



1 de marzo de 2016 | Vol. 17 | Núm. 3 | ISSN 1607 - 6079

ARTÍCULO

LA ACUPUNTURA DESDE LA PERSPECTIVA EXPERIMENTAL

<http://www.revista.unam.mx/vol.17/num3/art23>

Salvador Quiroz González, Sergio Torres Castillo, Rosa Estela López Gómez, Yolanda García Piceno, Emma López Espinosa (Universidad Estatal del Valle de Ecatepec), Roberto Sánchez Ahedo (Subdivisión de Medicina Familiar de la División de Posgrado de la Facultad de Medicina de la UNAM. Servicio de Acupuntura Complejo Oriente "Leonardo Bravo", ISSSTE), Ismael Jiménez Estrada (Centro de Investigación y de Estudios Avanzados. Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias)

LA ACUPUNTURA DESDE LA PERSPECTIVA EXPERIMENTAL

Resumen

En el presente artículo se describe el estado actual de la acupuntura desde la perspectiva de la investigación clínica y experimental. Se hace hincapié en las variables intrínsecas al tratamiento con acupuntura, la planificación del tratamiento según la Medicina Tradicional China y su participación en ensayos clínicos. Asimismo, se revisa la relación del placebo con los efectos de la acupuntura, así como la controversia del "control viable" en los estudios clínicos que señalan efectos inespecíficos. Por otra parte, se reseñan algunas evidencias experimentales obtenidas en modelos animales que muestran los efectos de la acupuntura y la electroacupuntura en diferentes órganos corporales. Finalmente se describe la importancia de establecer vínculos entre la investigación básica y la clínica para establecer el alcance del tratamiento con acupuntura.

Palabras clave: acupuntura, estudios clínicos, investigación básica, placebo.

ACUPUNCTURE APPROACH BASED ON EXPERIMENTAL EVIDENCE

Abstract

In this article the state of acupuncture is described from the perspective of clinical research and basic science. It is emphasized the intrinsic variables of acupuncture treatment, treatment planning according to Traditional Chinese Medicine and its involvement in clinical trials. The relationship between the effects of placebo acupuncture and the controversy of "reliable control" in clinical studies indicating nonspecific effects is reviewed. Moreover, some experimental evidences from animal models showing the effects of acupuncture and electroacupuncture on different organ systems is synthesized. Finally the importance of establishing links between basic and clinical science to find areas of convergence and determine the extent of treatment with acupuncture is described.

Keywords: acupuncture, clinical studies, basic science, placebo.

LA ACUPUNTURA DESDE LA PERSPECTIVA EXPERIMENTAL

Introducción

La acupuntura es una modalidad de la Medicina Tradicional China (MTCh) ampliamente utilizada en el tratamiento de diversos malestares de salud (ZHAO, 2008). La palabra acupuntura deriva de los vocablos latinos *acus* (aguja) y *punctura* (punción). A pesar de que la Organización Mundial de la Salud la recomienda, algunos investigadores cuestionan su eficacia clínica y otros permanecen escépticos. Existen diferentes variables, intrínsecas al tratamiento con acupuntura, de las que se cuenta con una limitada base de evidencia sobre el posible papel que pudieran tener en casos clínicos (ERNST, 2006). Por ejemplo: la estandarización o individualización de los tratamientos, la duración del efecto, los intervalos de tratamiento, el diagnóstico según los principios de la MTCh y la selección de los puntos de acupuntura según tales principios. Los parámetros de estimulación como la frecuencia, intensidad y la profundidad a la que se inserta la aguja, son factores adicionales a considerar. Hasta ahora, algunas revisiones sistemáticas y meta-análisis no permiten concluir que en la actualidad existe suficiente evidencia para determinar si la acupuntura supera al placebo (COLQUHOUN y NOVELLA, 2013). Lo anterior es atribuido a la heterogeneidad de las técnicas y protocolos de tratamiento utilizados en los ensayos clínicos. Por otra parte, un tópico de particular interés ha sido la elección de un control creíble para comparar la acupuntura frente al placebo, lo que ha generado controversia entre los partidarios y críticos de la acupuntura.

Archie McPhee acupuncture

Autor: jmabel

Actualmente la acupuntura sigue atrayendo la atención de varias organizaciones internacionales de salud, las cuales están considerando nuevas iniciativas para esclarecer las variables metodológicas e intrínsecas relativas al tratamiento con acupuntura. Se cuenta con la aprobación del Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (BARNES *et al.*, 2008); del gobierno de Alemania (HAAKE *et al.*, 2007); se encuentran incluidas en algunas guías clínicas del Reino Unido (SAVIGNY *et al.*, 2009) así como en diversas guías europeas para el tratamiento del dolor crónico (YUAN *et al.*,



2008). Además, se cuenta en la actualidad con estándares internacionales para el reporte del uso de la acupuntura en ensayos clínicos (MACPHERSON *et al.*, 2010).

Por su parte, la investigación básica ha mostrado que la acupuntura es un tipo de estimulación periférica somática con múltiples acciones a nivel local y sistémico. Sus mecanismos involucran la activación de sistemas endógenos de los organismos que controlan la homeostasis. En MTCh el concepto de homeostasis se representa por el balance entre el yin-yang, fenómenos opuestos pero a la vez complementarios. Desde la perspectiva occidental tiene su equivalente en los procesos agónicos-antagónicos que ocurren en el organismo, tales como las relaciones anabolismo-catabolismo, reducción-oxidación, parasimpático-simpático, inhibición-excitación y aferente-eferente, por mencionar algunas.

Una variante de la acupuntura es la estimulación por medio de pulsos de corriente eléctrica a través de agujas insertadas en puntos corporales específicos, modalidad conocida como electroacupuntura (EA). La EA ofrece ventajas sobre la acupuntura manual debido a que los parámetros como intensidad, frecuencia y duración del pulso de estimulación pueden estandarizarse de manera confiable. Se ha demostrado que la EA activa los nervios periféricos de manera similar a la estimulación eléctrica directa de los nervios periféricos (QUIROZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2014; LERMAN *et al.*, 2015). La diferencia estriba en que la EA es una estimulación transdérmica, mediante agujas, menos invasiva que el implante de electrodos requerido para la estimulación de los nervios periféricos. Evidencias recientes han mostrado que la EA ofrece una nueva alternativa para el tratamiento de distintas situaciones médicas, por lo que actualmente se están realizando estudios clínicos controlados y meta-análisis para determinar el alcance de la misma. La EA también ha atraído la atención de la investigación básica y cuenta con numerosas evidencias experimentales sobre sus mecanismos de acción en diferentes órganos y sistemas de los organismos.

Variables intrínsecas al tratamiento acupuntural

En la MTCh se menciona que existen alrededor de 365 puntos en el cuerpo humano o acupuntos localizados sobre doce canales principales y otros localizados fuera de los canales, denominados puntos *Extra* y puntos *An Shi*. Los canales de acupuntura constituyen vías de transporte del *Qi* y la *sangre*, y conforman un sistema de comunicación que fluye entre los órganos del cuerpo humano, integrando el interior con el exterior (ZHOU *et al.*, 2010). El correcto flujo de tales sustancias determina la salud en el organismo y, por consiguiente, el disturbio de ese flujo libre de las sustancias, por agentes exógenos o endógenos, se transforma en enfermedad. Debido a que estos puntos conectan al exterior con el interior del organismo, su estímulo o dispersión tiene como objetivo equilibrar la energía para restablecer el estado óptimo de salud.

