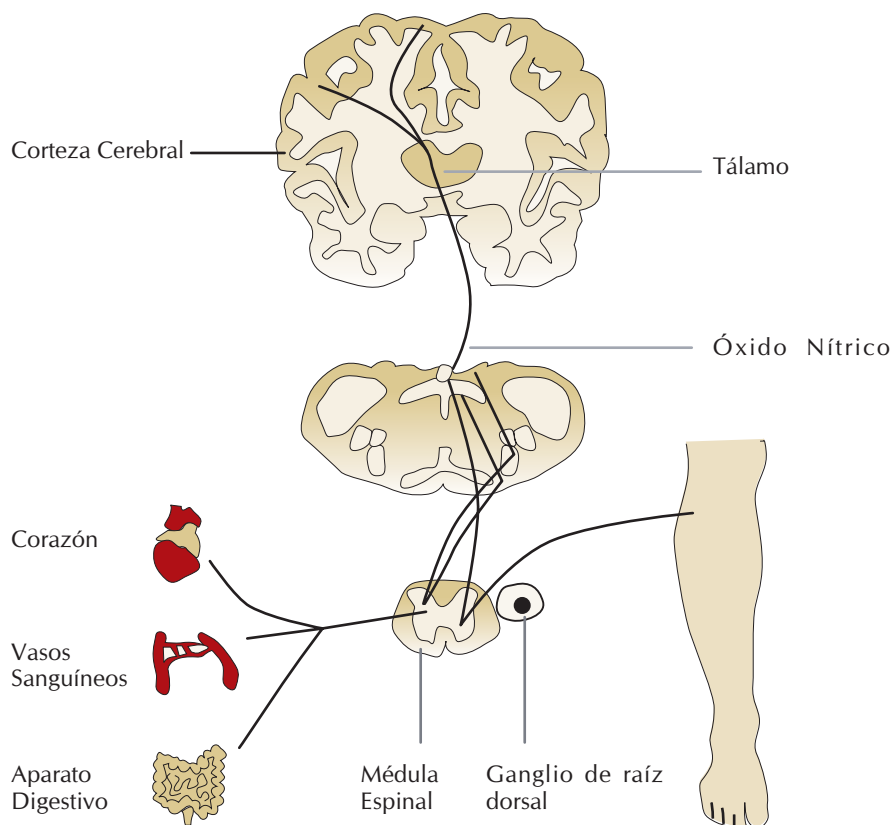
### Óxido nítrico en la vía espinotálamica dorsal

Se ha demostrado que la reactividad del NADPHd en el núcleo grácil aumenta sensiblemente en ratas adultas sanas y se induce mediante axotomía (corte del axón de la neurona) del nervio ciático en ratas jóvenes, acompañado de un número creciente de células que manifiestan proteínas como el enzima nNOS (óxido nítrico sintetasa neuronal [*se trata del enzima que sintetiza el óxido nítrico; nota del traductor*]) y el RNA mensajero (mRNA) (Ref. 18,19). El enzima nNOS cataliza la transformación de arginina en NO, como molécula endógena producida en muchos tipos de células, incluidas las neuronas cerebrales (Ref. 20,21). Se ha demostrado que la reactividad del NADPHd y la inmunoreactividad del nNOS aumentan en el núcleo grácil a consecuencia de una estimulación eléctrica unilateral del nervio sural o a través de una lesión del nervio ciático (Ref. 19,22). Dichos estudios confirman los hallazgos previos según los cuales el núcleo grácil

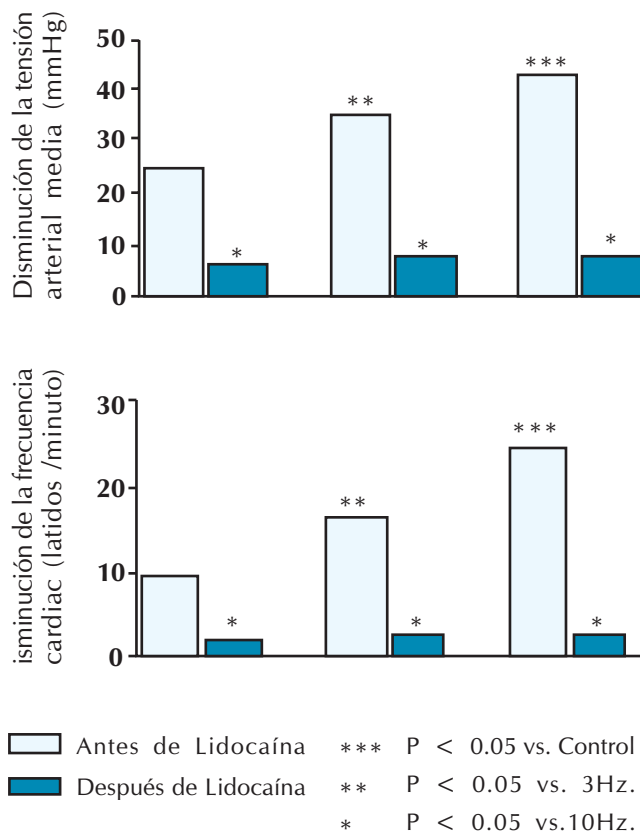
recibe aferencias somático-simpáticas y muestra un aumento de la expresión del enzima nNOS en el núcleo grácil de predominio ipsilateral (es decir, en el mismo hemisferio cerebral), inducido por la activación de los nervios somáticos cutáneos aferentes. Por otra parte, los estudios previos confirmaron que la estimulación de baja frecuencia con EA (3 Hz) aplicada a los puntos de acupuntura de las extremidades inferiores Jinggu y Shugu (V64, V65), de localización cutánea, induce la expresión de nNOS en el núcleo grácil (Ref. 23). Aunque se requieren más investigaciones para confirmar la hipótesis funcional transganglionar y/o transináptica de la elevación de nNOS en el núcleo grácil, los resultados sugieren que la respuesta nNOS-NO inducida por la EA a nivel de dicho núcleo podría influir en la regulación autónoma central de las actividades del reflejo simpático simpático (SSR), que contribuye a la eficacia terapéutica de la acupuntura.

