

Revista Internacional de Acupuntura

www.elsevier.es/acu



Formación continuada

Café y acupuntura...

Alberto Pérez Samartín

Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Vizcaya, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de mayo de 2014

Aceptado el 1 de junio de 2014

Palabras clave:

Cafeína

Acupuntura

Keywords:

Caffeine

Acupuncture

R E S U M E N

El trifosfato de adenosina (ATP), además de una molécula energética, es un neurotransmisor en el sistema nervioso. El ATP puede ser degradado por ectonucleotidasas hasta adenosina e inosina. La estimulación mecánica de la aguja de acupuntura en los tejidos muscular y subcutáneo provoca la liberación de ATP y otras purinas que produce un efecto antinociceptivo mediado por receptores de adenosina (P1). Las manipulaciones farmacológicas que aumenten la síntesis de adenosina o reduzcan su degradación aumentan la potencia de la acupuntura y mantienen su capacidad analgésica durante más tiempo. La cafeína es un bloqueador de los receptores P1. La dosis de cafeína contenida habitualmente en una taza es suficiente para reducir el efecto antinociceptivo de la acupuntura. Esto es necesario tenerlo en cuenta al evaluar un tratamiento.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Coffee and acupuncture...

A B S T R A C T

Besides a typical energetic molecule, adenosine triphosphate (ATP) acts also as neurotransmitter in the nervous system. ATP can be degraded by ectonucleotidases to adenosine and inosine. The mechanical stimulation of the acupuncture needle in muscular or subcutaneous tissues promotes the release of ATP and other purines which produces an antinociceptive effect mediated by adenosine receptors (P1). The efficacy and duration of the effects of the acupuncture are improved by increasing the adenosine synthesis or reducing its degradation by pharmacological manipulations. Caffeine is a blocker of P1 receptors. The dose of caffeine contained in a cup of coffee is enough to reduce the antinociceptive effect of the acupuncture. Therefore it is important to take in account this in order to evaluate one acupuncture treatment.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Un paciente llega a la consulta de su acupuntor. El terapeuta comienza con el minucioso interrogatorio que la Medicina Tradicional China exige; cientos de preguntas acerca de los más mínimos detalles de su dolencia, de su vida y de cómo la percibe. Al hacer la inspección de la lengua nota un color y olor característicos y salta la pregunta: “¿No habrá tomado usted un café?, ¡la acupuntura no tendrá efecto si ha sido hace poco!”. Detrás de esta frase, aparentemente sin mucho sentido, se esconden datos novedosos aportados por la investigación que avalan las bases científicas de la acupuntura. Pero antes de presentar estos datos conviene hacer un breve recuerdo bioquímico.

La señalización purinérgica

La que ahora se conoce como la molécula típicamente energética, el trifosfato de adenosina (ATP), comenzó a considerarse en los años veinte del pasado siglo como importante para la contracción muscular, pero no fue hasta 1972 cuando se propuso que el ATP podría comportarse también como un verdadero neurotransmisor. Esto quedaría totalmente corroborado en la década de los noventa, cuando no solo el ATP, sino su producto de degradación (la adenosina) se describieran como los principales agonistas del denominado sistema de señalización purinérgica (para una extensa revisión sobre el tema^{1,2}). En 1978 se propusieron 2 tipos diferentes de receptores purinérgicos: los del ATP, que forman 2 grandes subfamilias de receptores (P2X y P2Y) y los receptores de adenosina, que forman una familia independiente (receptores P1). A su vez, los P1 se subdividen en A₁, A_{2A}, 2B y A₃. Sin entrar más en detalles bioquímicos, solo añadir que los P1 son receptores metabotrópicos que están acoplados a proteínas G. Su importancia es muy relevante; participan en la modulación del sistema inmune, en el funcionamiento de las neuronas o glía o en el desarrollo del propio sistema nervioso. La alteración del funcionamiento de estos receptores puede desencadenar patologías como la epilepsia, enfermedades neurodegenerativas y trastornos psiquiátricos³.

