



Revista Internacional de  
**Acupuntura**

www.elsevier.es/acu



## Formación continuada

# Cómo manipular farmacológicamente la acupuntura: el ejemplo de la adenosina



Alberto Pérez Sanmartín

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

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de diciembre de 2016

Aceptado el 12 de diciembre de 2016

On-line el 6 de enero de 2017

#### Palabras clave:

Analgésicos  
Receptores de adenosina  
Neurotransmisores  
Metabolismo

### R E S U M E N

Entre los diferentes mecanismos biológicos que justifican los efectos analgésicos de la acupuntura, el del sistema purinérgico está tomando especial interés en los últimos años y, en concreto, por la activación de los receptores de adenosina tipo  $A_1$ . En diferentes modelos experimentales en animales y en humanos se ha mostrado que la activación de los receptores  $A_1$  tiene efectos analgésicos. Además, la acupuntura es capaz de provocar la elevación local de la concentración de purinas en el punto de inserción de la aguja. Los valores de adenosina dependen de la formación a partir del ATP (trifosfato de adenosina) y de su degradación, ambos procesos regulados por reacciones enzimáticas. Mediante la manipulación farmacológica del metabolismo de la adenosina o de sustancias agonistas se podrían incrementar los efectos analgésicos de la acupuntura. Una de las posibilidades exploradas es la inyección local en un punto de acupuntura de la ectonucleotidasa PAP (fosfatasa ácida prostática), que degrada el AMP (monofosfato de adenosina) a adenosina aumentando su concentración y potenciando el efecto antinociceptivo. Se ha llegado a acuñar el término "acupuntura PAP" para referirse a esta manipulación. El conocimiento profundo del metabolismo de los neurotransmisores implicados en la modulación del dolor a través de la acupuntura no solo puede lograr proporcionar más eficacia, sino que constituye un bello ejemplo de fusión entre las disciplinas médicas oriental y occidental.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Pharmacological manipulation of acupuncture: the example of adenosine

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

Among the different biological mechanisms proposed to be involved in the acupuncture-mediated analgesia, the relevance of the purinergic system is growing over the last years, especially by activation of the  $A_1$  adenosine receptors. In different experimental models, both in humans or in animals, the activation of these receptors produces analgesia. The insertion of an acupuncture needle in an acupuncture point promotes the local elevation of

#### Keywords:

Analgesics  
Adenosine receptors  
Neurotransmitters  
Metabolism

purines. Adenosine are synthesized from ATP and degraded by mean of several enzymes. Through the pharmacological manipulation of these enzymatic reactions, the concentration of adenosine could be enhanced and the therapeutic potential of the acupuncture improved. One of such attempts was coined with the term "PAPupuncture". PAPupuncture is the local injection in an acupuncture point of the prostatic acid phosphatase (PAP), an ectonucleotidase which hydrolyzes extracellular AMP to adenosine. PAPupuncture has shown to highly enhance the antinociceptive effects of acupuncture. The knowledge of the biological processes implicated in the modulation of pain could increase de analgesic potential of the acupuncture and could not only increase efficacy, but is also a fine example of a collaboration bridge between Oriental and Western medicines.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## 1. Introducción, el contexto del sistema purinérgico

Los mecanismos biológicos de la principal acción canónica de la acupuntura —la analgesia— son numerosos y la investigación ofrece, cada vez más, nuevas perspectivas. El conocimiento profundo de cuáles son esas vías, de la bioquímica y farmacología subyacentes es, por un lado, necesario para el reconocimiento definitivo de la ciencia, pero además puede permitir modular los efectos de la terapia haciéndola más eficaz en su efecto y más duradera en el tiempo, mediante la manipulación de las reacciones enzimáticas de generación y degradación de los metabolitos activos.

Se han descrito muchos mediadores biológicos implicados en la analgesia acupuntural, de los cuales el sistema más involucrado clásicamente sigue siendo el de los opiáceos endógenos<sup>1</sup>. Retomaremos otro, el purinérgico, ya que en la actualidad se están haciendo muchos avances en su conocimiento.

