

✉ F. Ceccherelli^{1,2}, G. Gagliardi^{1,2}, A. Roveri^{2,3}, M. R. Meneghetti^{1,2}, C. Ori¹

Efecto de la metoclopramida sobre la analgesia producida por la acupuntura y la electroacupuntura: estudio simple ciego controlado en ratas

Evaluation of the effect of metoclopramide on acupuncture and electro-acupuncture analgesia - a blind and controlled study in rats

Resumen

Antecedentes: La metoclopramida es un antagonista selectivo de receptores dopaminérgicos DA₂. En dosis elevadas parece mostrar también propiedades antagonistas frente a receptores DA₁. Se ha demostrado que el sistema dopaminérgico está estrechamente relacionado con los efectos mediados por los opioides; más concretamente, se ha observado en el modelo de rata que la destrucción de receptores DA₂ aumenta la analgesia producida por los agonistas μ y κ_1 . El papel que desempeña la dopamina en la analgesia inducida por la acupuntura aún no se ha aclarado completamente y los datos disponibles sobre este aspecto son escasos y contradictorios.

Objetivo: El objetivo del presente estudio es aclarar la cuestión de si la metoclopramida puede potenciar la eficacia analgésica de la acupuntura tradicional y la electroacupuntura en las ratas.

Método: En el estudio se utilizaron 140 ratas Sprague-Dawley de pesos comprendidos entre 180 g y 220 g, distribuidas en 7 grupos de tratamiento de 20 ratas cada uno. El grupo 1 de referencia no fue sometido a ninguna manipulación, el grupo 2 de referencia fue manipulado pero sin tratamiento (ni acupuntura ni metoclopramida), el grupo 3 fue tratado con metoclopramida, el grupo 4 con acupuntura, el grupo 5 con acupuntura y metoclopramida, el grupo 6 con electroacupuntura y metoclopramida y, finalmente, el grupo 7 recibió solamente electroacupuntura. El umbral del dolor fue medido con una prueba plantar.

Resultados: En todo el experimento no se observaron variaciones significativas en el umbral del dolor en ninguno de los grupos de referencia. Las ratas que recibieron metoclopramida mostraron un umbral del dolor más elevado. Los grupos que recibieron acupuntura o electroacupuntura exhibieron en la prueba plantar un umbral del dolor más

Abstract

Background: Metoclopramide is an antagonist that is selective of dopamine DA₂-receptors. In high doses it appears to have antagonist properties also towards DA₁ receptors. It has been demonstrated that the dopaminergic system is closely correlated to opioid actions; in particular it has been observed that the destruction of DA₂ receptors in rats increases analgesia by μ and κ_1 agonists. The role of dopamine on acupuncture-induced analgesia is not fully defined; the data available is scarce and contrasting.

Aim: The aim of the present study was to verify whether the administration of metoclopramide potentiates the analgesic efficacy of manual and electro-acupuncture in the rats.

Methods: In this study we used 140 Sprague-Dawley rats weighing between 180-220 g, divided into 7 groups of 20 on the basis of type of treatment. Control group 1: no manipulation; control group 2: subjected to all the manipulations without treatment (acupuncture and/or metoclopramide); group 3: treated with metoclopramide; group 4: treated with acupuncture; group 5: treated with metoclopramide and acupuncture; group 6: treated with metoclopramide and electro-acupuncture; group 7: treated with electro-acupuncture. The pain threshold was measured using the plantar test.

Results: Throughout the experiment there were no significant variations in the pain thresholds of either of the 2 control groups. Rats treated with metoclopramide showed an increased pain threshold. Both groups treated with acupuncture and electro-acupuncture showed an increased pain threshold in the plantar test. Pre-treatment with metoclopramide increased the analgesic effect of the stimulation.

