

Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre  
Clínica del Dolor

## **NEUROMODULACION ACUPUNTURAL Y REGULACION NOCICEPTIVA**

\*Dra. Beatriz Garrido Suárez. Calle 10 Núm.15033 entre 7ma. y D.  
Altahabana. Teléfono: 447654.

[cdolorfb@infomed.sld.cu](mailto:cdolorfb@infomed.sld.cu) [Beatriz.garrido@infomed.sld.cu](mailto:Beatriz.garrido@infomed.sld.cu)

\*\*Dra. Fe Bosch Valdés. Calle D Núm. 404 entre 17 y 19. El Vedado.  
Teléfono: 8324385.

\*\*\*Dra. María del Carmen Rabí. San Joaquín Núm.2606 entre Dolores  
y Primero de Mayo. San Miguel del Padrón.

\*\*\*\*Dr. Manuel Hernández Arteaga. San José Núm.398 entre Luz y  
Altarriba. Lawton. Teléfono:984475.

\*Especialista Primer Grado en Anestesiología y Reanimación.

\*\* Especialista Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación.  
Doctor en Ciencias. Profesora Principal de Medicina Tradicional y  
Natural del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

Presidenta del Comité Académico de la Maestría en Medicina Bioenergética y Naturalista.

\*\*\* Especialista de Primer Grado en Cirugía General.

\*\*\*\* Médico General.

### **RESUMEN**

A pesar de todo lo avanzado en el campo de la neurofisiología y la farmacología, los sistemas antinociceptivos continúan siendo un enigma científico y los mecanismos de acción de las técnicas de reflexoterapia, uno de los tópicos más controvertidos.

El propósito de esta revisión es vincular el estudio de las bases neurobiológicas de la Acupuntura a los eventos neuroquímicos de la nocicepción y del dolor patológico. Para ese fin transitamos la transmisión, modulación medular, supramedular y percepción; definimos sensibilización central y profundizamos en los elementos de la vía postsináptica Glutamato/NMDA/NO/GMPc comprometida en el proceso. Analizamos los posibles mecanismos de acción a los diferentes niveles del proceso que pudieran sustentarse químicamente a nivel del cuerno posterior de la ME, en la *supra-regulación* de receptores GABA y opiodes y la *sub-*

*regulación* de receptores NMDA; con la consiguiente prevención de la Sensibilización Central.

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

## INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo, transitamos por los procesos fisiológicos de la nocicepción, específicamente la transmisión, modulación medular y supramedular, deteniéndonos en los aspectos estructurales y funcionales de interés y en los cambios plásticos que sufren, para dar continuidad al trabajo: “Bases Neurobiológicas de la Acupuntura y la Electroacupuntura”, en el que abordamos los aspectos correspondientes a la modulación periférica y explicamos los posibles mecanismos de acción de la neuromodulación acupuntural en la periferia. Lograr la vinculación del estudio de las bases neurobiológicas de la Acupuntura a estos eventos sería esclarecedor y un camino seguro en las investigaciones que deben desarrollarse, pues aún existen muchas hipótesis a probar en este campo.

El dolor es una sensación heterogénea que desde el punto de vista fisiopatológico puede subdividirse en tres categorías: dolor fisiológico, dolor inflamatorio, dolor neuropático.<sup>1,2,3</sup> El dolor normal o fisiológico es una sensación protectora que alerta a cerca de la presencia en el ambiente interno o externo de un estímulo lesivo y genera reflejos coordinados y respuestas conductuales que mantienen el daño al mínimo.<sup>2,3,4</sup> En cambio tras un proceso inflamatorio o una injuria nerviosa se suceden una serie de alteraciones en el sistema somatosensorial<sup>5,6</sup> que amplifican las respuestas e incrementan la sensibilidad a estímulos periféricos de tal modo que el dolor puede ser provocado por estímulos inocuos o de baja intensidad.<sup>6</sup> 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.<sup>1,3</sup> No es un sistema rígido de neuronas interconectadas, pues responde al estímulo de los nociceptores (exceso de nocicepción según Sherrington)<sup>3</sup> y al daño nervioso con cambios fisiológicos y luego estructurales, lo que hoy se conoce como Neuroplasticidad o Reorganización Estructural.<sup>1,3,6</sup>

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.

