



Revista Internacional de
Acupuntura

www.elsevier.es/acu



Formación continuada

Electroacupuntura y neuromodulación en la médula espinal: implicaciones en el dolor neuropático



Salvador Quiroz-González^{a,b,*}, Lei Li^c, Anaya Reza Xavier^a e Ismael Jiménez Estrada^d

^a Departamento de Acupuntura y Rehabilitación, Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, Ecatepec, Estado de México, México

^b Instituto de Ciencias y Medicina Integrativa, Ciudad de México, México

^c Instituto de Ciencias Médicas Básicas, Hospital Xiyuan, Academia China de Ciencias Médicas Chinas, Beijing, China

^d Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de septiembre de 2017

Aceptado el 10 de octubre de 2017

On-line el 31 de octubre de 2017

Palabras clave:

Electroacupuntura

Neuromodulación

Dolor neuropático

Médula espinal

R E S U M E N

La neuromodulación por estimulación eléctrica del sistema nervioso constituye una novedosa estrategia terapéutica para mitigar el dolor crónico. Se ha mostrado que la electroacupuntura (EA) activa las fibras nerviosas de manera similar a la estimulación eléctrica directa de los nervios periféricos. La diferencia estriba en que la EA constituye una estimulación percutánea, por medio de agujas, menos invasiva que la cirugía requerida para el implante de electrodos en los nervios periféricos. En modelos de dolor neuropático se ha demostrado que la EA modula múltiples sistemas interconectados del organismo. A nivel de la médula espinal, la EA activa vías serotoninérgicas, adrenérgicas, colinérgicas y de opiáceos; así como mecanismos presinápticos asociados a la despolarización de aferentes primarias. También se ha demostrado que sus efectos se extienden a la neuroglia. Caracterizar los parámetros de la EA como intensidad, frecuencia y duración del pulso es de relevancia para provocar la neuromodulación de la eficacia sináptica en la médula espinal, así como para el desarrollo de protocolos para el tratamiento del dolor neuropático.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Electroacupuncture and neuromodulation of the spinal cord: Implications in neuropathic pain

A B S T R A C T

Neuromodulation by electrical stimulation of the nervous system constitutes a novel therapeutic strategy in the treatment of pain. It has been shown that electroacupuncture (EA) may activate afferent fibres in a similar manner to direct electrical stimulation of peripheral

Keywords:

Electroacupuncture

Neuromodulation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sqg20@yahoo.com.mx (S. Quiroz-González).

<https://doi.org/10.1016/j.acu.2017.10.001>

1887-8369/© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neuropathic pain
Spinal cord

nerves. The difference is that EA is a percutaneous stimulation using needles, and is less invasive than the surgery required for the implantation of electrodes in the peripheral nerves. In neuropathic pain models, it has been shown that EA modulates multiple interconnected systems in the body. At the level of the spinal cord, EA activates serotonergic, adrenergic, cholinergic, and opioid pathways, as well as presynaptic mechanisms associated with primary afferent depolarisation. It has also been shown that EA effects extend to neuroglia. The characterisation of EA parameters as intensity, frequency, and duration of pulses is essential for the induction of neuromodulation of synaptic transmission at the spinal cord level, and consequently, it could be used for the development of optimal therapeutic actions in pain treatment.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño¹. Woolf propuso en 2010 clasificar el dolor en 3 tipos: nociceptivo, inflamatorio y neuropático². El dolor nociceptivo resulta de estímulos de gran intensidad que se perciben como nocivos. En función de la fuente del dolor nociceptivo este puede ser visceral o somático. El dolor inflamatorio está asociado a daño tisular y a la infiltración de células inmunitarias. El dolor neuropático es producto del daño directo al sistema nervioso, ya sea por algún traumatismo o como resultado de alguna enfermedad neurodegenerativa, como sería el caso de la diabetes. En el paciente, el dolor neuropático se caracteriza clínicamente por la presencia de alodinia, es decir, un estímulo inocuo que normalmente no produce dolor comienza a ocasionarlo. También refieren hiperalgesia, en que los estímulos nocivos generan una sensación exacerbada y prolongada de dolor en el sitio de daño y en áreas adyacentes^{2,3}.

En la actualidad, el tratamiento farmacológico del dolor neuropático incluye a los agonistas opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos^{4,5}. Desafortunadamente, se ha reportado que los fármacos disminuyen el dolor en aproximadamente un 50%, y sus efectos son variables en magnitud⁶. Además, se ha reportado que su uso prolongado desencadena efectos secundarios no deseados, tales como alteraciones motoras, vegetativas y centrales⁶. En atención a lo cual, se continúa en la búsqueda de estrategias terapéuticas que complementen y mejoren tales tratamientos.

La neuromodulación es una técnica que se emplea para aumentar o disminuir la excitabilidad de un grupo de neuronas mediante la aplicación de pulsos eléctricos, a través de electrodos de estimulación o de un catéter con fármacos administrados en distintas regiones del sistema nervioso⁷. La investigación básica ha dilucidado diversos mecanismos plausibles asociados a la neuromodulación, los cuales incluyen cambios en la expresión de receptores neuronales en el axón, las dendritas y el cuerpo celular, así como en la cinética y en contenido y la liberación de los neurotransmisores. También

se han reportado modificaciones en la actividad de los astrocitos y la microglía que acompañan y regulan el medio ambiente cercano de las neuronas⁷.

Se conocen diversas técnicas de neuromodulación: a) estimulación nerviosa transcutánea; b) estimulación nerviosa percutánea; c) estimulación de nervios periféricos; d) estimulación medular; e) estimulación cortical profunda, y f) administración de fármacos intraespinales e intracerebroventriculares⁸. Estas técnicas pueden producir cambios neuroplásticos a corto o largo plazo en el sistema nervioso central.

La acupuntura forma parte de la medicina tradicional china y se ha empleado durante muchos años para el tratamiento de diferentes condiciones de salud. La electroacupuntura (EA) es una variante relativamente reciente de la acupuntura, que consiste en aplicar pulsos de corriente eléctrica a través de agujas insertadas en sitios específicos del cuerpo denominados puntos de acupuntura^{9,10}. Los pulsos eléctricos de la EA tienen como parámetros la frecuencia, la intensidad y la anchura; los cuales pueden ser ajustados y estandarizados para conseguir un determinado efecto, como es el caso de la analgesia. En años recientes, se ha considerado la EA un tratamiento complementario para atender diversas afecciones médicas, incluyendo el dolor neuropático. Actualmente se están realizando estudios clínicos controlados y metaanálisis para determinar el alcance clínico de esta⁹. Diversos estudios han demostrado que la EA modula la eficacia sináptica de distintos circuitos neuronales a través de la activación de las fibras nerviosas, de manera similar a la estimulación eléctrica aplicada directamente a los nervios periféricos¹¹. La diferencia estriba en que la EA es una estimulación percutánea, por medio de agujas, en un área muy pequeña de la piel; por lo cual, existe menor riesgo de traumatizar los tejidos, en comparación con el implante de electrodos requerido para la estimulación directa de los nervios periféricos que amerita cirugía.

