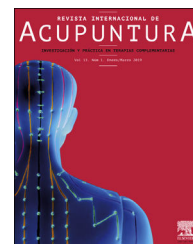




REVISTA INTERNACIONAL DE ACUPUNTURA

www.elsevier.es/acu



Comentarios de los últimos artículos publicados

Los neuropéptidos SP y CGRP subyacen en las propiedades eléctricas de los puntos de acupuntura[☆]



Cristina Verástegui

Departamento de Anatomía y Embriología Humanas, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2019

Aceptado el 2 de abril de 2019

On-line el 9 de mayo de 2019

Palabras clave:

CGRP

Colorante azul de Evans

Puntos de acupuntura

Propiedades eléctricas

Inflamación neurogénica

Extravasación de plasma

Conductancia de la piel

Sustancia P

R E S U M E N

Las mediciones eléctricas de la piel realizadas en los puntos de acupuntura se han utilizado como ayuda diagnóstica y terapéutica durante más de 50 años. Aunque se ha descrito que los puntos de acupuntura tienen propiedades eléctricas diferentes a las de las zonas adyacentes, como son una alta conductancia y una baja impedancia, los mecanismos subyacentes son completamente desconocidos. En este estudio se investigó, utilizando un modelo de ratas hipertensas, si la alta conductancia presente en los puntos de acupuntura era el resultado de la liberación de los neuropéptidos sustancia P (SP) y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) durante la inflamación neurogénica en el área de dolor referida. Para ello se utilizó un electrodo de nueva construcción, la inyección intravenosa de colorante azul de Evans (EBD) y una serie de grabaciones térmicas e imágenes cutáneas. Al examinar la extravasación de plasma producida por la inflamación neurogénica puesta en evidencia por la pérdida del EBD, se vio que esta era mayor en los puntos de acupuntura de la muñeca. El aumento de la conductancia y la temperatura en estos puntos de acupuntura se produjo durante el desarrollo de la hipertensión. El aumento de la conductancia y la extravasación de plasma en los puntos de acupuntura en ratas hipertensas se eliminaron cortando los nervios mediano y cubital, bloqueando las fibras aferentes de diámetro pequeño de los nervios mediano y cubital, mediante la inyección de resiniferatoxina (RTX), o antagonizando los receptores de SP o CGRP en los puntos de acupuntura. A su vez, la inyección intradérmica de SP o CGRP produjo un aumento de la conductancia y la extravasación de plasma en ratas sin manipular (*naïve*). Se encontraron niveles elevados de SP y CGRP en los puntos de acupuntura de ratas hipertensas. Estos hallazgos sugieren que la alta conductancia en los puntos de acupuntura se debe a la extravasación vascular que tiene lugar tras la liberación local de SP y CGRP producida durante la inflamación neurogénica.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Fan Y, Kim DH, Ryu Y, Chang S, Lee BH, Yang CH, et al. Neuropeptides SP and CGRP Underlie the Electrical Properties of Acupoints. *Front Neurosci.* 2018;12:907.

Correo electrónico: cristina.verastegui@uca.es

<https://doi.org/10.1016/j.acu.2019.04.003>

1887-8369/© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neuropeptides SP and CGRP Underlie the Electrical Properties of Acupoints

A B S T R A C T

Keywords:

CGRP
Evans blue dye
Acupoints
Electrical properties
Neurogenic inflammation
Plasma extravasation
Skin conductance
Substance P

Electrical skin measurements at acupuncture points (acupoints) have been utilized as a diagnostic and therapeutic aid for more than 50 years. Although acupoints are described as having distinct electrical properties, such as high conductance and low impedance, the underlying mechanisms are currently unknown. The present study investigated in a rat model of hypertension whether the high conductance at acupoints is a result of the release of the neuropeptides substance P (SP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) during neurogenic inflammation in the referred pain area. When plasma extravasation from neurogenic inflammation was examined by exploring the leakage of intravenously injected Evans blue dye (EBD) to the skin, extravasated EBD was found most frequently in acupoints on the wrist. The increased conductance and temperature at these acupoints occurred during the development of hypertension. The increase in conductance and plasma extravasation at acupoints in hypertensive rats was ablated by cutting median and ulnar nerves, blocking small diameter afferent fibers with resiniferatoxin (RTX) injection into median and ulnar nerves, or antagonizing SP or CGRP receptors in acupoints. In turn, intradermal injection of SP or CGRP resulted in increased conductance and plasma extravasation in naïve rats. Elevated levels of SP and CGRP were found in the acupoints of hypertensive rats. These findings suggest that the high conductance at acupoints is due to vascular leakage following local release of SP and CGRP during neurogenic inflammation.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Comentario

En nuestro cuerpo tenemos más de 360 puntos de acupuntura, la mayoría de ellos se encuentran localizados a lo largo de canales que conectan la superficie corporal con los órganos internos. Los puntos de acupuntura pueden reflejar el estado de un órgano interno, y los trastornos de los órganos internos se pueden tratar estimulando los puntos de acupuntura¹. Se ha comprobado que los puntos de acupuntura se vuelven hipersensibles en condiciones viscerales anormales y que la estimulación de estos puntos puede aliviar los síntomas de los órganos viscerales asociados^{2,3}.