✉ Francesco Ceccherelli, MD
Departamento de Farmacología y Anestesiología
Universidad de Padua, Via Cesare Battisti n.° 267
35121 Padua (Italia)

Tel.: +39 (0) 49 / 8 21 30 92
Fax: +39 (0) 49 / 87 54 25 6
istaneri@unipd.it

alto. El tratamiento previo con metoclopramida aumentó el efecto analgésico de la estimulación.

Conclusiones: Se pudo demostrar que la metoclopramida posee efectos analgésicos y puede potenciar el efecto analgésico de la acupuntura y la electroacupuntura.

Palabras clave

Acupuntura, metoclopramida, estudio aleatorizado controlado, dolor, analgesia, prueba plantar

Introducción

El uso de fármacos que influyen sobre la analgesia de la acupuntura persigue un doble propósito: ayudar a comprender ciertos mecanismos de acupuntura que no estaban antes perfectamente claros, así como a incrementar los efectos analgésicos de la misma en la práctica clínica.

La metoclopramida es un principio activo perteneciente al grupo de los derivados de la benzamida, y es estructuralmente análoga a la procainamida. La metoclopramida se utiliza normalmente para controlar las náuseas y los vómitos y facilitar el tránsito intestinal. Sin embargo, en realidad posee numerosas propiedades que abarcan diferentes mecanismos y áreas de actividad, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico.

Respecto a su mecanismo de acción, sus propiedades se pueden resumir como sigue¹:

1. Sistema nervioso central:
 - a) Bloqueo de receptores DA₂, especialmente en el tronco del encéfalo.
 - b) Control de la motilidad gastrointestinal a través de mecanismos centrales.
2. Sistema nervioso periférico:
 - a) Aumento de la respuesta colinérgica y de la liberación de acetilcolina por las terminaciones nerviosas postganglionares.
 - b) Sensibilización de los receptores muscarínicos del músculo liso.
 - c) Disminución de la actividad serotoninérgica.
 - d) Disminución de la actividad dopaminérgica.
 - e) Disminución de la actividad de las terminaciones noradrenérgicas con función inhibitoria.

La metoclopramida es un antagonista del receptor DA₂ y como tal pertenece al grupo de fármacos antidopaminérgicos; en dosis elevadas parece poseer también propiedades antagonistas de receptores dopaminérgicos DA₁².

Hay datos que atribuyen a la metoclopramida propiedades analgésicas³ sobre el dolor inducido por inyección intravenosa de propofol (2,6-diisopropilfenol), y sobre el dolor provocado por la ureterolitiasis⁴.

Se ha estudiado el uso de la acupuntura junto con metoclopramida en conejos. Para ello, el fármaco fue administrado por vía intravenosa a 3 grupos de conejos 30 min antes de la acupuntura. Se emplearon las siguientes dosis:

Conclusion: It can be demonstrated that metoclopramide possesses analgesic properties and can potentiate the effect of acupuncture and electro-acupuncture.

Key words

Acupuncture, metoclopramide, RCT, pain, analgesia, plantar test

2 mg/kg, 4 mg/kg y 6 mg/kg, respectivamente. La dosis correspondiente a 6 mg/kg logró un aumento del umbral del dolor⁵.

Al comparar los efectos de la asociación de la acupuntura con metoclopramida frente a procaina (al 0,1 y al 1%) en pacientes anestesiados con acupuntura para practicarles tiroidectomías, se observó que los mejores resultados se obtenían en el grupo tratado con metoclopramida, en comparación con el grupo tratado con procaina al 0,1%, mientras que no se encontraron diferencias con el grupo tratado con procaina al 1%. En conclusión, Xu et al⁵ fueron capaces de afirmar que la metoclopramida puede utilizarse para complementar la analgesia inducida con la acupuntura.

El estudio de Junilla⁶ llevado a cabo con pacientes afectados de dolor crónico durante un mínimo de 6 meses contrasta con estos resultados. En dicho estudio se administraron 10 mg de metoclopramida por vía oral una hora antes de la sesión de acupuntura (el grupo de referencia recibió 10 mg de placebo). A partir de una semana después de la segunda sesión de acupuntura se observó una disminución del dolor en ambos grupos que se mantuvo durante todo el período del tratamiento de acupuntura y a lo largo de los 6 meses siguientes. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los 2 grupos (metoclopramida y placebo) en ninguna fase del estudio⁶.