## OBJETIVOS

- Vincular la investigación de las bases neurobiológicas de la Acupuntura a los descubrimientos en el campo de la neurofarmacología del dolor.

- Describir, a modo de actualización el proceso de Sensibilización Central que puede acontecer en el dolor patológico, profundizando en la vía postsináptica Glutamato/NMDA/NO/GMPc.
- Enunciar los posibles mecanismos de acción de la Neuromodulación Acupuntural a nivel medular y supramedular.

## DESARROLLO

### TRANSMISIÓN Y MODULACION MEDULAR

Las fibras aferentes primarias nociceptivas tienen sus cuerpos neuronales en los ganglios raquídeos; alcanzan la Médula Espinal( ME) a través de las raíces dorsales y hacen sinapsis en la sustancia gris del asta posterior, en la que encontramos una densa e importante población celular, agrupada histológicamente en láminas (Rexed).<sup>7</sup> Se describen como neuronas Clase I, las Mecanorreceptoras activadas solamente por mecanorreceptores de bajo umbral. Con preferencia, en la Lámina III. Las neuronas nociceptivas se encuentran en las láminas superficiales I y II y en las profundas IV, V y VI, fundamentalmente, en la V. Pueden ser de dos tipos:<sup>7</sup> *Clase II:* (Amplio rango dinámico) NARD.<sup>7</sup> Responden a estímulos nocivos e inocuos, aumentando la frecuencia de descarga en proporción a la intensidad del estímulo; reciben aferencias de diferentes receptores sensoriales cutáneos, musculares y viscerales; sus campos receptores son amplios, no localizan con precisión. Candidatas para los procesos de integración sensorial y plasticidad. Se encuentran en capas profundas.

*Clase III:* (Nociceptivas puras) NNP.<sup>8</sup> Responden sólo a estímulos nocivos intensos. Abundan en la Lámina I y también en la V. Campos receptivos pequeños; localizan muy bien.

Las Interneuronas (Células islote y tallo o células *on* y células *off*): Participan en la facilitación o en la inhibición de la transmisión, según el equilibrio entre los neurotransmisores y los neuropéptidos excitatorios e inhibitorios.<sup>7,8,9</sup>

La neuroquímica del cuerno posterior es compleja; existen múltiples sustancias de origen proteico, vinculadas a la eficacia de la transmisión sináptica a este nivel:<sup>9,10,11</sup> sustancia P, transportada en su mayoría de las bipolares primarias, angiotensina, neurotensina, somatostatina, péptidos colecistoquinina-*like*, como el CCK8 (antagonista de la analgesia opiode), encefalina leucina y encefalina metionina, dinorfina, serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), neurotransmisores derivados de aminoácidos como el ácido gamma amino butírico (GABA) de naturaleza inhibitoria y otros aminoácidos excitadores como el glutamato, el que por mediación de sus receptores inotrópicos ácido 2-amino-3hidroxi-5metil-4isoxazol-propiónico (AMPA) y Kainato contribuyen a la mayor parte de la transmisión sináptica rápida excitatoria del Sistema Nervioso Central (SNC).<sup>12</sup> Por otra parte, otros receptores para glutamato, el N-metil-D-aspartato (NMDA) y los metabotrópicos (mGlu) en conjunto con los receptores para Neuroquininas, (NK1 para Sustancia P), producen respuestas más prolongadas, las que desempeñan un papel clave en el inicio y mantenimiento de los cambios en la transmisión sináptica y pueden alterar, prolongar e incrementar la actividad en los circuitos nociceptivos espinales.<sup>12,13,14</sup>

Considerados neurotransmisores atípicos,<sup>11</sup> también algunas moléculas de señalización, regulan el estado electroquímico celular adyacente: óxido nítrico (ON), monóxido de carbono (CO), Zn<sup>2+</sup> y la D-serina; ésta última sintetizada por las Glías y asociada al glutamato activa el receptor NMDA ligada al sitio de glicina.

