

NEUROMODULACIÓN ACUPUNTURAL DEL CUERNO POSTERIOR Y DOLOR PATOLÓGICO.

Autora: Dra. Beatriz Garrido Suárez *

Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre.

Clínica del Dolor. Ciudad de la Habana.

*** Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital
Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. Clínica del Dolor. Ciudad de la
Habana. Email: beatriz.garrido@infomed.sld.cu**

RESUMEN

Introducción: El dolor fisiológico es una sensación protectora con una función biológica bien definida, en cambio tras un proceso inflamatorio o una lesión nerviosa se suceden alteraciones en el sistema somatosensorial que expresan la plasticidad del sistema nervioso y genera un dolor clínico o patológico, el cual por su cronicidad y difícil tratamiento disminuye la calidad de vida de millones de personas en el mundo. **Objetivos:** Utilizar la neuromodulación acupuntural, como técnica reguladora de la bioquímica del cuerno posterior, como proceder capaz de antagonizar y prevenir el establecimiento de estos cambios. **Desarrollo:** El propósito de esta revisión es profundizar en algunos mecanismos del dolor patológico, vinculándolos con las bases neurobiológicas de la Acupuntura, acorde con los avances acontecidos en las últimas décadas en el estudio del dolor. Centramos nuestra atención inicialmente, en la modulación periférica y el posible mecanismo de acción de la Acupuntura a ese nivel; que pudiera deberse a la inhibición del sistema Glutamato/ NMDA/ ONS/ ON/ GMPc o al estímulo de la Vía L-Arginina /ON/ GMPc. Posteriormente profundizamos en los elementos de la vía postsináptica Glutamato /NMDA /ON /GMPc. **Conclusiones:** Los mecanismos de acción pudieran sustentarse químicamente a nivel del cuerno posterior de la médula espinal, en la supra-regulación de receptores GABA y opiodes y la subregulación de receptores NMDA; con la consiguiente prevención de la sensibilización central e impacto en la desinhibición y la reorganización estructural.

PALABRAS CLAVES: Acupuntura, Dolor, Dolor Patológico, Neuromodulación Acupuntural.

INTRODUCCIÓN

El dolor desde el punto de vista fisiopatológico puede subdividirse en tres categorías: dolor fisiológico, dolor inflamatorio, dolor neuropático.^{1,2,3} El dolor fisiológico es una sensación protectora, que alerta acerca de la presencia en el ambiente interno o externo de estímulos nocivos y genera reflejos coordinados y respuestas conductuales que mantienen el daño al mínimo.^{2,3,4} En cambio, tras un proceso inflamatorio o una lesión nerviosa se suceden una serie de alteraciones en el sistema somatosensorial^{5,6} que amplifican las respuestas, de tal manera que el dolor puede ser provocado por estímulos inocuos o de baja intensidad.^{6,7,8} Este tipo de dolor denominado clínico o patológico es expresión de la plasticidad del sistema nervioso, capacidad que poseen las neuronas de cambiar su función, perfil bioquímico o su estructura.^{1,3} No es un sistema rígido de neuronas interconectadas, pues responde al estímulo de los nociceptores, exceso de nocicepción, según Sherrington⁶ y al daño nervioso con cambios fisiológicos y luego estructurales, lo que hoy se conoce como neuroplasticidad.^{1,3,6,8}

La Neuromodulación Acupuntural, como técnica reguladora de la bioquímica del cuerno posterior, puede ser un proceder capaz de antagonizar y prevenir el establecimiento de estos cambios. La vinculación de la investigación de los mecanismos de acción de la Acupuntura a estos eventos, es la única vía para poder avalar científicamente su integración a la Medicina Académica.

DESARROLLO

MODULACIÓN PERIFÉRICA Y SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA: En la periferia encontramos sustancias que activan y otras que inhiben a los nociceptores. Del balance de estas sustancias depende el paso inicial de información nociceptiva al sistema nervioso central (SNC). Algunas sustancias pueden sensibilizar a los nociceptores,^{1,2,3} es decir, pueden alterar de manera orquestada las propiedades funcionales intrínsecas de sus membranas, al determinar cambios en las moléculas receptoras o en los canales de sodio, además de inducir cambios transcripcionales en el soma de la neurona primaria que aumentan la expresión de receptores vainilloides (VR1) y de canales de Na^{2+} SNS/SNS2 (específicos de neuronas sensoriales), los cuales son transportados retrógradamente a las terminales.^{1,3,4} También se expresan sustancia P y factores neurotróficos como el factor de crecimiento nervioso (FCN) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC),² los que modulan los cambios periféricos y son transportados anterógradamente a los cuernos posteriores de la médula espinal. El resultado final es un aumento del bombardeo de la aferencia dolorosa. Este sistema periférico es sumamente maleable y la plasticidad de la función del nociceptor puede ser el fenómeno que precede y mantiene la plasticidad del SNC.^{3,6,7}

