

Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre
Clínica del Dolor

BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA ACUPUNTURA Y LA ELECTROACUPUNTURA

*Dra. Beatriz Garrido Suárez. Calle 10 Núm. 15033 entre 7ma. y D. Altahabana.
Teléfono: 447654.

**Dra. Fe Bosch Valdés. Calle D Núm. 404 entre 17 y 19. El Vedado. Teléfono: 8324385

***Dra. María del Carmen Rabí Martínez. San Joaquín Núm. 2606 entre Dolores y
Primero de Mayo. San Miguel del Padrón.

****Dr. Manuel Hernández Arteaga. San José Núm. 398 entre Luz y Altarriba. Lawton
Teléfono: 984475.

*Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación.

** Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Doctor en
Ciencias. Profesora Principal de Medicina Tradicional y Natural del Instituto Superior
de Ciencias Médicas de La Habana. Presidenta del Comité Académico Nacional de la
Maestría en Medicina Bioenergética y Natural.

*** Especialista de Primer Grado en Cirugía General.

**** Médico General.

RESUMEN

El mecanismo de acción de la Acupuntura y técnicas afines es controvertido, al parecer por el intento en la búsqueda de un proceso único cuando el fenómeno es multifactorial y parte del sistema más complejo y diferenciado del ser humano: el Sistema Nervioso. Las neuromodulaciones son homeostáticas *per se* y la comprensión del fenómeno nociceptivo es la ruta para la investigación en este campo.

El propósito de esta revisión es profundizar en las bases neurofisiológicas y neuroquímicas de la Acupuntura, acorde con los avances acontecidos en la última década en el estudio del dolor.

Transitamos por los procesos neurofisiológicos de la nocicepción y definimos el concepto de Sensibilización Periférica, centrando nuestra atención en la modulación periférica y el posible mecanismo de acción de la Acupuntura a ese nivel; que pudiera deberse a la inhibición del sistema Glutamato/NMDA/ONS/ON/GMPc o al estímulo de la Vía L-Arginina/NO/GMPc. Puede poseer valor en la profilaxis de la Sensibilización Central.

Palabras clave: Acupuntura, dolor, Neurofisiología del dolor, neuromodulación Acupuntural.

INTRODUCCIÓN

A pesar de la difusión en Cuba y el mundo de la Acupuntura y técnicas afines, practicada por muchos y con efectividad probada, sigue siendo controversial su mecanismo de acción,¹ considerado por los más escépticos de tipo placebo o matizado por cierto misticismo oriental, el que sólo debe relacionarse a elementos histórico-culturales y no a la ciencia.

Hace solamente veintinueve años, se aceptaba el bloqueo anestésico como el único método no quirúrgico del que disponía la terapia analgésica; hoy se aplica a menos de 50% de los pacientes tratados^{2, 3} e, incluso, existen evidencias electrofisiológicas que reconsideran el concepto de Bloqueo Antiálgico.² Las experiencias de Lewitt sobre el “Efecto Aguja”, en las que, de 312 infiltraciones de los puntos gatillos, la desaparición del dolor se constató en 86% de los casos aún sin administrar el fármaco, sólo por acción de la punción, animan a los seguidores de las terapias hiperestimulantes menos invasivas, en un mundo donde la patología latrogénica ha aumentado, constituyendo 30% de los procesos mórbidos en los países desarrollados.^{1, 2}

Por otra parte, a partir de la década del 70 y más aún en la del 90, los conocimientos sobre el dolor fisiológico y el patológico tras la inflamación o la injuria nerviosa han dado un salto importante en la esfera neurofarmacológica, por lo que vincular la investigación de las bases neurobiológicas de la Acupuntura a estos eventos --propó-

sito de nuestro trabajo--, es de vital importancia para avalar científicamente su integración a la Medicina Académica. Con este fin, transitamos por los procesos fisiológicos de la nocicepción, nos detenemos en los aspectos estructurales y funcionales de interés y también en los cambios plásticos que sufren, para finalmente, explicar los posibles mecanismos de acción de la neuromodulación acupuntural a los diferentes niveles del proceso y en la profilaxis de estos cambios.

OBJETIVOS

--Vincular la investigación de las bases neurobiológicas de la Acupuntura a los descubrimientos en el campo de la neurofarmacología del dolor.