En la presente revisión se analizan algunos estudios efectuados en modelos animales de dolor neuropático, los cuales han demostrado los efectos neuromoduladores de la EA sobre las neuronas nociceptivas de la médula espinal. Se enfatizan los mecanismos asociados a la despolarización de aferentes primarios, los sistemas de inhibición descendente y la interacción con la neuroglia.

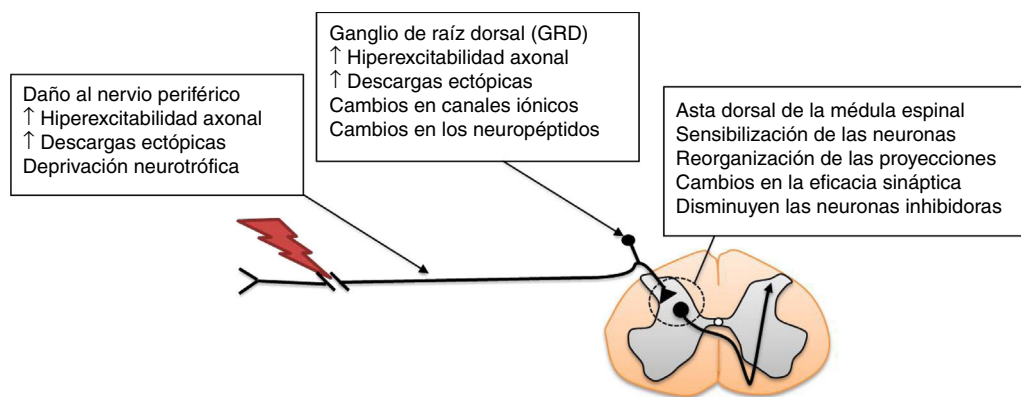


Figura 1 – Mecanismos que participan en la patogénesis del dolor neuropático en la médula espinal. Adaptada de Navarro et al., 2007¹⁶.

Modelos animales para el estudio del dolor neuropático

El dolor neuropático puede ser provocado de manera experimental mediante diversos procedimientos. Entre estos se encuentran: a) la resección del extremo caudal de los nervios espinales sacros S1 y S2; b) la lesión por constricción crónica del nervio ciático, y c) la ligadura del nervio espinal L5^{12,13}. Tales modelos animales presentan conductas álgicas como hiperalgesia mecánica, térmica y alodinia¹⁴. Estas respuestas conductuales son similares a las observadas en humanos, y se utilizan para determinar la eficacia de la EA para el tratamiento del dolor neuropático^{12,13,15}. Se ha mostrado que existen distintos procesos neuroplásticos que ocurren después de la lesión de un nervio periférico y que contribuyen al desarrollo de la respuesta dolorosa exagerada en intensidad y duración en el asta dorsal de la médula espinal, también denominada sensibilización central (fig. 1). Estos procesos patogénicos conducen, en última instancia, al dolor neuropático¹⁶. La sensibilización central implica no solo la participación de neuronas, sino también de la interacción con la neuroglia¹⁷.

Nervios raquídeos y eficacia sináptica en la médula espinal

Los nervios periféricos interactúan sinápticamente en las neuronas de la médula espinal, de tal manera que la actividad de algunos de ellos modifica la eficacia sináptica de otros¹⁸. La estimulación eléctrica y prolongada de las fibras aferentes A δ , del nervio ciático, provocan una depresión a largo plazo (*long-term depression* [LTD]) de los potenciales de campo en las neuronas de la sustancia gelatinosa de la médula espinal, y generados por la activación de las fibras C^{19,20}. La estimulación autogénica de alta frecuencia del nervio articular posterior también produce depresión de los potenciales espinales provocados por otras fibras aferentes articulares²¹. Tales observaciones indican que la activación de las fibras aferentes primarias modula la eficacia sináptica en la médula espinal²².

La electroacupuntura y la eficacia sináptica en la médula espinal

Algunos puntos de acupuntura guardan una relación anatómica con los trayectos de los nervios periféricos (fig. 2). Por tal situación, la estimulación de estos puntos puede producir cambios significativos en la transmisión sináptica, de manera similar a la estimulación directa de los nervios periféricos^{11,23}. Se ha demostrado experimentalmente que la EA deprime la actividad nociceptiva de las neuronas localizadas en las láminas IV-VII de la médula espinal²⁴. Aunado a estos cambios, produce LTD de los potenciales de campo provocados por la estimulación de fibras C y registrados en el asta dorsal de la médula espinal de ratas con dolor neuropático²⁵. En la médula espinal existe una convergencia de los estímulos provenientes de los nociceptores, así como de aquellos generados por la EA. En esta estructura, la actividad nociceptiva de las neuronas puede ser deprimida por mecanismos inhibitorios pre- y postsinápticos^{15,26,27}. Nuestro grupo de trabajo ha demostrado la existencia de una importante superposición, en varios segmentos de la médula espinal, de la actividad neuronal producida por la entrada sensorial de bajo umbral con aquella generada por la EA (fig. 3). Tal evidencia podría indicar que las fibras aferentes sensoriales de bajo y alto umbral, así como aquellas activadas por la EA, excitan grupos de neuronas en las cuales convergen ambos estímulos para producir la neuromodulación de la eficacia sináptica^{11,15,28}.

Mecanismos de neuromodulación espinal por electroacupuntura

En la médula espinal, las neuronas nociceptivas del asta dorsal se encuentran bajo la influencia de vías descendentes serotoninérgicas, noradrenérgicas y encefalinérgicas. Sus cuerpos neuronales se localizan en el núcleo del rafe, el núcleo paragigantocelular, el *locus coeruleus*, y la sustancia gris periacueductal, respectivamente²⁹. Las neuronas espinales colinérgicas, GABAérgicas y del sistema opiáceo se encuentran bajo la influencia sináptica de las fibras aferentes de alto y bajo umbral de activación, así como de los sistemas de inhibición