En la actualidad, se han aislado mejor las vías nociceptivas y se habla del tracto espinotalámico, que conduce aspectos discriminativos sensoriales, el espinopontoamigdalino con relevos en la Formación Reticular y Corteza Límbica, relacionado con las emociones del individuo, y el espinohipotalámico, que se vincula al sistema neuroendocrino y al control superior en la respuesta objetiva autónoma al dolor.<sup>7,9,13</sup>

Las fibras mielinizadas A $\beta$  mecanorreceptoras de bajo umbral (MUB), diámetro mayor (5-16 $\mu$ m) y velocidad de conducción elevada (30-70 m/s) se agrupan en el sistema dorsal-lemniscal.<sup>7</sup> La descripción de este sistema no nociceptivo es primordial para la comprensión de los mecanismos de modulación medular y de una de las teorías clásicas del dolor que trata de explicar, además, uno de los mecanismos de acción acupuntural: *La teoría de la compuerta o del control de esclusas*, propuesta por Melzack y Wall, en 1965.<sup>9,10</sup> Ellos se inspiraron en un pequeño libro de William Noordenbos sobre la Neuralgia Postherpética, en el que planteaba la destrucción selectiva de fibras gruesas por el *herpes virus* como causa de la desinhibición en la transmisión de impulsos de entrada a través de la raíz dorsal.<sup>13,14</sup> Este desequilibrio excitación/inhibición resultaba útil para explicar el mecanismo antiálgico de las reflexoterapias, pero la realidad es mucho más compleja y el desarrollo de la neurofisiología ha restado interés a esta teoría.<sup>9,10</sup>

En esencia plantea que las células del cuerno posterior reciben influencias de más de un aferente sensorial:

- Impulsos transmitidos por fibras amielínicas o poco mielinizadas C y A $\delta$ , las que, inicialmente, provocan excitación, seguidas de postdescargas de facilitación, debido a su adaptación lenta. (Estado Tónico de corriente-entrada sensorial).<sup>7,8,15</sup>
- Impulsos transmitidos por fibras gruesas A $\beta$  mielinizadas que inicialmente provocan excitación, seguidas de inhibición mantenida, debido a su adaptación rápida.<sup>7,9,15</sup>

Entonces, las células se encuentran en un estado intermedio entre la inhibición y la facilitación.<sup>15,16</sup> Si un estímulo determinara excitación de fibras gruesas, se detiene la entrada y se cierra el sistema. Ejemplo: El instinto de masajear el área dolorosa al recibir un golpe, causa alivio del dolor.<sup>15,16</sup> La Acupuntura y la Electroacupuntura (EA) desencadenan el cierre del sistema, pues trabajamos a estímulo umbral A $\beta$  (parestesia).

La teoría, a pesar del tiempo, tiene vigencia, aunque su comprensión es paradigmáticamente diferente. Si nos remitimos a la compleja neuroquímica del área<sup>14-19</sup> y a los estudios de inmunofluorescencia, en los que se ha detectado elevación de la tasa de GABA y encefalinas en el cuerno posterior en regímenes de EA,<sup>8,9</sup> comprendemos que el mecanismo es de inhibición postsináptica de la neurona de proyección, por interneuronas gabaérgicas, excitadas por las aferentes primarias A $\beta$ , al hacer prevalecer la hiperpolarización en la zona crítica, donde se genera el potencial de acción. Este mecanismo corresponde a la EA segmentaria o regional, desencadenada por estímulos de alta frecuencia y baja intensidad, de preferencia en el dolor agudo.<sup>7, 15, 20</sup>