--Describir, a modo de actualización el proceso de Sensibilización Periférica que puede acontecer en el dolor patológico, profundizando en el balance funcional de los nociceptores en la periferia, el papel de la vía L-Arginina/NO/GMPc y la relación Glutamato/NMDA con la vía del ON.

--Enunciar los posibles mecanismos de acción de la Neuromodulación Acupuntural a nivel periférico.

DESARROLLO

La Nocicepción normal es una modalidad sensorial que comprende un conjunto de eventos electro-químicos, sucedidos desde el sitio de daño tisular activo y la percepción del dolor.^{4, 5} Está constituida por cuatro procesos neurofisiológicos:

--*Transducción*: Proceso, por el cual los estímulos nocivos se transforman en actividad eléctrica (impulsos nerviosos).

--*Trasmisión*: Propagación de los impulsos nerviosos a través del sistema sensorial.

--*Modulación*: Proceso, mediante el cual se modifica la información, facilitándola o inhibiéndola a diferentes niveles de su transmisión, a través de diversas influencias neurales. Puede ser: periférica, medular y supramedular. La neuromodulación acupuntural, al parecer, actúa en todos los niveles.^{6,7, 8}

--*Percepción*: Proceso final, mediante el cual los anteriores interactúan con la psicología del individuo para crear la experiencia emocional subjetiva que percibimos como dolor.

TRANSDUCCION

Un receptor es un transductor biológico^{5, 8, 9} que convierte cualquier tipo de energía del medio externo o interno del ser vivo en energía eléctrica, lenguaje común del Sistema Nervioso, la cual a nivel de receptor constituye el potencial de receptor, con características locales y a nivel de fibra nerviosa el potencial de acción, distinguido por ser autopropagable.⁵ Los nociceptores poseen umbral de excitabilidad elevado y son terminales de fibras finas A δ y C, que responden a estímulos supraumbrales con descargas persistentes, las que dan información continua de la presencia de estímulos de intensidad elevada sin adaptación. Su atributo primordial es la capacidad diferenciadora entre estímulos inocuos y nocivos;⁸ ellos codifican intensidades de estímulo dentro de rangos nocivos, no responden o lo hacen irregularmente a estímulos de intensidad baja. Según su localización pueden ser: musculares, articulares, viscerales y cutáneos.^{4, 8, 9} Estos últimos son de dos tipos: mecanorreceptores de umbral alto (MUA), los que responden casi exclusivamente a estímulos nocivos mecánicos y son terminales libres de fibras A δ poco mielinizadas de conducción lenta (3-15m/s), y polimodales (N-CPM), que responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos; terminales de fibras amielínicas C y velocidad de conducción muy lenta (0,5-2m/s).^{8, 9} En el ser humano, 10% de las fibras cutáneas mielinizadas y más de 90% de las no mielinizadas son nociceptivas.^{4, 8}

SENSIBILIZACION PERIFERICA (CAMBIO EN LA TRANSDUCCION) Y MODULACION PERIFERICA

Los receptores poseen un amplio repertorio de respuestas para los cambios ante la lesión tisular. El resultado final de éstos es un aumento del bombardeo de la aferencia nociceptiva que invade el Sistema Nervioso Central (SNC).^{4, 8, 9} El sistema nociceptivo periférico es sumamente maleable y la plasticidad de la función del nociceptor puede

ser el fenómeno que precede y mantiene la plasticidad del SNC, es decir, la capacidad de las neuronas de cambiar sus funciones, perfil bioquímico y estructura ante la inflamación y la injuria nerviosa.^{4, 8, 10} En la sensibilización periférica observamos reducción del umbral de excitabilidad, respuesta aumentada a estímulos supraumbrales en número y frecuencia de los potenciales de acción (sumación temporal de las sinapsis), agregado de nueva modalidad sensorial al repertorio de respuesta, incremento del campo receptivo, lo que resulta en una sumación espacial de la descarga y la participación de una nueva clase de nociceptores, llamados silentes, que constituyen una fuente extra de entradas nociceptivas.⁴ Algunos de los factores responsables: ión potasio (K^+), hidrogeniones (H^+), adenosín trifosfato (ATP), bradiquinina (BK), sustancia P (SP), prostaglandinas, interleukinas (IL-1b, IL-8), factor de necrosis tumoral (FNT α), serotonina (5HT), leucotrienos, histamina, noradrenalina, óxido nítrico (ON), péptido relacionado al gen de la calcitonina (PRGC); pueden provocar una *supra-regulación* o una *sub-regulación* de la sensibilidad del nociceptor en dependencia del balance de su concentración.^{4, 11} En la periferia también encontramos péptidos opiodes, IL-10, que antagonizan la sensibilización.¹²