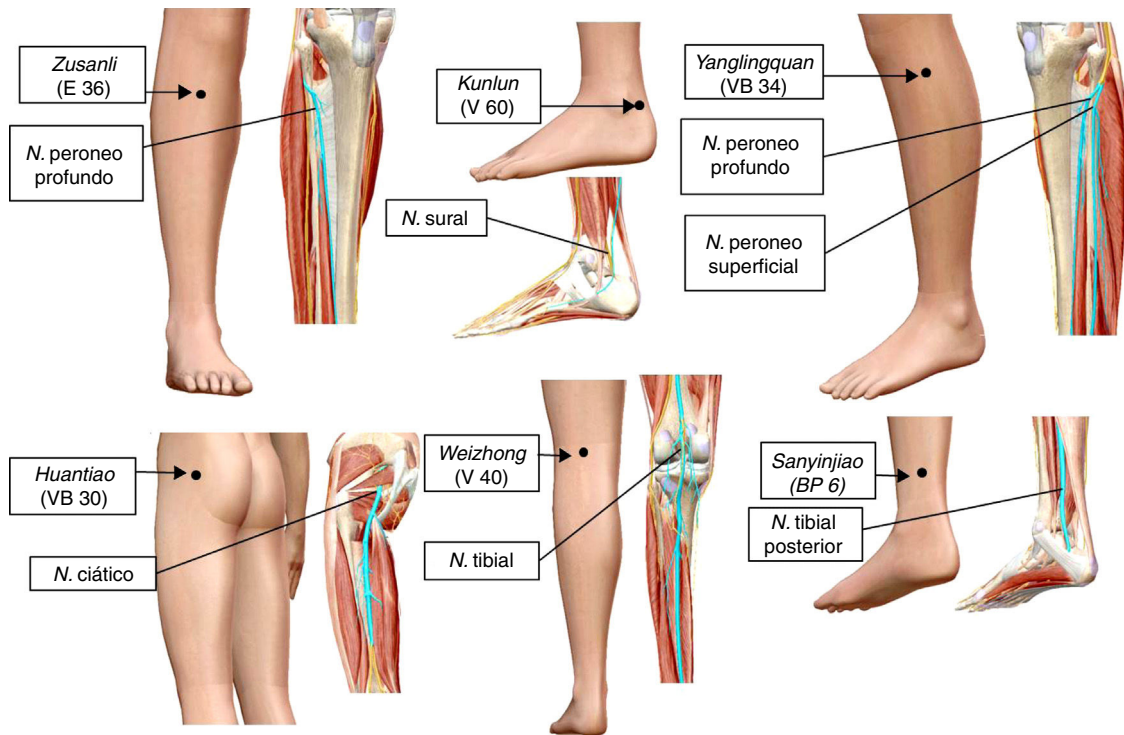


Figura 2 – Trayectos nerviosos y puntos de acupuntura en el humano utilizados para evaluar los efectos neuromoduladores de la electroacupuntura (EA) sobre las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, en modelos animales de dolor neuropático, E: Estómago; N.: nervio; V: Vejiga; VB: Vesícula Biliar; BP: Bazo Páncreas.

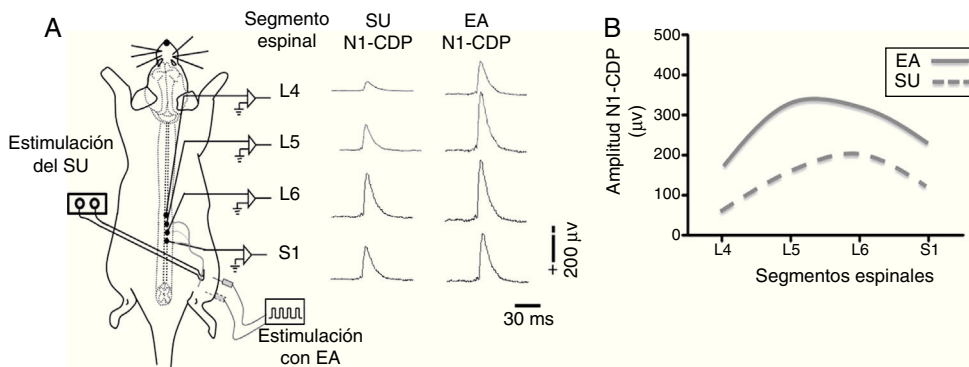


Figura 3 – Potenciales del dorso de la médula espinal (cord dorsum potential [CDP]) producidos por el estímulo del nervio sural (SU) y estimulación con electroacupuntura (EA) en Zusanli (E 36) y Sanyinjiao (BP 6). A. Representación esquemática del protocolo experimental y del primer componente negativo del CDP (N1-CDP) producido por estímulos eléctricos únicos aplicados al nervio SU y por la EA, y registrados en los segmentos espinales L4-S1. B. Representación gráfica de la distribución longitudinal de la amplitud del componente N1-CDP producido por la estimulación del nervio SU y por la EA. Adaptada de Quiroz-González et al., 2014¹¹.

descendente²⁹. Estas neuronas asumen un papel primordial en la neuromodulación de los estímulos nociceptivos a nivel de la médula espinal, y no es sorprendente que también participen en los mecanismos neuromoduladores de la EA. Se ha demostrado que los sistemas de inhibición descendente, así como la despolarización de las fibras aferentes primarias, son mecanismos por medio de los cuales la EA modula la neurotransmisión en la médula espinal¹⁵. Asimismo, los estudios de neuroquímica y neurobiología molecular han revelado que tales cambios se acompañan de modificaciones

en la expresión de receptores, en la liberación de neurotransmisores, neuromoduladores, así como de la liberación de las citocinas antiinflamatorias por la microglía^{30,31}.

Glutamato y aspartato

Se conoce que el aumento en la actividad de las fibras aferentes nociceptivas Aδ y C, incrementa la liberación de glutamato en las terminales nerviosas que establecen contacto sináptico con neuronas del asta dorsal, lo que a su vez produce el

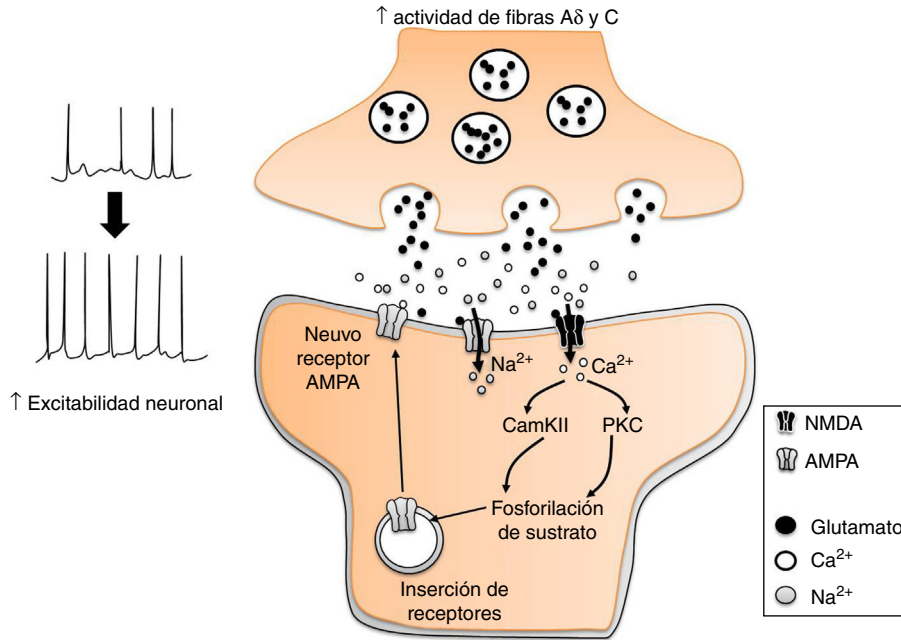


Figura 4 – Participación del glutamato en la sensibilidad central en el dolor neuropático. El incremento en la actividad de las fibras Aδ y C, incrementa la liberación de glutamato en las neuronas nociceptivas de la médula espinal. Esto desencadena diversos procesos mediados por el influjo de Ca²⁺ a la neurona, como la fosforilación y expresión de receptores AMPA a la membrana plasmática. El resultado es un incremento en la excitabilidad neuronal.

aumento en la expresión de receptores postsinápticos en las neuronas de tal región espinal (fig. 4). Estos cambios producen un incremento en la excitabilidad neuronal para la transmisión de la nocicepción¹⁶. Los efectos antinociceptivos de la EA (2 Hz) en los acupuntos *Zusanli* (E 36), *Weizhong* (V 40) y *Huantiao* (VB 30) se acompañan de una disminución significativa en la concentración de glutamato y aspartato en la médula espinal lumbar³², así como en la expresión de la subunidad receptora NMDA-NR2B³³. Tales efectos son reducidos por la administración intratecal de naloxona (antagonista de los receptores opiáceos), idazoxano (antagonista α 2-adrenérgico) y propranolol (antagonista β -adrenérgico), pero no por la aplicación de prazosina (antagonista α 1-adrenérgico)^{33,34}. Lo anterior sugiere que la EA disminuye la actividad glutamatérgica por la activación de receptores opiáceos y adrenoceptores α 2 y β .