Objetivo

El objetivo del presente estudio fue comprobar si la administración de metoclopramida potencia la eficacia analgésica de la acupuntura manual y la electroacupuntura.

Materiales y métodos

Animales

En el presente estudio se utilizaron 140 ratas Sprague-Dawley de entre 180 y 220 g de peso, asignadas a 7 grupos de 20 ejemplares, según el tipo de tratamiento:

- Grupo de referencia 1: animales no sometidos a ninguna manipulación.

- Grupo de referencia 2: animales sometidos a todas las manipulaciones pero sin tratamiento (acupuntura manual o electroacupuntura y/o metoclopramida).
- Grupo 3: animales tratados con metoclopramida.
- Grupo 4: tratados con acupuntura.
- Grupo 5: tratados con metoclopramida y acupuntura.
- Grupo 6: tratados con metoclopramida y electroacupuntura.
- Grupo 7: tratados con electroacupuntura.

Diseño del experimento

El experimento siempre se realizó por la mañana, entre las 9:00 y las 13:00 h.

Utilizando la prueba plantar, se determinó el umbral basal de dolor en la pata derecha de todos los animales antes de someterlos a cualquiera de los tratamientos⁷.

Posteriormente, tras un intervalo de 30 min, todos los animales fueron anestesiados ligeramente con éter. A continuación, todos los grupos, a excepción del grupo 1, fueron inmovilizados. Para ello fueron colocados boca abajo sobre un bloque de madera e inmovilizados con una tira de esparadrapo en cada una de las 4 patas. El grupo 1 era simplemente un grupo de referencia no sometido a ninguna manipulación. A los 30 min de la primera medida estas ratas fueron sometidas a una anestesia muy ligera y, después de un intervalo de 20 min, se realizaron las mediciones posteriores.

El grupo 2 era también un grupo de referencia, pero a diferencia del grupo 1, si fue sometido a los procedimientos de inmovilización, anestesia ligera e inyección (con una

jeringuilla intraperitoneal sin inyectar ninguna sustancia), pero sin ser sometido a ningún tipo de tratamiento de estimulación. Transcurridos 20 min se les realizaron las mediciones posteriores. El grupo 2 sólo fue sometido al estrés de los procedimientos experimentales.

El grupo 3 fue tratado con metoclopramida. A las ratas de este grupo se les inyectó metoclopramida intraperitonealmente (6 mg/kg) una vez medido el umbral del dolor en condiciones basales. Después, transcurridos 30 min, fueron sometidas a posteriores mediciones. El grupo 4, tras los 30 min iniciales, fue inmovilizado, anestesiado con éter, y a continuación tratado con acupuntura durante 20 min. A continuación se estimularon 4 puntos: E 36 (Zusanli) e IG 4 (Hegu), bilateralmente.

Tras la puntura, las agujas se estimularon con un movimiento giratorio de derecha a izquierda durante 30 s, repitiéndose la estimulación después de 10 min. También en este caso, al final del tratamiento (que duró 20 min) se realizaron nuevas mediciones.

El grupo 5 fue sometido a los 2 tratamientos. A las ratas de este grupo se les inyectó metoclopramida intraperitonealmente (6 mg/kg) una vez medido el umbral del dolor en condiciones basales. Más tarde, transcurridos 30 min, los animales fueron anestesiados con éter y a continuación recibieron acupuntura durante 20 min. También en este caso se realizaron nuevas mediciones al final del tratamiento.

El grupo 6 fue tratado con electroacupuntura y metoclopramida.