La organización somatotópica del núcleo grácil (Fig. 1), que recibe aferencias somatosensoriales periféricas procedentes de las extremidades inferiores, se ha evidenciado por estudios de trazado electrofisiológico y técnicas de trazado de los axones anterógrados en algunos mamíferos (Ref. 24-26). El núcleo grácil a nivel de la médula dorsal recibe aferencias nociceptivas somatosensoriales periféricas proyectadas desde las extremidades inferiores (Ref. 25,26), y la activación de aferencias nerviosas cutáneas produce cambios en la actividad simpática y en la presión sanguínea por excitación del SSR (Ref. 27,28). Se ha demostrado que las aferencias cutáneas primarias, proyectadas desde las extremidades inferiores hacia la *medulla oblongata*, se distribuyen principalmente por el núcleo grácil (Ref. 24,26). La fibras sensitivas aferentes del nervio ciático proceden de la piel o de los músculos, y las sinapsis se orientan a las neuronas de las raíces dorsales, o bien hacia interneuronas de las raíces dorsales de la médula espinal, que ascienden al núcleo grácil (Ref. 24-26,29). Estudios preliminares mostraron que las neuronas del núcleo grácil, que reciben aferencias somatosensoriales originadas en receptores de sensibilidad al dolor (nociceptores), se proyectan hacia el

**Figura 1.** Circuitos neurales relacionados con los reflejos simpáticos somáticos en la vía del núcleo grácil – tálamo – corteza. Estudios sobre el trazado axonal han demostrado que las aferencias cutáneas primarias, proyectándose desde las extremidades inferiores hasta la medula, se distribuyen principalmente en el núcleo grácil, y establecen sinapsis desde dicho núcleo, que redirige aferencias somatosensoriales hacia el tálamo. La estimulación de las extremidades inferiores por acupuntura, comparable a la estimulación eléctrica del nervio tibial causa una activación mediada por óxido nítrico de un reflejo simpático somático en dicha vía, desencadena una inhibición simpática y analgesia.



**Figura 2.** Cambios en la tensión arterial media y el ritmo cardiaco, dependientes de la frecuencia e inducidos por la estimulación con EA del punto E36 en ratas anestesiadas de Sprague – Dawley. Las respuestas hipotensivas y bradicárdicas a la estimulación por EA del punto E36 se bloquearon de manera significativa por microinyección de lidocaína en el núcleo grácil ( $P < 0.05$ ,  $n = 7$ /grupo). Parámetros de estimulación: 6 V, duración del pulso de 1 ms (milisegundo), 3, 10 y 30 Hz durante 10 s. [Reproducido con el permiso de Chen y Ma (Ref. 44).]



tálamo (Ref. 25,30). Varios estudios recientes sugieren que el núcleo grácil constituye un centro de integración de la información cutánea y visceral que circula por el tálamo, y juega un papel determinante en la mediación del dolor somático y visceral (Ref. 31-33). Estudios electrofisiológicos han identificado aferencias somatosensoriales ascendentes en el núcleo talámico paraventricular (PVT), sí como en el tálamo adyacente (Ref. 34,35). El PVT, junto con el núcleo mediodorsal del tálamo, interviene en el control autonómico central del sistema cardiovascular y otras funciones integrativas (Ref. 36,37).

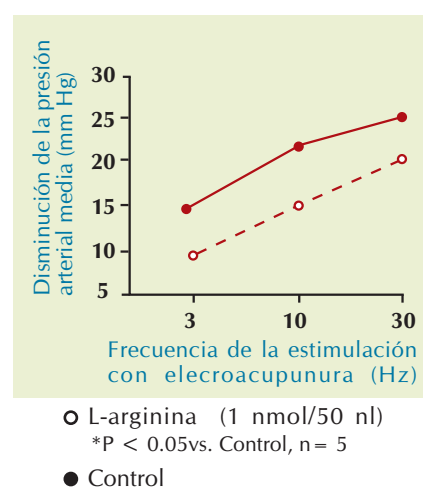
Se ha descrito que la estimulación de las aferencias somáticas cutáneas, o de nervios mixtos, tales como el nervio sural o del nervio ciático, conduce a una elevación de la actividad simpática y de la presión arterial mediada por el SSR (Ref. 27,28). Estudios recientes han sugerido que la transmisión sináptica por la columna dorsal disminuye con una despolarización de las aferencias gráciles mediadas por ácido aminobutírico GABA (Ref. 38,39). Los investigadores han mostrado que el NO produce, a nivel del tronco del encéfalo, una inhibición del tono simpático independiente del barorreflejo, y conduce a una disminución de la presión arterial (Ref. 40,41); el NO ejerce, a nivel del tronco del encéfalo, una función inhibitoria sobre la regulación somática del sistema simpático central del reflejo cardiaco (Ref. 42). Estudios recientes, han demostrado que la síntesis de NO derivado de L-arginina en el núcleo grácil atenúa la respuesta cardiovascular a la estimulación inducida del sistema reticular ascendente (SSR) y facilita la respuesta inhibitoria del SSR (Ref. 43). Una posible hipótesis en este caso sería que el NO, en el núcleo grácil, juegue un papel inhibitorio sobre el control cardiovascular central regulado por el SSR (Fig. 1).

Chen y Ma (Ref. 44) estudiaron los efectos de la síntesis del NO derivada de L-arginina en el núcleo grácil sobre la respuesta cardiovascular a la estimulación por EA del punto *Zusanli* (E36). La estimulación vía EA del punto *Zusanli* (E36) provoca una respuesta depresora y bradicárdica en ratas, pero la misma estimulación de una zona

que no corresponde a ningún punto de acupuntura (*non-points*) causa, en cambio, una variación leve de la respuesta cardiovascular (Ref. 44).