El concepto de señalización purinérgica se remonta a principios de la década de los setenta del pasado siglo<sup>2</sup>, pero hasta ya entrado el presente siglo no se ha demostrado que el trifosfato de adenosina (ATP) actúa como cotransmisor tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Los receptores purinérgicos se describieron por primera vez en 1976<sup>3</sup> y poco más tarde se identificaron los 2 tipos principales (denominados P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub>) que tienen como agonistas naturales la adenosina y el ATP/difosfato de adenosina (ADP) (para una detallada descripción se remite el lector a las revisiones de Burnstock de 2007<sup>4</sup> y 2016<sup>5</sup>). Los receptores de adenosina están formados por varios subtipos denominados A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> y A<sub>3</sub> y pueden formar estructuras de varias subunidades de un solo tipo (homómeros) o combinaciones de varios (heterómeros). Más recientemente, Fredholm et al<sup>6</sup> han revisado la composición de estos receptores. La expresión de estos receptores está muy extendida en prácticamente todos los tejidos corporales<sup>4</sup>.

La participación de los receptores purinérgicos P<sub>2</sub>, activados por ATP en la analgesia acupuntural, se ha estudiado muy extensamente extensamente (Burnstock, 2009<sup>7</sup>; Tang et al., 2016<sup>8</sup>), y la relación con los activados por adenosina (P<sub>1</sub>) es más reciente. En una de las últimas grandes contribuciones al conocimiento de las bases científicas de la acupuntura, Goldman et al<sup>9</sup> establecieron en 2010 la clara relación entre la

estimulación de un punto de acupuntura y la activación del subtipo de receptor de adenosina de tipo 1 (Pérez Samartín, 2010<sup>10</sup>).

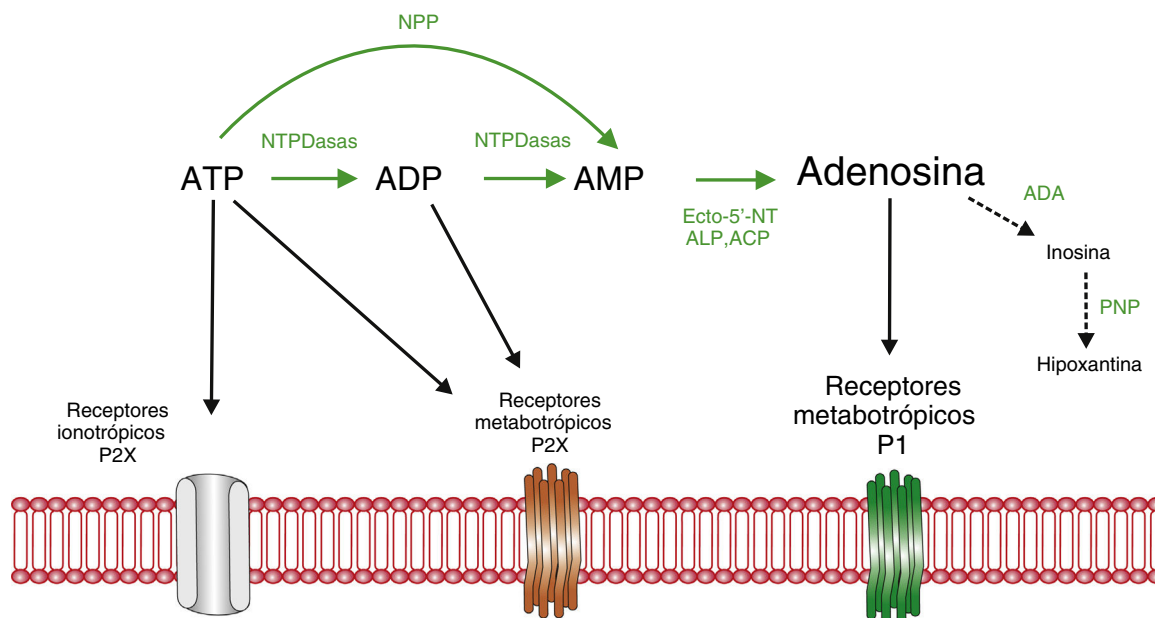
La adenosina es una purina sintetizada en el cuerpo a partir de varios aminoácidos o del monofosfato de adenosina (AMP). Está implicado en importantes procesos celulares energéticos, transducción de señales intracelulares o neuromodulador. En la figura 1 se resume su metabolismo<sup>11</sup>.

## 2. La adenosina y el dolor

La adenosina ha sido utilizada en clínica como agente antiarrítmico y vasodilatador, pero también se ha involucrado en el dolor. Hay numerosas aportaciones en la literatura científica sobre el uso clínico de purinas (adenosina y ATP) y fármacos generados para provocar analgesia.