Según los estudios del profesor S.H.Ferreira,¹² se demostró que la regulación funcional de los nociceptores depende del balance entre las concentraciones de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y guanosín monofosfato cíclico (GMPc), respectivos segundos mensajeros del sistema nervioso simpático y parasimpático. El estado de analgesia se restablece con su equilibrio. Al producirse un estímulo nociceptivo se libera bradiquinina; ésta estimula la liberación de prostaglandinas E2 y de aminas simpáticas, las que causan *supra-regulación* de nociceptores a través de un aumento en la concentración AMPc/ Ca^{2+} . El ON (óxido nítrico) como mediador de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), tiene papel analgésico a nivel periférico^{12, 13} al aumentar los niveles de GMPc, (Vía L-Arginina /ON/ GMPc), manteniendo el equilibrio.

A propósito del ON, es múltiple y ambiguo,¹⁴ controla un amplio espectro de funciones biológicas, pero la diversidad de productos de reacciones primarias y

secundarias, explica sus efectos opuestos en muchos tejidos; para reconciliar sus acciones paradójicas, los expertos plantean una dependencia de la fuente de éste, la existencia de una familia de genes para las isoformas de ONS (óxido nítrico sintasa) involucradas, el estado redox de las células y su microambiente, la posibilidad de difundir y actuar sobre diferentes poblaciones celulares, su concentración, etcétera.^{14, 15, 16} Durante la inflamación, se libera desde las células endoteliales y/o terminaciones nerviosas; provoca vasodilatación, altera la permeabilidad vascular y estimula la ciclooxigenasa-2 (COX-2), a través de IL1b;^{14, 15, 16} es disparado por mediadores inflamatorios (SP, BK, 5HT) y puede aumentar la liberación de PRGC, SP, desde los nervios, autoperpetuando el proceso. Experimentalmente, la inyección intrarticular de aspartato y arginina en la rata^{16,17,18} ha producido hiperalgesia al calor; más aún, la administración de antagonistas del receptor N-metil D-Aspartato (NMDA) y de Nitro-L-Arginina methyl ester (L-NAME), inhibidor de la óxido nítrico sintasa (NOS), revierten ésta, por lo que una relación similar a la existente entre los receptores NMDA y la vía del ON en el SNC, se ha sugerido en la periferia.^{19, 20,21,22} Pero el papel exacto del ON dentro de la compleja patología hipersensibilidad/hiperalgesia aún no está del todo dilucidado^{15, 16, 17} y la vía del ON-GMPc, evidentemente, tiene un papel tanto positivo como negativo en su regulación.^{23,24,25,26}

ACERCA DEL PUNTO ACUPUNTURAL

La Acupuntura se abre a Occidente en la década del 70, en el Instituto de Fisiología de Pekín,² donde se comprobó la analgesia por circulación cruzada en conejos y, posteriormente, se denominó Acupuntura Reflexológica.^{2,27} Los neurofisiólogos se concentraron en las estructuras estimuladas por la aguja en contrapartida a la creencia tradicional de la energía esotérica regulada por válvulas.