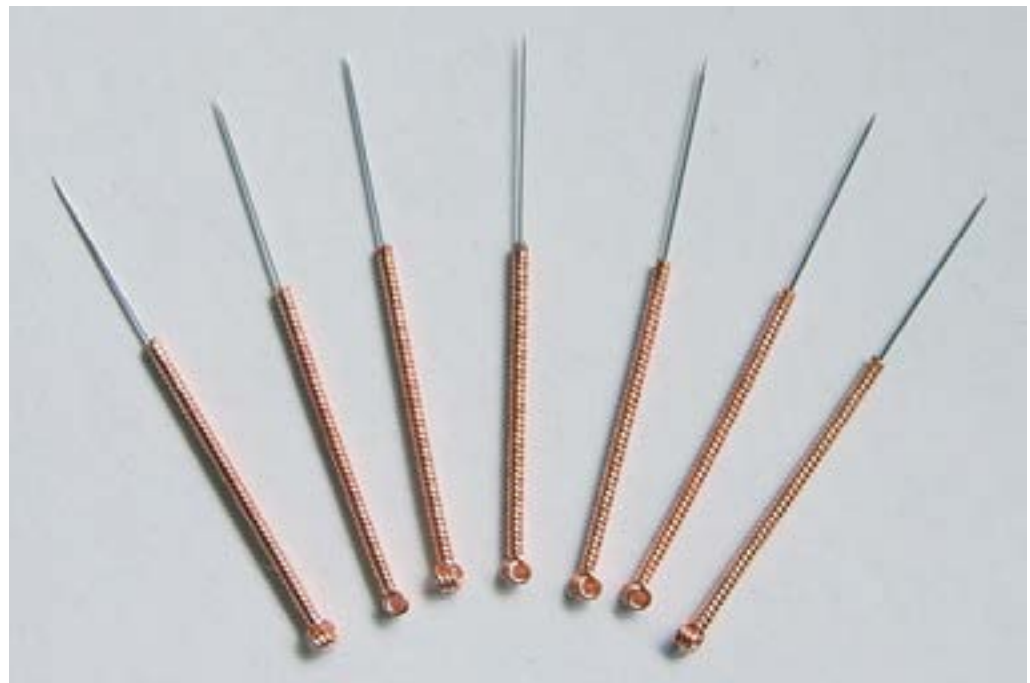
Diferentes estudios han intentado demostrar la presencia de los canales y puntos de acupuntura (LONGHURST, 2010), pero aún no se ha determinado su existencia como unidades discretas que presenten componentes histológicos diferentes a los propios del organismo (RAMEY, 2001). Varios investigadores han concluido que los puntos y canales de acupuntura son áreas de referencia que se localizan en estructuras histológicas determinadas, tales como las células nerviosas, musculares, epiteliales y del tejido conectivo

(ZHOU *et al.*, 2010; QUIROZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2014a, 2014b; 2015). Se ha demostrado que esas estructuras son importantes para desencadenar los efectos producidos por la acupuntura (ZHAO, 2008). En la MTCh se afirma que cada punto tiene indicaciones para determinada condición patológica, e inclusive participan en la elaboración del diagnóstico. La prescripción de los acupuntos y en consecuencia el pilar del tratamiento de la acupuntura es la diferenciación sindromática, la cual se elabora a través de la interrogación, inspección, palpación y auscultación del paciente.

En la MTCh el mismo signo patológico o condición médica puede ser la expresión de diferentes síndromes, cada uno de los cuales requiere de un tratamiento particular. Sin embargo, los ensayos clínicos han puesto en tela de juicio la validez de la intervención de la acupuntura desde ese punto de vista. Por ejemplo, en un estudio se encontró que tanto la tradicional (selección de puntos basado en los síndromes) como la aplicada únicamente en el punto de acupuntura *neiguan* (pericardio 6), redujeron de manera similar las náuseas que presentaban los pacientes (SMITH *et al.*, 2002). Por otra parte, otro estudio concluyó que la acupuntura disminuye la presión arterial, si ésta se prescribe según los principios sindromáticos de la MTCh o si es administrada mediante la selección de algunos puntos de acupuntura sin guardar relación con tales principios (MACKLIN *et al.*, 2006). Resultados similares se han obtenido en el tratamiento de la lumbalgia (CHERKIN *et al.*, 2009). Por otra parte, se ha mostrado que entre los acupunturistas se establecen diferentes diagnósticos sindromáticos por falta de indicadores objetivos y por la ambigüedad de los términos y la descripción subjetiva de los síntomas (ZHOU *et al.*, 2013). Algunos profesionales argumentan que la inserción de agujas en sí misma es terapéutica y le restan importancia al sitio de inserción o al grado de estimulación (CAMPBELL, 2006).

Agujillas d acupuncture en
eventail

Autor: Xhienne



Otro aspecto que debe mencionarse es que, a pesar de existir consensos sobre la localización de los puntos de acupuntura, en diversos estudios se señala que entre los acupunturistas existe una variabilidad considerable para la localización precisa de los acupuntos (AIRD *et al.*, 2000; COYLE *et al.*, 2000). Por otra parte, a pesar del uso de dispositivos para el registro de la resistencia galvánica de la piel para la localización de los puntos, se ha demostrado que durante tales registros se presentan diferentes variables que modifican la lectura electrodérmica (AHN *et al.*, 2008) lo que, en consecuencia, dificulta al extremo la distinción de un punto de acupuntura de sitios adyacentes.

En síntesis, hasta el momento no existen evidencias objetivas que permitan determinar la existencia de los puntos de acupuntura como unidades discretas, así como sus dimensiones, por lo que resulta difícil determinar el margen de error al momento de puncionar en esas áreas. Sin embargo, desde la perspectiva neurofisiológica, el punto de acupuntura se concibe como un área de referencia cutánea, que incluye a la vez tanto los nervios superficiales como los profundos (QUIROZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2010). En consecuencia, tales sitios son de enorme importancia clínica para los acupunturistas, debido a la estrecha relación que guardan con el sistema nervioso periférico. Zhang y colaboradores (2012) propusieron denominarlos *unidades de acupuntura neural*.

Acupuntura y placebo

Diferentes estudios señalan que los efectos de la acupuntura están asociados al placebo. Estas afirmaciones se basan en la premisa de que las diferencias reportadas entre la acupuntura real y la acupuntura placebo son mínimas. La discusión se centra en la falta de un control apropiado que responda a las exigencias del método científico y, con base en ello, determinar el alcance de la acupuntura en los tratamientos. Los simpatizantes de la acupuntura señalan que no es fácil extrapolar el modelo de placebo utilizado en farmacología, que consiste usualmente de una caja con tabletas sin principio activo que por su aspecto externo imita al tratamiento real, a la forma de terapia acupunturista que implica introducir agujas en la piel.