Receptores purinérgicos

Los receptores purinérgicos P2X son una familia de canales iónicos que se activan por la unión del trifosfato de adenosina (ATP). Se han identificado 7 subtipos de receptores P2X, los P2X1-P2X7³⁵. El receptor P2X3 se localiza en las neuronas nociceptivas del ganglio de raíz dorsal (GRD) así como en el asta dorsal espinal³⁶. Este receptor favorece la nocicepción³⁷. Recientemente, Wang et al³⁸ demostraron que la EA de 2 y 100 Hz aplicada en los acupuntos *Zusanli* (E 36) y *Yanglingquan* (VB 34) deprime las corrientes iónicas en las neuronas del GRD inducidas por ATP³⁸. Además, observaron que tales efectos se incrementan por la administración del fármaco A-317491, un antagonista del receptor P2X3; lo que posiblemente indica que

la EA inhibe la transmisión en las fibras aferentes nociceptivas por un bloqueo de los receptores P2X3.

Opiáceos

Los opiáceos antinociceptivos como la endomorfinina, la encefalina y la dinorfinina son ligandos endógenos de los receptores μ , δ y κ , expresados en la médula espinal³⁹. La EA de baja frecuencia (2 Hz) induce la liberación de endomorfinina y encefalina. En contraste, la EA de alta frecuencia (100 Hz) produce la liberación de dinorfinina, mientras que la de 15 Hz favorece la liberación de los 3 opiáceos⁴⁰. En modelos de dolor neuropático, la EA de 2 y 15 Hz produce efectos más prolongados y robustos que la EA de 100 Hz^{24,41}. Los programas de EA que incluyen la combinación de 2, 15, y 100 Hz activan a los 3 receptores opiáceos, y también pueden desencadenar efectos analgésicos de mayor intensidad que aquellos obtenidos por la aplicación de una sola frecuencia de estimulación⁴¹.

Serotonina y adrenoceptores

La serotonina (5-HT) y sus receptores, 5HT1 y 5HT3, disminuyen la actividad nociceptiva de la médula espinal⁴². Se ha mostrado una disminución en los efectos antialodínicos de la EA (2 Hz) por la aplicación de fármacos antagonistas de los receptores α 2-adrenérgicos (yohimbina), del subtipo serotoninérgico 5-HT1A (NAN-190) y el subtipo 5-HT3 (MDL 72222), pero no por la administración de prazosina (antagonista del adrenoceptor α 1) o de cetanserina (antagonista del receptor 5-HT2A)³⁴. Esto sugiere que los receptores α 2-adrenérgicos espinales, 5-HT1A y 5-HT3 serotoninérgicos, pero no los

receptores α 1-adrenérgicos o 5-HT_{2A}, están involucrados en el efecto analgésico de la EA.

Receptores colinérgicos

En neuronas del asta dorsal superficial y profunda de la médula espinal se expresan receptores nicotínicos y muscarínicos cuya activación produce analgesia⁴². Los efectos antialodínicos de la EA de 2 Hz en *Zusanli* (E 36) disminuyen por la administración intratecal de atropina (antagonista muscarínico no selectivo) y pirenzepina (antagonista muscarínico, M1). Estos resultados sugieren que los receptores muscarínicos espinales, especialmente del subtipo M1, median la antialodinia inducida por EA⁴³.

Neurotransmisores inhibidores

Durante la patogénesis del dolor neuropático, se ha observado una disminución en las corrientes postsinápticas inhibitoras mediadas por receptores GABA_A, que son registradas en neuronas espinales⁴⁴. Ello indicaría una notable reducción en la liberación de GABA en el asta dorsal espinal. La EA de 2 Hz, aplicada en los acupuntos *Weizhong* (V 40) y *Huantiao* (VB 30), aumenta la expresión de los receptores GABAérgicos en la médula espinal lumbar y reduce sustancialmente el umbral de las respuestas mecánicas y térmicas en un modelo de dolor neuropático⁴⁵. También se ha mostrado que los efectos antialodínicos de la EA de 2 Hz, aplicada en el acupunto *Zusanli* (E 36), disminuyen significativamente después de la administración intratecal de gabazina (antagonista del receptor GABA_A) o baclofeno (antagonista del receptor GABA_B)⁴⁶. Estos resultados sugieren que los receptores GABA_A y GABA_B participan en el efecto antinociceptivo de la EA de baja frecuencia y que esta se encuentra mediada, al menos parcialmente, por la activación de mecanismos inhibidores GABAérgicos espinales⁴⁶.

Recientemente nuestro grupo mostró que la EA de 2 y 100 Hz, en los acupuntos *Zusanli* (E 36) y *Sanyinjiao* (BP 6), deprime la actividad de las neuronas espinales que reciben influencias sinápticas excitadoras de aferentes sensoriales de bajo umbral de activación en el nervio sural¹¹. Tal depresión se produce en el intervalo de tiempo entre 5 y 90 ms, y es parcialmente revertido por picrotoxina (un antagonista del receptor GABA_A). El curso temporal de la depresión provocada por la estimulación con EA (fig. 5) es semejante a la depresión producida durante la despolarización de fibras aferentes y la inhibición presináptica⁴⁷. Debido a que la estimulación con EA ejerce efectos analgésicos y antinociceptivos modulando la actividad de las neuronas del asta dorsal espinal y deprimen las respuestas neuronales generadas por la excitación de vías sensoriales de alto y bajo umbral de activación, podría proponerse la participación de mecanismos presinápticos GABAérgicos en la médula espinal como mediadores de los efectos analgésicos de la acupuntura para el tratamiento del dolor neuropático.

Factores neurotróficos

En la médula espinal, el factor neurotrófico derivado de la glía (*glial cell-line derived neurotrophic factor* [GDNF]), y sus receptores

GFR α -1, ejercen efectos analgésicos sobre el dolor neuropático experimental⁴⁸. Este factor limita el crecimiento de las fibras aferentes de bajo umbral en la lámina II⁴⁹; deprime las descargas ectópicas espontáneas en las fibras aferentes nociceptivas, y promueve la liberación de somatostatina: un neuropéptido analgésico endógeno no opiáceo⁵⁰. Además, suprime la producción del neuropéptido Y, que se genera por la lesión nerviosa⁵¹. Se ha mostrado que la EA de 60 y 2 Hz, en los acupuntos *Huantiao* (VB 30) y *Yanglingquan* (VB 34), incrementa la expresión del GDNF y la de su receptor GFR α -1 en las células del GRD, así como en el cuerno dorsal de la médula espinal⁵². En conjunto, las evidencias sugieren que el GDNF y el receptor GFR α -1 participan en las acciones antinociceptivas de la EA en la modulación del dolor neuropático.