Bossy, en 1978, describe la presencia constante en los puntos de formaciones anatómicas, en 48% de los casos, un tronco nervioso; en 26%, un plexo nervioso y en 26% restante un plexo nervioso perivenoso o periarterial.^{27,28} Las terminaciones nerviosas libres serpentean la dermis próxima a la epidermis, con morfología sináptica

variable, desde sinapsis verdadera a sinapsis a distancia; éstas últimas responsables de una respuesta progresiva y difusa (atmósfera sináptica); los fenómenos iónicos que produce la inserción de la aguja pudieran modificar la zona de atmósfera sináptica y el origen del reflejo acupuntural dependería del Sistema Cerebroespinal y del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), conducido por estas fibras desde la periferia.^{1, 28} La estructura funcional básica del SN es el arco reflejo,^{5, 27,28} al excitar la porción aferente, provocamos una respuesta en la eferente, estableciendo un reflejo, el cual puede estar circunscrito a la médula espinal o incluir neuronas suprasegmentarias y la transmisión de la información puede ser facilitada o inhibida por conexiones con otros factores nerviosos.⁵ De esta forma, podemos modificar vascularización, tonicidad, motricidad y sensibilidad a partir de uno o varios territorios.^{27,29,30} Los puntos son interpretados por la escuela occidental como una zona dérmica de mayor extensión llamada Zona Periférica Refleja.²⁷

Físicamente se corresponden con puntos de la superficie corporal de alta conductividad eléctrica, lo que se asocia con la alta densidad de *Gap junctions* o los enlaces²⁸ en el epitelio; se trata de proteínas complejas hexagonales, las que forman canales entre células adyacentes y facilitan la comunicación intercelular. Se ha detectado alto rendimiento metabólico, mayor temperatura y elevada tasa de CO₂.²⁹ Por las relaciones con estructuras macroscópicas del SN, como ejemplo, el punto Pc 6 con el Nervio Mediano, se piensa que el desencadenamiento del estímulo sea complementario entre una excitación directa de terminaciones nerviosas microscópicas y un efecto local sobre el tronco nervioso por un proceso iónico o humoral al introducir la aguja metálica en el medio interno.²⁷

Los cambios en la distribución iónica de los electrolitos que ocurren al someter el tejido vivo a un campo eléctrico han sido estudiados; ellos se orientan en sentido opuesto a sus cargas eléctricas y las perturbaciones electroquímicas crean inestabilidad del potencial de membrana en reposo.⁸ Con la Acupuntura manual ocurre algo similar de menor magnitud; por manipulación se generan entre 40 y 80 nanoamperes.¹ Se despolariza la membrana, condicionando un potencial de receptor

que al alcanzar el nivel umbral genera potenciales de acción en los nervios y se logran cambios electroquímicos en los estados iniciales tisulares hacia el equilibrio.²⁷ El estímulo acupuntural pudiera modular periféricamente al disminuir los niveles de AMPc, aumentados en estado de dolor; se ha constatado disminución de la tasa de AMPc al aumentar la analgesia acupuntural, así como que al suministrar L-dopa por vía endovenosa aumenta la tasa de AMPc^{5, 27} y se atenúan los efectos analgésicos de la Acupuntura, mientras que con tasas elevadas de GMPc ocurre el efecto inverso.³¹

Un estudio de los niveles de ON neuronales en hipocampo de ratas, a las que se administraron sobredosis de penicilina para inducir convulsiones, mostró un incremento marcado del mismo. Estos animales fueron estimulados con Electroacupuntura (EA) y se logró un efecto anticonvulsivante, correlacionándose con el descenso de la tasa de ON,³² lo cual no sólo explicaría el efecto anticonvulsivante de la EA, sino también uno de sus mecanismos centrales de analgesia similar al de los AINES y pudiera, incluso, mediar evitando los procesos de sensibilización central y neuroplasticidad en el dolor crónico. Estaría por conocer el efecto en la periferia de la Acupuntura sobre la concentración del ON. Esta hipótesis es motivo de nuestra investigación.

Fármacos como los AINES actúan periféricamente inhibiendo la COX2 y estimulando la vía ON-GMPc, lo que favorece el balance.^{12,26} Centralmente, entre otros mecanismos, inhiben la COX neuronal o glial en cuerno posterior de la ME, estimulada por el ON, la cual es inducible por actividad NMDA y daño neuronal excitotóxico, lo que sugiere la participación de la enzima en la neuroplasticidad.³³

¿Pudiera la Acupuntura centralmente al disminuir niveles de ON, disminuir la actividad de la COX neuronal y concomitantemente los niveles de prostanoïdes?

¿Pudiera periféricamente producir analgesia, induciendo aumento de la síntesis de ON y GMPc, antagonizando sustancias activadoras de la adenilciclase?