Existe otro mecanismo que favorece el cierre de la supuesta compuerta. Si estimulamos a regímenes de baja frecuencia y alta intensidad, se produce activación de los centros del tallo cerebral<sup>20-22</sup> y las vías descendentes inhibitoras activan interneuronas encefalinérgicas en el cuerno dorsal que inhiben presinápticamente las neuronas nociceptivas.<sup>8-10, 15,16, 18,19</sup> Las fibras primarias durante la descarga del neuropéptido sufren una despolarización que reduce la amplitud de los potenciales de acción y concomitantemente la cantidad de neurotransmisores liberados. Se corresponde con la EA heterosegmentaria de preferencia para el dolor crónico,<sup>9,10</sup> probablemente, porque éste, en muchas ocasiones, responde a un estado de facilitación medular<sup>7,14,16</sup> 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<sup>17,21</sup> y con la Acupuntura, EA, Neuroestimulación Eléctrica Transcutánea (TENS), aumentando la inhibición, podemos reducir la actividad de esta neurona actuando como compuerta espinal.<sup>17</sup>

Se han detectado niveles de glutamato reducidos con estímulo acupuntural en ME e Hipocampo,<sup>9</sup> que, como comentamos, es el neurotransmisor excitatorio más importante en las aferentes primarias y actúa a nivel de los receptores inotrópicos postsinápticos AMPA y en los receptores NMDA,<sup>17,21,22</sup> los que normalmente con el potencial de membrana en reposo se encuentran bloqueados por un ión  $Mg^{2+}$  que cierra el poro del canal (bloqueo voltaje-dependiente), por lo que el glutamato al unirse a él no estimula la célula. Con el bombardeo continuo, la acción de la SP y las Takiquininas sobre los receptores neuroquinina 1 y 2 (NK1 y NK2) aumenta la excitabilidad de estas células y la concentración intracelular del  $Ca^{2+}$ , el que activa la proteínquinasa c que fosforila el receptor, desplaza el bloqueo de  $Mg^{2+}$  y permite la acción del glutamato, el cual determina mayor entrada de  $Ca^{2+}$  y aumento de la excitabilidad de la membrana neuronal.<sup>17</sup> La forma de respuesta a los estímulos subsiguientes se manifiesta con: expansión de los campos receptivos de las neuronas del cuerno dorsal en la periferia, aumento de la respuesta al estímulo supraumbral, caída de los umbrales y modificación del patrón temporal, sinónimo de sensibilización central.<sup>21,22</sup> Los cambios se han descrito en neuronas de Amplio Rango Dinámico (NARD), nociceptivas específicas y en las motoras que median respuestas de retirada.<sup>17,18</sup> En la actualidad, se utilizan los antagonistas del receptor NMDA como la Ketamina y el Dextrometorfano con fines analgésicos.<sup>23,24</sup> Con el uso de la electroacupuntura, disminuye la concentración del agonista, por lo que no podemos descartar la posibilidad de que medie evitando el establecimiento de la sensibilización central y a nivel medular, el mecanismo competitivo entre neurosustancias inhibitorias y excitatorias es la verdadera "Esclusa".

Se produce al parecer *supra-regulación* de receptores GABA y opiodes y *sub-regulación* de receptores NMDA; quizá también disminuya la expresión de CCK inhibitor endógeno de opiodes. Esta hipótesis es objeto de nuestra investigación por la importancia de la profilaxis de las modificaciones a largo plazo de la excitabilidad neuronal, refuerzo de la sinapsis y plasticidad en el dolor patológico crónico, similares a los cambios centrales estudiados en la potenciación prolongada en los fenómenos de memoria.<sup>24,25</sup>

En los últimos años se han acumulado evidencias de que el ON (óxido nítrico) tiene un importante papel en la sensibilización central.<sup>26,27,28</sup> Estudios inmunohistoquímicos demuestran 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 torácico<sup>26</sup> y cervical. Garthwaite y cols. demostraron que la activación del receptor NMDA por el glutamato promueve el influjo de  $Ca^{2+}$  dentro de las neuronas que forma un complejo  $Ca^{2+}$ -Calmodulina, el que se une a la ONS y dispara la oxidación de L-Arginina a Citrulina liberando NO.<sup>26,27</sup> Es muy probable que la activación de la Guanilato ciclasa (GCc) 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. 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.<sup>26,27,28</sup> 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<sup>26,29,30,31</sup> y es interés de nuestra investigación estudiarlo bajo régimen electroacupuntural.