De los diferentes subtipos de receptores de adenosina, los A<sub>1</sub> se encuentran en muchas regiones del sistema nervioso relacionadas fundamentalmente con el procesamiento del dolor (sustancia gelatinosa de la médula espinal, sustancia gris periacueductal, tronco cerebral, etc.). Los receptores de adenosina tipo A<sub>2A</sub> se expresan probablemente en los ganglios de las raíces dorsales espinales y en otras regiones nerviosas no tan directamente implicadas en el procesamiento del dolor (estriado, corteza somatosensorial, amígdala, tálamo e hipotálamo). Los receptores de adenosina de los tipos A<sub>2B</sub> y A<sub>3</sub> no están tan directamente implicados en la nocicepción, sino que tienen efectos complejos en situaciones patológicas como la inflamación y la respuesta inmune (para una extensa revisión, véase Sawynok, 2013<sup>12</sup>).

La aplicación de adenosina tiene, por un lado, acciones dispares como la de provocar dolor por sensibilización de aferentes nociceptivos (Bleehen y Keele, 1977<sup>13</sup>), pero, por otro lado, también presenta la capacidad de inhibir la vía de dolor en la médula espinal y en el cerebro (Sawynok y Sweeney, 1989<sup>14</sup>). Este efecto aparentemente contradictorio parece deberse a la dosis de adenosina utilizada en el experimento. A altas dosis provoca dolor, mientras que a bajas dosis su efecto es analgésico. Las distintas subunidades de receptores de adenosina tienen diferentes afinidades. Los receptores de adenosina P<sub>2</sub> tienen baja afinidad, por lo que necesitan altas dosis de adenosina para activarse<sup>14</sup>, mientras que, al tener mayor afinidad, los P<sub>1</sub> se activan con dosis más bajas (Reeve y Dickenson, 1995<sup>15</sup>).



**Figura 1 – Resumen del metabolismo del trifosfato de adenosina (ATP) y nucleótidos relacionados. El ATP se degrada por ectonucleotidasas (que provocan hidrólisis) y ectoquinasas (que provocan fosforilación) hasta dar lugar a la adenosina. Existen 4 familias principales de ectonucleotidasas: las difosfohidrolasas del nucleósido trifosfato (NTPDasas), las pirofosfatasas/fosfodiesterasas de nucleótidos (PNP), la fosfatasa alcalina (ALP) y la fosfatasa ácida (ACP) y las ecto-5'-nucleotidasas (CD73). A su vez, la adenosina se convierte en inosina a través de la enzima adenosina deaminasa (ADA) y esta en hipoxantina por la acción de la fosforilasa de nucleósidos de purina (PNP). ADP: difosfato de adenosina; AMP: monofosfato de adenosina. Modificado de Burnstock y Verkhratsky (2012)<sup>11</sup>.**

El uso de la adenosina o de fármacos que activen estos mismos receptores (agonistas) también se ha ensayado en clínica. Los primeros intentos de activación de receptores  $A_1R$  mediante adenosina o sus agonistas para tratar diferentes modalidades de dolor no han llevado a conclusiones claras. A ello se suman los numerosos efectos secundarios cardiocirculatorios, respiratorios y otras acciones sobre el sistema nervioso que presenta la activación de los receptores de adenosina. Las estrategias se centran actualmente en el desarrollo de agonistas parciales como el MCPA (8-metilamino-N(6)ciclopentiladenosina) o el 2'dCPA (2'deoxirribosa-N6-ciclopentil-adenosina), moduladores alostéricos positivos como TRR469 o agonistas  $A_1R$  altamente selectivos como el 5'-cloro-5'-deoxi-(±)-ENBA, que posee una altísima especificidad por los receptores  $A_1R$  y no interactúa sobre los demás (Franchetti et al., 2009<sup>16</sup>). En el artículo de Sawynok de 2016 se hace una revisión detallada<sup>17</sup>.

Asimismo, Goldman et al<sup>9</sup> estudiaron la relación entre la adenosina y el dolor y comprobaron que la inserción de una aguja en el punto de acupuntura Zusanli (E 36) provoca efectos antiinflamatorios y antinociceptivos en modelos experimentales de dolor en ratones. Este grupo, y previamente otros (Johansson et al<sup>18</sup>, 2001; Wu et al., 2005<sup>19</sup>), ya habían comprobado que en ratones genéticamente manipulados (*knockout*), que no expresan el receptor  $P_1$ , se bloquea el efecto analgésico provocado por la adenosina.

### 3. La adenosina en los puntos de acupuntura

Como otros neurotransmisores, el ATP se puede liberar a través de vesículas de células nerviosas. También se conoce que las células dañadas o que están en proceso de muerte pueden igualmente liberar ATP. Pero no solo en estas situaciones patológicas, sino que fisiológicamente también las células de diferentes tejidos pueden liberar ATP (p. ej., por la deformación o estiramiento de tejidos<sup>5</sup>) pudiendo, de estar manera, ser una fuente indirecta de adenosina en un punto de acupuntura.