La adenosina es una molécula presente en la práctica totalidad de la economía corporal que procede de la degradación escalonada del ATP a través de unas enzimas denominadas ectonucleotidasas. La adenosina tiene una vida corta y puede ser degradada a inosina a través de otra enzima, la adenosina deaminasa. La adenosina tiene múltiples funciones: interviene en la regulación de la presión sanguínea, la respuesta inmune, la angiogénesis, etc. Es interesante el hecho de que también es moduladora de las vías de conducción de la sensibilidad dolorosa. No están claros los mecanismos de liberación de la adenosina y, aunque es probable que pueda salir de las células a través de poros formados por conexinas o panexinas, es posible que la fuente mayoritaria sea la degradación del ATP. El ATP puede ser liberado a su vez como consecuencia de daño o muerte celular, hipoxia, deformaciones mecánicas de los tejidos, etc. Resulta de especial interés que la estimulación mecánica de queratinocitos, así como de fibroblastos o célu-

las inmunes puede dar lugar también a la liberación de ATP (adenosine triphosphate (ATP))⁴. La figura 1 favorece una mejor comprensión de estos conceptos.

Acupuntura y adenosina

Investigaciones realizadas en ratones⁵ y en humanos⁶ demuestran que la inserción y manipulación de una aguja de acupuntura en Zusanli (36 E) ocasiona el aumento de purinas (ATP, difosfato de adenosina, monofosfato de adenosina [AMP] y adenosina) en el medio extracelular del tejido cercano al punto de acupuntura (fig. 1). Las deformaciones en el tejido que provocan las agujas de acupuntura dan lugar a cambios en la estructura de los fibroblastos del tejido conjuntivo circundante actuando como un transductor mecánico⁷. Estos cambios dependen directamente de la forma en la que se realice la manipulación de la aguja (siguiendo la técnica de la rotación o *nian zhuan*)⁸ y se deben fundamentalmente a la modificación de la señalización purinérgica local⁹. El propio grupo de investigación de Nedergaard⁵ demostró mediante tests de comportamiento ante el dolor en ratones que la estimulación de receptores de adenosina de tipo 1 (A1) es la responsable de estos eventos, ya que la inyección en el punto de acupuntura de un precursor de la adenosina —el 2-cloro-N(6)-ciclopentiladenosina— tiene efectos analgésicos similares a los de la propia acupuntura en los 2 modelos experimentales de dolor neuropático utilizados. Mediante una elegante serie de experimentos, Nedergaard y sus colaboradores demuestran la especificidad del efecto analgésico de la acupuntura al ver que en ratones genéticamente manipulados que no expresan este receptor (ratones *knockout*) el efecto antinociceptivo de la acupuntura desaparece⁵.

Si la eficacia de la acupuntura para suprimir el dolor depende de las concentraciones de adenosina en el punto de acupuntura, las manipulaciones farmacológicas que aumenten dichas concentraciones de la purina incrementarán también su efecto analgésico (fig. 1). No se conocen todas las ectonucleotidasas que degradan el AMP en adenosina fuera del tejido nervioso. En primer lugar se ha descrito una de ellas, la fosfatasa ácida prostática (PAP) que está presente en el músculo y el tejido celular subcutáneo, lugares donde suele alojarse la punta de la aguja de acupuntura. La PAP ha demostrado tener efecto analgésico en modelos de dolor crónico y neuropático¹⁰. Posteriormente se han identificado otras moléculas candidatas como la ectonucleotidasa 5' (NT5E), relacionada bioquímicamente con la PAP y que también posee un efecto analgésico (para más información sobre el tema¹¹). En un estudio más reciente efectuado en modelos experimentales de dolor agudo y crónico en ratones se comprobó que la inyección de PAP en el punto Weizhong (40 V) tiene un efecto analgésico tan potente que se mantiene hasta 100 veces más que la analgesia mediante acupuntura que incluso se ha llegado a proponer la inyección de PAP en puntos de acupuntura (“acupuntura PAP”) como terapia alternativa a la acupuntura clásica¹². Otra posibilidad de incrementar la analgesia por adenosina sería evitar su desaparición por las enzimas deaminasas que la degradan a inosina. El grupo de Nedergaard demostró también que el bloqueo de estas enzimas mediante el fármaco DCF (deoxicoformicina) —agente quimioterápico anticanceroso también conocido como pentostatina y comer-

