

La acupuntura china tradicional y la acupuntura placebo se diferencian por sus efectos sobre los receptores opiáceos mu (MOR)

Harris RE, Zubieta JK, Scott DJ, et al.

NeuroImage (2009), doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.083

Controversy remains regarding the mechanisms of acupuncture analgesia. A prevailing theory, largely unproven in humans, is that it involves the activation of endogenous opioid antinociceptive systems and μ -opioid receptors (MORs). This is also a neurotransmitter system that mediates the effects of placebo-induced analgesia. This overlap in potential mechanisms may explain the lack of differentiation between traditional acupuncture and either nontraditional or sham acupuncture in multiple controlled clinical trials. We compared both short- and long-term effects of traditional Chinese acupuncture (TA) versus sham acupunc-

ture (SA) treatment on *in vivo* MOR binding availability in chronic pain patients diagnosed with fibromyalgia (FM). Patients were randomized to receive either TA or SA treatment over the course of 4 weeks. Positron emission tomography (PET) with ^{11}C -carfentanil was performed once during the first treatment session and then repeated a month later following the eighth treatment. Acupuncture therapy evoked short-term increases in MOR binding potential, in multiple pain and sensory processing regions including the cingulate (dorsal and subgenual), insula, caudate, thalamus, and amygdala. Acupuncture therapy also evoked long-term

increases in MOR binding potential in some of the same structures including the cingulate (dorsal and perigenual), caudate, and amygdala. These short- and long-term effects were absent in the sham group where small reductions were observed, an effect more consistent with previous placebo

PET studies. Long-term increases in MOR BP following TA were also associated with greater reductions in clinical pain. These findings suggest that divergent MOR processes may mediate clinically relevant analgesic effects for acupuncture and sham acupuncture.

Comentario

En este trabajo de Harris et al los autores estudiaron mediante tomografía por emisión de positrones (PET) un mecanismo de acción reiteradamente postulado para la acupuntura aplicada con agujas. Según dicho mecanismo, la liberación de opiáceos propios del organismo y su unión a receptores de opiáceos produciría una activación del sistema antinociceptivo endógeno del cuerpo.

Diseño del estudio

Veinte pacientes de sexo femenino con una fibromialgia clínicamente diagnosticada se examinaron en diferentes áreas cerebrales mediante un examen PET. La capacidad de unión a receptores opiáceos *mu* se estudió mediante un trazador de unión específica de ¹¹C-carfentanil. Se seleccionaron áreas de procesamiento del dolor y del tacto, entre otras, como el cíngulo, el núcleo caudato y la amígdala. Entre los 2 exámenes realizados se realizaron 9 sesiones de acupuntura en las que 10 pacientes asignadas aleatoriamente recibieron acupuntura (puntos Du 20, IG 4, IG 11, B 6, H 3, VB 34 y E 36; y puntos auriculares: Shenmen [bilateral]) y las otras 10 una acupuntura simulada. Para ello se estimularon 9 puntos no de acupuntura de las mismas regiones corporales con un método *prick* sin que tuviera lugar penetración en la piel¹. Además se les preguntó a las pacientes sobre la intensidad del dolor (cuestionario McGill abreviado) y también debían adivinar qué tratamiento se les había aplicado (verdadero o simulado).

Resultados

Después de la primera sesión, la capacidad de unión al receptor opiáceo *mu* aumentó en todas las áreas cerebrales examinadas de las pacientes sometidas a acupuntura. Por su parte en las pacientes tratadas con acupuntura simulada la capacidad de unión disminuyó ligeramente, a excepción de la amígdala derecha y la ínsula izquierda, las cuales también mostraron una mayor capacidad de unión. Nuevamente, después de la novena sesión de tratamiento las pacientes mostraban una mayor capacidad de unión en el grupo de la acupuntura, mientras que las del grupo de tratamiento simulado o no exhibían ningún cambio o mostraban una reducción de dicha capacidad de unión a receptores opiáceos *mu* en las diferentes áreas cerebrales. La intensidad del dolor tras la acupuntura se redujo en 4,0 puntos (partiendo del mismo valor inicial) y tras la acupuntura simulada en 2,9 puntos; las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas.