Microinyecciones de lidocaína en el núcleo grácil, bloquea dicha respuesta, indicando que el núcleo grácil, está implicado en la mediación de la respuesta cardiovascular a la estimulación del punto E36 (Fig. 2). Además, la microinyección de L-arginina en el núcleo grácil favorece la respuesta hipotensora y bradicárdica a la estimulación con EA del punto E36 (Fig. 3). La respuesta cardiovascular a la estimulación por EA del punto E36 fue atenuada por una microinyección bilateral de oligonucleótidos antisentido del nNOS en el núcleo grácil (Fig. 4). Los resultados, sugieren que el NO, juega un papel importante en la mediación de las respuestas cardiovasculares a la estimulación por EA del punto E36, a través del núcleo grácil. Otros estudios recientes han mostrado asimismo que la respuesta analgésica a la estimulación por EA del punto E36 se altera con la síntesis del NO derivada de L-arginina en el núcleo grácil (Ref. 45). La actividad neuronal extracelular en el tálamo crece con la estimulación por EA del punto E36 y dicha actividad se inhibe en presencia de NO a nivel del núcleo grácil (Ref. 46). Estos resultados confirman los de estudios anteriores, que muestran que las neuronas del tálamo reciben información neural desde el núcleo grácil, y evidencian por otra parte que el NO en el núcleo grácil tiene una función inhibitoria sobre las respuestas a la estimulación del punto E36 con EA, porque influye en la excitabilidad de las neuronas talámicas. El lemnisco medial es responsable de la transducción de la señal de EA, gracias al papel principal del NO en la mediación de la actividad neuronal, y por consiguiente de los efectos terapéuticos de la aplicación de EA en el punto E36.

Existen cada vez más evidencias del papel importante del sistema columna dorsal en la homeostasis del dolor y la regulación nociceptiva. (Ref. 31-33). Estos últimos informes apoyan los resultados de estudios recientes que utilizaron trazado axonal, análisis funcional y electrofisiología para demos-



**Figura 3.** Curvas de los cambios dependientes de la frecuencia de la presión arterial media, en respuesta a la estimulación por EA del punto E36, antes y después de una microinyección de L-arginina en el núcleo grácil en ratas anestesiadas. Una microinyección de L-arginina en el núcleo grácil refuerza la respuesta depresora y bradicárdica a la estimulación por EA del punto E36 ( $P < 0.05$ , análisis de la varianza,  $n = 5$ /grupo). Otros detalles aparecen en la leyenda de la Figura 2. [Reproducido con el permiso de Chen y Ma (Ref. 44).]

trar la existencia de una vía somato-sensorial nervio – núcleo grácil – tálamo que contribuiría a la actividad del SSR (Ref. 24–26,29,30). Estudios recientes han demostrado que el NO produce efectos inhibitorios sobre la regulación cardiovascular a nivel del tronco del encéfalo (Ref. 40–42), y el nNOS-NO modifica las funciones del SSR en el núcleo grácil, mientras que la lesión o la estimulación de un nervio sensitivo induce nNOS a nivel del núcleo grácil (Ref. 18,19,43). La estimulación con EA de puntos de acupuntura de las extremidades inferiores induce constantemente la manifestación de nNOS en el núcleo grácil, y la síntesis del NO derivada de L-arginina en dicho núcleo media la respuesta cardiovascular a la estimulación del punto E36 por EA (Ref. 23,44). Sin embargo, es necesario realizar estudios sistemáticos de los efectos del NO en el núcleo grácil sobre la respuesta analgésica a la estimulación por EA de los puntos de acupuntura de las extremidades inferiores, incluyendo estudios sobre otros núcleos del tronco del encéfalo, como el núcleo cuneado, utilizado como

control de la especificidad de la localización, con la finalidad de evaluar el papel funcional del sistema columna dorsal – lemnisco medial en la transducción y alteración inducidas por la señal de acupuntura y los efectos terapéuticos de la acupuntura.

### Sistema de modulación de la analgesia

Se acepta que varios lugares a nivel supraespinal implicados en el sistema descendente de modulación del dolor, ejercen efectos potentes sobre la respuesta inhibitoria de los mensajes nociceptivos a nivel espinal (Ref. 47,48). La médula ventromedial rostral (RVM), incluyendo el núcleo magno del rafe (NRM), el adyacente núcleo *gigantocellularis pars alpha* (NGCa) y el núcleo reticular gigantocelular ventral (NGC) juegan un papel central en la modulación de la analgesia (Ref. 49,50). El NRM constituye un origen principal de la vía serotoninérgica descendente del tronco del encéfalo, y el locus coeruleus/subcoeruleus (LC/SC) manda sus proyecciones noradrenérgicas descendentes hacia la raíz

dorsal espinal en ratas (Ref. 49–51). Se ha demostrado que la EA inhibe la expresión de la proteína Fos en la raíz dorsal cuando ésta había sido inducida por una estimulación mecánica, traumática o amputación de la extremidad inferior (Ref. 52,53), e inhibe la respuesta nociceptiva (Ref. 53). Estudios recientes han sugerido que la EA podría activar el transporte de la señal de la acupuntura hacia el cerebro y activar un sistema inhibitorio descendente, que a su vez, inhibe la expresión de c-Fos en la área medial de la lamina I–II en la cuerda espinal y por consiguiente la hiperalgia (Ref. 54,55).