Neurofisiológicamente causa reducción del umbral de excitabilidad, respuesta aumentada a estímulos supraumbrales en número y frecuencia de los potenciales de acción (sumación temporal de las sinapsis), agregado de nueva modalidad sensorial al repertorio de respuesta, incremento del campo receptivo, lo que resulta en una sumación espacial de la descarga y la

participación de una nueva clase de nociceptores, llamados silentes, que constituyen una fuente extra de entradas nociceptivas.^{3,6,7,8} Los mediadores responsables constituyen la llamada sopa o jungla inflamatoria, muchas sustancias neurogénicas son liberadas por actividad antidrómica de las fibras C, importantes amplificadoras del proceso (inflamación neurogénica).^{1,9,10} Dentro de ellos: ión potasio (K^+), hidrogeniones (H^+), adenosín trifosfato (ATP), bradiquinina (BK), sustancia P (SP), prostaglandinas, interleukinas (IL-1b, IL-8), factor de necrosis tumoral ($FNT\alpha$), serotonina (5HT), leucotrienos, histamina, noradrenalina, óxido nítrico (ON), péptido relacionado al gen de la calcitonina (PRGC); pueden provocar una supra-regulación o una sub-regulación de la sensibilidad del nociceptor en dependencia del balance de su concentración. En la periferia también encontramos péptidos opiodes, IL-10, que antagonizan la sensibilización^{1,2,3,4}. La expresión clínica de estos cambios periféricos es la Hiperalgia Primaria, (aumento a la sensibilidad dolorosa en el área afectada).^{3,7}

Según los estudios de Ferreira, se demostró que la regulación funcional de los nociceptores depende del balance entre las concentraciones de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y guanosín monofosfato cíclico (GMPc), respectivos segundos mensajeros del sistema nervioso simpático y parasimpático. El estado de analgesia se restablece con su equilibrio.^{9,10}

El ON (óxido nítrico) como mediador de los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), tiene papel analgésico a nivel periférico al aumentar los niveles de GMPc, (Vía L-Arginina /ON/ GMPc) y mantiene el equilibrio. Este puede tener acciones paradójicas que dependen de la fuente del mismo, la existencia de una familia de genes para las isoformas de ONS (óxido nítrico

sintasa) involucradas, el estado redox de las células y su microambiente, la posibilidad de difundir y actuar sobre diferentes poblaciones celulares y su concentración, entre otras^{11,12,13}. Durante la inflamación, se libera desde las células endoteliales y/o terminaciones nerviosas; provoca vasodilatación, alteración de la permeabilidad vascular y estimula la cicloxigenasa-2 (COX-2), a través IL1b. Es disparado por mediadores inflamatorios (SP, BK, 5HT) y puede aumentar la liberación de PRGC, SP, desde los nervios, autopercuando el proceso.¹² La vía del ON-GMPc, evidentemente, tiene un papel tanto positivo como negativo en la regulación del dolor y la hiperalgesia.¹³ Con la Acupuntura manual se generan cambios en la distribución iónica de los electrolitos, entre 40 y 80 nanoamperes.^{14,15} Se despolariza la membrana y condiciona un potencial de receptor que al alcanzar el nivel umbral, desencadena potenciales de acción en los nervios y se logran cambios electroquímicos en los estados iniciales hísticos hacia el equilibrio. El estímulo acupuntural pudiera modular periféricamente al disminuir los niveles de AMPc, aumentados en estado de dolor. Se ha constatado disminución de la tasa de AMPc al aumentar la analgesia acupuntural, así como que al suministrar L-dopa por vía endovenosa aumenta la tasa de AMPc¹⁵ y se atenúan los efectos analgésicos de la Acupuntura, mientras que con tasas elevadas de GMPc ocurre el efecto inverso.¹⁵