A pesar de ello, actualmente se cuenta con diferentes intervenciones placebo, tales como la intervención simulada y la invasiva (ZHU *et al.*, 2013). El dispositivo simulado de Park o las agujas de Streitberger no penetran la piel pero "simulan" el tratamiento. En la acupuntura placebo invasiva se incluye la acupuntura mínima o la acupuntura en un "no acupunto", siendo esta última también denominada como falsa acupuntura (ZHU *et al.*, 2013). Al comparar la intervención de acupuntura con el tratamiento convencional, la primera es más eficaz para disminuir el dolor lumbar, la cefalea, la osteoartritis, así como las náuseas (WHITE y CUMMINGS, 2009). Se han obtenido resultados similares cuando se utiliza acupuntura no penetrante como control placebo. Por ejemplo, en un ensayo clínico aleatorizado y controlado se concluyó que la acupuntura real comparada con el dispositivo simulado de Park fue superior en la eficacia clínica de la disnea de esfuerzo (evaluada por la escala de Borg), secundaria a la enfermedad obstructiva crónica (SUSUKI *et al.*, 2012). Aunado a los anterior se observó una mejoría en la función respiratoria (capacidad vital, capacidad expiratoria e inspiratoria máxima) así como en la saturación de oxígeno (SUSUKI *et al.*, 2012).

En síntesis, diversos estudios han concluido que el control no invasivo ofrece resultados menores que la acupuntura real. Sin embargo, el problema surge cuando se compara ésta con la placebo invasiva o "acupuntura penetrante", ya que para el tratamiento del dolor muscular, la migraña y el dolor osteoartritico, prácticamente no existen diferencias entre ambos procedimientos (WHITE y CUMMINGS, 2009). Otros investigadores sostienen que el tipo de acupuntura placebo no es válido para los estudios controlados, debido a que la punción de una región del cuerpo por sí misma produce una respuesta neurofisiológica, la cual en algunos casos podría llegar a ser similar al efecto esperado de la acupuntura real (LUND *et al.*, 2009). Estos hallazgos han conducido a proponer que la acupuntura produce efectos inespecíficos. Las evidencias actuales también han mostrado una correlación positiva entre la expectativa al tratamiento y la eficacia del mismo (ENCK *et al.*, 2013). En el campo de esta terapia se cuenta con escalas para medir el grado de creencia al tratamiento con la finalidad de tener variables de base más homogéneas entre los pacientes y aplicables a los ensayos clínicos (KIM *et al.*, 2014).

Aportación de evidencias experimentales a la acupuntura

Desde 1960, el Instituto de Investigación de la Universidad de Pekín, liderado por el doctor Ji Shen Han, ha realizado estudios en modelos animales para mostrar los efectos y mecanismos de acción de la acupuntura. Resaltan sus trabajos sobre la neuroquímica de la analgesia con acupuntura (ZHAO, 2008). A esta área de investigación se suman los estudios realizados por los doctores Akio Sato y Robert Schmidt en Alemania, quienes describen que el estímulo de una región de la piel modifica las variables del sistema nervioso autónomo (SATO *et al.*, 1997). Este mecanismo se conoce como reflejo somato-visceral y es eje principal de los mecanismos de acción de la acupuntura sobre las funciones autónomas. En Canadá, el electrofisiólogo Bruce Pomeranz publicó el primer artículo sobre los efectos de la EA en las neuronas de la médula espinal que reciben aferentes nociceptivas y de la participación de los receptores a opioides en la analgesia por EA (PEETS y POMERANZ, 1978). Actualmente, la base de datos Pubmed cuenta con miles de publicaciones de investigación básica en el área de acupuntura y EA.

La evidencia experimental ha mostrado que cuando se introduce una aguja de acupuntura se produce una microlesión en la piel, en los tejidos subcutáneos e incluso en el músculo. En consecuencia, las células epiteliales dañadas liberan bradicinina, sustancia P y prostaglandinas, las cuales producen la activación y reclutamiento de células inmunes al sitio de daño como los mastocitos, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos (XIA *et al.*, 2010). Aunado a lo anterior, las sustancias químicas activan a los nociceptores para producir los reflejos espinales e informar al sistema nervioso central del daño producido en la periferia. Las células inmunes también liberan sustancia P e histamina, las cuales incrementan la permeabilidad vascular y favorecen el reclutamiento de elementos celulares como los neutrófilos. Se ha mostrado que después de introducir la aguja en la piel se incrementa el riego sanguíneo y la temperatura a nivel local (ZHANG *et al.*, 2012). Estos cambios se aprecian clínicamente como eritema en las zonas adyacentes a la punción (ZHAO, 2008). Las células inmunes liberan factores de crecimiento y sustancias que participan en la remodelación de los tejidos dañados. Algunos estudios han mostrado

que tanto la acupuntura manual como la EA producen la liberación del factor de crecimiento epidermal y el de crecimiento angiogénico, ambos favorecedores de la cicatrización de las heridas y la regeneración de las fibras musculares; y podrían ser sustancias fundamentales en los procesos regenerativos de la EA para el tratamiento de lesiones cutáneas y del músculo estriado (WANG *et al.*, 2013).

También se conoce que el citoesqueleto de los fibroblastos se encuentra unido a las fibras de colágena de la matriz extracelular por medio de las proteínas integrinas y lamininas (GIANCOTTI y RUOSLAHTI, 1999). Tal acople permite que los fibroblastos produzcan respuestas de contracción celular, migración y síntesis de factores de crecimiento como respuesta a la presión mecánica o deformación de la matriz extracelular. Otros estudios han mostrado que cuando la aguja se coloca sobre la superficie del tejido subcutáneo y luego se gira, el tejido tiende a adherirse sobre la aguja, siguiendo la dirección de la rotación hasta formar una espiral de tejido conectivo (LANGEVIN *et al.*, 2001). En consecuencia, se genera un alineamiento de los fibroblastos junto con las fibras de co-



lágeno enrolladas a lo largo del eje longitudinal de la aguja, así como la polimerización de los filamentos de actina, la formación de fibras de estrés y la liberación de factores de crecimiento (LANGEVIN *et al.*, 2001; 2002). Estos cambios son la base del fenómeno de atrapamiento que se genera entre la aguja y el tejido conectivo, una vez que la primera se introduce y se rota en el punto de acupuntura. Además, constituyen la base del proceso de mecano-transducción el cual sirve para reclutar elementos celulares en el sitio de punción, activar receptores sensoriales y fibras aferentes y enviar las señales nerviosas de la periferia hacia el sistema nervioso central.

Vías aferentes de la acupuntura

Actualmente se conoce que los efectos de la acupuntura no están restringidos al sitio de punción, sino que también se ejercen acciones sistémicas, organizadas en circuitos reflejos formados por vías aferentes, centros de integración y vías eferentes (ISA *et al.*, 1985; SATO *et al.*, 1997).