Nakatani⁴ fue el pionero, en la década de 1950, en describir la presencia de algunos puntos en la piel con propiedades eléctricas especiales. Posteriormente, se han llevado a cabo varios estudios experimentales y clínicos en muchos países incluidos China, Japón, Francia, Alemania y Estados Unidos, con el fin de tratar de identificar los puntos de acupuntura. Entre estos trabajos se encuentran las mediciones electrodérmicas⁵ y las imágenes térmicas infrarrojas⁶, cuyas conclusiones sugieren que los puntos de acupuntura tienen propiedades eléctricas distintas a las de otras zonas de la piel, incluyendo propiedades como una mayor conductancia y una menor impedancia o resistencia en comparación con la piel circundante⁵. Actualmente, los mecanismos por los que los puntos de acupuntura tienen estas propiedades eléctricas distintas a las del resto de zonas de piel adyacente son desconocidos.

Hay estudios que demuestran, tanto en modelos de ratas hipertensas como en modelos de ratas con colitis, que la piel localizada sobre los puntos de acupuntura presenta una

inflamación neurogénica que se puede deber a la convergencia viscerosomática de las vías sensitivas^{3,7}.

La inflamación neurogénica se caracteriza por una vasodilatación y posterior extravasación de plasma en la piel como consecuencia de la liberación de los neuropéptidos CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) y SP (sustancia P) procedentes de aferentes sensitivas de pequeño diámetro⁸, por lo que estos neuropéptidos podrían estar implicados en las propiedades eléctricas especiales que presentan los puntos de acupuntura.

Durante mucho tiempo se ha pensado que los puntos de acupuntura tradicionales son anatómicamente invisibles, sin embargo Kim et al³ demostraron que los puntos de acupuntura pueden identificarse como manchas inflamatorias neurogénicas (Neuro-Sp) en la piel, producidas por la activación de aferentes somáticos de órganos viscerales en condiciones anormales, que pueden visualizarse mediante la inyección intravenosa de colorante azul de Evans (EBD).

En este trabajo, y con el fin de probar si los puntos de acupuntura muestran respuestas inflamatorias neurogénicas activas ante una alteración visceral anormal, se utilizó un modelo de rata hipertensa en la que la hipertensión se indujo por inmovilización (IMH), según el método de Kvetnansky et al⁹, y se observó que en las horas siguientes a la inmovilización, la presión sistólica aumentaba gradualmente. Tras la inmovilización se inyectó, por vía intravenosa en la vena de la cola, EBD con un catéter (calibre 26) para la determinación de la inflamación neurogénica en la piel. Aproximadamente, 10 min después del comienzo el proceso de inmovilización, empezaron a aparecer manchas azules, correspondientes a los puntos cutáneos inflamatorios neurogénicos (Neuro-Sp), y se observaron cambios en el color de la piel hasta 2 h después

de la inyección. Las ratas IMH mostraron aproximadamente 9 manchas por animal, mientras que las ratas control solo mostraron algunas manchas. Las áreas teñidas de azul se fotografiaron y se compararon con una gráfica de puntos de acupuntura humana con el método de transposición, que ubica los puntos de acupuntura en la superficie de la piel animal correspondiente al sitio anatómico de los puntos de acupuntura humanos¹⁰. Se comprobó que la mayor parte de estos Neuro-Sp apareció de forma bilateral o unilateral en el dermatoma de las extremidades anteriores, que está inervado por los mismos segmentos espinales (C8-T2) que inervan el corazón¹¹. Curiosamente, estos neuro-Sp se corresponden con los puntos de acupuntura PC 6, C 7 y PC 7 y que además se usan comúnmente para el tratamiento de diversos trastornos cardíacos¹.

Como medida del proceso activo de inflamación neurogénica en los puntos de acupuntura, se analizó la temperatura cutánea, y los puntos de acupuntura en la muñeca se compararon con sitios cercanos situados a unos 5 mm de distancia. Se obtuvieron una serie de imágenes infrarrojas mediante una cámara térmica y se observó que en el punto PC 6 de las ratas IMH, la temperatura de la piel se elevó rápidamente después de la inmovilización y continuó aumentando lentamente durante los siguientes 30 min. Este aumento fue mucho menor en los puntos cercanos. Esto sugiere que los puntos de acupuntura en estos modelos de ratas IMH están experimentando procesos activos de inflamación neurogénica.