A las ratas de este grupo se les inyectó metoclopramida intraperitonealmente (6 mg/kg) una vez medido el umbral

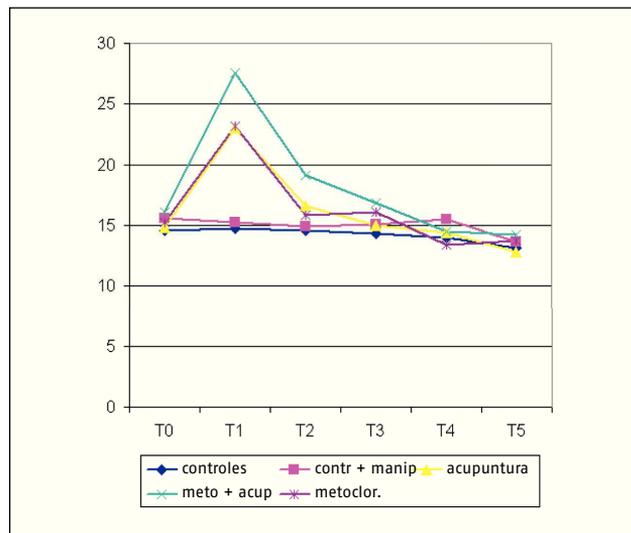


Fig. 1: Evolución temporal de los valores del umbral del dolor en los grupos tratados con acupuntura manual. Los datos se comparan con los de ambos grupos de referencia y con el grupo tratado con metoclopramida. Controles: ratas del grupo de referencia sin manipulación; contr + manip: ratas del grupo de referencia sometidas a todas las manipulaciones; acupuntura: ratas sometidas a estimulación de acupuntura manual; meto + acup: ratas que recibieron acupuntura y metoclopramida; metoclor.: ratas a las que se administró metoclopramida

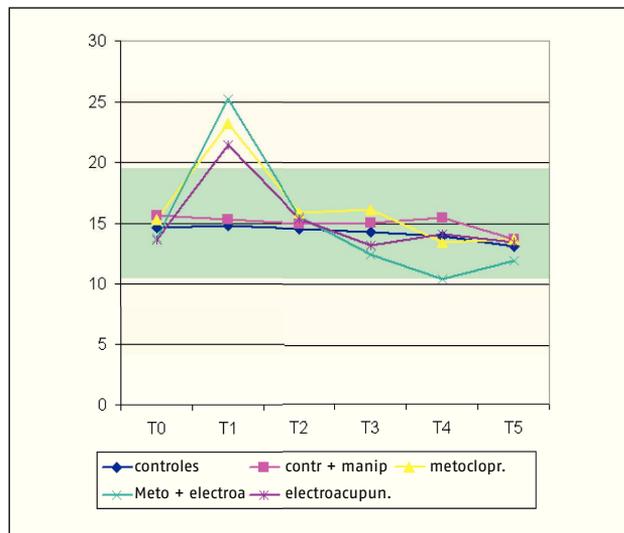


Fig. 2: Evolución temporal de los valores del umbral del dolor en los grupos tratados con electroacupuntura. Los datos se comparan con los de ambos grupos de referencia y con el grupo tratado con metoclopramida. Controles: ratas del grupo de referencia sin manipulación; contr + manip: ratas del grupo de referencia sometidas a todas las manipulaciones; metoclor.: ratas a las que se administró metoclopramida; meto + electroa: ratas tratadas con metoclopramida y electroacupuntura; electroacupun.: ratas tratadas con electroacupuntura

del dolor en condiciones basales. Más tarde, transcurridos 30 min, los animales fueron anestesiados con éter y tratados con electroacupuntura (15 Hz) durante 20 min. Los puntos estimulados fueron VB 30 (Huantiao) y E 36 (Zusanli), ambos bilateralmente. También en este caso, al final del tratamiento, se realizaron nuevas mediciones.

Una vez transcurridos los 30 min primeros, el grupo 7 fue inmovilizado, anestesiado con éter y después tratado con electroacupuntura (15 Hz) de la misma forma que el grupo precedente. También en este caso, al final del tratamiento, se realizaron nuevas mediciones.