Las evidencias experimentales obtenidas en modelos animales han mostrado que la estimulación eléctrica o mecánica de aferentes cutáneas y musculares modifica las funciones autónomas a través de reflejos somato-autónomos (KAGITANI *et al.*, 2010). La acupuntura por medio de estímulos mecánicos o eléctricos también estimula las fibras

aferentes primarias localizadas en los nervios periféricos y provoca acciones sobre diferentes sistemas y órganos corporales:

Sistema cardiovascular: la estimulación con EA (2Hz) de fibras A δ inhibe significativamente las respuestas cardiovasculares reflejas inducidas por la distensión gástrica (ZHOU *et al.*, 2004; 2005). El estímulo de fibras del grupo I y II produce bradicardia y el de las fibras C taquicardia (SATO *et al.*, 1981). La estimulación de los acupuntos localizados sobre el nervio cubital provoca un incremento en el flujo sanguíneo cortical gracias a la activación de las fibras A δ en el nervio (UCHIDA *et al.*, 2000). La estimulación de raíces ventrales o dorsales del sexto segmento lumbar de la médula espinal, incrementa el flujo sanguíneo intra- y extra-fascicular del nervio ciático sin provocar cambios en la presión arterial (HOTTA *et al.*, 1991; SATO *et al.*, 1994). La acupuntura aplicada al músculo paravertebral (adjunto a la vértebra L6) produce efectos similares a los descritos anteriormente (INOUE *et al.*, 2005). Por su parte, el estímulo de fibras A δ del nervio ciático aumenta el flujo sanguíneo en el músculo así como la presión arterial (KAGITANI *et al.*, 2010). En modelos animales de isquemia se ha mostrado que la estimulación del punto de acupuntura *neiguan* (6 de pericardio), localizado sobre el nervio mediano, disminuye la apoptosis y promueve la angiogénesis en el área de infarto (FU *et al.*, 2014).

Sistema digestivo: se ha mostrado que el estímulo de las fibras A δ y C con acupuntura modifica la motilidad del tubo digestivo, dependiendo del sitio de punción a nivel del abdomen o en las extremidades (SATO *et al.*, 1993; QIAN *et al.*, 1999). También se ha mostrado que tales acupuntos incrementan o disminuyen la secreción de jugo gástrico (LUX *et al.*, 1994; SATO *et al.*, 1997) y ejercen efectos regenerativos sobre la mucosa gástrica, al inducir la expresión del factor de crecimiento epidermal y del factor trébol intestinal, así como incrementar la expresión de la ciclooxigenasa-2 (LI *et al.*, 2006).

Sistema endocrino: el estímulo de fibras del grupo A δ por EA modifica la secreción de catecolaminas así como de hormonas gástrica y colecistocinina (SATO *et al.*, 1997). También se ha mostrado que la EA induce la liberación de insulina e incrementa la expresión de los transportadores a glucosa en el músculo e hígado (CHANG *et al.*, 1999; TOMINAGA *et al.*, 2011).

Nocicepción: La activación de las fibras aferentes somáticas no sólo ejerce acciones sobre las funciones autónomas sino que también modifica la transmisión de las fibras aferentes nociceptivas. Por ejemplo, el estímulo condicionante de fibras aferentes A δ en las raíces dorsales deprime los potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) de neuronas localizadas en la lámina II de la médula espinal (SANDKUHLER *et al.*, 1997). El estímulo eléctrico de aferentes del grupo C en el nervio ciático, provoca la depresión de larga duración (LTD por sus siglas en inglés) de los potenciales de campo producidos en la médula espinal por la estimulación de fibras C (LIU *et al.*, 1998).

Es ampliamente conocido que la EA se utiliza para tratar diferentes cuadros algícos por los efectos analgésicos que provoca y por su similitud con las terapias de estimulación eléctrica periférica (ZHAO *et al.*, 2008). Xing y colaboradores (2007) mostraron que la EA a 2Hz produce LTD de los potenciales de campo producidos por el estímulo de fibras C en un modelo de neuropatía periférica. También se ha mostrado que la EA, a través de las fibras A β y A δ , reduce la excitabilidad de las neuronas nociceptivas espinales previamente sensibilizadas en un modelo de hiperalgesia del colon (XU *et al.*, 2009). En el roedor, la destrucción selectiva de fibras C reduce la analgesia por EA, incluso cuando se

bloquea la conducción de fibras A β y A δ , lo que sugiere la participación de los tres tipos de fibras en la generación de ese efecto (ZHU *et al.*, 1990). Es importante mencionar que debido a que la intensidad de la estimulación en los acupuntos para excitar a las fibras de tipo C es considerablemente alta (provoca la destrucción de tejido), no es conveniente para la analgesia en humanos. Gracias al desarrollo de los equipos de electroestimulación para acupuntura es factible graduar con cierta precisión la intensidad del estímulo eléctrico necesario para activar selectivamente las fibras aferentes, lo cual es de capital relevancia para la práctica clínica.

Centros de integración y vías activadas por la acupuntura

Gracias a estudios de investigación básica se ha podido demostrar que las acciones de la acupuntura se integran a diferentes niveles del sistema nervioso central, tales como la médula espinal, el tallo cerebral, el diencefalo y el telencefalo (ZHAO *et al.*, 2008). El grado de activación de tales centros nerviosos determina la magnitud y la eficacia de los efectos que provoca la acupuntura sobre las funciones orgánicas.

Sistema cardiovascular: En modelos animales se ha demostrado que los efectos inhibidores de la EA sobre las respuestas presoras reflejas se efectúan a través de un circuito reflejo conformado por el núcleo arcuato del hipotálamo ventral (ARC), la sustancia gris periacueductal ventrolateral (vIPAG) y la médula rostral ventrolateral rVLM (CRISOSTOMO *et al.*, 1985), siendo el objetivo final de tal circuito reducir la salida simpática hacia el corazón. Este circuito requiere de la participación de opioides endógenos, GABA y óxido nítrico. Alternativamente, los efectos presores y cronotrópicos de la EA podrían deberse a la excitación del nervio cardíaco simpático (LIAO *et al.*, 2006). Para reducir el daño producido por la isquemia en el miocardio, se ha demostrado que la EA ejerce un efecto modulador sobre la médula rostral ventro-lateral así como de las neuronas de las astas dorsales de la médula espinal. Por otra parte, la liberación de Acetilcolina (ACh) del núcleo basal de Meynert por una estimulación nerviosa transcutánea similar a la acupuntura, aumenta el flujo sanguíneo cortical (FSC) (AKAISHI *et al.*, 1990). La respuesta en el flujo sanguíneo uterino provocada por la acupuntura es vía los nervios eferentes parasimpáticos pélvicos (UCHIDA y HOTTA, 2008). En ratas con ovarios poliústicos, el incremento del flujo sanguíneo por EA es vía los nervios simpáticos del ovario y de los receptores α (STENER-VICTORIN *et al.*, 2003; 2004).