Takehige *et al.* (Ref. 56), mostraron que el núcleo reticular paragigantocelular del sistema adrenérgico descendente se activa con la estimulación por acupuntura cuando se antagonizan los efectos inhibitorios por fentolamina (Ref. 57). El núcleo reticular paragigantocelular no contiene ninguna célula noradrenérgica, por lo tanto debe recurrir a una estructura noradrenérgica, el LC, o bien otras neuronas noradrenérgicas de la porción inferior del tronco del encéfalo cuyos axones se

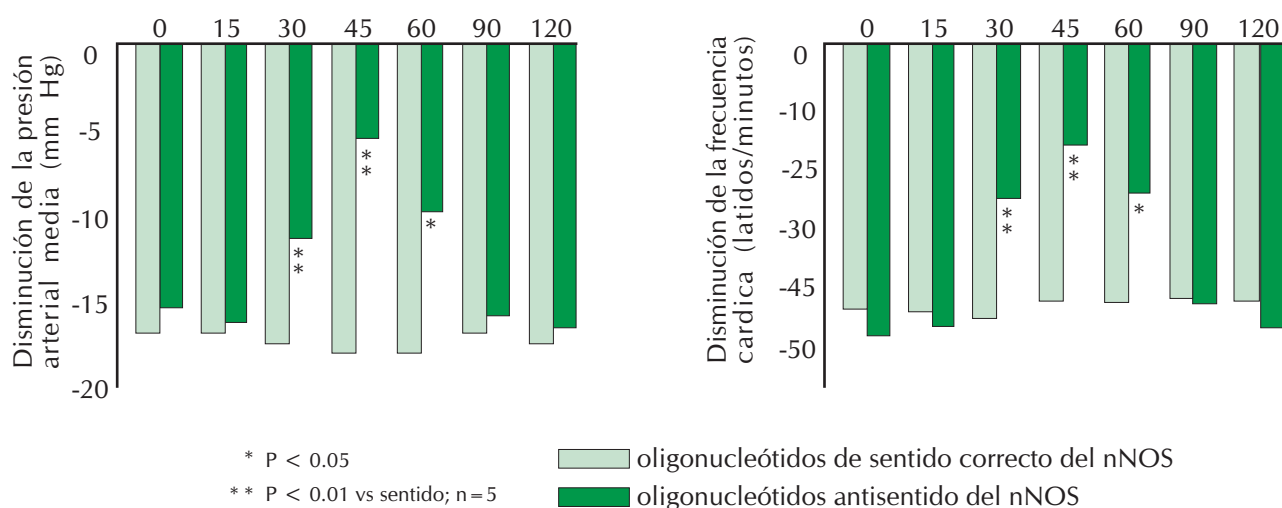


Figura 4. Histograma que representa el tiempo de respuesta del nNOS frente a los oligonucleótidos antisentido en el núcleo grácil en comparación con las respuestas en el sistema cardiovascular causadas por la estimulación con EA del punto E36 en ratas. Las respuestas depresora (arriba) y bradicárdica (abajo) fueron inhibidas por la microinyección de oligonucleótidos antisentido de nNOS en el núcleo grácil ( $P < 0.05$ , análisis de la varianza,  $n = 5$ /grupo). Los efectos inhibitorios debutaron a los 30 min. después de la inyección, y el efecto máximo fue alcanzado a los 45 min. Los efectos revertieron a los 90 min. después de la inyección. La microinyección de oligonucleótidos antisentido de nNos en el núcleo grácil no altera las respuestas a una estimulación del punto E36 con EA. Otros detalles aparecen en la leyenda de la Figura 2. [Reproducido con el permiso de Chen y Ma (Ref. 44).]

proyectan en la cuerda espinal. Estos investigadores reportan también que los efectos de la acupuntura se antagonizan con metisergida (Ref. 56). Estos resultados sugieren que la anestesia con acupuntura descendiendo a través de la SGP es eventualmente un mecanismo serotoninérgico. Se ha comprobado que los niveles de serotonina aumentan en mastocitos y plaquetas a consecuencia de la acupuntura (Ref. 58,59). Estos últimos informes podrían explicar los efectos duraderos de la acupuntura aparte de la inhibición sináptica directa.

### Parámetros de estimulación y utilización de placebos en EA

La estimulación eléctrica ha sido ampliamente utilizada en la investigación en acupuntura en modelos animales y humanos por la facilidad de control y de cuantificación que ofrece, además del hecho de ser repetible. El efecto de la EA depende de parámetros de estimulación, que incluyen la intensidad, la frecuencia, la amplitud de ondas (duración) y su planificación.

- *Aferencias primarias identificadas utilizando diferentes intensidades de EA*

Las terminaciones centrales de las aferencias nerviosas primarias se distribuyen en la raíz dorsal. El umbral inferior de los mecanorreceptores Aa/Ab se dispone de manera longitudinal en las láminas III-V; el umbral superior de las fibras de tipo C se distribuye de la misma manera en las láminas I y II; los mecanorreceptores Ad finalizan en las láminas I y V (Ref. 60,61). El estudio de los potenciales de acción compuestos en ratas muestra que un estímulo de 0,1 mA es suficiente para producir una onda Aa/Ab en la raíz dorsal pero ninguna onda Ad, que requiere de un estímulo mínimo de 0,2 mA.

La generación de una onda C requiere de un estímulo de una intensidad mínima de 1 mA (Ref. 62). En general, se acepta que la EA activa receptores profundos (Ref. 63), y los efectos evocados de la EA se manifiestan a través de la activación del umbral superior de las aferencias sensitivas primarias, de fibras de pequeño diámetro, posiblemente fibras de tipo C (Ref. 64,65). La activación de aferencias primarias de gran diámetro inducida por EA

produce efectos analgésicos y antinoceptivos (Ref. 66-69).

#### • *Frecuencia de estimulación*

La estimulación de los puntos de acupuntura con frecuencia baja produce una depleción de la presión arterial y de la analgesia en ratas (Ref. 13,17). Los efectos de la EA con frecuencia baja son probablemente procesados en el sistema nervioso central, mientras que los efectos EA con frecuencia alta están más probablemente localizados entre la porción supraespinal y la porción inferior del tronco del encéfalo (Ref. 4,70-72). La EA con frecuencias bajas activa sistemas beta-endorfina y encefalina, mientras la EA con frecuencia alta activa sistemas dinorfina (Ref. 73). Estudios más recientes han demostrado que frecuencias altas (100 Hz) y bajas (10 Hz) podrían inducir un efecto antihiperálgico similar (Ref. 74).

