

La estimulación vagal protege contra la lesión por isquemia-reperfusión

Vagal Nerve Stimulation Protects the Heart against Myocardial Ischemia-reperfusion Injury

ATTILA KISS¹, BRUNO K. PODESSER¹

A pesar de importantes avances en terapia médica, el infarto agudo de miocardio (IAM) es aún el principal responsable de la morbimortalidad a nivel mundial. (1) Aunque la reperfusión de la arteria coronaria ocluida es necesaria para salvaguardar las células cardíacas y la función del corazón, la reperfusión del miocardio en peligro produce una cascada de eventos nocivos, denominada lesión por reperfusión. (2) Además, esta última contribuye por sí misma a aumentar el infarto de miocardio, con un rol preponderante en la progresión de la remodelación adversa del ventrículo izquierdo y de la insuficiencia cardíaca crónica, (3) cuyo tratamiento representa una enorme carga socioeconómica tanto a nivel individual como de los sistemas de salud. Por lo tanto, es necesario identificar nuevas intervenciones y blancos terapéuticos clínicamente factibles y económicamente efectivos que reduzcan el tamaño del infarto, así como la progresión de la remodelación adversa del ventrículo izquierdo.

Estudios recientes demostraron que la disminución de la actividad parasimpática y su balance por hiperactividad simpática en la isquemia-reperfusión (IR) miocárdica está asociada con necrosis celular y disfunción contráctil. Por otra parte, el exceso de actividad simpática y la reducción de la actividad vagal contribuyen claramente a la progresión de la remodelación ventricular y a una peor evolución de la insuficiencia cardíaca. (4) Por ello, los enfoques terapéuticos que actúan ya sea sobre la disminución de la hiperactividad simpática o sobre el incremento de la actividad parasimpática podrían representar nuevas estrategias para reducir la lesión por IR miocárdica. Estudios pioneros recientes sobre intervenciones de neuromodulación con dispositivos dirigidas a aspectos específicos del desequilibrio autonómico (p. ej., la desnervación renal, la modulación de la contractilidad cardíaca y la estimulación de la médula espinal, del nervio del seno carotídeo y del nervio vago) se están analizando activamente en trabajos experimentales y en ensayos clínicos. (5) La estimulación del nervio vago

(ENV) es un nuevo enfoque terapéutico prometedor para aumentar la actividad parasimpática cardíaca. La seguridad y la eficacia de la ENV para el tratamiento de la epilepsia y la depresión han sido bien establecidas. (6) De manera similar, estudios preclínicos han demostrado los beneficios de la ENV para mejorar la función ventricular izquierda y reducir el tamaño del infarto y la mortalidad en diversos modelos de IR miocárdica e insuficiencia cardíaca en animales. (7, 8) Estos estudios han señalado los efectos pleiotrópicos de esta terapia, que incluyen la disminución de la frecuencia cardíaca, la reducción de la inflamación y apoptosis y la inhibición de la hiperactividad simpática. Se ha demostrado que la ENV libera acetilcolina, la cual actúa tanto sobre receptores muscarínicos como nicotínicos, iniciando vías de señalización celulares y subcelulares vinculadas a la cardioprotección, como la activación de la vía de protección Akt-GSK-3 β . (7) Asimismo, de manera similar a la ENV, el preconditionamiento isquémico, que es uno de los fenómenos de protección más poderosos, por el cual ciclos breves de isquemia en un lecho coronario lo hacen menos susceptible al daño posterior por IR, también libera acetilcolina en el mecanismo reductor del tamaño del infarto. (9)

Existe evidencia reciente que indica una función inmunomoduladora del nervio vago en la regulación de la producción de citoquinas, denominada "vía colinérgica antiinflamatoria". (10) Recientemente se demostró que la ENV eléctrica disminuía los niveles séricos y cardíacos del factor de necrosis tumoral alfa en ratones silvestres, pero no en ratones deficientes para el receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 ($\alpha 7$ nAChR), indicando que la vía colinérgica antiinflamatoria depende exclusivamente de la $\alpha 7$ nACh. (11) Otro aspecto interesante es el hallazgo de que la ENV eléctrica protege de la lesión miocárdica y vascular remota luego de la IR miocárdica a través de un mecanismo que involucra la activación del $\alpha 7$ nAChR. (12)

La mayoría de los estudios mencionados anteriormente han investigado el efecto potencial de la

