

La estimulación del nervio vago aumenta el tamaño del infarto de miocardio en un modelo experimental: ¿paradoja u oportunidad?

Vagus Nerve Stimulation Increases the Infarct Size in an Experimental Model. A Paradox or an Opportunity?

DANIEL J. PIÑEIRO^{MTSAC}

*“How wonderful that we have met with a paradox.
Now we have some hope of making progress.”*

NIELS BOHR

R. Moore. “Niels Bohr, the man and the scientist”; 1967

El vago es el nervio craneal más largo e inerva órganos del cuello, el tórax y el abdomen. Su origen en el sistema nervioso central (SNC) es el tronco cerebral. Específicamente, el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo ambiguo representan los centros de origen de las fibras eferentes del nervio. El núcleo motor dorsal del vago es el origen del componente visceromotor eferente del vago. Tradicionalmente, el vago se consideró como un nervio parasimpático eferente pero actualmente se acepta que es un nervio mixto con un 80% de fibras aferentes sensitivas y un 20% eferentes motoras. Las eferencias del vago regulan el funcionamiento cardíaco; sin embargo, los nervios vagos derecho e izquierdo difieren en este aspecto. En efecto, el nervio vago derecho inerva predominantemente el nódulo sinusal y en consecuencia actúa sobre la frecuencia cardíaca, mientras que el izquierdo inerva el nódulo aurículo-ventricular regulando la fuerza de contracción cardíaca en función de la precarga y tiene menos influencia sobre la frecuencia. El cuerpo de las células aferentes sensitivas reside en los ganglios nodoso y yugular y éstas se proyectan hacia el núcleo del tracto solitario. Las proyecciones directas e indirectas del núcleo del tracto solitario están muy extendidas hacia el cerebro. El nervio vago está compuesto en su mayor parte por fibras C de la clasificación de Erlanger y Gasser.

La estimulación del nervio vago (ENV) se remonta al siglo XIX. En 1883, Corning realizó por primera vez la ENV eléctrica, en 1938 Bailey y Bremer provocaron sincronía cortical mediante ENV, en 1949 Maclean y Pribram efectuaron ENV en monos anestesiados, en 1951 Dell y Olson lo hicieron en gatos conscientes, en 1980 Maclean estudió los efectos de la ENV en la actividad del SNC, en 1985 Zabara verificó la atenuación de convulsiones en perros y en 1988 Penry implantó un dispositivo para ENV en seres humanos. El empleo de ENV para el tratamiento de la epilepsia se aprobó en

1994 en Europa y en 1997 en los Estados Unidos. En 1998, Baylor describió los efectos antidepresivos de la ENV y en 2001 la FDA aprobó la realización de ensayos clínicos de ENV para el tratamiento de la depresión. Actualmente se propone que la ENV crónica podría ser un tratamiento potencial para numerosas condiciones clínicas, como epilepsia, depresión, ansiedad, trastornos cognitivos y enfermedad de Alzheimer, migrañas, movimientos involuntarios y otros trastornos neuropsíquicos. Existen evidencias que indicarían que los cambios en las funciones cerebrales provocados por la ENV se deben principalmente a aferencias directas más que a efectos indirectos mediados por sus proyecciones eferentes. (1)

En el área cardiovascular, numerosos estudios básicos y clínicos demuestran la importancia de las interacciones autonómicas, mediadas en parte por el nervio vago, tanto en la fisiología del corazón normal como patológico (2, 3) (Figura 1). En efecto, los sistemas nerviosos autónomos simpático y parasimpático funcionan de manera recíproca: un aumento en la actividad de un componente causa o provoca una disminución en la actividad del otro. A nivel de las interacciones de los neuroefectores, la liberación de noradrenalina desde las terminales nerviosas simpáticas inhibe la liberación de acetilcolina de las fibras vagales vecinas, mientras que la acetilcolina impide la liberación de noradrenalina. La disfunción del sistema nervioso autónomo contribuye a la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares más importantes, incluyendo la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias que amenazan la vida y la muerte súbita. Los desequilibrios autonómicos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad cardíaca, con acentuada activación simpática y niveles anormalmente bajos de actividad parasimpática. La excitación simpática acorta el período refractario de los ventrículos, reduce el umbral de fibrilación ventricular y produce vasoconstricción periférica y coronaria. Las drogas que disminuyen la estimulación simpática cardiovascular, como los betabloqueantes, son básicas en el tratamiento de los pacientes cardíopatas. (4) Más aún, la ENV crónica, como tratamiento de la insuficiencia cardíaca, es en la actualidad objeto de investigación clínica. (5) No-

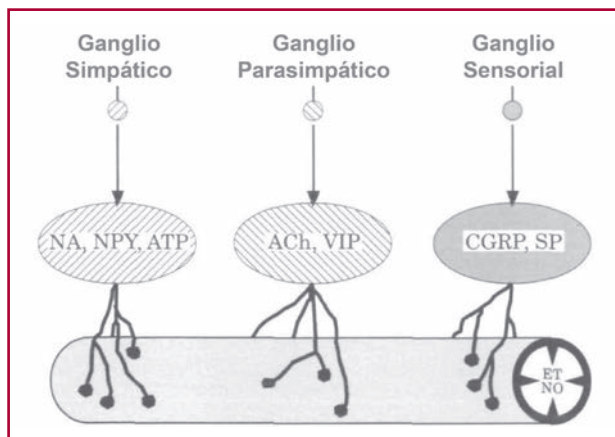


Fig. 1. Control vascular coronario por los nervios simpático, parasimpático y sensitivos y por las células endoteliales que liberan endotelina y óxido nítrico. Modificada de cita 2. ACh: Acetilcolina. ATP: Adenosin trifosfato. CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina. ET: Endotelina. NA: Noradrenalina. NPY: Neuropeptido Y. SP: Sustancia P. VIP: (Poli)péptido intestinal vasoactivo. NO: Óxido nítrico.