#### • *Amplitud de ondas y planificación*

Amplitudes de ondas de 1.0 ms son frecuentemente utilizadas en tratamientos con EA tanto en modelos animales y observaciones clínicas. Estudios recientes sugieren que la EA de intensidad más elevada que la habitual es más efectiva que la EA con mayor amplitud de onda, al reforzar la antihiperálgica a una frecuencia determinada (Ref. 74). La acupuntura provoca una inducción y un periodo de recuperación diferido (Ref. 13,17). Los efectos antinoceptivos inducidos por dos sesiones sucesivas de EA son marcadamente más elevados en la segunda sesión de EA, 90 min. después de la primera sesión (Ref. 17). Así, una sesión de EA de 20-30 min. constituye el tiempo óptimo de estimulación; dos fases de estimulación son mejores que una estimulación única y una sesión terapéutica más larga no se correlaciona con un mejor efecto terapéutico.

### Efecto placebo y acupuntura simulada

Para evaluar los efectos específicos, la selección de un control apropiado constituye un aspecto importante para la investigación en acupuntura. Los controles, aplicados a la investigación en acupuntura incluyen el placebo,

acupuntura simulada o *sham acupuntura*, punturando superficialmente, o bien punturando puntos falsos o inadecuados, etc. En los tratamientos de control más habitualmente utilizados, la puntura se realiza en sitios teóricamente irrelevantes, llamados no-puntos de acupuntura (*non-acupoints*) y situados fuera de las localizaciones tradicionales.

La profundidad de inserción y de estimulación obedece a las mismas reglas, con la aguja insertada cerca de los puntos de acupuntura y meridianos relacionados, pero en una zona que no corresponde a un punto de acupuntura o meridiano. Este procedimiento, denominado puntos de no-acupuntura (*non-acupoints*) o acupuntura simulada (*sham acupuncture*), se ha utilizado como placebo en numerosos estudios (Ref. 75-77). Este método fue inicialmente asumido por la mayoría de los investigadores como ineficaz y además, ideal para su utilización como control o placebo. Sin embargo, numerosos estudios hallaron que este tipo de control podía mostrar los mismos efectos que la acupuntura real (Ref. 75,77-81). Aparece claramente que este tipo de control ofrece información solamente, sobre las localizaciones más eficaces de puntura, pero no acerca de los efectos específicos de la acupuntura (Ref. 82). Investigadores han diseñado recientemente una aguja para la acupuntura simulada (dispositivo Park Sham Needle), un procedimiento en que no se traspasa la piel, pero desde el punto de vista del paciente parece como si se estuviera aplicando acupuntura (Ref. 83). Esta técnica consiste en una aguja no afilada, cuyo eje se retrae en el mango una vez aplicada a la superficie de la piel. Aunque parezca que la aguja haya sido insertada, en realidad ésta no atraviesa la piel. A la hora de evaluar la eficacia del dispositivo de acupuntura simulada (*sham acupuncture*), los estudios hallaron que el procedimiento para la utilización de este dispositivo es indistinguible de un procedimiento similar utilizando agujas reales de acupuntura (Ref. 84). Similar al dispositivo Park Sham Needle, la aguja placebo se ha diseñado para simular el procedimiento de la acupuntura, sin atravesar la piel (Ref. 85). Al evaluar este nuevo dispositivo, los resultados permiten demostrar que,

de 60 voluntarios, 54 sintieron la penetración de la aguja y 47 la sintieron con la aguja placebo.

En el caso preciso del efecto específico de la acupuntura, se ha utilizado en ocasiones acupuntura en un grado mínimo como condición control para minimizar los efectos específicos de la punción, mientras se mantenía el impacto psicológico siendo similar entonces a un tratamiento real. Es posible que una puntura mínima pueda tener un efecto terapéutico reducido, pero es más difícil de demostrar la diferencia entre el tratamiento y el control (Ref. 82). En algunos grupos control tratados con acupuntura simulada (*sham acupuncture*), la aguja se coloca en los mismos puntos de acupuntura, con la misma profundidad de inserción pero sin efectuar la estimulación. Una aguja, colocada en la superficie de un punto de acupuntura, se utiliza también como control placebo. Existen evidencias que muestran que algunos tipos de placebo en acupuntura pueden producir efectos propios (Ref. 86). Parece que la evidencia sobre la eficacia del placebo es inadecuada y parcialmente controvertida.

## Conclusión

*La utilización de las terapias basadas en acupuntura y electroacupuntura es considerablemente alta, y cada vez más frecuente en las sociedades occidentales. La acupuntura supone la estimulación de puntos específicos de la anatomía corporal punturando la piel con una aguja; los acupuntores recurren eventualmente también a la aplicación de calor, presión o impulsos eléctricos para estimular los puntos. Se ha demostrado mediante investigación que el sistema nervioso, los neurotransmisores y otras sustancias endógenas responden a la estimulación de la punción y la estimulación con electroacupuntura (Ref. 1-3). Las vías aferentes de la electroacupuntura y los locus centrales han sido identificados en el tracto anterolateral de la medula espinal, el núcleo retículo gigantocelular, el núcleo magno del rafe, la porción dorsal de la sustancia gris periacueductal, las porciones posterior y anterior del hipotálamo, la porción medial del núcleo centromedial del tálamo y la vía espinotalámica dorsal (Ref. 4-8,23,44-46). Estudios previos han establecido que la analgesia con acupuntura está mediada por péptidos opioides (Ref. 8-12). Evidencias recientes han demostrado que el óxido nítrico derivado de L-arginina en el núcleo grácil contribuye a las respuestas neuronales a la electroacupuntura en puntos de acupuntura de las extremidades inferiores a través de la vía espinotalámica dorsal (Ref. 23,44-46). Otras sustancias, incluyendo la serotonina, catecolaminas, sustancias químicas inorgánicas y aminoácidos como el glutamato y el GABA, podrían mediar algunos de los efectos cardiovasculares y analgésicos de la acupuntura, pero al día de hoy, su papel queda por determinar con precisión (Ref. 1-3). A pesar de la existencia de experimentos que documentan una base biológica para la analgesia con acupuntura y la de la utilización creciente de la acupuntura para tratar numerosos casos de dolor, todavía no se ha llevado a cabo un conjunto de investigaciones sistemáticas sobre la manipulación y estimulación con EA. Únicamente los futuros estudios que evalúen los mecanismos neurobiológicos y la eficacia de la acupuntura podrán responder a estas cuestiones. <*