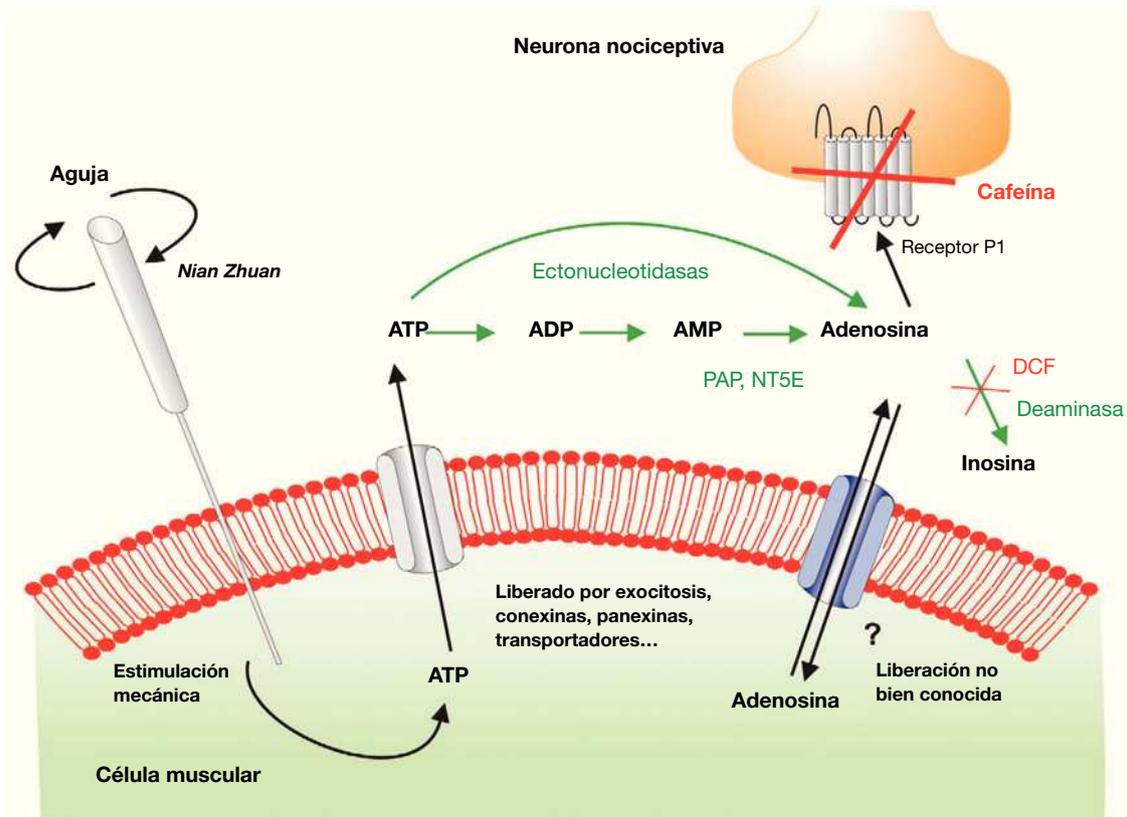


Figura 1 – Esquema de la transmisión purinérgica. La aguja de acupuntura correctamente situada y manipulada provoca la liberación de ATP al medio extracelular. Este es degradado por diferentes ectonucleotidasas (en verde) hasta llegar a adenosina, que activa los receptores P1 bloqueando la señalización del dolor. El empleo de las ectonucleotidasas PAP y NT5E (que aumentan las concentraciones de adenosina), o DCF (que bloquea su degradación) podría ser útil para potenciar el efecto de la acupuntura. La cafeína (rojo) bloquea los receptores P1, impidiendo que la acupuntura logre su efecto analgésico. ADP: difosfato de adenosina; AMP: monofosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; DCF: deoxicoformicina; NT5E: ectonucleotidasa 5'. Adaptado de Abbracchio et al³, Zylka¹⁶ y Johnston¹⁷.

cializado con el nombre de Nipent®— prolonga e intensifica el efecto de la acupuntura⁵. La utilización de este tipo de fármacos podría ser un nuevo ejemplo de complementariedad entre la farmacología occidental y la medicina tradicional china.