Modulación de la neuroglia

Estudios en diferentes laboratorios han evidenciado que la microglía y los astrocitos en la médula espinal participan en el mantenimiento y la patogénesis del dolor neuropático⁵³. Las metaloproteinasas de la matriz extracelular (*matrix metalloproteinases* [MMP]) favorecen la activación glial y, en consecuencia, la neuroinflamación⁵⁴. La MMP-9 induce dolor neuropático y la activación de la microglía durante las primeras etapas de neuroinflamación, mientras que la MMP-2 mantiene el dolor neuropático y la activación de astrocitos durante el proceso de inflamación⁵⁴. Como resultado de la lesión, la microglía y los astrocitos liberan sustancias pronociceptivas que aumentan la transmisión del dolor. Entre estas figuran prostaglandinas, citocinas proinflamatorias, ATP, aminoácidos excitatorios y óxido nítrico⁵⁵. En tales condiciones, la EA de 2 Hz —aplicada en el acupunto *Zusanli* (E 36)— disminuye la actividad de MMP-9 y MMP-2⁵⁶ y reduce las actividades de las citocinas proinflamatorias, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas 1 beta (IL-1 β) y la IL-6. En macrófagos cultivados, la inmunoglobulina G (IgG) inhibe la producción de MMP-9⁵⁷. Según esto último, se propone que la EA suprime los valores de MMP-9 mediante la regulación positiva de la IgG sérica⁵⁶. La EA también disminuye la expresión de IL-1 β , IL-6 y TNF- α que se encuentran en los nervios periféricos y en el GRD. Estas observaciones indican que la EA disminuye significativamente el incremento en los valores de citocinas proinflamatorias generadas por la lesión nerviosa⁵⁸.

En la patogénesis del dolor neuropático se ha encontrado una regulación positiva en la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en el asta dorsal de la médula espinal, así como de la MAPK p-38, una proteincinasa activada por estrés e inflamación^{59,60}. Ambas moléculas participan en la iniciación y mantenimiento de la hipersensibilidad al dolor después de la lesión nerviosa^{61,62}. La EA de 2 y 100 Hz, en los acupuntos *Zusanli* (E 36) y *Kunlun* (V 60), disminuye la expresión de la MAPK p-p38; la activación del OX-42 (un marcador de microglía), y la inmunorreactividad de la COX-2⁶³.

Se ha demostrado que los complejos de señalización Ephrin-B/EphB participan en el desarrollo y mantenimiento del dolor crónico después de la lesión del nervio periférico⁶⁴. Estos complejos activan a los astrocitos y a la microglía, regulando positivamente la fosforilación de los receptores NR1, NR2B y N-metil-D-aspartato⁶⁵. Tales procesos incrementan la

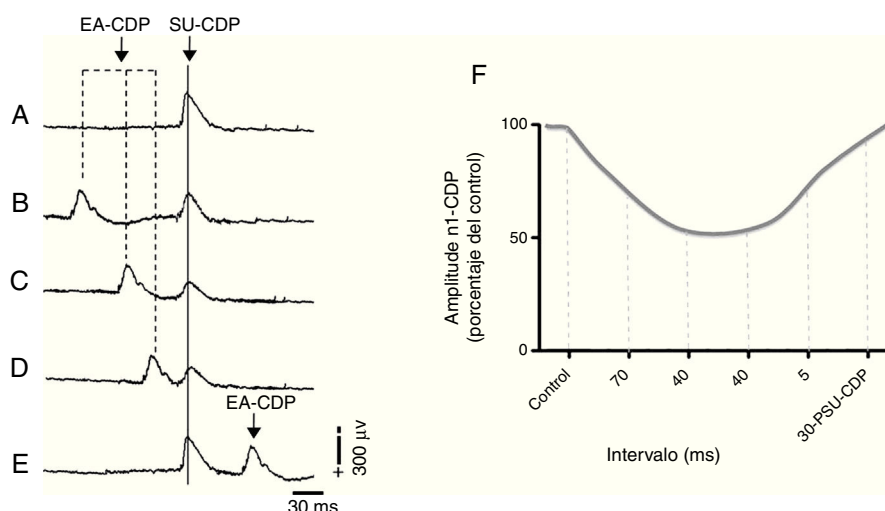


Figura 5 – Inhibición del primer componente negativo del potencial del dorso de la médula espinal (N1-CDP) producido por el estímulo eléctrico del nervio sural (SU-CDP) y registrado en el segmento espinal L6 antes de la EA (A) durante la EA de 2 Hz en Zusanli (E 36) y Sanyinjiao (BP 6), 70ms, previo al estímulo de prueba aplicado al nervio sural (B), 40 ms (C), 20 ms (D), y 30 ms después de la respuesta N1-CDP producida por el nervio sural (E). Representación gráfica del porcentaje de reducción de la amplitud del componente N1-CDP durante la estimulación con EA. 30-PSU-CDP: 30 ms posterior al componente N1 del CDP producido por el estímulo eléctrico del nervio sural; CDP: cord dorsum potential; EA: electroacupuntura. Adaptada de Quiroz-González et al., 2014¹¹.

expresión de los receptores de glutamato en el asta dorsal de la médula espinal y, por ende, favorecen la entrada excitadora nociceptiva⁶⁶. Se ha reportado que la EA modula la actividad de los astrocitos y la microglía al disminuir el incremento en la expresión del ARN mensajero de Ephrin-B1 en el asta dorsal de modelos animales con dolor neuropático⁶⁷.

Las células gliales de la médula espinal expresan receptores P2X4, TLR2/4 y NMDA, los cuales participan en la modulación de la actividad neuronal⁶⁸. Por lo tanto, la EA podría inhibir la activación glial vía receptores TLR4 y NMDA⁵⁸.

Óxido nítrico

El óxido nítrico es un gas que actúa como molécula mensajera en el sistema nervioso y participa en la sensibilización periférica y central después de la estimulación nociva⁶⁹. El óxido nítrico modula las vías nociceptivas del asta dorsal potenciando la liberación de neurotransmisores pronociceptivos, tales como el glutamato y la taquicinina: una molécula que participa en la síntesis de la sustancia P⁷⁰. La EA (1Hz), en los acupuntos Zusanli (E 36) y Sanyinjiao (BP 6), disminuye la inmunorreactividad de la sintasa de óxido nítrico en las láminas superficiales de la médula espinal⁷¹; lo que sugiere que la disminución en el contenido de los neurotransmisores pronociceptivos como el glutamato³² también ocurre mediante la modulación de la expresión de la sintasa del óxido nítrico en las neuronas espinales (fig. 6)⁷².