## MODULACION SUPRASEGMENTARIA Y PERCEPCIÓN

La modulación suprasegmentaria de la nocicepción se ejerce por la activación de vías descendentes desde centros superiores rinencefálicos, diencefálicos y troncoencefálicos.<sup>8,10,32</sup> hacia la médula espinal. La sustancia gris periacueductal (SGPA) que establece relevo en los núcleos del rafe y se proyecta hacia el asta posterior de la médula a través del fascículo longitudinal posterior, se ha estado publicando hace más de veinte años.<sup>7-11,18,27,30,33</sup> Encontramos todos los neuropéptidos y monoaminas descritos en el nivel medular, conducidos a ella por transporte axónico de estas células.

Los cuerpos celulares productores de  $\beta$ endorfina sólo se encuentran en las tuberidades basales del hipotálamo, desde donde se produce la distribución axonal a áreas limitadas del Sistema Nervioso Central (hipófisis anterior, SGPA y Corteza Límbica).<sup>8,10,34,35</sup>

El núcleo del Rafe Magno posee *células off* y *células on*; las primeras, inhiben la transmisión y las segundas, la facilitan modificando las respuestas de sus proyecciones a nivel medular.<sup>18,36,37</sup> El estímulo acupuntural activa este sistema aumentando la liberación de opiodes endógenos, noradrenalina y serotonina;<sup>16,17,22</sup> una de las teorías que trata de explicar su mecanismo de acción, la neuroendocrina se apoya sobre estas bases y, experimentalmente, se ha demostrado inhibición de la analgesia acupuntural, utilizando Naloxona como antagonista puro de opiodes.<sup>19</sup> En el tálamo, la EA de tipo heterosegmentaria inhibe al núcleo parafascicular<sup>9, 19</sup>

En correspondencia con la teoría endorfinica, la EA causa *supra-regulación* de receptores opioides en la corteza límbica y el tálamo, e induce efectos ansiolíticos, antidepresivos y homeostasis psicológica.<sup>15,21</sup> A pesar de todo lo avanzado en el campo de la neurofisiología y la farmacología, los sistemas antinociceptivos continúan siendo un enigma científico,<sup>16</sup> y los mecanismos de acción de las técnicas de reflexoterapias, uno de los tópicos más controvertidos.

## CONCLUSIONES

- La neuromodulación acupuntural pudiera sustentarse químicamente a nivel del cuerno posterior de la ME en la *supra-regulación* de receptores GABA y opioides y la *sub-regulation* de receptores NMDA.
- Al disminuir los niveles de glutamato y NO en cuerno posterior de la ME y sub-regular receptores NMDA, la técnica pudiera ser utilizada para hacer profilaxis de los cambios en los circuitos neuronales espinales, frenando los mecanismos de Sensibilización Central en el dolor patológico.
- Las investigaciones en este campo deben dirigirse a estos descubrimientos neurofarmacológicos con el fin de lograr una verdadera integración de la Acupuntura a la Medicina Académica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 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- 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.
- 7- Plancarte R, Velásquez R. El Dolor. Anatomía y Neurofisiología. En: Gómez Sancho M. Cuidados Paliativos. Atención Integral a Enfermos Terminales. Las Palmas: ICEPSS Editores SL.1998:229-316.