tablemente, los estudios experimentales más recientes verifican el efecto beneficioso de la ENV en ausencia de cambios en la frecuencia cardíaca. Los efectos vagales independientes del efecto sobre la frecuencia cardíaca incluyen, entre otros, el efecto antiadrenérgico debido a interacción simpático-parasimpático, efectos antiapoptóticos (modulación del receptor del factor de necrosis tumoral), aumento del óxido nítrico, reducción del daño por isquemia y reperfusión (inhibición de la apertura del polo mitocondrial) y un “reflejo antiinflamatorio”. (6-9) Por otra parte, la ENV induce al inhibidor de la metaloproteína-1 y provoca la liberación de neuropeptidos como somatostatina, galanina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y VIP “like” (estos últimos independientemente del bloqueo de los receptores muscarínicos y betaadrenérgicos). (10-13)

En un trabajo que se publica en el presente número de la *Revista Argentina de Cardiología*, Buchholz y colaboradores verifican, en un modelo experimental de isquemia en conejos, que la ENV previa, aplicada con la intención de inducir la liberación de acetilcolina, lejos de activar el mecanismo de preconditionamiento y, consecuentemente, reducir el área isquémica, incrementa el tamaño del infarto y que dicho efecto se revierte con la administración de atropina o de betabloqueantes. (14) Este hallazgo, interpretado exclusivamente a la luz de los conceptos habituales sobre la interacción de los sistemas simpático y parasimpático, resulta, como lo señalan los autores, “sorprendente”. Por una parte, el hecho de que el tamaño del infarto se reduzca con la administración de atropina evidencia que los receptores muscarínicos cumplen un papel trascendente. Del mismo modo, la reducción del tamaño del infarto mediante la administración de betabloqueantes (de acción ultracorta o prolongada) revela que la activa-

ción del sistema simpático también tendría un papel significativo, ya sea por estimulación indirecta o por la activación de receptores alfa o la liberación local de neurotransmisores.

Como señalan Morisco y colaboradores, en referencia a la hipertrofia cardíaca pero cuyo concepto puede extrapolarse a otros escenarios, “el papel de cada señal molecular no es idéntico cuando se estudian empleando diferentes estímulos. Es posible que la intensidad y el momento de expresión de la molécula afecte significativamente su función en una condición patológica determinada”. (15) Es por ello que, más allá de emplear otros modelos de isquemia cardíaca, parece necesario corroborar los resultados del trabajo de Buchholz y colaboradores modificando variables como la intensidad, el ancho del pulso, la frecuencia, la duración de los períodos “on” y “off” y el momento de la ENV.

En conclusión, los hallazgos del trabajo de Buchholz y colaboradores contradicen conceptos clásicos de la fisiopatología cardíaca. Es por ello que representan una oportunidad de realizar progresos significativos en la comprensión de fenómenos fisiopatológicos tan trascendentes para la clínica como son la isquemia, la reperfusión, el preconditionamiento y la actividad autonómica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:493-500.
2. Saetrum Opgaard O, Gulbenkian S, Edvinsson L. Innervation and effects of vasoactive substances in the coronary circulation. *Eur Heart J* 1997;18:1556-68.
3. Schwartz PJ, De Ferrari GM. Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure. *Heart Fail Rev* 2011;16:101-7.
4. Zamotinsky AV, Kondratiev B, de Jong JW. Vagal neurostimulation in patients with coronary artery disease. *Auton Neurosci* 2001;88:109-16.
5. Van Wagoner DR. Chronic vagal nerve stimulation for the treatment of human heart failure: progress in translating a vision into reality. *Eur Heart J* 2011;32:788-90.
6. De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, Milasinovic G, Smid J, Zabel M, et al. CardioFit Multicenter Trial Investigators. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:847-55.
7. De Ferrari GM, Schwartz PJ. Vagus nerve stimulation: from pre-clinical to clinical application: challenges and future directions. *Heart Fail Rev* 2011;16:195-203.
8. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, et al. Vagal nerve stimulation prevents reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore independent of the bradycardiac effect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:223-31.
9. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Yamasaki F, Sato T. Differential regulation of TNF receptors by vagal nerve stimulation protects heart against acute ischemic injury. *J Mol Cell Cardiol* 2010;49:234-44.
10. Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, et al. Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H2254-61.

11. Henning RJ. Vagal stimulation during muscarinic and beta-adrenergic blockade increases atrial contractility and heart rate. *J Auton Nerv Syst* 1992;40:121-9.
12. Preston E, Courtice GP. Cardiac vagal effects in the toad are attenuated by repetitive vagal stimulation. *Neuropeptides* 1993;25:193-8.
13. Feliciano L, Henning RJ. Vagal nerve stimulation releases vasoactive intestinal peptide which significantly increases coronary artery blood flow. *Cardiovasc Res* 1998;40:45-55.
14. Buchholz B, Siachoque N, Rodríguez M, Ivalde FC, Álvarez Yuseff MF, Gelpi RJ. La estimulación vagal eferente preisquémica aumenta el tamaño del infarto de miocardio en conejos. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:7-13.
15. Morisco C, Sadoshima J, Trimarco B, Arora R, Vatner DE, Vatner SF. Is treating cardiac hypertrophy salutary or detrimental: the two faces of Janus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1043-7.