Agujas

Se utilizaron agujas de acero del fabricante francés Seda-telec® de 0,16 mm de espesor y acortadas hasta una longitud de 7 mm. Se insertaron en el músculo a una profundidad de 4-5 mm de la superficie de la piel.

Estimulación eléctrica

Para la electroacupuntura, la técnica de inserción de las agujas fue la misma que la utilizada para la acupuntura convencional. Tras la inserción, las agujas se conectaron a un estimulador eléctrico (Sedatelec®, modelo Agistim Duo) utilizando una corriente pulsante de 15 Hz y una intensidad de 5 mA.

La elección de la frecuencia de estimulación se realizó según la eficacia de la producción y liberación central de opioides⁸. En el presente trabajo la intensidad de corriente utilizada fue seleccionada sobre la base de datos experimentales previos sobre eficacia en ratas⁹⁻¹⁰.

Los impulsos se representaban por una onda cuadrada positiva y un pico negativo, siendo la intensidad media igual a cero. La amplitud de los impulsos se mantuvo a través de un dispositivo de corriente constante y era comprobada continuamente con un osciloscopio (Hameg, modelo HM 408).

Medida del umbral del dolor

El umbral del dolor se midió seis veces en cada rata de los 7 grupos utilizando los mismos intervalos en todos los animales:

- T0 (antes del comienzo del tratamiento).
- T1 (después del tratamiento de acupuntura o 50 min después de la primera medición).
- T2 (30 min después de T1).
- T3 (60 min después de T1).
- T4 (90 min después de T1).
- T5 (120 min después de T1).

En los intervalos de tiempo entre las mediciones se dejaba a las ratas tranquilas en sus jaulas especiales.

El umbral del dolor se midió mediante la prueba plantar (Ugo Basile)⁷. Dicha prueba consistía en una placa de plexiglás con 3 cajas fijadas a la misma donde se colocaban las ratas. Por debajo de la base transparente se disponía una lámpara de infrarrojos con una abertura en la parte superior. Consiguientemente, la lámpara se colocaba

debajo de la pata de la rata, calentándola. Cuando el calor alcanzaba el umbral del dolor, la rata movía la pata. Una célula fotoeléctrica establecía el tiempo de irradiación.

Los tiempos de irradiación obtenidos en los distintos grupos se compararon con los valores observados en las ratas de referencia.

Análisis estadístico

Se calcularon los valores medios y las desviaciones estándar para los resultados obtenidos. Se aplicó un análisis ANOVA de medidas repetidas para evaluar la significación estadística de las diferencias entre los grupos.

Resultados

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 1.

Ninguno de los grupos de referencia mostró variaciones significativas en el umbral del dolor en toda la duración del experimento. Esto indica que la metodología utilizada no somete a los animales a un estrés por la manipulación a unos niveles que pudieran inducir analgesia.

El grupo de ratas tratado con metoclopramida mostró un incremento del umbral del dolor en T1. A los 50 min de la primera medición el incremento fue del 51,76%, y en los tiempos T2 y T3 se registró un pequeño aumento posterior que no fue estadísticamente significativo.

El análisis estadístico mostró una significación de $p < 0,05$ tan sólo en T1 frente a ambos grupos de referencia. En los demás tiempos medidos no hubo variaciones estadísticamente significativas.

En los grupos tratados con acupuntura, se confirmó el efecto analgésico de la técnica: la acupuntura convencional aumentó el umbral del dolor en un 55,4% en T1 siendo éste un valor estadísticamente significativo en comparación con los 2 grupos de control.

La administración de metoclopramida aumentó el efecto analgésico de la acupuntura. De esta forma, en T1 el grupo de ratas que fueron así tratadas mostró un incremento del 71,24%, con una significación estadística de $p < 0,05$ en comparación con el grupo tratado con electroacupuntura y metoclopramida.