Un estudio de los niveles de ON neuronales en hipocampo de ratas¹⁶ a las cuales se les administraron sobredosis de penicilina para inducir convulsiones, mostró un incremento marcado del mismo. Estos animales fueron estimulados con Electroacupuntura (EA) y se logró un efecto anticonvulsivante, correlacionándose con el descenso de la tasa de ON, lo cual no sólo explicaría

el efecto anticonvulsivante de la EA, sino también uno de sus mecanismos centrales de analgesia similar al de los AINES y pudiera, incluso, mediar y evitar los procesos de sensibilización central y neuroplasticidad en el dolor crónico. Estaría por conocer el efecto en la periferia de la Acupuntura sobre la concentración del ON.¹⁷

Fármacos como los AINES actúan periféricamente inhibiendo la COX2 y estimulan la vía ON-GMPc lo que favorece el balance.^{9,10} Centralmente, entre otros mecanismos, inhiben la COX neuronal o glial en el cuerno posterior de la ME, estimulada por el ON, la cual es inducible por actividad NMDA y daño neuronal excitotóxico, lo que sugiere la participación de la enzima en la neuroplasticidad.⁹

¿Pudiera la Acupuntura centralmente al disminuir niveles de ON, disminuir la actividad de la COX neuronal y concomitantemente los niveles de prostanoïdes? ¿Pudiera periféricamente producir analgesia e inducir aumento de la síntesis de ON y GMPc y antagonizar sustancias activadoras de la adenilciclasa? ¿Pudiera, al asumir que la activación del receptor NMDA dispara la formación de ON en la periferia de forma similar que en el SNC, causar sub-regulación de estos receptores e impedir el mecanismo de memoria del estado hiperalgésico?

Son interrogantes a investigar, pero un mecanismo AINE similar, sin los efectos indeseables por inhibición COX1 de AINES no selectivos, sería muy favorecedor.

PLASTICIDAD DE LOS CIRCUITOS ESPINALES SENSIBILIZACIÓN

CENTRAL: Las fibras C, son responsables de la generación de potenciales lentos que causan despolarización acumulativa en las neuronas espinales;^{3,6,7} el

bombardeo de la SP y otras tiquininas sobre los receptores neuroquinina 1 y 2 (NK1 y NK2) y del glutamato sobre los receptores ácido2-amino-3hidroxi-5metil-4isoxazol-propiónico (AMPA), aumenta la excitabilidad de estas células y la concentración intracelular del Ca^{2+} ; entonces por rechazo electrostático es expulsado el ión de Mg^{2+} que en condiciones de reposo mantiene bloqueado el canal del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e impiden la acción del glutamato (bloqueo voltaje-dependiente), por lo que ahora la corriente de entrada de Na^{2+} y Ca^{2+} es elevada.^{3,6,7,8} El Ca^{2+} intracelular activa una cascada de segundos mensajeros como la proteínquinasa C (PKc), que fosforila a múltiples proteínas, entre ellas al propio receptor, por lo que se reduce más el bloqueo de Mg^{2+} y aumenta la sensibilidad al glutamato.^{18,19,20} Garthwaite y cols. demostraron que otro sistema que se activa es el de la ONS, al formarse un complejo Ca^{2+} -Calmodulina, el que unido a la ONS, dispara la oxidación de L-Arginina a Citrulina y libera ON.^{12,21,22} Es muy probable que la activación de la Guanilato ciclasa (GCc) por él, con incremento subsecuente del GMPc en la médula espinal o el cerebro, sea la responsable del efecto hiperalgésico como complemento al efecto glutamato-vía receptor NMDA.^{22,23} Tres ligandos específicos para el GMPc de importancia serían la proteínquinasa dependiente de GMPc, a la que activa, las fosfodiesterasas y los canales iónicos regulados directamente por éste.¹² En los últimos años se han acumulado evidencias de que el ON tiene un importante papel en la sensibilización central.^{3,12,21} Estudios inmunohistoquímicos demostraron la presencia de la óxido nítrico sintasa neuronal (ONSn) en las dendritas y axones de las neuronas de las láminas I y II del asta dorsal y en el canal central (Lámina X) a nivel torácico¹² y cervical. La administración de antagonistas NMDA inhibe la hiperalgesia producida por la

administración intraplantar de formalina en la rata, así como los cambios electrofisiológicos que se producen en la ME. También los inhibidores de la ONS como el Nitro-L-Arginina methyl ester (L-NAME) y más específicamente, un inhibidor selectivo de la GCc aplicado en un modelo de hiperalgesia por carragenina en ratas.^{12,22} Al parecer, la vía postsináptica receptor NMDA-ON-GMPc está comprometida en el proceso, aunque es de señalar que los efectos in vitro del ON, en ocasiones, no se correlacionan con los fisiológicos in vivo y existen estudios en los que dadores de ON como el nitroprusiato de sodio, han demostrado actividad antinociceptiva en modelos de hiperalgesia mecánica inducida con prostaglandinas (PGE₂), por lo que su papel aún es controvertido^{11,12,23}.