## REFERENCIAS

1. Foster JMG, Sweeney BP. The mechanisms of acupuncture analgesia. *Br J Hosp Med* 1987;October:38:308-12.
2. Qian XZ. Progress in scientific research on acupuncture, moxibustion and acupuncture anesthesia by integrating traditional Chinese and Western medicine. In Zhang XT. (ed.), *Research on Acupuncture, Moxibustion, and Acupuncture Anesthesia*. Beijing: Science Press, 1986; 1-18.
3. Tang D. Advances of research on the mechanism of acupuncture and moxibustion. *Acup Res* 1987;4:278-84.
4. Wang Q, Mao LM, Han JS. The arcuate nucleus of hypothalamus mediates low but not high frequency electroacupuncture analgesia in rats. *Brain Res* 1990;513:60-6.
5. Takeshige C, Sato T, Komugi H. Role of peri-aqueductal central gray in acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res* 1980;5:323-37.
6. Takeshige C, Oka K, Mizuno T, Hisamitsu T, Luo CP, Kobori M, et al. The acupuncture point and its connecting central pathway for producing acupuncture analgesia. *Brain Res Bull* 1993;30:53-67.
7. Andersson SA, Holmgren E. On acupuncture analgesia and the mechanism of pain. *Am J Chin Med* 1975;3:311-34.
8. Cheng RSS, Pomeranz BH. Electroacupuncture analgesia is mediated by stereospecific opiate receptors and is reversed by antagonists of type 1 receptors. *Life Sci* 1980;26:631-8.
9. Mayer DJ, Price DD, Raffii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res* 1977;121:368-72.
10. Sjolund BH, Eriksson MB. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res* 1979;173:295-302.
11. Han JS, Ding XZ, Fan SG. Cholecystokinin octapeptide (CCK-8): Antagonism to electroacupuncture analgesia and a possible role in electroacupuncture tolerance. *Pain* 1986;27:101-15.
12. Mayer DJ, Price DD, Raffii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res* 1977;121:368-72.
13. Ernst M, Lee MHM. Sympathetic effects of manual and electrical acupuncture of the tusanli knee point: comparison with the hoku hand point sympathetic effects. *Exp Neurol* 1986;94:1-10.
14. Kaada B. Vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation in peripheral ischemia (Raynaud's phenomenon and diabetic polyneuropathy). *Eur Heart J* 1982;3:303-14.
15. Kaada B, Eieben O. In search of mediators of skin vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation. II. Serotonin implicated. *Gen Pharmacol* 1983;14:635-64.
16. Lovick TA, Li P, Schenberg LC. Modulation of the cardiovascular defense response by low frequency stimulation of a deep somatic nerve in rats. *J Auton Nerv Syst* 1995;50:347-54.
17. Pomeranz B, Warma N. Electroacupuncture suppression of a nociceptive reflex is potentiated by two repeated electroacupuncture treatments: The first opioid effect potentiates a second non-opioid effect. *Brain Res* 1988;452:232-6.
18. Ma SX, Holley AT, Sandra A, Cassell MD, Abboud FM. Increased expression of nitric oxide synthase in the gracile nucleus of aged rats. *Neuroscience* 1997;76:659-63.
19. Ma SX, Cornford ME, Vahabzad I, Wei SM, Li XY. Responses of nitric oxide synthase expression in the gracile nucleus to sciatic nerve injury in young and aged rats. *Brain Res* 2000;855:124-31.
20. Moncada S, Higgs EA. Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 1991;21:361-74.
21. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 1992;18:3-11.
22. Ma SX. Nitric oxide synthase in the gracile nucleus is increased by stimulus-evoked excitatory somato-sympathetic reflexes. *FASEB J* 1998;12: A691.
23. Ma SX, Li XY. Increased neuronal nitric oxide synthase expression in the gracile nucleus following electroacupuncture stimulation of cutaneous hindlimb acupoints. *Acupunct Electrother Res* 2002;27:157-69.
24. Gulley RL. Golgi studies of the nucleus gracilis in the rat. *Anatomical Record* 1973;111:325-42.
25. Leem JW, Lee BH, Willis WD, Chung JM. Grouping of somatosensory neurons in the spinal cord and the gracile nucleus of the rat by cluster analysis. *J Neurophysiol* 1994;72:2590-7.
26. Ueyama T, Houtani T, Ikeda M, Sato K, Sugimoto T, Mizuno N. Distribution of primary afferent fibers projecting from hindlimb cutaneous nerves to the medulla oblongata in the cat and rat. *J Comp Neurol* 1994;341:145-58.