Sistema digestivo: En roedores, se ha mostrado que la estimulación cutánea de la zona abdominal inhibe la motilidad gástrica así como la secreción de ácido gástrico, lo que se acompaña de un incremento en la actividad simpática. Por el contrario, la estimulación cutánea de la extremidad posterior, incrementa la motilidad gástrica y la secreción de ácidos gástricos por aumento de la actividad del nervio vago (SATO *et al.*, 1997). Estas observaciones muestran que las acciones estimuladoras o inhibitoras de la acupuntura se efectúan por la activación del sistema nervioso simpático y parasimpático. Además, el tipo de respuesta a la acupuntura depende de la zona de estimulación. Asimismo, se ha evidenciado en distintos modelos animales que la reducción en la secreción ácida debida a la EA, se acompaña de un incremento en la concentración plasmática de somatostatina, péptido intestinal vasoactivo y β -endorfina (JIN *et al.*, 1996), así como de una reducción en los niveles plasmáticos de gastrina (UVNAS-MOBERG *et al.*, 1992).

Nocicepción: En los efectos analgésicos provocados por la acupuntura se ha demostrado la participación de procesos inhibitorios de origen presináptico y postsináptico a nivel de la médula espinal, cuyos mediadores son el GABA, la glicina, la serotonina y los péptidos opioides. Asimismo, se ha determinado la activación por la acupuntura de distintos núcleos neuronales del tallo cerebral, como la sustancia gris periacueductal, el núcleo magno de rafe y la formación bulbar rostro ventrolateral (ZHAO, 2008). Tales núcleos envían proyecciones descendentes que ejercen acciones inhibitorias sobre las neuronas espinales del asta dorsal de la médula espinal, las cuales reciben información nociceptiva de la periferia (MILLAN, 2002). La EA también modula la transmisión nociceptiva en otros centros nerviosos, como la región caudal del núcleo del caudado (generando analgesia), el tálamo y la corteza somato-sensorial. Otras regiones incluyen la ínsula, la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza cingular.

Sistema inmunológico: La aplicación de EA en el acupunto GB30 reduce el edema del cojinete de la pata del animal inducido por la administración del coadyuvante de Freud, a través de la activación del eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal (ZHANG *et al.*, 2005). La EA incrementa la producción sistémica de catecolaminas o regula localmente al bazo dependiendo de la frecuencia de estimulación. Cuando se aplica la EA en el acupunto Zuzanli, con frecuencia alta de electroestimulación (100Hz), permite controlar el edema de la pata inducido por la carragenina, a través de la liberación de catecolaminas de la médula adrenal (KIM *et al.*, 2008). La administración de propanolol (antagonista β -adrenérgico) –no la de RU 486 (antagonista del receptor a glucocorticoides)– previene los efectos provocados por la EA a 100Hz (KIM *et al.*, 2008). Por otra parte, la EA con frecuencias bajas (2Hz) suprime el edema inflamatorio, mediante la activación de vías postganglionares simpáticas y también, al inhibir la expresión de la proteína FAS vía el sistema simpático, controla la apoptosis de linfocitos espléncicos inducida por el estrés desencadenado por trauma quirúrgico (WANG *et al.*, 2005).

Investigación básica y clínica

Como se describió previamente, actualmente se cuenta con numerosas evidencias aportadas por la investigación básica sobre los efectos de la acupuntura en los diferentes modelos animales. Por su parte, algunos ensayos clínicos sugieren que ésta es más adecuada que los tratamientos convencionales para ciertas condiciones médicas. No obstante, el dilema surge cuando se compara la acupuntura verdadera con la acupuntura falsa penetrante y se obtienen diferencias mínimas. Estos hallazgos conducen hacia la posibilidad de que la acupuntura produce efectos inespecíficos asociados al placebo y dependientes de la expectativa al tratamiento. Sin embargo, los estudios experimentales en modelos animales y en humanos han reportado que los efectos fisiológicos de la acupuntura varían en función de los parámetros de la estimulación aplicada a través de las agujas, entre los cuales destacan la profundidad de inserción, el fenómeno de atrapamiento, el sitio corporal a puncionar, así como del tipo de estimulación. Incluso, el número de agujas y la frecuencia de estimulación determinan los efectos inmediatos o a largo plazo de la acupuntura (QUIROZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2014). A pesar de ello, aún no está totalmente claro cómo tales factores podrían influir en la eficacia clínica de estos tratamientos y en consecuencia con los parámetros de salida de los ensayos clínicos controlados.

Con la finalidad de tener una mayor aproximación sobre los efectos de la acupuntura y su relevancia en la práctica clínica, Langevin *et al.* (2011) proponen que se presente una mayor interrelación bidireccional entre investigación básica y clínica, en la cual se informe sobre los mecanismos subyacentes al efecto de la acupuntura y se continúe con la investigación en las áreas de incertidumbre. También señala la importancia de considerar cómo los factores de estimulación podrían estar asociados a los resultados del estudio clínico y, en su caso, ser considerados al momento de elaborar los programas de tratamiento.

Otro factor importante en los estudios clínicos con acupuntura es la confusión de la interpretación del término *falsa acupuntura* o *acupuntura simulada*. El primero se utiliza para referirse a los procedimientos controlados que tienen como objetivo imitar o simular el tratamiento, de tal manera que el paciente lo conciba como real, pero que en realidad adolece de los componentes terapéuticos específicos. Como se describió previamente, existen numerosos métodos para simular el tratamiento real de la acupuntura. Sin embargo, poco se ha estudiado sobre los efectos que podrían ejercer tales tipos de intervención simulada. Inclusive, cada vez abundan más las evidencias de los efectos fisiológicos del componente expectativa y placebo en los tratamientos médicos (COLLOCA y BENEDETTI, 2005; PORRO, 2009; ELSENBRUCH, 2014; EVERS *et al.*, 2014).

En farmacología, la prescripción del placebo en lugar de la sustancia activa del fármaco se proporciona con base en los mecanismos de acción, farmacocinética y farmacodinamia que se deseen analizar. En el caso de la acupuntura se presenta una problemática, debido a que aún no se determina con precisión la influencia que ejerce cada una de las diversas variables del tratamiento de la acupuntura real en el resultado clínico, y en consecuencia tampoco se conoce cuál sería el efecto esperado para el control placebo. Además, se ha restado importancia a la optimización del tratamiento con acupuntura real, en particular de ciertos parámetros de estimulación aplicada, tal y como lo señalan los estudios de investigación básica. Asimismo, cuando se compara la acupuntura verdadera con la simulada se difiere a menudo en la manipulación de las agujas, la profundidad de inserción, la sensación del *De-Qi*, lo que hace todavía más difícil interpretar los resultados. Vincent y Lewith (1995) señalan que las diferentes intervenciones terapéuticas requieren de la aplicación de distintos controles para evaluar el alcance de la eficacia clínica.

Cada método de control responde a una pregunta específica de investigación, pero cuando no se considera ese aspecto se genera confusión a la hora de interpretar los resultados. Por ejemplo, los estudios en los que no se utilizan controles deben responder exclusivamente a la pregunta: ¿es mejor la acupuntura que no hacer nada? Por otra parte, cuando se utilizan como control agujas que no atraviesan la piel, como las del tipo Streitberger, se debería evaluar si es mejor atravesar o no la piel.