La forma de respuesta a los estímulos subsiguientes se manifiesta con: expansión de los campos receptivos de las neuronas del cuerno dorsal o sea respuestas evocadas estimulando mayor área, aumento de la respuesta a estímulos supraumbrales, caída de los umbrales de activación de estas células, las cuales pueden ser activadas por estímulos no dolorosos y modificación del patrón temporal o sea estímulos breves evocan actividad sostenida.^{3,6,7,8} Los cambios se han descrito en neuronas de amplio rango dinámico (NARD), nociceptivas específicas y en las motoras que median respuestas de retirada. Se han detectado niveles de glutamato reducidos con estímulo acupuntural en ME e hipocampo.^{24,25,26,27} En la actualidad, se utilizan los antagonistas del receptor NMDA como la ketamina y el dextrometorfano con fines analgésicos.^{19,28,29} Con el uso de la acupuntura, disminuye la concentración del agonista, por lo que pudiera evitar el establecimiento de la sensibilización central y a nivel medular regula el balance entre neurosustancias inhibitorias y

excitatorias a favor de las primeras como una “esclusa” para el paso de la información nociceptiva; remitiéndonos a *la teoría de la compuerta o del control de esclusas*, propuesta por Melzack y Wall, en 1965.³⁰

DESINHIBICIÓN O DESEQUILIBRIO EXCITACIÓN-INHIBICIÓN: El daño del nervio periférico puede disminuir la inhibición al reducir los receptores GABA/Glicina sobre las terminales centrales axotomizadas, con lo que se reduce la inhibición presináptica.^{3,6,7,8} También se reducen estos receptores en las interneuronas inhibitorias y se produce la muerte celular excitotóxica de éstas, mediada por el receptor NMDA en el momento de la descarga lesional.^{3,9} Las aferencias A β , normalmente ineficaces pueden producir despolarización.³ Esta descarga puede desencadenar liberación de aminoácidos excitatorios (glutamato) y si la lesión persiste se activan genes c-fos, involucrados en la regulación de la transcripción del gen de dinorfina, llevando a su liberación local, la que potenciaría la actividad de los aminoácidos a nivel de los receptores NMDA, a su vez facilitados por la SP y el PGRC a nivel pre y postsináptico, conduciendo a la hiperexcitabilidad del cuerno dorsal y a la expansión de los campos receptivos.^{3,31} Puede haber subregulación también de receptores opiodes en las neuronas del asta posterior, asociado a sobrerregulación de CCK en las neuronas sensoriales dañadas.^{3,6,8,31}

Con la Acupuntura y la Electroacupuntura (EA) trabajamos desencadenando estímulos a un nivel umbral A β (parestesia). Mediante estudios de inmunofluorescencia, se ha detectado elevación de la tasa de GABA en el cuerno posterior³⁰ que genera un mecanismo de inhibición de la neurona de proyección por interneuronas gabaérgicas, excitadas por las aferentes primarias A β ; corresponde de manera preferente a la EA segmentaria o

regional, desencadenada por estímulos de alta frecuencia y baja intensidad, utilizada en el dolor agudo.^{30,32} Si estimulamos a regímenes de baja frecuencia y alta intensidad, se activan los centros del tallo cerebral, la sustancia gris periacueductal (SGPA) que ha sido ampliamente estudiada, libera serotonina, noradrenalina y encefalinas.^{24,25,33,35,36} Las vías descendentes inhibitoras activan interneuronas encefalinérgicas en el cuerno dorsal que inhiben presinápticamente las neuronas nociceptivas.^{32,34} Se corresponde con la EA heterosegmentaria de preferencia para el dolor crónico³⁰ probablemente, porque éste en muchas ocasiones, responde a un estado de facilitación medular³ en el que los estímulos secuenciales provocan respuestas progresivamente mayores y aumento de la descarga de la neurona de proyección del asta posterior, no sólo porque estén aumentados los influjos excitatorios que reciben, sino porque estén disminuidos los influjos inhibitorios y con la acupuntura, EA, neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS), al aumentar la inhibición a través de vías encefalinérgicas y monoaminérgicas suprasegmentarias, podemos reducir la actividad de esta neurona actuando como compuerta espinal.⁷

Se produce al parecer supra-regulación de receptores GABA y opiodes y sub-regulación de receptores NMDA; quizá también disminuya la expresión de CCK inhibidor endógeno de opiodes.

REORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL: El daño del nervio periférico determina cambios atróficos y cambios regenerativos en las neuronas sensitivas primarias que a su vez provocan cambios reorganizativos en sus conexiones centrales:

Atróficos: Dados por la privación de los factores de crecimiento, como el FCN.^{3,6,7}

Dentro de ellos: la muerte neuronal, disminución de proteínas citoesqueléticas, sub-regulación de neuropéptidos neuromoduladores excitatorios (SP, PGRC) y la supra-regulación de neuropéptidos inhibitorios como la tirosina, galanina, CCK, neuropéptido Y, péptido vasoactivo intestinal (PVI).

Estos cambios pueden explicar algunas características como la resistencia al tratamiento con opiodes, por la sobre-expresión de colecistoquinina, asociado al decremento en la expresión de los receptores mu opioides, tanto en la periferia como sobre las neuronas del asta dorsal de la medula espinal en respuesta al daño neural.^{6,7}

Regenerativos: Están determinados por la reexpresión de proteínas asociadas al factor de crecimiento que participan en la regeneración de los axones seccionados. Estas moléculas son transportadas por los axones sanos hacia el cuerno posterior donde se acumulan en las láminas superficiales.^{3,6,7,8} Brotan ramas de axones desde su sitio normal de terminación hacia nuevas zonas^{3,7} y las terminales axotomizadas A β , que terminan normalmente en la Lamina III, generan brotes desde esta a la Lamina II donde hacen sinapsis, este es sitio solo de fibras C nociceptivas. Se asocia a expresión de c-fos en la zona superficial del cuerno dorsal por estimulación de fibras A β .^{8,32} Esta reorganización central de las fibras A β podría ser el soporte anatómico de la alodinia.^{3,8}

También surgen brotes de fibras simpáticas perivasculares no lesionadas, en canasta alrededor de neuronas sensitivas axotomizadas mielinizadas en el ganglio de la raíz dorsal, sustrato anatómico del dolor simpáticamente mantenido.^{3,6,7}

Se concluye que la estimulación acupuntural puede tener valor neuroprotector al disminuir la expresión de aminoácidos excitatorios y consiguientemente el daño neuronal excitotóxico mediado por receptores NMDA,³ al regular la dinámica vascular y la expresión endógena del factor fibroblástico básico.³⁷⁻⁴⁰ Pudiera ser reguladora de la reorganización estructural tras la lesión neural, al causar una modificación positiva de la cantidad y calidad de la actividad biológica de sustancias neurotróficas,^{38,41-43} lo que se ha constatado en estudios experimentales con gatos pre-tratados con Acupuntura antes de la rizotomía parcial. Restaura la expresión de factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) en hipocampo de ratas sometidas a stress.^{39,41,44} Se ha reportado la regulación que puede ejercer sobre los disturbios del péptido intestinal vasoactivo (PVI),⁴⁵ así como estimuladora de la proliferación celular en áreas del SNC en ratas con isquemia cerebral (Neurorestauración). Puede aumentar el número de terminales complejas y promover la plasticidad en la lesión raquímedular en lámina II de cortes medulares en gatos.^{41,43,}