Electroacupuntura

En el grupo que recibió electroacupuntura se observó un efecto analgésico importante: el incremento del umbral del dolor fue del 57,12% en T1 en comparación con el valor basal, siendo estadísticamente significativo comparado con los grupos de referencia. Sin embargo, no hubo significación estadística frente al grupo tratado con metoclopramida y acupuntura.

La administración de metoclopramida asociada a la electroacupuntura potenció su efecto analgésico; de hecho, en el T1 se observó un aumento del 83,69% en el grupo de ratas tratado de esta forma. No obstante, la comparación estadística con el grupo tratado únicamente con electroacupuntu-

TABLA 1 Valores de las medias y desviaciones estándar del umbral del dolor expresados en segundos que se registraron en los grupos de ratas tratadas en los distintos tiempos

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Controles	14,6	14,78	14,54	14,29	13,97	13,15
	± 3,12	± 3,74	± 3,57	± 3,17	± 3,69	± 2,8
Controles con manipulación	15,59	15,28	14,92	15,06	15,49	13,68
	± 3,77	± 4,03	± 3,14	± 3,66	± 5,29	± 3,18
Metoclopramida	15,28	23,19 ^a	15,86	16,13	13,43	13,71
	± 2,32	± 4,51	± 3,61	± 3,37	± 3,3	± 2,89
Acupuntura manual	14,8	23,0 ^a	16,6	15,0	14,4	12,8
	± 2,15	± 5,34	± 3,41	± 3,04	± 4,07	± 3,01
Metoclopramida y acupuntura	16,1	27,6 ^{a,b,c,d} ±	19,15 ^a	16,86	14,51	14,27
	± 1,8	4,04	± 5,14	± 4,3	± 3,69	± 3,1
Metoclopramida y electroacupuntura	13,74	25,2 ^a	15,53	12,47	10,38	11,92
	± 1,91	± 6,36	± 4,29	± 4,14	± 3,0	± 3,9
Electroacupuntura	13,62	21,4 ^a	15,38	13,19	14,13	13,44
	± 2,3	± 6,23	± 4,98	± 4,06	± 3,99	± 5,58

^aSignificación de $p < 0,05$ frente a los grupos de referencia; ^bsignificación de $p < 0,05$ frente a la metoclopramida; ^csignificación de $p < 0,05$ frente a la acupuntura manual; ^dsignificación de $p < 0,05$ frente a la electroacupuntura.

ra no mostró ninguna significación (valor de $p = 0,064$), ni tampoco con el grupo tratado con metoclopramida.

Discusión y conclusiones

Los datos más recientes atribuyen al sistema dopaminérgico un importante papel en la antinocicepción, en particular en lo que se refiere al dolor crónico. De hecho, parece que la inhibición del dolor crónico también está mediada por la activación de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas que parten de cuerpos celulares del área tegmental ventral y se proyectan hasta el núcleo *accumbens*. Este sistema de control se activa por el estrés agudo y está mediado por la liberación de opioides y sustancia P en el área tegmental ventral¹¹. Otros datos experimentales muestran un aumento de los receptores D_2 y una relación D_1/D_2 más baja en el sistema de la sustancia negra que se asocia a afecciones dolor orofacial crónico¹².

En cualquier caso, se ha demostrado que el sistema dopaminérgico está estrechamente relacionado con la acción de los opioides. Concretamente, se ha observado que la destrucción de receptores D_2 en las ratas aumenta la analgesia inducida por agonistas μ y κ_1 de forma dependiente de la dosis, mientras que no afecta a la analgesia por agonistas δ ¹³.

El papel que desempeña la dopamina en la analgesia inducida por la acupuntura no ha sido bien definido; la acupuntura aumenta los valores de dopamina y de ácido homovanílico en el cerebro¹⁴. La administración de clorpromacina disminuye el efecto analgésico de la acupuntura¹⁴.