Como se señaló previamente, en la actualidad no se han realizado estudios que permitan asegurar que el efecto placebo, no ejerce acciones fisiológicas o terapéuticas por sí mismo. Obviamente, al considerar que si una acción control parece carecer de efecto fisiológico o terapéutico alguno, pero que en el fondo sí provoca algunos efectos, ello podría llevarnos a concluir que la acupuntura no es eficaz y en consecuencia tener un falso negativo. El personal de atención primaria, especialistas, investigadores e incluso los mismos pacientes que buscan información en la literatura sobre la eficacia de

la acupuntura son un grupo de personas susceptibles de confundirse con tales ensayos. Si a los propios investigadores se les dificulta la interpretación de ciertos estudios, entonces los que no poseen una comprensión de la complejidad y multiplicidad de factores que intervienen en la investigación en acupuntura, tendrán mayores dificultades para evaluar las pruebas presentadas en informes y artículos. Por ejemplo, en un estudio que emplea *acupuntura simulada* como control, el profesional de la salud podría asumir que la palabra *simulada* supone que el control consistía en un método carente de efecto y, por lo tanto, que las conclusiones se basan en esa premisa. Pero este término se utiliza para designar una gran variedad de procedimientos que van desde la inserción de la aguja en puntos que no son de acupuntura hasta la inserción superficial de agujas en puntos de acupuntura y no-acupuntos, así como la utilización de dispositivos especiales que imitan la inserción de la aguja pero que no atraviesan la piel, la inserción de agujas en puntos de acupuntura no adecuados para el tratamiento de la condición establecida, o bien, pinchar la piel con un objeto ligeramente punzante o un tubo guía (WHITE *et al.*, 2006).

Otro aspecto importante que hay que tomar en cuenta es que en la mayoría de los estudios de investigación básica se utiliza un mínimo de agujas (ZHAO, 2008; KAGITANI *et al.*, 2010), mientras que en la clínica se aplican varias agujas, aproximadamente de diez a veinte (ERNST, 2006). Se destaca que una señal pequeña pero específica, podría ser de relevancia terapéutica y ser detectable en un experimento fisiológico. Sin embargo, ello no necesariamente tiene que ser detectado en los ensayos clínicos, debido al "ruido" adicional presente en el organismo debido al exceso de agujas que se emplean en los tratamientos con acupuntura. El acercamiento entre la investigación básica y la clínica permitiría tener mayor información para designar los tratamientos de acupuntura, así como de la falsa acupuntura, y no quedar restringidos a la diferenciación sindromática de la MTCh, la cual también ha sido tema de discusión por el carácter subjetivo al momento de establecer el diagnóstico y tratamiento.

En la antigüedad, algunos acupuntores utilizaron de manera habitual el concepto de tratamiento personalizado como una forma de evitar cualquier tipo de verificación experimental. No obstante, es posible encontrar un compromiso entre los principios de estandarización de tratamiento y la personalización. Incluso definir biomarcadores adicionales permitiría distinguir entre los efectos reales de aquellos de la falsa acupuntura, así como el uso de modelos animales que permitan estudiar sus efectos en condiciones crónicas o que evidencien en mayor proporción las condiciones médicas de los pacientes humanos.

Conclusiones

Esta presente revisión mostró que a pesar de que hay un soporte tradicional de los efectos terapéuticos de la acupuntura y de un respaldo de sociedades internacionales, sigue en controversia su eficacia clínica para algunas condiciones médicas. Por otra parte, señalar que los efectos son similares al placebo o a la falsa acupuntura invasiva, tampoco permite concluir los alcances de la misma, debido a que no se ha considerado cómo influyen las diferentes variables intrínsecas al tratamiento en los modelos animales y la relevancia de los parámetros de estimulación, inclusive el sitio de inserción de las agujas

para modificar las variables fisiológicas. La diversidad de técnicas relacionadas a la acupuntura impide la estandarización de las mismas, esto es, cada una sería capaz de activar mecanismos específicos pero con distinta eficacia, lo que traería como consecuencia que en algunos casos los efectos de la acupuntura serían inespecíficos, lo cual restaría importancia a la localización de los puntos y a la modalidad de estimulación. Sin embargo, las evidencias obtenidas a partir de la investigación experimental resaltan la relevancia del sitio de estimulación para producir respuestas específicas. Con base en lo anterior, podría concluirse que en la actualidad la acupuntura es de gran utilidad para reducir las alteraciones que se presentan en algunos cuadros álgicos, y que la controversia surge cuando, al compararla con la acupuntura simulada o penetrante, se cuestionan los efectos específicos del tratamiento. La interrelación entre la investigación básica y la clínica permitirá conocer en mayor detalle las variables intrínsecas a los tratamientos con acupuntura; incrementar los efectos específicos no asociados al placebo y tener una mayor aproximación sobre los alcances y límites de esta terapéutica. ■

Bibliografía

- [1] AHN, AC *et al.*, "Electrical properties of acupuncture points and meridians: a systematic review", *Bioelectromagnetics*, 2008, núm. 29, pp. 245-256.
- [2] AIRD, M., M. Coyle, D.M. Cobbin, C. Zaslowski, "A study of the comparative accuracy of two methods of locating acupuncture points", *Acupuncture in Medicine*, 2000, núm. 18, pp. 15-21.
- [3] AKAISHI, T., A. Kimura, A. Sato, A. Suzuki, "Responses of neurons in the nucleus basalis of Meynert to various afferent stimuli in rats", *Neuroreport*, 1990, núm. 1, pp. 37-39.
- [4] BARNES, P.M., B. Bloom, R.L., Nahin, "Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007", *Natl Health Stat Report*, 2008, núm. 10, pp. 1-23.
- [5] CAMPBELL, A. "Point specificity of acupuncture in the light of recent clinical and imaging studies", *Acupunct Med*, 2006, núm. 24, pp. 118-122.
- [6] CHANG, SL., *et al.*, "An insulin-dependent hypoglycaemia induced by electroacupuncture at the Zhongwan (CV12) acupoint in diabetic rats", *Diabetologia*, 1999, núm. 42, pp. 250-255.
- [7] CHERKIN, D.C., *et al.*, "A randomized trial comparing acupuncture, simulated acupuncture, and usual care for chronic low back pain". *Arch Intern Med*, 2009, núm. 169, pp. 858-866.
- [8] COLQUHOUN, D., S.P. Novella, "Acupuncture is theatrical placebo", *Anesth Analg*, 2013, núm. 116, pp. 1360-1363.