Algunos estudios, como el de Colbert et al¹², han sugerido que los puntos de acupuntura tienen una conductancia más alta y una menor impedancia (resistencia) que la piel circundante, aunque este tema actualmente es bastante controvertido¹³. Aunque lo cierto es que casi todos los estudios en los que no se observa esta relación, se realizaron en sujetos sanos y no en estados de enfermedad, lo que ha podido generar resultados mixtos en las mediciones electrodérmicas en los puntos de acupuntura.

Como generalmente se acepta que los puntos de acupuntura reflejan estados patológicos del cuerpo y se vuelven hipersensibles bajo condiciones patológicas¹, estas condiciones pueden causar cambios considerables en las propiedades eléctricas de la piel en los puntos de acupuntura como son la conductancia o la impedancia. Para comprobar si los puntos de acupuntura muestran una alta conductancia en condiciones patológicas, se comparó la conductividad eléctrica en el punto PC 6 en las ratas IMH y en las ratas control. Se aplicó una sonda de conductancia sobre el citado punto a una presión constante de 300 g, que en las ratas IMH mostró una conductancia eléctrica más alta que la de las ratas de control. Es importante destacar que la precisión de las mediciones de conductancia de la piel puede verse influida por numerosos factores, como la sequedad o el grosor de la piel, el tamaño del sensor, la presión aplicada al electrodo, la distancia entre los electrodos, la temperatura ambiente y la humedad¹⁴. Por ello, en este trabajo se utilizó un dispositivo que aplicó una presión constante sobre el electrodo y se realizó en condiciones ambientales controladas, lo que podría descartar el impacto de los factores anteriormente mencionados. Por lo tanto, los resultados obtenidos en este experimento sugieren que durante la enfermedad, la conductancia en los puntos de acupuntura es anormalmente alta

y que estos cambios eléctricos están asociados con la inflamación neurogénica y con la extravasación de plasma.

En las áreas somáticas de dolor referido de las vísceras, el Neuro-Sp se genera por activación de fibras nerviosas aferentes sensitivas de pequeño diámetro (fibras C/Aδ) en el dermatoma convergente con aferentes viscerales^{15,16}. Las neuronas sensitivas están ramificadas, con una proyección hacia los órganos internos y la otra hacia la piel, lo que explica también las conexiones de los órganos internos con puntos de acupuntura de la superficie corporal.

Para identificar si los nervios aferentes median en el desarrollo de una alta conductancia en los puntos de acupuntura, se realizó un bloqueo quirúrgico de los nervios cubital y mediano 48-72 h antes de la inmovilización y se comprobó que, si bien la conductancia en el punto de acupuntura de la muñeca aumentó gradualmente después de la inmovilización en las ratas IMH, este efecto fue casi completamente anulado por las lesiones quirúrgicas de los citados nervios. Para examinar más a fondo el papel de estas fibras aferentes sobre la conductancia en el punto de acupuntura, se realizó un bloqueo químico de los nervios mediano y cubital con RTX (resiniferatoxina), un bloqueador específico de las fibras C/Aδ, 48-72 h antes del procedimiento IMH. Se comprobó que en los puntos de acupuntura de la región bloqueada, no se registró la elevada conductancia que presentaban las ratas IMH. En conjunto, estos hallazgos indican que la alta conductancia registrada en los puntos de acupuntura está causada por la activación antidrómica de los nervios periféricos, especialmente en los aferentes sensitivos de pequeño diámetro en el dermatoma asociado con estos trastornos viscerales.

La activación de fibras aferentes sensitivas de diámetro pequeño induce la liberación de neuropéptidos SP y CGRP en la periferia y conduce al desarrollo de inflamación neurogénica¹⁷. La SP y otras taquiquininas activan a los receptores de neuroquinina para aumentar la permeabilidad microvascular y la formación de edemas, mientras que el CGRP actúa sobre los receptores CGRP1 para dilatar las arteriolas⁸. Los neuropéptidos liberados por la activación de las fibras aferentes, provocan una inflamación neurogénica en la piel al activar la vasodilatación, el reflejo del axón y la extravasación de plasma microvascular^{8,15}.