- 8- Payne R. Anatomía, Fisiología y Neurofarmacología del dolor por cáncer. Clin. Med. Norte Am 1987; 2:149-59.
- 9- Bossy J. Vías y centros de la nocicepción. En: Bases Neurobiológicas de las Reflexoterapias. Masson S.A.:1985:51-65.
- 10- Smith G, Covino B, Bullingham RES. Mecanismos fisiológicos del dolor. En: Dolor Agudo. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Medicas.1889:1-19.
- 11- Barañano DE, Ferris CD. Mensajeros neurales atípicos. Trends in Neurosciences. 2001; 24 (2):99-106.
- 12- Frerking M, Nicollm RA. Receptores de Kainato. Current Opinion in Neurobiology. 2000;10: 342-351.
- 13-Torregosa S. Mecanismos y vías del dolor. Boletín Escuela de Medicina Universidad Católica de Chile.1994; 23: 202-206.
- 14- Ceraso OL. Herpes zoster. Aspectos fisiopatológicos, prevención y tratamiento. Dynia 1997;.2:9-31.
- 15- Mendoza C, Cantera B. Bases Neurofisiológicas, Neuroquímicas y cognoscitivas-emocionales del dolor. Efectos de la Acupuntura y Electroacupuntura. Reflexoterapia. Revisión. 1990: 2-23.
- 16- 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.
- 17- Clifford J, Wolf y Richard J. Mannion. Dolor Neuropático: etiología, síntomas, mecanismos y manejo. The Lancet 1999; 353:1959-64.
- 18- Basboum AI, Fields HF. Endogenous pain control mechanisms. Ann neural 1978; 4: 451-62.
- 19- Pomeranz B, Chiu D. Naloxone blockade of acupunture: endorphin implicated. LifeSci 1976;19:1757-62.
- 20- Young K, Myung K, Chon A. Effect of High or Low frequency EA of the cellular activity of catecholaminergic neurons in the Brain Sistem. Acup 2000; 25:27-36.
- 21- Ceraso OL. Analgésicos no opiodes y AINE, nuevos aportes sobre su mecanismo de acción. Dynia 1996;1:47-54.
- 22- Wortley RH. Dolor por Cáncer. Dynia 1996;1:29-33.



- 23- Schmid RL, Sandler T, Joel K. Uso y eficacia de bajas dosis de Ketamina en el manejo del dolor agudo postoperatorio. *Pain* 1999;82:111-123.
- 24- Ceraso OL. Ketamina. *Dynia* 2001; 3: 11-40.
- 25- Tsien JZ. Construyendo un ratón más cerebral. *Scientific American* 2000; Abr: 42-48.
- 26- Melle S, Gebbart G. EL óxido nítrico y el procesamiento nociceptivo en la médula espinal. *Pain* 1993; 52:127-136.
- 27- Schafers M, Sorkin LS, Sommer C. Intramuscular injection of Tumor Necrosis Factor-alfa induces muscle hyperalgesia in rats. *Pain* 2003;104:579-588.
- 28- Ferreira SH. El papel de las interleuquinas y el óxido nítrico en la mediación del dolor inflamatorio y su control mediante analgésicos periféricos. *Drugs* 1993; 46:1-9.
- 29- Woolf CJ, Salter MW. Plasticidad neuronal. Amplificación de la sensación de dolor. *Science* 2000; 88:1765-1768.
- 30- Ceraso OL. *Oxido Nítrico y Dolor Inflamatorio*. *Dynia* 2001; 2:8-15.
- 31- Lane P, Gross SS. Oxido Nítrico: Múltiple y Ambiguo. *Science and Medicine* 2002; Mar:96-107.
- 32- Bossy J. Participación suprasegmentaria y mecanismos superiores. En: *Bases neurobiológicas de las reflexoterapias*. Barcelona: Masson SA, 1985:31-47.
- 33- 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.
- 34- 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.
- 35- Zanoto de Luca MC, Brandao ML, Augusto V, Landeira J. Antinociception induced by stimulation of ventrolateral periaqueductal gray at the freezing threshold is regulated by opioid and 5-HT<sub>2A</sub> receptors as assessed by the Tail-flick and formalin tests. *Pharm Biochem Beh* 2003; 75:459-466.
- 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.