Kho y Robertson¹⁵ comunicaron una ausencia de alteraciones en los valores de dopamina del cerebro tras un único tratamiento en el punto Zusanli, pero evidenciaron un aumento de la misma en el núcleo caudado.

Asimismo se investigaron 4 agonistas de la dopamina en cuanto a sus efectos sobre la analgesia de acupuntura y sobre la analgesia inducida por la L-tetrahidropalmatina (L-THP) en conejos. Los resultados demostraron que la eficacia analgésica de ambas técnicas se ve notablemente reducida por la administración intracerebroventricular (ICV) de agonistas de dopamina, como la apomorfina. Se han obtenido resultados semejantes administrando SKF-38393, un agonista selectivo de D_1 . Por el contrario, el hidrocloreuro de quinpirol, un agonista selectivo de D_2 , parece aumentar la analgesia de la electroacupuntura¹⁶.

En otro trabajo, se inyectaron en el núcleo *accumbens* de ratas 2 agonistas selectivos de los receptores D_1 o D_2 , SKF-38393 y quinpirol (Qui), a fin de investigar los papeles que desempeñan los receptores D_1 o D_2 en la potenciación de la analgesia de la electroacupuntura inducida por la L-THP. La inyección del agonista del D_1 SKF-38393 (5 μg o 10 μg) aminoró la potenciación de la analgesia de la electroacupuntura inducida por la L-THP, mientras que la inyección del agonista del D_2 Qui (10 μg o 20 μg) no tuvo ningún efecto sobre la analgesia con electroacupuntura ni sobre la potenciación de la analgesia de la electroacupuntura inducida por la L-THP. Los resultados indican que el receptor del D_1 , pero no del D_2 en el núcleo *accumbens*, desempeña un papel importante en la analgesia con electroacupuntura¹⁷. Además, nuestros resultados han confirmado el efecto analgésico de la acupuntura, así como el efecto analgésico

considerable de la metoclopramida cuando se utiliza en solitario. No podemos confirmar la hipótesis sugerida por Ranaswamy et al¹⁸ de que la actividad analgésica de la metoclopramida está mediada por los opioides, puesto que los antagonistas de receptores de opioides parecen ser capaces de reducir el efecto analgésico del fármaco, lo que parece relacionarse también a la acción de la prolactina. Por su parte, la bromocriptina, un inhibidor agonista dopaminérgico de la secreción de prolactina, parece atenuar la respuesta analgésica de la metoclopramida. Appadu y Lambert no parecen estar de acuerdo con esta hipótesis¹⁹. En el grupo de la metoclopramida más acupuntura se registró un aumento en el umbral del dolor en T1, que fue significativamente superior al de los grupos de metoclopramida o acupuntura en solitario. El grupo de la metoclopramida más acupuntura fue el único que mantuvo un umbral significativamente superior en comparación con los grupos de referencia en el T2. Nuestros resultados coinciden con el estudio de Xu et al²⁰ que demostró un aumento de la analgesia inducida por la acupuntura en conejos. En nuestro estudio el grupo que recibió electroacupuntura y metoclopramida mostró un incremento del umbral del dolor en T1 superior al del grupo que recibió únicamente electroacupuntura, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los resultados obtenidos confirman que la acupuntura, la metoclopramida y la electroacupuntura poseen un efecto analgésico. Sin embargo, también demuestran que esta propiedad se ve potenciada cuando se utilizan combinadas. Por lo tanto, se puede formular la hipótesis de que el efecto obtenido por la combinación de la metoclopramida con las técnicas de acupuntura utilizadas se debe a las propiedades antidopaminérgicas de esta sustancia, así como al aumento que se produce de la actividad opioide. Se necesitan más estudios para confirmar esta hipótesis.

Autores

Prof. F. Ceccherelli: se encargó de la compilación del protocolo y de la versión final del trabajo.

Doctor G. Gagliardi: ejecución del experimento con animales y tratamiento estadístico.