Café y acupuntura

Al paciente tumbado en la camilla de la clínica todavía no le convencen todas estas explicaciones científicas de su terapia; nadie le ha explicado por qué el delicioso café que se ha tomado puede interferir con el tratamiento. La cafeína es un estimulante del sistema nervioso que está contenido en numerosas bebidas (café, té, bebidas energéticas, etc.) y entre sus numerosas acciones está la de ser un antagonista de los receptores de adenosina, sobre todo del subtipo P1² (fig. 1). Aunque por un lado, al bloquear también los receptores de adenosina A_{2A} y A_{2B}, tiene *per se* efectos analgésicos, en relación con la acupuntura, prima su antagonismo sobre el P1¹³. En trabajos realizados en ratas se muestra que la adminis-

tración de cafeína puede bloquear la analgesia provocada por acupuntura en ratas tanto en el punto *Yanglingquan* (34 VB) y *Xuanzhong* (39 VB)¹⁴, como en *Sanyinjiao* (6 B)¹⁵.

Conclusión

Una taza normal de café contiene unos 100 mg de cafeína, por lo que la concentración para un peso de una persona de 75 kg es de 1,4 mg/kg. Es importante tener en cuenta este detalle porque esta dosis es suficiente para reducir significativamente los efectos antinociceptivos de la acupuntura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burnstock G. Historical review: ATP as a neurotransmitter. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27:166-76.
2. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev.* 2007;87:659-797.

3. Abbracchio MP, Burnstock G, Verkhratsky A, Zimmermann H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. *Trends Neurosci.* 2009;32:19-29.
4. Burnstock G. Acupuncture: a novel hypothesis for the involvement of purinergic signalling. *Med Hypotheses.* 2009;73:470-2.
5. Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci.* 2010;13:883-8.
6. Takano T, Chen X, Luo F, Fujita T, Ren Z, Goldman N, et al. Traditional acupuncture triggers a local increase in adenosine in human subjects. *J Pain.* 2012;13:1215-23.
7. Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ, Churchill DL, Howe AK. Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: evidence for a mechanotransduction-based mechanism. *J Cell Physiol.* 2006;207:767-74.
8. Langevin HM, Bouffard NA, Churchill DL, Badger GJ. Connective tissue fibroblast response to acupuncture: dose-dependent effect of bidirectional needle rotation. *J Altern Complement Med.* 2007;13:355-60.
9. Langevin HM, Fujita T, Bouffard NA, Takano T, Koptiuch C, Badger GJ, et al. Fibroblast cytoskeletal remodeling induced by tissue stretch involves ATP signaling. *J Cell Physiol.* 2013;228:192-6.
10. Zylka MJ, Sowa NA, Taylor-Blake B, Twomey MA, Herrala A, Voikar V, et al. Prostatic acid phosphatase is an ectonucleotidase and suppresses pain by generating adenosine. *Neuron.* 2008;60:111-22.
11. Zylka MJ. Pain-relieving prospects for adenosine receptors and ectonucleotidases. *Trends Mol Med.* 2011;17:188-96.
12. Hurt JK, Zylka MJ. PAPuncture has localized and long-lasting antinociceptive effects in mouse models of acute and chronic pain. *Mol Pain.* 2012;8:28.
13. Sawynok J. Caffeine and pain. *Pain.* 2011;152:726-9.
14. Liu C, Zhao F, Zhu L. [Involvement of purines in analgesia produced by weak electro-acupuncture]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 1994;19:59-62, 54.
15. Moré AO, Cidral-Filho FJ, Mazzardo-Martins L, Martins DF, Nascimento FP, Li SM, et al. Caffeine at Moderate Doses Can Inhibit Acupuncture-Induced Analgesia in a Mouse Model of Postoperative Pain. *J Caffeine Res.* 2013;3:143-8.
16. Zylka MJ. Needling adenosine receptors for pain relief. *Nat Neurosci.* 2010;13:783-4.
17. Johnston D. The Na⁺ channel conundrum: axon structure versus function. *Nat Neurosci.* 2010;13:784-5.