¿Pudiera, asumiendo que la activación del receptor NMDA dispara la formación de ON en la periferia de forma similar que en el SNC, causar *sub-regulación de* estos receptores impidiendo el mecanismo de memoria del estado hiperalgésico?

Son interrogantes a investigar, pero un mecanismo *AINE simil* sin los efectos indeseables por inhibición COX1 de AINES no selectivos sería muy favorecedor e interesante. También una relación con el ON mediador controvertido que puede tener un papel tan importante en la sensibilización periférica y central; igualmente un valor en la profilaxis del cambio sináptico (plasticidad) y las modificaciones de refuerzo a largo plazo, idénticas a las estudiadas en la potenciación a largo plazo ³⁴ que dependen en primera instancia de un solo tipo de molécula: receptor NMDA.

CONCLUSIONES

--La acción analgésica de la Acupuntura, en la periferia, pudiera depender de la sub-regulación del receptor NMDA/Ca²⁺/ONS/ON/GMPc, de modo similar al proceso que ocurre a nivel central.

--La acción analgésica periférica de la Acupuntura pudiera ser dependiente no del antagonismo de esta relación NMDA/NO, sino del estímulo de la Vía L-Arginina/NO/GMPc, y causar equilibrio funcional de los nociceptores, de forma similar a los AINES. También antagonizando sustancias activadoras de la adenilciclasa.

--La técnica pudiera ser utilizada para hacer profilaxis de los cambios en los circuitos neuronales espinales, e impedir el mecanismo de memoria del estado hiperalgésico.

--Las investigaciones en este campo deben dirigirse a estos descubrimientos neurofarmacológicos con el fin de lograr una verdadera integración de la Acupuntura a la Medicina Académica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1- Pomeranz B. Scientific basis of acupunture. In: Stux G, ed. Basics of Acupunture. New York: Springer-Verlag; 1997:30-32.

2- Montrone V, Petruzzella O, Petrosino R. Técnicas de terapia antiálgica. En: El dolor. Un síntoma multidisciplinar. Barcelona: HAROFARMA S.A.;1992, p. 49-86.

3- Bosch F *et al.* Pain Clinic: The impact of Traditional and Natural Medicine [en línea] 2003 [consultado 1 de septiembre 2003]; V(1):URL disponible en:

<http://www.Medicc.org/medicc%20review/V/1/cmr.html>.

- 4- Wortley R. Dolor por Cáncer. *Dynia*1996;1 (1): 29-33.
- 5- Bossy J. Organización refleja elemental y centros primarios. En: Bases neurobiológicas de las reflexoterapias. Barcelona: MASSON S.A.;1985, p. 25-28.
- 6- Bossy J. Vías y centros de la nocicepción. En: Bases neurobiológicas de las reflexoterapias. Barcelona: MASSON S.A.;1985, p.51-65.
- 7- Bossy J. Participación suprasegmentaria y mecanismos superiores. En: Bases neurobiológicas de las reflexoterapias. Barcelona: MASSON S.A.;1985, p.31-47.
- 8- Plancarte R, Velásquez R. El Dolor. Anatomía y Neurofisiología. En: Gómez Sancho M. Cuidados Paliativos. Atención Integral a Enfermos Terminales. Las Palmas: ICPSS Editores S.L.;1998, p. 229-316.
- 9- Payne R. Anatomía, Fisiología y Neurofarmacología del dolor por cáncer. *Clin. Med Norte Am.*1987; 2:149-59.
- 10- Ferreira SH, Nakamura M, Castro MSA. The hiperalgesic effects of prostacyclin and prostaglandin E2 .*Prostaglandins.* 1978;16:31-37.
- 11- Arenoso HJ. Cicloxigenasas. *Dynia.*1997;2:33-38.
- 12- Ceraso O. Analgésicos no opiodes y AINE, nuevos aportes sobre su mecanismo de acción. *Dynia.* 1996;1(1):47-54.
- 13- Duarte ID, Dos Santos IR, Lorezenti BB, Ferreira SH. Analgesia by Direct Antagonism of Nociceptor Sensitization involves the Arginine-Nitric Oxide-cGMP Pathway. *EUR J PHARMACOL.*1990;217:225-7.
- 14 Zhao P, Huang ZhN, Chen G, Cheng JSh. Electro-Acupuncture attenuates Nitric Oxide release from rat Striatum after transient middle cerebral artery occlusion. *Acupuncture &Electro-Therapeutics Res Int J.* 2000;25:101-107.
- 15- Li L, Xiang CY, Hong X, Peng L, Nian ZD. Nitric Oxide in vPAG mediates the depressor response to Acupuncture in Stress-Induced Hipertensive Rats. *Acupuncture &Electro-Therapeutics Res Int J.* 2001;26:165-170.
- 16- Lao L, Zhang G, Wong RH, Carter AK, Wynn RL, Berman BM. The effect of electroacupunture as an adjunct on cyclophosphamide induced emesis in ferrets. *Pharm Biochem Beh.* 2003;74:691-699.
- 17- Cui M, Khanijov S, Rubino J, Roger K. Subcutáneos administration of botulinum toxin A reduces Formalin induced pain. *Pain.* 2004;107:125-133.