Receptores de potencial transitorio vanilloide

Los receptores de potencial transitorio (*transient receptor potential* [TRP]) constituyen una extensa familia de receptores

cuyo papel fundamental consiste en la transducción de distintas modalidades somatosensoriales en los mamíferos. La familia del receptor de potencial transitorio vanilloide (TRPV) comprende 6 subtipos, TRPV1-6^{73,74}. Se ha reportado que la sobreexpresión de los canales TRPV1 y TRPV4 en el GRD y en el asta dorsal de la médula espinal asumen un papel fundamental en la hiperalgesia térmica y mecánica en el dolor neuropático e inflamatorio⁷⁵⁻⁷⁷. En el modelo de dolor neuropático por ligación del nervio espinal L5, la EA de 2Hz en Zusanli (E 36), disminuye la alodinia mecánica; así como la sobreexpresión del canal TRPV1 en el GRD de los segmentos espinales L4 y L6⁷⁸. Se ha demostrado la coexpresión del canal TRPV1 con varios neuropéptidos, incluyendo el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), en los ganglios sensoriales y las fibras sensoriales C y Aδ⁷⁹. La activación de canal TRPV1 promueve la liberación de CGRP desde la terminal nerviosa⁸⁰, agravando la sintomatología del dolor neuropático^{81,82}. Los efectos de la EA sobre la regulación a la baja del canal TRPV1 también se acompañan de una disminución en la expresión de CGRP en el GRD⁷⁸. En otros modelos de dolor crónico, la EA (2Hz) en Zusanli (E 36) y Shangjuxu (E 37) disminuye la hiperalgesia térmica acompañado de una reducción en la expresión del TRPV1 y TRPV4 tanto en el GRD como en el asta dorsal de la médula espinal⁸³⁻⁸⁵. Los resultados permiten sugerir que los efectos de la EA sobre la disminución en la hipersensibilidad térmica y mecánica, asociados a la sensibilización periférica y central, también están mediados por una disminución en la sobreexpresión de los canales TRPV1 y TRPV4; así como por la reducción en la liberación de CGRP por las fibras aferentes primarias.

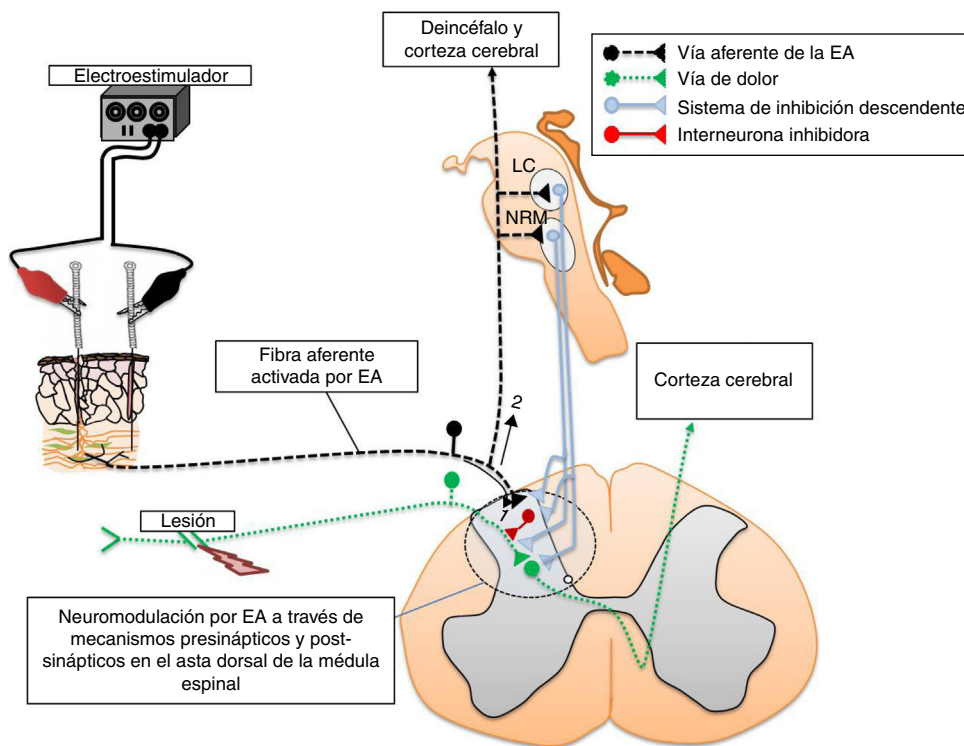


Figura 6 – Mecanismos involucrados en la neuromodulación de la eficacia sináptica en el asta dorsal de la médula espinal: 1) despolarización de aferentes primarios; 2) activación de las vías de inhibición descendente. EA: electroacupuntura.

Conclusión

Determinados puntos de acupuntura están relacionados con vías nerviosas y campos receptivos de las neuronas espinales. Estos nervios periféricos pueden estimularse con la EA. Se ha demostrado experimentalmente que la EA neuromodula la transmisión de las neuronas nociceptivas en la médula espinal, a través de mecanismos complejos que involucran la participación de vías inhibitorias descendentes adrenérgicas y serotoninérgicas. Asimismo, requiere de la activación de las neuronas intrínsecas espinales GABAérgicas, colinérgicas y del sistema opiáceo. También se ha mostrado que sus efectos se extiendan a los astrocitos y la microglía. La acción que ejerce la EA sobre las vías sensoriales no dolorosas tiene un papel relevante en la modulación de la entrada sensorial de las fibras aferentes de alto y bajo umbral de activación; por lo cual la EA de baja frecuencia podría considerarse un buen procedimiento para el tratamiento de la hiperalgesia y la alodinia. Esta terapéutica puede incluso combinarse con el uso de algunos fármacos agonistas adrenérgicos, serotoninérgicos y GABAérgicos para potenciar así su efecto y complementar el tratamiento del dolor neuropático.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain*. 1979;6:247-8.
2. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 2010;120:3742-4.
3. Paice JA. Mechanisms and management of neuropathic pain in cancer. *J Support Oncol*. 2003;1:107-20.
4. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD007938.
5. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD010567.
6. Moore RA, Straube S, Aldington D. Pain measures and cut-offs - 'no worse than mild pain' as a simple, universal outcome. *Anaesthesia*. 2013;68:400-12.
7. Schuster NM, Rapoport AM. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:635-50.
8. Papuč E, Rejda K. The role of neurostimulation in the treatment of neuropathic pain. *Ann Agric Environ Med*. 2013;1:14-7.
9. Quiroz González S, Rodríguez Torres E, Jiménez Estrada I. Multifactorial influences of electroacupuncture on non-painful and painful sensory pathways in the spinal cord: an option for the treatment of neuropathic pain. En: Costa A, Villalba E, editores. *Horizons in Neuroscience Research*. New York: Nova Science Publishers; 2016. p. 1-27.