En este trabajo se realizó una inyección intradérmica de SP y CGRP al grupo de ratas control y se comprobó que tanto la conductancia como la extravasación plasmática aumentaron de una forma similar al patrón observado en ratas hipertensas. En contraste, la inyección intradérmica de antagonistas de SP y CGRP en los puntos de acupuntura impidió el desarrollo de una alta conductancia y de la extravasación de plasma en estos puntos. Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que los neuropéptidos SP y CGRP inducen la vasodilatación y la extravasación de plasma, lo que produce una acumulación de agua en el tejido de subcutáneo, que conduce a un aumento de la conductancia eléctrica en los puntos de acupuntura. Además, mediante el estudio inmunocitoquímico de muestras de piel de la muñeca en ratas INH, en el lugar donde se identificaron las fugas de EBD, se comprobó que se producía una liberación local de SP y CGRP en los puntos de acupuntura, lo que puede indicar el papel que desempeñan estos neuropéptidos en el efecto que ejerce la

acupuntura. Es decir, al estimular los puntos de acupuntura sensibles se produce una liberación local de SP y CGRP, lo que provocaría los efectos terapéuticos de la acupuntura al alcanzar umbrales fisiológicos rápidamente, en comparación con lo que sucedería si se estimularan los tejidos circundantes normales, no sensibles, como son los puntos de acupuntura inactivos.

En conclusión, en este estudio se comprueba como los neuropeptidos SP y CGRP estarían involucrados en las características eléctricas de los puntos de acupuntura a través de sus propiedades como mediadores inflamatorios neurogénicos presentes en las terminaciones sensitivas aferentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stux G, Pomeranz B. *Acupuncture: Textbook and Atlas*. Berlin: Springer Science & Business Media; 2012.
2. Chae Y, Kim HY, Lee HJ, Park HJ, Hahm DH, An K, et al. The alteration of pain sensitivity at disease-specific acupuncture points in premenstrual syndrome. *J Physiol Sci*. 2007;57:9-115.
3. Kim DH, Ryu Y, Hahm DH, Sohn BY, Shim I, Kwon OS, et al. Acupuncture points can be identified as cutaneous neurogenic inflammatory spots. *Sci Rep*. 2017;7:15214.
4. Nakatani Y. Skin electric resistance and ryodoraku. *J Auton Nerve*. 1956;6:52.
5. Ahn AC, Colbert AP, Anderson BJ, Martinsen OG, Hammerschlag R, Cina S, et al. Electrical properties of acupuncture points and meridians: a systematic review. *Bioelectromagnetics*. 2008;29:56-245.
6. Yang HQ, Xie SS, Hu XL, Chen L, Li H. Appearance of human meridian-like structure and acupoints and its time correlation by infrared thermal imaging. *Am J Chin Med*. 2007;35:40-231.
7. Kim HY, Hahm DH, Sohn BY, Choi Y, Pyun KH, Lee HJ, et al. Skin on GV01 acupoint in colonic inflammatory states: tenderness and neurogenic inflammation. *J Physiol Sci*. 2006;56:20-317.
8. Schmeltz M, Petersen LJ. Neurogenic inflammation in human and rodent skin. *News Physiol Sci*. 2001;16:7-33.
9. Kvetnansky R, Mccarty R, Thoa NB, Lake CR, Kopin IJ. Sympatho-adrenal responses of spontaneously hypertensive rats to immobilization stress. *Am J Physiol*. 1979;236:62-H457.
10. Yin CS, Jeong HS, Park HJ, Baik Y, Yoon MH, Choi CB, et al. A proposed transpositional acupoint system in a mouse and rat model. *Res Vet Sci*. 2008;84:65-159.
11. Alles A, Dom RM. Peripheral sensory nerve fibers that dichotomize to supply the brachium and the pericardium in the rat: a possible morphological explanation for referred cardiac pain? *Brain Res*. 1985;342:5-382.
12. Colbert AP, Larsen A, Chamberlin S, Decker C, Schiffke HC, Gregory WL, et al. A multichannel system for continuous measurements of skin resistance and capacitance at acupuncture points. *J Acupunct Meridian Stud*. 2009;2:68-259.
13. Wong YM. Is an acupuncture point identifiable with skin electrical resistance measurement? *Acupunct Med*. 2014;32:5-203.
14. Ahn AC, Martinsen OG. Electrical characterization of acupuncture points: technical issues and challenges. *J Altern Complement Med*. 2007;13:24-817.
15. Wesselmann U, Lai J. Mechanisms of referred visceral pain: uterine inflammation in the adult virgin rat results in neurogenic plasma extravasation in the skin. *Pain*. 1997;73:17-309.
16. Arendt-Nielsen L, Schipper KP, Dimcevski G, Sumikura H, Krarup AL, Giamberardino MA, et al. Viscero-somatic reflexes in referred pain areas evoked by capsaicin stimulation of the human gut. *Eur J Pain*. 2008;12:51-44.
17. Richardson JD, Vasko MR. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302:45-839.