Seguidamente se calculó la relación existente entre la disminución de la intensidad del dolor y el aumento de la capacidad de unión al receptor opiáceo *mu*. Los autores pudieron observar así que se correspondían entre sí de forma significativa, especialmente en las regiones asociadas al procesamiento del dolor del tálamo, cíngulo e ínsula. Otras áreas cerebrales implicadas eran la cola, el putamen y el polo temporal, en las cuales Napadow et al² y Hui et al³ ya habían demostrado respuestas diversas a la acupuntura verdadera y simulada. Las correlaciones fueron encontradas en las pacientes que recibieron acupuntura, no así en las que recibieron acupuntura simulada.

Las pacientes desconocían el tipo de tratamiento recibido.

Discusión

El artículo de Harris et al demuestra por primera vez la relación directa entre los efectos de acupuntura inmediatos y a medio plazo y el receptor opiáceo *mu* central en pacientes con dolor crónico.

Los procesos observados tuvieron lugar sobre todo en áreas cerebrales asociadas al procesamiento del dolor y el tacto. Los resultados son comparables con las observaciones de los experimentos con animales.

Los autores pudieron explicar así los efectos inmediatos como una expresión modificada de los receptores opiáceos en la membrana celular por estimulación neuronal, lo que permite concluir que la acupuntura produce una activación neuronal. Los efectos observados después de 9 sesiones de acupuntura pueden explicarse por una mayor transcripción y traducción de los receptores opiáceos *mu*.

El presente trabajo también demuestra que la acupuntura real y la simulada, a pesar de los diferentes resultados PET, logran una reducción de la intensidad del dolor del mismo grado. Ante esto, un estudio clínico habría declarado ineficaz la acupuntura verdadera y explicado la reducción de la intensidad del dolor como un efecto placebo. Pero, según los presentes resultados, esto es un grave error. Según Harris et al el efecto de la acupuntura simulada se explicaría por una saturación de los receptores opiáceos *mu*, mientras que la acupuntura verdadera aumentaría y ocuparía la disponibilidad de otros receptores (efecto central, como aquí se demuestra). Hasta qué punto podría esto tener una significación para los efectos a largo plazo de la acupuntura es una cuestión que debe ser objeto de futuros estudios.

La relación entre receptores de opiáceos *mu* e intensidad del dolor, así como la comparación con un estudio anterior⁴ demuestra que la acupuntura puede participar en un incremento o «normalización» de la capacidad de unión a

receptores en áreas que son habituales en los grupos de controles que no presentan dolor.

El punto débil del estudio reside la escasa comparabilidad entre los procedimientos de acupuntura verdadera y simulada, ya que los puntos no de acupuntura fueron estimulados de forma diferente a los de acupuntura, esto es, no se utilizaron dos métodos diferentes de estimulación en el mismo punto. De esta forma, no se puede saber si los efectos observados son consecuencia del tipo de tratamiento o del punto seleccionado.

Evaluación

Este trabajo de investigación básica es un ejemplo excelente de traducción de resultados experimentales a la investigación clínica. Harris y los demás autores no sólo ofrecen datos sobre otros mecanismos de acción de la acupuntura, sino que, seleccionando un colectivo de pacientes adecuado y un parámetro clínico, han podido deducir posibles conclusiones entre las observaciones morfológicas y el éxito

terapéutico. Este tipo de planteamiento de investigación merece más atención —y no sólo en los estudios de acupuntura—, a fin de poder explicar y presentar mejor los resultados, como en los proyectos piloto realizados en Alemania.

Referencias bibliográficas

1. Sherman KJ, Hogeboom CJ, Cherkin DC, Deyo RA. Description and validation of a noninvasive placebo acupuncture procedure. *J Altern Complement Med.* 2002;8:11-9.
2. Napadow V, Makris N, Liu J, Kettner NW, Kwong KK, Hui KK. Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI. *Hum Brain Mapp.* 2005;24:193-205.
3. Hui KK, Liu J, Makris N, Gollub RL, Chen AJ, Moore CI, Kennedy DN, Rosen BR, Kwong KK. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects. *Hum Brain Mapp.* 2000;9:13-25.
4. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central μ -opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci.* 2007;27:10000-6.

Johannes Fleckenstein

Johannes.Fleckenstein@med.uni-muenchen.de