10. Escobar-Corona C, Torres-Castillo S, Rodríguez-Torres EE, Segura-Alegría B, Jiménez-Estrada I, Quiroz-González S. Electroacupuncture improves gait locomotion, H-reflex and ventral root potentials of spinal compression injured rats. *Brain Res Bull.* 2017;131:7-17.
11. Quiroz-González S, Segura-Alegría B, Jiménez-Estrada I. Depressing effect of electroacupuncture on the spinal non-painful sensory input of the rat. *Exp Brain Res.* 2014;232:2721-9.
12. Dai Y, Kondo E, Fukuoka T, Tokunaga A, Miki K, Noguchi K. The effect of electroacupuncture on pain behaviors and noxious stimulus-evoked Fos expression in a rat model of neuropathic pain. *J Pain.* 2001;2:151-9.
13. Kim JH, Min BI, Na HS, Park DS. Relieving effects of electroacupuncture on mechanical allodynia in neuropathic pain model of inferior caudal trunk injury in rat: mediation by spinal opioid receptors. *Brain Res.* 2004;998:230-6.
14. Höke A. Animal models of peripheral neuropathies. *Neurotherapeutics.* 2012;9:262-9.
15. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol.* 2008;85:355-75.
16. Navarro X, Vivó M, Valero-Cabré A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol.* 2007;82:163-201.
17. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci.* 2007;10:1361-8.
18. Rudomin P. In search of lost presynaptic inhibition. *Exp Brain Res.* 2009;196:139-51.
19. Liu XG, Morton CR, Azkue JJ, Zimmermann M, Sandkühler J. Long-term depression of C-fibre-evoked spinal field potentials by stimulation of primary afferent A δ -fibres in the adult rat. *Eur J Neurosci.* 1998;10:3069-75.
20. Sandkühler J, Chen JG, Cheng G, Randić M. Low-Frequency stimulation of afferent A δ -Fibers induces long term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *J Neurosci.* 1997;17:6483-91.
21. Rudomin P, Hernández E. Changes in synaptic effectiveness of myelinated joint afferents during capsaicin-induced inflammation of the footpad in the anesthetized cat. *Exp Brain Res.* 2008;187:71-84.
22. DeLaTorre S, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, Rodríguez-Jiménez J, Villanueva L, Condés-Lara M. Paraventricular-oxytocinergic hypothalamic prevention or interruption of long-term potentiation in dorsal horn nociceptive neurons: electrophysiological and behavioral evidence. *Pain.* 2009;144:320-8.
23. Quiroz-González S, Segura-Alegría B, Olmos JC, Jiménez-Estrada I. The effect of chronic undernourishment on the synaptic depression of cutaneous pathways in the rat spinal cord. *Brain Res Bull.* 2012;89:97-101.
24. Kim JH, Min BI, Na HS, Park DS. Relieving effects of electroacupuncture on mechanical allodynia in neuropathic pain model of inferior caudal trunk injury in rat: mediation by spinal opioid receptors. *Brain Res.* 2004;998:230-6.
25. Xing GG, Liu FY, Qu XX, Han JS, Wan Y. Long-term synaptic plasticity in the spinal dorsal horn and its modulation by electroacupuncture in rats with neuropathic pain. *Exp Neurol.* 2007;208:323-32.
26. Li C, Zhu L, Li W, Ji C. [Relationship between the presynaptic depolarization effect of acupuncture and r-aminobutyric acid, opioid peptide and substance P]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 1993;18:178-82.
27. Quiroz-González S, Segura-Alegría B, Guadarrama-Olmos JC, Jiménez-Estrada I. Cord dorsum potentials evoked by electroacupuncture applied to the hind limbs of rats. *J Acupunct Meridian Stud.* 2014;7:25-32.
28. Manni L, Florenzano F, Aloe L. Electroacupuncture counteracts the development of thermal hyperalgesia and the alteration of nerve growth factor and sensory neuromodulators induced by streptozotocin in adult rats. *Diabetologia.* 2011;54:1900-8.
29. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev.* 2009;60:214-25.
30. Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture- electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology.* 2014;120:482-503.
31. Kim W, Kim SK, Min BI. Mechanisms of electroacupuncture-induced analgesia on neuropathic pain in animal model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:436913.
32. Yan LP, Wu XT, Yin ZY, Ma C. [Effect of electroacupuncture on the levels of amino acid neurotransmitters in the spinal cord in rats with chronic constrictive injury]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2011;36:353-6, 379.
33. Choi JW, Kang SY, Choi JG, Kag DW, Kim SJ, Lee SD, et al. Analgesic effect of electroacupuncture on paclitaxel-induced neuropathic pain via spinal opioidergic and adrenergic mechanisms in mice. *Am J Chin Med.* 2015;43:57-70.
34. Kim SK, Park JH, Bae SJ, Kim JH, Hwang BG, Min BI, et al. Effects of electroacupuncture on cold allodynia in a rat model of neuropathic pain: mediation by spinal adrenergic and serotonergic receptors. *Exp Neurol.* 2005;195:430-6.
35. Burnstock G. Purine and pyrimidine receptors. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:1471-83.
36. Burnstock G. Purinergic mechanisms and pain—an update. *Eur J Pharmacol.* 2013;716:24-40.
37. Liu XJ, Salter MW. Purines and pain mechanisms: recent developments. *Curr Opin Invest Drugs.* 2005;6:65-75.
38. Wang WS, Tu WZ, Cheng RD, He R, Ruan LH, Zhang L, et al. Electroacupuncture and A-317491 depress the transmission of pain on primary afferent mediated by the P2X3 receptor in rats with chronic neuropathic pain states. *J Neurosci Res.* 2014;92:1703-13.
39. Obara I, Parkitna JR, Korostynski M, Makuch W, Kaminska D, Przewlocka B, et al. Local peripheral opioid effects and expression of opioid genes in the spinal cord and dorsal root ganglia in neuropathic and inflammatory pain. *Pain.* 2009;141:283-91.
40. Ochoa JL. Pain mechanisms in neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 1994;7:407-14.
41. Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci.* 2003;26:17-22.
42. Meng X, Zhang Y, Li A, Xin J, Lao L, Ren K, et al. The effects of opioid receptor antagonists on electroacupuncture-produced anti-allodynia/hyperalgesia in rats with paclitaxel-evoked peripheral neuropathy. *Brain Res.* 2011;1414:58-65.
43. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol.* 2002;66:355-474.
44. Park JH, Kim SK, Kim HN, Sun B, Koo S, Choi SM, et al. Spinal cholinergic mechanism of the relieving effects of electroacupuncture on cold and warm allodynia in a rat model of neuropathic pain. *J Physiol Sci.* 2009;59:291-8.
45. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci.* 2002;22:6724-31.
46. Yan LP, Wu XT, Yin ZY, Ma C. Effect of electroacupuncture on the levels of amino acid neurotransmitters in the spinal cord in rats with chronic constrictive injury. *Acupuncture Res.* 2011;36:353-79.
47. Park JH, Han JB, Kim SK, Park JH, Go DH, Sun B, et al. Spinal GABA receptors mediate the suppressive effect of electroacupuncture on cold allodynia in rats. *Brain Res.* 2010;1322:24-9.