27. Sato A, Schmidt RF. Somatosympathetic reflexes: afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. *Physiol Rev* 1973;53:916-47.
28. Samso E, Farber NE, Kampine JP, Schmeling WT. The effects of halothane on pressor and depressor responses elicited via the somatosympathetic Mreflex: A potential antinociceptive action. *Anesth Analg* 1994;79:971-9.
29. Wessels WJT, Feirabend HKP, Marani E. Development of projections of primary afferent fibers from the hindlimb to the gracile nucleus: a WGA-HRP study in the rat. *Brain Res Dev Brain Res* 1991;63:265-79.
30. Cliffer KD, Hasegawa T, Willis WD. Responses of neurons in the gracile nucleus of cats to innocuous and noxious stimuli: basic characterization and antidromic activation from the thalamus. *J Neurophysiol* 1992;68: 818-32.
31. Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Visceral nociceptive input into the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: a new function for the dorsal column pathway. *J Neurophysiol* 1996;76:2661-74.
32. Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Pelvic visceral input into the nucleus gracilis is largely mediated by the post synaptic dorsal column pathway. *J Neurophysiol* 1996;76:2675-90.
33. Al-Chaer ED, Westlund KN, Willis WD. Nucleus gracilis: an integrator for visceral and somatic information. *J Neurophysiol* 1997;78:521-7.
34. Shin HC, Chapin JK. Mapping the effects of motor cortex stimulation on somatosensory relay neurons in the rat thalamus. Direct responses and afferent modulation. *Brain Res Bull* 1990;24:257-65.
35. Yen CT, Honda CN, Jones EG. Electrophysiological study of spinothalamic inputs to ventrolateral and adjacent thalamic nuclei of the cat. *J Neurophysiol* 1991;66:1033-47.
36. Angyan L. Somatomotor and cardiorespiratory response to basal ganglia stimulation in cats. *Physiol Behav* 1994;56:167-173.
37. Benarroch EE, Stotz-Potter EH. Dysautonomia in fatal familial insomnia as indicator of the potential role of the thalamus in automatic control. *Brain Pathol* 1998;8:527-30.
38. Newberry NR, Simmonds MA. The rat gracile nucleus in vitro: I. Evidence for the GABA-mediated depolarization of the dorsal column afferents. *Brain Res* 1984;303:41-9.
39. Newberry NR, Simmonds MA. The rat gracile nucleus in vitro: III. Unitary spike potentials and their conditioned inhibition. *Brain Res* 1984; 303:59-65.
40. Togashi H, Sakuma I, Yoshioka M, Kobayashi T, Yasuda H, Kitabatake A, et al. A central nervous system action of nitric oxide in blood pressure regulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;262:343-7.
41. Zanzinger J, Czachurski J, Sellar H. Effects of nitric oxide on sympathetic baroreflex transmission in the nucleus tractus solitarii and caudal ventrolateral medulla in cats. *Neurosci Lett* 1995;197:199-202.
42. Li WM, Sato A, Suzuki A. The inhibitory role of nitric oxide (NO) in the somatocardiac sympathetic C-reflex in anesthetized rats. *Neurosci Res* 1995;22:375-80.
43. Chen S, Ma SX. Effects of L-arginine-derived nitric oxide synthesis on cardiovascular responses to stimulus-evoked somatosympathetic reflexes in the gracile nucleus. *Brain Res* 2002;958:330-7.
44. Chen S, Ma SX. Nitric oxide on acupuncture (ST36)-induced depressor response in the gracile nucleus. *J Neurophysiol* 2003;90:780-5.
45. Ma SX. An acupuncture analgesic/sympathoinhibitory pathway mediated by nitric oxide in the gracile-thalamic-tract. *FASEB J* 2003;17: A1253.
46. Ma SX. A novel signal pathway: Nitric oxide mediates acupuncture-induced neuronal activity and analgesia in the dorsal medulla-thalamic tract. The First World Congress on Chinese Medicine 2003;95:A7.
47. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Res* 1987;172:243-57.
48. Duggan AW, Morton CR. Tonic descending inhibition and spinal nociceptive transmission. *Prog Brain Res* 1988;77:193-211.
49. Fields HL, Basbaum AI. Brain stem control of spinal pain transmission neurons. *Annu Rev Physiol* 1978;40:193-221.
50. Clark FM, Proudfit HK. The projection of locus coeruleus neurons to the spinal cord in the rat determined by anterograde tracing combined with immunocytochemistry. *Brain Res*

