



Revista Internacional de  
**Acupuntura**

www.elsevier.es/acu



## Revisión

# E 36 (Zusanli) “punto maestro” de la inmunidad



Alberto Pérez Samartín

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

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de marzo de 2015

Aceptado el 2 de abril de 2015

Palabras clave:

Estimulación

E 36 (Zusanli)

Patologías inflamatorias

### R E S U M E N

Se sabe que la estimulación mediante acupuntura del punto E 36 (Zusanli) produce efectos beneficiosos en patologías inflamatorias tanto del tracto digestivo como del resto del cuerpo a través de unos mecanismos no del todo bien conocidos. La estimulación de E 36 (Zusanli) es capaz de reducir citocinas proinflamatorias. Por otra parte, la estimulación del nervio vago es capaz también de reducir estas citocinas a través de la “vía parasimpática antiinflamatoria”. Artículos recientes demuestran que la electroacupuntura de E 36 (Zusanli) vehiculizada a través de fibras del nervio ciático es capaz de activar centros troncoencefálicos y hacer descender información hasta las glándulas suprarrenales a través de fibras del vago. El efecto antiinflamatorio así conseguido se basa en la liberación del neurotransmisor dopamina y activación de su receptor tipo D1 en las suprarrenales. El conocimiento de este mecanismo abre las puertas a la utilización potencial de la estimulación de puntos concretos del cuerpo para controlar un proceso inflamatorio.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### E 36 (Zusanli) immunity’s “master point”

#### A B S T R A C T

Electrical stimulation of the E 36 (Zusanli) acupuncture point has shown beneficial effects for several inflammatory pathologies throughout the body and in the digestive system in particular. However, the mechanisms underlying this phenomenon are not well understood. Stimulation of E 36 (Zusanli) can result in a reduction in the level of proinflammatory cytokines. Similarly, stimulation of the vagus nerve is also able to reduce cytokine levels via the so-called “parasympathetic anti-inflammatory pathway”. Recent studies have shown that electroacupuncture of E 36 (Zusanli) leads to activation of the brainstem via signaling along the sciatic nerve and subsequent signaling to the adrenal glands via the vagus nerve. The ensuing anti-inflammatory effects are achieved via liberation of the dopamine neurotransmitter and subsequent activation of its D1 dopamine receptors in the adrenal glands. A deeper scientific understanding of the underlying mechanisms and the therapeutic effects of acupuncture confers greater confidence in this non-invasive, non-pharmacological, cost-effective method of electro-stimulating specific areas of the body to control inflammatory processes.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Stimulation

E 36 (Zusanli)

Inflammatory pathologies

Correo electrónico: a.perez@ehu.eus

## Introducción

En los textos de acupuntura aparecen descritos una serie de puntos denominados “maestros”, con funciones terapéuticas particulares en una determinada estructura o función. Entre ellos, cabe destacar los “8 Puntos de Influencia” descritos en la cuestión 45 del *Nanjing* o *Clásico de las Dificultades* (Ren 12, *Zhongwan*, para los Fu y H 13, *Zhangmen*, para los Zang; VB 34, *Yanglingquan*, regula los Tendones; VB 39, *Xuanzhong*, las Médulas; V 17, *Geshu*, la Sangre; V 11, *Dazhu*, los Huesos; P 9, *Taiyuan*, los Vasos sanguíneos y Ren 17, *Shanzhong*, el Qi). En este capítulo no aparecen más referencias, pero si el emperador Qin Shi Huang Di hubiera tenido acceso a las investigaciones publicadas en los últimos años habría sumado un punto más: el E 36 (*Zusanli*), el “punto maestro de la inmunidad”. Intentaré exponer aquí algunas de las razones que lo apoyarían.

E 36 (*Zusanli*) se localiza en las extremidades inferiores, a 1 cun por fuera de la cresta tibial y a unos 3 cun por debajo de la interlínea de la articulación de la rodilla, en la inserción del tendón proximal del músculo tibial anterior. Por sus acciones específicas, es un punto muy utilizado para promover la unidad funcional Yin/Yang de la pareja Bazo-Estómago. Por ello, se utiliza en muchas patologías del ámbito digestivo, así como para promover la generación de energía (Qi) y Sangre (*Xue*).

## E 36 (*Zusanli*) como modulador de la respuesta inflamatoria

En numerosas enfermedades se suma al peligro del propio agente causante (traumatismos, isquemia, etc.) el efecto de la inflamación que, si bien en un principio tiene como objeto promover la recuperación de los tejidos —si es excesiva— puede tener consecuencias deletéreas peores incluso que las del propio agente causal.