- [9] COLLOCA, L. F. Benedetti, "Placebos and painkillers: is mind as real as matter?" *Nat Rev Neurosci*, 2005, núm. 6, pp. 545-552.
- [10] COYLE, M. *et al.*, "The cun measurement system: an investigation into its suitability in current practice", *Acupuncture in Medicine*, 2000, núm. 18, pp. 10-14.
- [11] CRISOSTOMO, M.M. *et al.*, "Nociceptin in rVLM mediates electroacupuncture inhibition of cardiovascular reflex excitatory response in rats", *J Appl Physiol*, 1985, núm. 98, pp. 2056-2063.
- [12] ELSENBURCH, S. "How positive and negative expectations shape the experience of visceral pain", *Handb Exp Pharmacol*, 2014, núm. 225, pp. 97-119.
- [13] ENCK, P. *et al.*, "The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize?", *Nat Rev Drug Discov*, 2013, núm. 12, pp. 191-204.
- [14] ERNST, E., "Acupuncture a critical analysis", *J Intern Med*, 2006, núm. 259, pp. 125-137.
- [15] EVERS, A.W., D.J. Bartels, A.I. van Laarhoven, "Placebo and nocebo effects in itch and pain", *Handb Exp Pharmacol*, 2014, núm. 225, pp. 205-214.
- [16] FU, S.P. *et al.*, "Acupuncture promotes angiogenesis after myocardial ischemia through H3K9 acetylation regulation at VEGF gene", *PLoS One*, 2014, núm. 9, pp. e94604, doi: 10.1371.
- [17] GIANCOTTI, F.G., E. Ruoslahti, "Integrin signaling", *Science*, 1999, núm. 285, pp. 1028-1032.
- [18] HAAKE, M. *et al.*, German "Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups", *Arch Intern Med*, 2007, núm. 167, pp. 1892-1898.
- [19] HOTTA, H. *et al.*, "Stimulation of lumbar sympathetic trunk produces vasoconstriction of the vasa nervorum in the sciatic nerve via alpha-adrenergic receptors in rats", *Neurosci Lett*, 1991, núm. 133, pp. 249-252.
- [20] INOUE, M., Hojo, T., Yano, T., Katsumi, Y. "Effects of lumbar acupuncture stimulation on blood flow to the sciatic nerve trunk—an exploratory study", *Acupunct Med*, 2005, núm. 23, pp. 166-170.
- [21] ISA, T., M. Kurosawa, A. Sato, R.S. Swenson, "Reflex responses evoked in the adrenal sympathetic nerve to electrical stimulation of somatic afferent nerves in the rat", *Neurosci Res*, 1985, núm. 3, pp. 130-144.

- [22] JIN, H.O., *et al.*, "Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via beta-endorphin and somatostatin", *Am J Physiol*, 1996, núm. 271, pp. G524-530.
- [23] KAGITANI, F., S. Uchida, H. Hotta, "Afferent nerve fibers and acupuncture", *Auton Neurosci*, 2010, núm. 157, pp. 2-8.
- [24] KIM, H.W. *et al.*, "Low-frequency electroacupuncture suppresses carrageenan-induced paw inflammation in mice via sympathetic post-ganglionic neurons, while high-frequency EA suppression is mediated by the sympathoadrenal medullary axis", *Brain Res Bull*, 2008, núm. 75, pp. 698-705.
- [25] KIM, Y.J. *et al.*, "Validation of the Korean version of the Acupuncture Expectancy Scale", *Acupunct Med*, 2014, núm. 32, pp. 51-55.
- [26] LANGEVIN, H.M., D.L. Churchill, M.J. Cipolla, "Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture", *FASEB J*, 2001, núm. 15, pp. 2275-2282.
- [27] LANGEVIN, H.M. *et al.*, "Paradoxes in acupuncture research: strategies for moving forward", *Evid Based Complement Alternat Med.*, doi: 10.1155/2011/180805.
- [28] LANGEVIN, HM., J.A. Yandow, "Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes", *Anat Rec*, 2002, núm. 269, pp. 257-265.
- [29] LERMAN, IR., *et al.*, "Novel High-Frequency Peripheral Nerve Stimulator Treatment of Refractory Postherpetic Neuralgia: A Brief Technical Note", *Neuromodulation*, 2015, doi: 10.1111/ner.12281.
- [30] LI, XP., *et al.*, "Effect of electroacupuncture on gastric mucosal intestinal trefoil factor gene expression of stress-induced gastric mucosal injury in rats", *World J Gastroenterol*, 2006, núm. 12, pp. 1962-1965.
- [31] LIAO, JM., *et al.*, "Electroacupuncture-induced pressor and chronotropic effects in anesthetized rats", *Auton Neurosci*, 2006, núm. 30, pp. 18-25.
- [32] LIU, X.G. *et al.*, "Long-term depression of C-fibre-evoked spinal field potentials by stimulation of primary afferent A delta-fibres in the adult rat", *Eur J Neurosci*, 1998, núm. 10, pp. 3069-3075.
- [33] LONGHURST, J.C. "Defining meridians: a modern basis of understanding", *J Acupunct Meridian Stud*, 2010, núm. 3, pp. 67-74.
- [34] LUND, I., J. Näslund, T. Lundeberg, "Minimal acupuncture is not a valid placebo control in randomised controlled trials of acupuncture: a physiologist's perspective",

- Chin Med*, 2009, núm. 4, pp. 1749-8546.
- [35] LUND, I., J. Näslund, T. Lundeberg, "Minimal acupuncture is not a valid placebo control in randomised controlled trials of acupuncture: a physiologist's perspective", *Chin Med*, 2009, núm. 4, pp. 1749-8546.
- [36] LUX, G. *et al.*, "Acupuncture inhibits vagal gastric acid secretion stimulated by sham feeding in healthy subjects", *Gut*, 1994, núm. 35, pp. 1026-1029.
- [37] MACKLIN, EA. *et al.*, "Stop Hypertension with the Acupuncture Research Program (SHARP): results of a randomized, controlled clinical trial", *Hypertension*, 2006, núm. 48, pp. 838-845.
- [38] MACPHERSON, H. *et al.*, "STRICTA Revision Group. Revised Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement", *PLoS Med*, 2010, núm. 7, pp. e1000261.
- [39] MILLAN, M.J., "Descending control of pain", *Prog Neurobiol*, 2002, núm. 66, pp. 355-474.
- [40] PEETS, J.M. y B. Pomeranz, "CXBK mice deficient in opiate receptors show poor electroacupuncture analgesia", *Nature*, 1978, núm. 273, pp. 675-676.
- [41] PORRO, C.A., "Open your mind to placebo conditioning", *Pain*, 2009, núm. 145, pp. 2-3.
- [42] QIAN, L., L.J. Peters, J.D. Chen, "Effects of electroacupuncture on gastric migrating myoelectrical complex in dogs", *Dig Dis Sci*, 1999, núm. 44, pp. 56-62.
- [43] QUIROZ-GONZÁLEZ, S., B. Segura-Alegría, J.C. Guadarrama-Olmos, I. Jiménez-Estrada, I. "Cord dorsum potentials evoked by electroacupuncture applied to the hind limbs of rats", *J Acupunct Meridian Stud*, 2014, núm. 7, pp. 25-32.
- [44] QUIROZ-GONZÁLEZ, S., I. Jiménez-Estrada, "Acupuncture points and their relation with cutaneous receptive fields of neurons", *Complementary therapies in medicine* (2015) (enviado).
- [45] QUIROZ-GONZÁLEZ, S., B. Segura-Alegría, I. Jiménez-Estrada, "Depressing effect of electroacupuncture on the spinal non-painful sensory input of the rat", *Exp Brain Res*, 2014, núm. 232, pp. 2721-2729.
- [46] RAMEY, D.W., "Acupuncture points do not exist", *Sci Rev Altern Med*, 2001, núm. 5, pp. 140-145.
- [47] SANDKÜHLER, J., J.G. Chan, G. Cheng, M. Randić, "Low-frequency stimulation of