La propia inserción de una aguja en un punto de acupuntura es capaz de producir una elevación local de ATP. Langevin et al<sup>20</sup> demostraron que la inserción y rotación de una aguja modifica las propiedades morfológicas y bioquímicas de los fibroblastos del tejido conjuntivo. Esto tiene como consecuencia la liberación de ATP a los tejidos cercanos al lugar de inserción, llegando a valores significativamente elevados que se mantiene más de 20 min (Langevin et al., 2013<sup>21</sup>). Durante ese intervalo de tiempo, el neurotransmisor puede actuar directamente activando sus receptores ( $P_2$ ) o bien los  $P_1$  a través de la generación de adenosina. También se ha demostrado que la actividad nerviosa de los axones situados en el entorno de la aguja puede ser responsable de la liberación local de ATP (Fields y Ni, 2010<sup>22</sup>).

Los experimentos de Goldman et al<sup>9</sup> muestran que la inserción de una aguja de acupuntura en el punto Zusanli (E 36) en

ratones provoca el aumento local de la concentración de adenosina y de los subproductos metabólicos relacionados (fig. 1), determinado con la técnica analítica de microdiálisis<sup>9</sup>. Resulta especialmente interesante el hecho de que en el mismo tipo de experimentos realizados en humanos se encuentra que los valores de adenosina en Zusanli (E 36) se mantienen 30 min después de la aplicación de la acupuntura y que ello solo tienen lugar si la aguja se manipula mediante rotaciones y no por el simple hecho de tener una aguja insertada en un tejido (Takano et al., 2012<sup>23</sup>). El hallazgo es específicamente derivado de la acupuntura, ya que la correcta inserción y manipulación de una aguja en Zusanli (E 36) en una pierna no afecta a los valores de adenosina en el mismo punto contralateral; de la misma forma que la estimulación de un punto no acupuntural cercano tampoco provoca elevaciones de adenosina en el punto Zusanli (E 36) ipsilateral.

#### 4. La acupuntura PAP

Como se apuntaba al comienzo de esta breve revisión, en virtud de la hipótesis de la implicación de la adenosina en la acupuntura, toda manipulación farmacológica que lleve a un incremento de los valores de adenosina o del bloqueo de su degradación debería contribuir a aumentar sus efectos antinociceptivos. Así, tal y como demostró el grupo de Goldman et al<sup>9</sup>, la inyección en Zunsali (E 36) de agonistas de los receptores A<sub>1</sub> tiene unos claros efectos analgésicos que duran varias horas. En un comentario a ese mismo artículo, Zylka<sup>24</sup> ya adelantaba la posibilidad de aumentar los valores de adenosina para incrementar la analgesia. Para ello se establecen 3 estrategias: aumentar los valores de precursores de la adenosina y de sus enzimas de transformación; inyectar directamente adenosina en los puntos de acupuntura o reducir la degradación enzimática de la adenosina en el punto de acupuntura, o su secuestro por transportadores específicos. De estas 3 posibilidades, la que parece ser más eficaz es la de la inyección de ectonucleotidasas directamente en el punto de acupuntura, ya que sus efectos duran días en comparación con las pocas horas del resto de posibilidades<sup>25</sup>.

En un interesante artículo, Hurt y Zylka<sup>26</sup> analizaron la manipulación farmacológica del punto de acupuntura Weizhong (V 40). En primer lugar comprobaron que el efecto antinociceptivo de este punto se debe a la activación de receptores de adenosina tipo 1 (A<sub>1</sub>R) mediante la inyección del agonista N<sup>6</sup>-ciclopentaadenosina (CPA). En ratones “salvajes” (*wild type*), que expresan A<sub>1</sub>R se produce un efecto de reducción de dolor en el test de placa caliente que dura 2 horas. Este efecto desaparece en los ratones que no expresan A<sub>1</sub>R (ratones *knockout*).