Existe un buen número de evidencias que avalan que la estimulación de E 36 (*Zusanli*) tiene efectos beneficiosos en procesos infecciosos de las paredes del estómago o intestinos. La electroacupuntura (EA) en este punto es capaz de reducir las concentraciones locales de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Las citocinas, a su vez, provocan la producción de sintetasa del óxido nítrico inducible y en consecuencia del neurotransmisor gaseoso óxido nítrico (bien conocido por ser un potente vasodilatador), lo que justifica muchos de los hallazgos encontrados en una inflamación (Zhang et al, 2014) y explica los efectos terapéuticos en patologías digestivas como la colitis ulcerosa (Tian et al, 2003). Por otra parte, se ha demostrado que el neurotransmisor colinérgico acetilcolina (ACh) es capaz de reducir la producción de citocinas TNF- $\alpha$  y de interleucina-6 (IL-6) al actuar sobre células diana que expresan receptores colinérgicos, tanto nicotínicos como muscarínicos. La estimulación de fibras colinérgicas, que constituyen fundamentalmente el nervio vago, es capaz de reducir la síntesis de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-18. El mecanismo por el cual la estimulación vagal puede dar lugar a una respuesta antiinflamatoria ha

llevado a acuñar el término “vía parasimpática antiinflamatoria” (Borovikova et al, 2000) y se ha visto confirmada en numerosos modelos experimentales como sepsis (Borovikova et al, 2000), peritonitis séptica (Van Westerloo et al, 2005), pancreatitis (Van Westerloo et al, 2006), etc. El efecto de control de la ACh sobre la inmunidad se lleva a cabo a través de la activación del receptor nicotínico de la ACh  $\alpha 7$  ( $\alpha 7nAChR$ ) (De Jonge y Ulloa, 2007; Wang et al, 2003).

## E 36 (*Zusanli*) como regulador de la inmunidad

Ulloa y sus colaboradores han presentado una de las aportaciones que ha causado más impacto recientemente por su interés y potencial aplicación (Torres-Rosas et al, 2014). Las sepsis provocan una enorme morbilidad y mortalidad. El uso de antibióticos en esta enfermedad no siempre es eficiente para controlarla, ya que son fármacos encaminados a tratar la infección, no la inflamación que es debida a la masiva liberación de citocinas proinflamatorias. Teniendo en cuenta la demostrada capacidad que la estimulación vagal tiene de controlar la inflamación (Borovikova et al, 2000), este grupo planteó la posibilidad de utilizar la EA en E 36 (*Zusanli*) en un modelo de sepsis experimental en roedores provocada por la inoculación de lipopolisacárido (LPS). Los resultados iniciales indicaron que la EA en E 36 es capaz de reducir las concentraciones séricas de TNF- $\alpha$ , la proteína-1 quimiotáctica de monocitos, la IL-6 y el interferón- $\gamma$ . Pero, ¿cuál es la ruta nerviosa por la que una estimulación periférica de un punto en concreto de la extremidad inferior puede llegar a activar el nervio vago y cómo el nervio vago potencia la inmunidad? El propio grupo de Ulloa aporta en su trabajo un buen número de evidencias para demostrarlo. Que la estimulación de E 36 (*Zusanli*) es vehiculizada por fibras del nervio ciático queda patente por los hechos de que la sección del nervio abole el efecto beneficioso de la EA, mientras que su estimulación eléctrica directa del nervio hace que se mantenga su efecto antiinflamatorio (Torres-Rosas et al, 2014). Continúa su camino ascendiendo por la médula espinal hasta conectar con varios núcleos troncoencefálicos, incluidos los del vago (núcleo motor dorsal del vago, núcleo del tracto solitario y área postrema), algo que había sido demostrado anteriormente mediante la inyección de virus neurotrópicos en el punto y la identificación histológica de su transporte anterógrado (Lee et al, 2001; Wang et al, 2013). Desde los núcleos del vago, desciende la información nerviosa hacia las glándulas suprarrenales —conexión conocida por estudios mediante transporte de marcadores histológicos (Coupland et al, 1989)—. Este hecho se comprueba porque tanto la adrenalectomía como la sección del vago eliminan el efecto de reducción de la producción de TNF por la inyección de LPS de la acupuntura. La actividad eléctrica directa del vago provoca la elevación de las concentraciones de las catecolaminas dopamina (DA) y noradrenalina (NA). Curiosamente, aunque la descripción clásica de los efectos antiinflamatorios del vago en otras regiones involucran a la ACh y su receptor  $\alpha 7nAChR$  (De Jonge y Ulloa, 2007; Wang et al, 2003), en este escenario va a verse involucrado otro actor. Recordemos simplemente que la NA se forma de la DA por la acción de la dopamina beta-hidroxilasa. El bloqueo de la