Doctora A. Roveri: traducción al inglés y colaboración en la discusión.

Doctora M.R. Meneghetti: trabajo de experimentación animal.

Prof. C. Ori: supervisión.

Apoyo financiero

Este estudio fue financiado por la AIRAS (Associazione Italiana per la Ricerca e l'Aggiornamento Scientifico).

Conflicto de intereses

El Prof. F. Ceccherelli y la doctora G. Gagliardi están impartiendo el curso sobre acupuntura médica y reflexoterapia de la AIRAS.

Agradecimientos

El autor desea agradecer a la AIRAS su apoyo financiero y su colaboración.

Referencias bibliográficas

- Schulze-Delrieu K. Metoclopramide. *Gastroenterology*. 1979;77:768-79.
- Zuccato E, Bertolo C, Salomoni M, et al. The effects of S (-) and R (+) sulphiride, metoclopramide, cisapride and domperidone on the small intestine suggest DA₂-receptors are involved in the control of small intestinal transit time in rats. *Pharmacol Res*. 1992;26:179-85.
- Liaw WJ, Pang WW, Chang DP, et al. Pain on injection of propofol: the mitigating influence of metoclopramide using different techniques. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:24-7.
- Lisander B. Evaluation of the analgesic effect of metoclopramide after opioid-free analgesia. *Br J Anaesth*. 1999;70:631-3.
- Xu ZB, Pan YY, Xu SF, et al. Synergism between metoclopramide and electro-acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res*. 1983;8:283-8.
- Junnila SY. No synergism between metoclopramide and acupuncture in chronic pain. *Acupunct Electrother Res*. 1986;11:269-72.
- Montagne-Clavel J, Oliveras JL. The plantar test apparatus (Ugo Basile Biological Apparatus) a controlled infrared noxious radiant heat stimulus for precise withdrawal latency measurement in the rat, as a toll for humans? *Somatosen Mot Res*. 1996;13:215-23.
- Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci*. 2003;26:17-22.
- Ceccherelli F, Gagliardi G, Visentin R, et al. The effect of parachlorophenylalanine and naloxone on acupuncture and electro-acupuncture modulation of capsaicin-induced neurogenic edema in the rat hind paw. A controlled blind study. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:655-62.
- Ceccherelli F, Gagliardi G, Seda R, et al. Different analgesic effects of manual and electrical acupuncture stimulation of real and sham auricular point: a blind study with rats. *Acupunct Electrother Res*. 1999;24:169-79.
- Wood PB. Stress and dopamine: implication for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Med Hypotheses*. 2004;62:420-4.
- Hagelberg N, Forsell H, Aalto S, et al. Altered dopamine D₂ receptor binding in atypical facial pain. *Pain*. 2003;106:43-8.
- King MA, Bradshaw S, Chang AH. Potentiation of opioid analgesia in dopamine 2 receptor knock-out mice: evidence for a tonically active antiopioid system. *J Neuroscience*. 2001;21:7788-92.
- Han JS, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1982;22:193-220.
- Kho HG, Robertson EN. The mechanisms of acupuncture analgesia: review and update. *Am J Acupunct*. 1997;25:261-81.
- Wu GC, Zhu J, Cao Z. Involvement of opioid peptides of the preoptic area during electro-acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res*. 1995;20:1-6.
- Wang YQ, Cao XD, Wu GC. Role of dopamine receptors and the changes of the tyrosine hydroxylase mRNA in acupuncture analgesia in rats. *Acupunct Electrother Res*. 1999;24:81-8.
- Ramaswamy S, Bapna JS. Analgesic effect of metoclopramide and its mechanism. *Life Sci*. 1986;38:1289-92.
- Appadu BL, Lambert DG. Analgesia induced by metoclopramide. *Br J Anaesth*. 1993;71:774.
- Xu ZB, Pan YY, Xu SF, et al. Synergism between metoclopramide and electro-acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res*. 1983;8:283-8.