- 18- Ortíz MI, Granados V, Castañeda G. The NO-cGMP-K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not indomethacin. *Pharm Biochem Beh.* 2003;76:187-195.
- 19- Sawynok J, Reid A, Peripheral interactions between dextromethorphan, ketamine and amitriptyline on formalin-evoked behaviours and paw edema in rats. *Pain.* 2003;102:179-186.
- 20- Loaiza LA, Ohshima N, Yamaguchi S, Ito M. Electro-acupuncture stimulation to muscle afferents in anesthetized rats modulates the blood flow to the knee joint through autonomic reflexes and nitric oxide. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2002;97:103-109.
- 21- Soares de Moura R, Ríos AA, Santos EJ, Amorin AB, de Castro A, Lemos M, Oliveira LF. Role of the NO-GMP pathway in the systemic antinociceptive effect of clonidine in rats and mice. *Pharm Biochem Beh.* 2004; XX:XXX.
- 22- Wetter G, Geislinger G, Tegeder I. Release of glutamate, nitric oxide and Prostaglandin E₂ and metabolic activity in the spinal cord of rats following peripheral nociceptive stimulation. *Pain.* 2001;92:213-218.
- 23-Lane P, Gross SS. Oxido Nítrico: Múltiple y Ambiguo. *Science and Medicine.* 2002 Mar;96-107.
- 24- Barañano DE, Ferris CD. Mensajeros neurales atípicos. *Trends in Neurosciences.* 2001;24 (2):99-106.
- 25- Ceraso O. Oxido Nítrico y Dolor Inflamatorio. *Dynia.* 2001; 2: 8-15.
- 26- Ferreira SH. El papel de las interleuquinas y el óxido nítrico en la mediación del dolor inflamatorio y su control con Analgésicos periféricos. *Drugs.*1993; 46:1-9.
- 27- Bossy J. Zonas Periféricas Reflejas. En: *Bases neurobiológicas de las reflexo-terapias.* Barcelona: MASSON S.A.;1985:11-25.
- 28- Fan JY. The role of gap junctions in determining skin conductance and their possible relationship to Acupuncture points and meridians. *Am J Acupuncture.*1990; 18:163-170.
- 29- Eory A. In vivo skin respiration (CO₂) measurements in the acupuncture loci. *Acupunt Electrother Res.*1984; 9:217-223.

- 30- Xiaoding C. Scientific Bases of Acupuncture Analgesia. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Res Int J.* 2002;27:1-14.
- 31- Abad F, Pomaron C, Aznar C, Muñoz C, Adelantado S. Modificaciones del tono simpático inducidas por reflejo acupuntural. Respuesta eléctrica simpática y estímulo de GMPc. *Rev Neurol.* 2000; 31: 6511.
- 32-Yang R, Huang ZhN, Cheng JS. Anticonvulsion Effect of Acupuncture Minght be related to the decrease of neural and inducible nitric oxide synthases acupuncture and electrotherapeutics. *Res Int J.* 2000; 25:137-143.
- 33- Jorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal antinflammatory drugs and paracetamol. *Acta Anaesth Scand.* 1995; 39:9-44.
- 34-Tsien JZ. Construyendo un ratón más cerebral. *Scientific American Abr.* 2000:42-48.