Se concluye que la acción analgésica de la Acupuntura en la periferia pudiera depender de la sub-regulación del receptor NMDA/ Ca^{2+} /ONS/ON/GMPc, de manera similar al proceso que ocurre a nivel central o pudiera ser consecuencia del estímulo de la Vía L-Arginina/NO/GMPc, que causa equilibrio funcional de los nociceptores, de manera similar a los AINES. Pudiera sustentarse químicamente en la supra-regulación de receptores GABA y opiodes y la sub-regulación de receptores NMDA. Al disminuir los niveles de glutamato y NO en cuerno posterior medular y sub-regular dichos receptores, la técnica pudiera ser utilizada para hacer profilaxis de la sensibilización central en el dolor patológico. Puede tener valor neuroprotector al frenar el daño neuronal excitotóxico y por su efecto favorecedor sobre la actividad biológica de los factores neurotróficos; pudiera regular positivamente la reorganización estructural. Se hace necesario promover las investigaciones en este campo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidd BL, Urban LA. Mecanismos del dolor inflamatorio. *British Journal of Anaesthesia* 2001;87(1):3-11.
2. De Leo JA, Yeziarski RP. Papel de la Neuroinflamación y activación neuroinmune en el dolor persistente. *Pain* 2001; 90:1-6.
3. Ceraso OL. Dolor Crónico. Diagnóstico, pronóstico y orientaciones terapéuticas. *Dynia* 2000; 3:7-30.
4. Ceraso OL. Capsaicina. *Dynia* 2001; 1: 38-69.
5. Serra J. Tratamiento del dolor neuropático. Es necesario un paso adelante. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2002; 9: 59-60.
6. 6-Ceraso O. L. Dolor Neuropático. *Dynia* 2000; 3:34-52
7. Clifford J, Wolf y Richard J. Mannion. Dolor Neuropático: etiología, síntomas, mecanismos y manejo. *The Lancet* 1999; 353:1959-64.
8. Sun H, Ren K et al. La Alodinea táctil inducida por lesión nerviosa es mediada por proyecciones ascendentes de la columna espinal dorsal. *Pain* 2001; 9:105-111.
9. Ceraso O. Analgésicos no opiodes y AINE, nuevos aportes sobre su mecanismo de acción. *Dynia* 1996;1(1):47-54.
10. Ferreira SH. El papel de las interleuquinas y el óxido nítrico en la mediación del dolor inflamatorio y su control con analgésicos periféricos. *Drugs*1993; 46:1-9.
11. Lane P, Gross SS. Oxido Nítrico: Múltiple y Ambiguo. *Science and Medicine* 2002 Mar:96-107.
12. Ceraso OL. *Oxido Nítrico y Dolor Inflamatorio*. *Dynia* 2001; 2:8-15

13. Ortíz MI, Granados V, Castañeda G. The NO-cGMP-K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not indomethacin. *Pharm Biochem Beh* 2003;76:187-195.
14. Xiaoding C. Scientific Bases of Acupuncture Analgesia. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Res Int J* 2002;27:1-14.
15. Abad F, Pomaron C, Aznar C, Muñoz C, Adelantado S. Modificaciones del tono simpático inducidas por reflejo acupuntural. Respuesta eléctrica simpática y estímulo de GMPc. *Rev Neurol* 2000; 31: 6511.
16. Yang R, Huang ZhN, Cheng JS. Anticonvulsion effect of acupuncture might be related to the decrease of neural and inducible nitric oxide synthases acupuncture and electrotherapeutics. *Res Int J* 2000; 25:137-143.
17. Loaiza LA, Ohshima N, Yamaguchi S, Ito M. Electro-acupuncture stimulation to muscle afferents in anesthetized rats modulates the blood flow to the knee joint through autonomic reflexes and nitric oxide. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2002;97:103-109.
18. Tsien JZ. Construyendo un ratón más cerebral. *Scientific American* 2000; Abr: 42-48.19- Ceraso OL. Ketamina. *Dynia* 2001; 3: 11-40
19. 20- Wetter G, Geislinger G, Tegeder I. Release of glutamate, nitric oxide and Prostaglandin E₂ and metabolic activity in the spinal cord of rats following peripheral nociceptive stimulation. *Pain* 2001;92:213-218.
20. Woolf CJ, Salter MW. Plasticidad neuronal. Amplificación de la sensación de dolor. *Science* 2000; 88:1765-1768.
21. Barañano DE, Ferris CD. Mensajeros neurales atípicos. *Treds in Neurosciences* 2001;24 (2):99-106.