sigue...

- 1991;538:232-45.
51. Gebhart GF, Sandkuhler J, Thalhammer JG, Zimmermann M. Inhibition of spinal nociceptive information by stimulation in midbrain of the cat is blocked by lidocaine microinjected in nucleus raphe magnus and medullary reticular formation. *J Neurophysiol* 1983;50:1446-59.
  52. Lee JH, Beitz AJ. Electroacupuncture modifies the expression of c-fos in the spinal cord induced by noxious stimulation. *Brain Res* 1992;577:80-91.
  53. Sun WY, Li XW, Luo ZC, Liu Y, Dun ZQ. Electroacupuncture at Huatuo Jiayi point inhibits the expression of Fos protein in rat spinal cord induced by traumatic pain. *Acup Res* 1996;21:60-4.
  54. Lao L, Zhang G, Wei F, Berman BM, Ren K. Electroacupuncture attenuates behavioral hyperalgesia and selectively reduces spinal Fos protein expression in rats with persistent inflammation. *J Pain* 2001;2:111-7.
  55. Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298: 257-63.
  56. Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res Bull* 1992;29:617-34.
  57. Takeshige C, Sato T, Komugi H. Role of periaqueductal central gray in acupuncture anaesthesia. *Acupunct Electrother Res* 1980;5:323-37.
  58. Souvannakitti L, Akasereenont P, Ketsard K, Chotewuttakorn S, Thaworn A. Platelet serotonin in headache patients treated by new trend acupuncture. *Proceedings of the 7th World Congress on Pain*. 1993; Seattle, WA: IASP Press 429.
  59. Wu J, Deng X. The mast cell biologically-active substances and electroacupuncture analgesic effect. *Proceedings of the 7th World Congress on Pain 1993*; Seattle, WA: IASP Press 429.
  60. Molander C, Grant G. Laminar distribution and somatotopic organization of primary afferent fibers from hindlimb nerves in the dorsal horn. A study by transganglionic transport of horseradish peroxidase in the rat. *Neuroscience* 1986;19:297-312.
  61. Molander C, Hongpaisan J, Persson JKE. Distribution of c-fos expressing dorsal horn neurons after electrical stimulation of low threshold sensory fibers in the chronically injured sciatic nerve. *Brain Res* 1994; 644:74-82.
  62. Harper AA, Lawson SN. Electrical properties of rat dorsal root ganglion neurons with different peripheral nerve conduction velocities. *J Physiol* 1985;359:47-63.
  63. Chiang CY, Chang CT, Chu HL, Yang LF. Peripheral afferent pathway for acupuncture analgesia. *Sci Sin* 1973;[B]XVI:210-7.
  64. Andersson SA, Holmgren E. On acupuncture analgesia and the mechanism of pain. *American Journal of Chinese Medicine* 1975;3:311-34.
  65. Kawakita K, Funakoshi M. Suppression of the jaw-opening reflex by conditioning a-delta fiber stimulation and electroacupuncture in the rat. *Exp Neurol* 1982;78:461-5.
  66. Levine JD, Gormley J, Fields HL. Observations on the analgesic effects of needle acupuncture. *Pain* 1976;2:149-59.
  67. Pomeranz B, Cheng R. Suppression of noxious responses in single neurons of cat spinal cord by electroacupuncture and its reversal by the opiate antagonist naloxone. *Exp Neurol* 1979;64:327-41.
  68. Han J, Zhou Z, Xuan Y. Acupuncture has an analgesic effect in rabbits. *Pain* 1983;15:83-91.
  69. Han JS, Xie GX. Dynorphin: important mediator for electroacupuncture analgesia in the spinal cord of the rabbit. *Pain* 1984;18:367-76.
  70. Wang Q, Mao LM, Han JS. Diencephalon as a cardinal neural structure for mediating 2 Hz- but not 100 Hz-electroacupuncture analgesia. *Behav Brain Res* 1990;37:148-56.
  71. Han JS, Zhang M, Ren MF. The effect of spinal transection on acupuncture analgesia and morphine analgesia. *Kexue Tongbao* 1986;31:710-5.
  72. Wang Q, Mao LM, Han JS. The role of periaqueductal gray in mediation of analgesia produced by different frequencies electroacupuncture stimulation in rats. *International Journal of Neuroscience* 1990;52: 167-72.
  73. Han JS, Chen XH, Sun SL, Xu XJ, Yuan Y, Yan SC. Effect of low-and high-frequency TENS on met-enkephalin-Arg Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain* 1991;47:295-8.
  74. Zhang RX, Zhang G, Wang X, Berman B, Ren K, Lao L. The effects of electroacupuncture (EA) on persistent hyperalgesia and inflammation-induced Fos protein expression in rats: A parametric study. *Society for Neurosci*. 2001. The Traditional Chinese Medicine Alumni and Association (TCMA), Forum Edition, 2001 [abstract].
  75. Gaw AC, Chang LW, Shaw LC. Efficacy of acupuncture on osteoarthritic pain. A controlled, double-blind study. *N Engl J Med* 1975; 293:375-8.
  76. Godfrey CM, Morgan P. A controlled trial of the theory of acupuncture in musculoskeletal pain. *J Rheumatol* 1978;5:121-4.
  77. Goddard G, Karibe H, McNeill C, Villafuerte E. Acupuncture and sham acupuncture reduce muscle pain in myofascial pain patients. *J Orofac Pain* 2002;16:71-76.
  78. Lewith GT, Machin D. On the evaluation of the clinical effects of acupuncture. *Pain* 1983;16:111-27.
  79. Richardson PH, Vincent CA. Acupuncture for the treatment of pain: a review of evaluative research. *Pain* 1986;24:15-40.
  80. Margolin A, Kleber HD, Avants SK, Konefal J, Gawin F, Stark E, et al. Acupuncture for the treatment of cocaine addiction: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;287:55-63.
  81. Bullock ML, Kiresuk TJ, Sherman RE, Lenz SK, Culliton PD, Boucher TA, et al. A large randomized placebo controlled study of auricular acupuncture for alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* 2002;22:71-7.
  82. Vincent C, Lewith G. Placebo controls for acupuncture studies. *J Roy Soc Med* 1995;88:199-202.
  83. Park J, White A, Lee H, Ernst E. Development of a New Sham Needle. *Acup Med* 1999;17:110.
  84. Park J, White A, Stevinson C, Ernst E, James M. Validating a new nonpenetrating sham acupuncture device: two randomised controlled trials. *Acup Med* 2002;20:168.
  85. Streitberger K, Kleinhens J. Introducing an placebo needle into acupuncture research. *Lancet* 1998;352:364-5.
  86. Araujo MS. Does the choice of placebo determine the results of clinical studies on acupuncture? A meta-analysis of 100 clinical trials. *Forsch Komplementarmed* 1998;5 (Suppl 1):8-11.

Recibido el 23 de diciembre de 2003; aceptado el 27 de Febrero, 2004

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Diane Guettler por la preparación y edición del manuscrito, y Shuang Chen y Xi-yan Li por su asistencia técnica durante los estudios. Este trabajo ha sido apoyado por NIH (AT00209, HL04447, AT00450 y DH36169). Estos estudios fueron conducidos en las infraestructuras para la investigación biomédica del Research and Education Institute at Harbor-UCLA Medical Center.

## Journals Subscription Department

Oxford University Press  
Great Clarendon Street  
Oxford, OX2 6DP, UK  
Tel: +44 (0)1865 353907  
Fax: +44 (0)1865 353485

## Consejo Editorial de eCAM

[www.oxfordjournals.org/ecam/edboards.html](http://www.oxfordjournals.org/ecam/edboards.html)