48. Rudomin P, Schmidt R. Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Exp Brain Res.* 1999;129:1-37.
49. Boucher TJ, Okuse K, Bennett DL, Munson JB, Wood JN, McMahon SB. Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states. *Science.* 2000;290:124-7.
50. Bennett DL, Michael GJ, Ramachandran N, Munson JB, Averill S, Yan Q, et al. A distinct subgroup of small DRG cells express GDNF receptor components and GDNF is protective for these neurons after nerve injury. *J Neurosci.* 1998;18:3059-72.
51. Malcangio M. GDNF and somatostatin in sensory neurones. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3:41-5.
52. Wang R, Guo W, Ossipov MH, Vanderah TW, Porreca F, Lai J. Glial cell line-derived neurotrophic factor normalizes neurochemical changes in injured dorsal root ganglion neurons and prevents the expression of experimental neuropathic pain. *Neuroscience.* 2003;121:815-24.
53. Dong ZQ, Ma F, Xie H, Wang YQ, Wu GC. Changes of expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and its receptor in dorsal root ganglions and spinal dorsal horn during electroacupuncture treatment in neuropathic pain rats. *Neurosci Lett.* 2005;376:143-8.
54. Cao H, Zhang YQ. Spinal glial activation contributes to pathological pain states. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:972-83.
55. Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, Park JY, Zhuang ZY, Tan PH, et al. Distinct roles of matrix metalloproteinases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat Med.* 2008;14:331-6.
56. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci.* 2001;24:450-5.
57. Gim GT, Lee JH, Park E, Sung YH, Kim CJ, Hwang WW, et al. Electroacupuncture attenuates mechanical and warm allodynia through suppression of spinal glial activation in a rat model of neuropathic pain. *Brain Res Bull.* 2011;86:403-11.
58. Shapiro S, Shoenfeld Y, Gilburd B, Sobel E, Lahat N. Intravenous gamma globulin inhibits the production of matrix metalloproteinase-9 in macrophages. *Cancer.* 2002;95:2032-7.
59. Cha MH, Nam TS, Kwak Y, Lee H, Lee BH. Changes in cytokine expression after electroacupuncture in neuropathic rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012.
60. Liang Y, Du JY, Qiu YJ, Fang JF, Liu J, Fang JQ. Electroacupuncture attenuates spinal nerve ligation-induced microglial activation mediated by p38 mitogen-activated protein kinase. *Chin J Integr Med.* 2015;22:704-13.
61. Jin SX, Zhuang ZY, Woolf CJ, Ji RR. p38 mitogen-activated protein kinase is activated after a spinal nerve ligation in spinal cord microglia and dorsal root ganglion neurons and contributes to the generation of neuropathic pain. *J Neurosci.* 2003;23:4017-22.
62. Katsura H, Obata K, Mizushima T, Sakurai J, Kobayashi K, Yamanaka H, et al. Activation of Src-family kinases in spinal microglia contributes to mechanical hypersensitivity after nerve injury. *J Neurosci.* 2006;26:8680-90.
63. Svensson CI, Fitzsimmons B, Azizi S, Powell HC, Hua XY, Yaksh TL. Spinal p38beta isoform mediates tissue injury-induced hyperalgesia and spinal sensitization. *J Neurochem.* 2005;92:1508-20.
64. Lau WK, Chan WK, Zhang JL, Yung KK, Zhang HQ. Electroacupuncture inhibits cyclooxygenase-2 up-regulation in rat spinal cord after spinal nerve ligation. *Neuroscience.* 2008;155:463-8.
65. Ruan JP, Zhang HX, Lu XF, Liu YP, Cao JL. EphrinBs/EphBs signaling is involved in modulation of spinal nociceptive processing through a mitogen-activated protein kinases-dependent mechanism. *Anesthesiology.* 2010;112:1234-49.
66. Kobayashi H, Kitamura T, Sekiguchi M, Homma MK, Kabuyama Y, Konno S, et al. Involvement of EphB1 receptor/EphrinB2 ligand in neuropathic pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32:1592-8.
67. Liu S, Liu WT, Liu YP, Dong HL, Henkemeyer M, Xiong LZ, Song XJ. Blocking EphB1 receptor forward signaling in spinal cord relieves bone cancer pain and rescues analgesic effect of morphine treatment in rodents. *Cancer Res.* 2011;71:4392-402.
68. Ju Z, Cui H, Guo X, Yang H, He J, Wang K. Molecular mechanisms underlying the effects of acupuncture on neuropathic pain. *Neural Regen Res.* 2013;8:2350-9.
69. Vallejo R, Tilley DM, Vogel L, Benyamin R. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. *Pain Pract.* 2010;10:167-84.
70. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:23-37.
71. Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol.* 1995;57:683-706.
72. Cha MH, Bai SJ, Lee KH, Cho ZH, Kim YB, Lee HJ, Lee BH. Acute electroacupuncture inhibits nitric oxide synthase expression in the spinal cord of neuropathic rats. *Neurol Res.* 2010;32 Suppl 1:96-100.
73. Facer P, Casula MA, Smith GD, Benham CD, Chessell IP, Bountra C, et al. Differential expression of the capsaicin receptor TRPV1 and related novel receptors TRPV3, TRPV4 and TRPM8 in normal human tissues and changes in traumatic and diabetic neuropathy. *BMC Neurol.* 2007;7:11.
74. Mezey E, Toth ZE, Cortright DN, Arzubi MK, Krause JE, Elde R, et al. Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:3655-60.
75. Alessandri-Haber N, Dina OA, Yeh JJ, Parada CA, Reichling DB, Levine JD. Transient receptor potential vanilloid 4 is essential in chemotherapy-induced neuropathic pain in the rat. *J Neurosci.* 2004;24:4444-52.
76. Palazzo E, Rossi F, Maione S. Role of TRPV1 receptors in descending modulation of pain. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286 1-2 Suppl 1:S79-83.
77. Ding XL, Wang YH, Ning LP, Zhang Y, Ge HY, Jiang H, et al. Involvement of TRPV4-NO-cGMP/PKG pathways in the development of thermal hyperalgesia following chronic compression of the dorsal root ganglion in rats. *Behav Brain Res.* 2010;208:194-201.
78. Jiang YL, Yin XH, Shen YF, He XF, Fang JQ. Low Frequency Electroacupuncture Alleviated Spinal Nerve Ligation Induced Mechanical Allodynia by Inhibiting TRPV1 Upregulation in Ipsilateral Undamaged Dorsal Root Ganglia in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:10.
79. Price TJ, Flores CM. Critical evaluation of the colocalization between calcitonin gene-related peptide, substance P, transient receptor potential vanilloid subfamily type 1 immunoreactivities, and isolectin B4 binding in primary afferent neurons of the rat and mouse. *J Pain.* 2007;8:263-72.
80. Nicoletti P, Trevisani M, Manconi M, Gatti R, De Siena G, Zagli G, et al. Ethanol causes neurogenic vasodilation by TRPV1 activation and CGRP release in the trigeminovascular system of the guinea pig. *Cephalalgia.* 2008;28:9-17.
81. Richardson JD1, Vasko MR. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:839-45.
82. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain.* 2017;158:543-59.

-
83. Aloe L, Manni L. Low-frequency electro-acupuncture reduces the nociceptive response and the pain mediator enhancement induced by nerve growth factor. *Neurosci Lett.* 2009;449:173-7.
 84. Zhang Z, Wang C, Gu G, Li H, Zhao H, Wang K, et al. The effects of electroacupuncture at the ST36 (Zusanli) acupoint on cancer pain and transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expression in Walker 256 tumor-bearing rats. *Anesth Analg.* 2012;114:879-85.
 85. Lin JG, Hsieh CL, Lin YW. Analgesic Effect of Electroacupuncture in a Mouse Fibromyalgia Model: Roles of TRPV1, TRPV4, and pERK. *PLoS One.* 2015;10:e0128037.