22. Melle S, Gebbart G. EL óxido nítrico y el procesamiento nociceptivo en la médula espinal. *Pain* 1993; 52:127-136.
23. Zhao P, Huang ZhN, Chen G, Cheng JSh. Electro-Acupuncture attenuates Nitric Oxide release from rat striatum after transient middle cerebral artery occlusion. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Res Int J* 2000;25:101-107.
24. Li L, Xiang CY, Hong X, Peng L, Nian ZD. Nitric Oxide in vPAG mediates the depressor response to Acupuncture in stress-induced hipertensive rats. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Res Int J* 2001;26:165-170.
25. Lao L, Zhang G, Wong RH, Carter AK, Wynn RL, Berman BM. The effect of electroacupuntura as an adjunct on cyclophosphamide induced emesis in ferrets. *Pharm Biochem Beh* 2003;74:691-699.
26. Cui M, Khanijov S, Rubino J, Roger K. Subcutaneous administration of Botulinum toxin. A reduces formalin induced pain. *Pain* 2004;107:125-133.
27. Sawynok J, Reid A, Peripheral interactions between dextromethorphan, ketamine and amitriptyline on formalin-evoked behaviours and paw edema in rats. *Pain* 2003;102:179-186.
28. Soares de M R, Ríos AA, Santos EJ, Amorin AB, de Castro A, Lemos M, Oliveira LF. Role of the NO-GMP pathway in the systemic antinociceptive effect of clonidine in rats and mice. *Pharm Biochem Beh* 2004;
29. Montrone V, Petruzzella O, Petrosino R. Bases fisiológicas del dolor y la respuesta refleja. En: *El dolor: Un síntoma multidisciplinar*. Barcelona: HARO-FARMA SA,1992:125-168.
30. Guevara U. Mecanismos neurobiológicos de la nocicepción y antinocicepción. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2004; 27(1):134-135

31. Pomeranz B, Chiu D. Naloxone blockade of acupuncture: endorphin implicated. *Life Sci* 1976;19:1757-62.
32. Young K, Myung K, Chon A. Effect of high or low frequency EA of the cellular activity of catecholaminergic neurons in the brain system. *Acup* 2000; 25:27-36.
33. Schafers M, Sorkin LS, Sommer C. Intramuscular injection of tumor necrosis factor- α induces muscle hyperalgesia in rats. *Pain* 2003;104:579-588.
34. Jang MH, Shin MCh, Koo GS, Lee ChY, Kim EH, Kim ChJ. Acupuncture decreases nitric oxide synthase expression in periaqueductal gray area of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Neuroscience Letters* 2003; 337:155-158.
35. Mohajjel A, Rezazadeh H. Involvement of serotonergic mechanism in analgesia by castration and flutamide a testosterone antagonist in the rat formalin test. *Pharm Biochem Beh* 2004;77:9-14.
36. Porro CA, Cavazzati M, Lui F, Giuliani D, Pellegrini M, Baraldi P. Independent time courses of supraspinal nociceptive activity and spinal mediated behavior during tonic pain. *Pain* 2003; 104:291-301.
37. Stener-Victorin E, Lundeberg T, Cajander S, Aloe L, Mannil L, Waldenstrom U, Olof P. Steroid- induced polycystic ovaries in rats: effect of electro-acupuncture on concentrations of endothelin-1 and nerve factor (NGF) and expression of NGF mRNA in the ovaries, the adrenal glands and the central nervous system. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1(1): 33

38. -Ou YW, Han L, Da CD, Huang YL, Cheng JS. Influence of acupuncture upon expressing levels of basic fibroblast growth factor in rat brain following focal cerebral ischemia. *Neurol Res* 2001; 23(1):47-50
39. Yun SJ, Park HJ, Yeom MJ, Hahm DH, Lee HJ, Lee EH. Effect of electroacupuncture on the stress-induced changes in brain-derived Neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2002;318 (2):85-8
40. Zhang X, Zhou X, Wu L, Bao T. The effect of electroacupuncture stimulation an neurotrophic substance in cat spinal dorsal horn. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1998; 29(3):264-8
41. Zhang J, Wu L, Liao D, Li G. Acupoints specificity in promoting the plasticity of cat spinal lamina II with acupuncture-quantitative EM study. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1997;28 (3):247-50
42. Wang F, Jia SW.: Effect of acupuncture on regional cerebral blood flow and cerebral functionalactivity evaluated with single-photon emission computed tomography. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1996;16 (6):340-3
43. Zhang X, YuanY, Kuang P, Wu W, Zhang F, Liu J.Effect of acupuncture on vasoactive intestinal peptide in ischemic cerebrovascular diseases. *J Tradit Chin Med* 1997;17(4):289-93
44. Chiu JH, Cheng HC, Tai CH, Hsieh JC. Electroacupuncture-induced neural activation detected by use of manganese-enhanced functional magnetic resonance imaging in rabbits. *Am J Vet Res* 2001;62(2):178-82