síntesis de NA no elimina el efecto antiinflamatorio de la sepsis, mientras que la reducción de la producción de DA sí (Villegas-Bastida et al, 2014). Aquí radica la novedad: la conclusión final es que la antiinflamación provocada por la EA se debe a la activación de receptores de DA. La DA puede, en principio, activar dos tipos de receptores, los D1 y los D2. La utilización de agonistas y antagonistas específicos de ellos permitió definir que los efectos de reducción de la inflamación dependen, en este caso, de la activación del receptor de DA tipo D1 (Torres-Rosas et al, 2014).

## Conclusión

El estudio del grupo de Ulloa y muchos otros apoyan la noción de que la estimulación eléctrica periférica de puntos concretos de la economía corporal cercanos a la superficie de la piel es capaz de provocar beneficios en patologías de origen inmune como la artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn. La aplicabilidad clínica de este efecto podría traducirse en lo que ya algunos denominan “medicina bioelectrónica” o “medicina electrocética” (por analogía con la “farmacéutica”) (Stix, 2014). Ya actualmente, alguna empresa americana ha visto el potencial económico y está patentando y estandarizando protocolos para tratar patologías inflamatorias mediante implantes que activen determinadas zonas cutáneas.

Aunque artículos como el arriba mencionado (Torres-Rosas et al, 2014) evitan la alusión directa a los textos clásicos de acupuntura, al menos muestran la valentía de utilizar hasta en el propio título del trabajo el término «acupuntura». Es decepcionante como miles de años de práctica médica tienen que ser “redescubiertos” por la ciencia actual y no se hace el ejercicio de humildad de reconocer que ese cuerpo doctrinal médico —la idea general de los efectos de estimular de una forma u otra diferentes partes del cuerpo con fines terapéuticos— es algo que desde hace tanto tiempo se llama “acupuntura”.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405:458-62.
- Coupland RE, Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA. The innervation of the adrenal gland. III. Vagal innervation. *J Anat*. 1989;163:173-81.
- De Jonge WJ, Ulloa L. The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor as a pharmacological target for inflammation. *Br J Pharmacol*. 2007;151:915-29.
- Lee CH, Jung HS, Lee TY, Lee SR, Yuk SW, Lee KG, et al. Studies of the central neural pathways to the stomach and Zusanli (ST36). *Am J Chin Med*. 2001;29:211-20.
- Stix G. Can Acupuncture Curb Killer Immune Reactions? *Sci Am Mind*. 2014;25:24-5.
- Tian L, Huang YX, Tian M, Gao W, Chang Q. Downregulation of electroacupuncture at ST36 on TNF-alpha in rats with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2003;9:1028-33.
- Torres-Rosas R, Yehia G, Peña G, Mishra P, Del Rocio Thompson-Bonilla M, Moreno-Eutimio MA, et al. Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture. *Nat Med*. 2014;20:291-5.
- Van Westerloo DJ, Giebelen IA, Florquin S, Bruno MJ, Larosa GJ, et al. The vagus nerve and nicotinic receptors modulate experimental pancreatitis severity in mice. *Gastroenterology*. 2006;130:1822-30.
- Van Westerloo DJ, Giebelen IA, Florquin S, Daalhuisen J, Bruno MJ, De Vos AF, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway regulates the host response during septic peritonitis. *J Infect Dis*. 2005;191:2138-48.
- Villegas-Bastida A, Torres-Rosas R, Arriaga-Pizano LA, Flores-Estrada J, Gustavo-Acosta A, Moreno-Eutimio MA. Electrical Stimulation at the ST36 Acupoint Protects against Sepsis Lethality and Reduces Serum TNF Levels through Vagus Nerve- and Catecholamine-Dependent Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:451674.
- Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003;421:384-8.
- Wang X, Shi H, Shang H, He W, Chen S, Litscher G, et al. Effect of Electroacupuncture at ST36 on Gastric-Related Neurons in Spinal Dorsal Horn and Nucleus Tractus Solitarius. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:912898.
- Zhang L, Wang H, Huang Z, Shi X, Hu S, Gaischek I, et al. Inhibiting effect of electroacupuncture at zusanli on early inflammatory factor levels formed by postoperative abdominal adhesions. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:950326.