- afferent Adelta-fibers induces long term depression at primary afferent synapses with substantiagelatinosa neurons in the rat", *J Neurosci*, 1997, núm. 17, pp. 6483-6491.
- [48] SATO, A., Y. Sato, R.F., Schmidt, "Heart rate changes reflecting modifications of efferent cardiac sympathetic outflow by cutaneous and muscle afferent volleys", *J Auton Nerv Syst*, 1981, núm. 4, pp. 231-247.
- [49] _____, "The impact of somatosensory input on autonomic functions", *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 1997, núm. 130, pp. 1-328.
- [50] SATO, A., Y. Sato, S. Uchida, "Blood flow in the sciatic nerve is regulated by vasoconstrictive and vasodilative nerve fibers originating from the ventral and dorsal roots of the spinal nerves", *Neurosci Res*, 1994, núm. 21, pp. 125-133.
- [51] SAVIGNY, P., *et al.*, *Low Back Pain: early management of persistent non-specific low back pain*, London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2009.
- [52] SMITH, C., C. Crowther, J. Beilby, "Acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized controlled trial", *Birth*, 2002, núm. 29, pp. 1-9.
- [53] STENER-VICTORIN, E., R. Kobayashi, M. Kurosawa, "Ovarian blood flow responses to electro-acupuncture stimulation at different frequencies and intensities in anaesthetized rats", *Auton Neurosci*, 2003, núm. 108, pp. 50-56.
- [54] STENER-VICTORIN, E. *et al.*, "Effect of electro-acupuncture stimulation of different frequencies and intensities on ovarian blood flow in anaesthetized rats with steroid-induced polycystic ovaries", *Reprod Biol Endocrinol*, 2004, núm. 2, pp. 16.
- [55] SUZUKI, M. *et al.*, "A randomized, placebo-controlled trial of acupuncture in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the COPD-acupuncture trial (CAT)", *Arch Intern Med*, 2012, núm. 172, pp. 878-886.
- [56] TOMINAGA, A., *et al.*, "Repeated application of low-frequency electroacupuncture improves high-fructose diet-induced insulin resistance in rats", *Acupunct Med*, 2011, núm. 29, pp. 276-283.
- [57] UCHIDA, S., F. Kagitani, A. Suzuki, Y. Aikawa, "Effect of acupuncture-like stimulation on cortical cerebral blood flow in anesthetized rats", *Jpn J Physiol*, 2000, núm. 50, pp. 495-507.
- [58] UCHIDA, S., H. Hotta, "Acupuncture affects regional blood flow in various organs", *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2008, núm. 5, pp. 145-51.

- [59] UVNAS-MOBERG, K., T. Lundeborg, G. Bruzelius, P. Alster, "Vagally mediated release of gastrin and cholecystokinin following sensory stimulation", *Acta Physiol Scand*, 1992, núm. 146, pp. 349-356.
- [60] VINCENT, C., G. Lewith, "Placebo controls for acupuncture studies", *J R Soc Med*, 1995, núm. 88, pp. 199-202.
- [61] WANG, J., *et al.*, "Electroacupuncture suppresses surgical trauma stress-induced lymphocyte apoptosis in rats", *Neurosci Lett*, 2005, núm. 383, pp. 68-72.
- [62] WANG, R., *et al.*, "The time course effects of electroacupuncture on promoting skeletal muscle regeneration and inhibiting excessive fibrosis after contusion in rabbits", *Evid Based Complement Alternat Med*, doi: 10.1155/2013/869398.
- [63] WHITE, A., M. Cummings, "Does acupuncture relieve pain?", *BMJ.*, 2009, núm. 338, doi:10.1136/bmj.a2760.
- [64] WHITE, Peter, Brenda Golianu, Chris Zaslowski y Choi Seung-Hoon, "Estandarización de la nomenclatura en la investigación sobre acupuntura", *Evid. Based Complement. Altern. Med.*, june 2007, núm. 4, pp. 267-270.
- [65] XIA, Y., F. Zhou, D. Huang, (2010). "Neuroanatomic Basis of Acupuncture Points", en *Acupuncture therapy for neurological diseases: a neurobiological view*, Xia, Y., Cao, X., Wu, G., Cheng, J. (eds.) Tsinghua University Press, Beijing Heidelberg. Springer: 32-80.
- [66] XING, G.G. *et al.*, "Long-term synaptic plasticity in the spinal dorsal horn and its modulation by electroacupuncture in rats with neuropathic pain", *Exp Neurol*, 2007, núm. 208, pp. 323-332.
- [67] XU, G.Y., J.H. Winston, J.D. Chen, "Electroacupuncture attenuates visceral hyperalgesia and inhibits the enhanced excitability of colon specific sensory neurons in a rat model of irritable bowel syndrome", *Neurogastroenterol Motil*, 2009, núm. 21, pp. 1302-e125.
- [68] YUAN, J., *et al.*, "Effectiveness of acupuncture for low back pain: a systematic review", *Spine*, 2008, núm. 33, pp. E887-900.
- [69] ZHANG, R.X. *et al.*, "Electroacupuncture attenuates inflammation in a rat model", *J Altern Complement Med*, 2005, núm. 11, pp. 135-142.
- [70] ZHANG, Z.J., X.M. Wang, G.M. McAlonan, "Neural acupuncture unit: a new concept for interpreting effects and mechanisms of acupuncture", *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/429412.

- [71] ZHAO, Z.Q., "Neural mechanism underlying acupuncture analgesia", *Prog Neurobiol*, 2008, núm. 85, pp. 355-375.
- [72] ZHOU, F., D. Huang, Y. Xia, "Neuroanatomic basis of acupuncture points", en: Xia, Y. et al., (eds.) *Acupuncture therapy for neurological diseases: a neurobiological view*, Berlin: Springer, 2010, pp. 32–80.
- [73] ZHOU, J. *et al.*, "Logical thinking in pattern differentiation of traditional Chinese medicine", *J Tradit Chin Med*, 2013, núm. 33, pp. 137-140.
- [74] ZHOU, W. *et al.*, "Afferent mechanisms underlying stimulation modality-related modulation of acupuncture-related cardiovascular responses", *J Appl Physiol*, 1985, núm. 98, pp. 872-880.
- [75] ZHOU, W., S.C., Tjen-A-Looi, P. Li, "Longhurst, JC. Regulation of sympathoexcitatory cardiovascular responses to gastric distension in rats: role of stimulation modality, frequency and acupoint location", *FASEB J*, 2004, núm. 18, pp. A649.
- [76] ZHU, D., Y. Gao, J. Chang, J. Kong, "Placebo acupuncture devices: considerations for acupuncture research", *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, doi: 10.1155/2013/628907.
- [77] ZHU, L., *et al.*, "The effect of neonatal capsaicin on acupuncture analgesia--to evaluate the role of C fibers in acupuncture analgesia", *Zhen Ci Yan Jiu*, 1990, núm. 15, pp. 285-291.