La ectonucleotidasa fosfatasa ácida prostática (PAP) que hidroliza el AMP a adenosina se localiza en neuronas sensoriales. La aplicación sistémica de esta u otras ectonucleotidasas muestra un claro efecto antinociceptivo al incrementar los valores de adenosina (Street et al., 2011<sup>27</sup>; Zylka, 2011<sup>25</sup>). La inyección directa de PAP en Weizhong (V 40) provoca un aumento de la analgesia de 100 veces respecto a la que se logra aplicando solamente acupuntura y sus efectos se mantienen hasta 6 días. Esto ha llevado a acuñar el término “acupuntura PAP” (Hurt y Zylka, 2012<sup>26</sup>; Sawynok, 2016<sup>17</sup>). La utilización

clínica rutinaria de esta técnica podría aportar efectos beneficiosos, al permitir reducir el uso de analgésicos de tipo opiáceo con los efectos secundarios que ello conlleva. Finalmente, este estudio y su aplicación son un nuevo ejemplo de simbiosis entre las medicinas occidental y oriental encaminadas al mantenimiento de la salud.

#### 5. Conclusión

No existe un único mecanismo de acción de la acupuntura y son numerosas las rutas metabólicas implicadas. En cada una de ellas existe un preciso sistema de producción y degradación de principios activos mediante reacciones enzimáticas. En el presente trabajo se hace especial referencia al sistema de señalización purinérgico mediado por adenosina. Al igual que en este neurotransmisor, en muchos otros existen herramientas de manipulación de estas reacciones para potenciar el efecto de la acupuntura y convertirla en una herramienta todavía más eficaz con el objetivo de mejorar el estado de salud.

#### 6. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog. Neurobiol.* 2008;85:355-75.
2. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev.* 1972;24:509-81.
3. Burnstock G. Purinergic receptors. *J Theor Biol.* 1976;62:491-503.
4. Burnstock G. Purine and pyrimidine receptors. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:1471-83.
5. Burnstock G. Purinergic Mechanisms and Pain. *Pharmacol.* 2016;75:91-137.
6. Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Linden J, Müller CE. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors—an update. *Pharmacol Rev.* 2011;63:1-34.
7. Burnstock G. Acupuncture: a novel hypothesis for the involvement of purinergic signalling. *Med Hypotheses.* 2009;73:470-2.
8. Tang Y, Yin HY, Rubini P, Illes P. Acupuncture-Induced Analgesia: A Neurobiological Basis in Purinergic Signaling. *Neuroscientist.* 2016;22:563-78.
9. 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.
10. Pérez Samartín A. Café y acupuntura. . . *Rev Int Acupuntura.* 2014;8:101-4.
11. Burnstock G, Verkhratsky A. *Purinergic Signalling and the Nervous System.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
12. Sawynok J. Adenosine and Pain. En: Masino S, Boison D, editores. *Adenosine: A Key Link between Metabolism and Brain Activity.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. p. 343-60.
13. Bleechen T, Keele CA. Observations on the algogenic actions of adenosine compounds on the human blister base preparation. *Pain.* 1977;3:367-77.

14. Sawynok J, Sweeney MI. The role of purines in nociception. *Neuroscience*. 1989;32:557-69.
15. Reeve AJ, Dickenson AH. The roles of spinal adenosine receptors in the control of acute and more persistent nociceptive responses of dorsal horn neurones in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol*. 1995;116:2221-8.
16. Franchetti P, Cappellacci L, Vita P, Petrelli R, Lavecchia A, Kachler S, et al. N6-Cycloalkyl- and N6-Bicycloalkyl-C5'(C2')-modified adenosine derivatives as high-affinity and selective agonists at the human a1 adenosine receptor with antinociceptive effects in mice. *J Med Chem*. 2009;52:2393-406.
17. Sawynok J. Adenosine receptor targets for pain. *Neuroscience*. 2016;338:1-18.
18. Johansson B, Halldner L, Dunwiddie TV, Masino SA, Poelchen W, Giménez-Llort L, et al. Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:9407-12.
19. Wu WP, Hao JX, Halldner L, Lövdahl C, DeLander GE, Wiesenfeld-Hallin Z, et al. Increased nociceptive response in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Pain*. 2005;113:395-404.
20. 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.
21. 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;228:1922-6.
22. Fields RD, Ni Y. Nonsynaptic communication through ATP release from volume-activated anion channels in axons. *Sci Signal*. 2010;3:ra73.
23. 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.
24. Zylka MJ. Needling adenosine receptors for pain relief. *Nat Neurosci*. 2010;13:783-4.
25. Zylka MJ. Pain-relieving prospects for adenosine receptors and ectonucleotidases. *Trends Mol Med*. 2011;17:188-96.
26. 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.
27. Street SE, Walsh PL, Sowa NA, Taylor-Blake B, Guillot TS, Vihko P, et al. PAP and NT5E inhibit nociceptive neurotransmission by rapidly hydrolyzing nucleotides to adenosine. *Mol Pain*. 2011;7:80.