ENV, aplicada durante todo el período de IR para alcanzar protección cardiovascular máxima. Pero existen datos controversiales sobre la eficacia de la ENV referidos a 1) la duración de la estimulación y 2) la identificación del efecto de la isquemia y el de la reperfusión en la limitación del tamaño del infarto. Un estudio reciente demostró que el efecto limitante de la ENV sobre el tamaño del infarto se abolía cuando la ENV comenzaba al inicio de la reperfusión. (13) Por otra parte, Uitterdijk y colaboradores (14) encontraron que la ENV reducía el tamaño del infarto cuando la estimulación comenzaba 5 minutos antes del inicio de la reperfusión y continuaba hasta 15 minutos de comenzada esta. Por lo tanto, es necesario aclarar la ventana de tiempo óptima para los efectos beneficiosos de la ENV. Asimismo, a pesar de que estudios previos han demostrado el beneficio de la ENV en la limitación del tamaño del infarto, se conoce poco acerca de la activación de los receptores muscarínicos y/o nicotínicos por la ENV aplicada antes además de al inicio de la reperfusión.

En este número de la *Revista Argentina de Cardiología*, Kelly y colaboradores (15) demostraron por primera vez que la estimulación del nervio vago durante un período breve, de 10 minutos, es capaz de reducir de manera similar el tamaño del infarto tanto cuando se aplica antes de la isquemia como al comienzo de la reperfusión en un modelo de IR miocárdica aguda en ratones. Sin embargo, los mecanismos de protección son diferentes; mientras que la ENV aplicada previamente a la isquemia activa vías de señalización muscarínicas, la ENV aplicada al comienzo de la reperfusión depende de la activación de receptores nicotínicos. La conclusión de este trabajo es que la reducción del tamaño del infarto por ENV está mediada por diferentes vías de señalización. Es interesante destacar que, de manera similar al preconditionamiento o al poscondicionamiento isquémico, un período breve de ENV produjo un potente efecto cardioprotector. En un trabajo reciente, Basalay y colaboradores (16) demostraron que el efecto reductor del tamaño del infarto producido por el condicionamiento isquémico remoto requiere la inervación vagal intacta de los órganos viscerales y el reclutamiento de la vía de receptores muscarínicos M3 mediada por GLP-1R. No obstante, los autores del presente estudio se concentraron en el mecanismo solo a nivel de los receptores y especularon sobre las vías de señalización subsiguientes. Por lo tanto, se necesitan otros estudios para explorar estas vías de señalización ulteriores, como la activación de Akt-GSK-3 β y la liberación de GLP-1, así como la reducción de la inflamación debida a la aplicación de la ENV. Además, a diferencia de estudios previos, los autores no observaron efectos beneficiosos de la ENV sobre la función miocárdica, como parámetros de con-

tractilidad y presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, lo cual sería interesante analizar en el futuro para comprobar si esta falta de respuesta se debe a la brevedad del período de aplicación de la ENV o a otros mecanismos. Finalmente, en concordancia con los autores, no es práctico aplicar ENV en pacientes con IAM. Sin embargo, la potencia de la cardioprotección como resultado de un período breve de ENV proporciona una herramienta útil para comprender mejor las bases de la cardioprotección, como también una estrategia terapéutica novedosa para proteger al corazón de la lesión por IR.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008;372:570-84. <http://doi.org/cpm6r9>
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121-35. <http://doi.org/dc76hb>
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1989;81:1161-72. <http://doi.org/b4v23t>
- Florez VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res* 2014;114:1815-26. <http://doi.org/f55m4d>
- Byku M, Mann DL. Neuromodulation of the failing heart: lost in translation? *JACC Basic to Transl Sci* 2016;1:95-106. <http://doi.org/b4d8>
- De Ferrari GM, Schwartz P. Vagus nerve stimulation: from preclinical to clinical application and future directions. *Heart Fail Rev* 2011;16:195-203. <http://doi.org/ftq6xt>
- Buchholz B, Donato M, Perez V, Deutsch AC, Höcht C, Del Mauro J, et al. Changes in the loading conditions induced by vagal stimulation modify the myocardial infarct size through sympathetic-parasympathetic interactions. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2014;467:1509-22. <http://doi.org/bzq6>
- Beaumont E, Southerland EM, Hardwick JC, Wright GL, Ryan S, Li Y, et al. Vagus nerve stimulation mitigates intrinsic cardiac neuronal and adverse myocyte remodeling postmyocardial infarction. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 2015;309:H1198-H1206.
- Pickard JMJ, Burke N, Davidson SM, Yellon DM. Intrinsic cardiac ganglia and acetylcholine are important in the mechanism of ischaemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 2017;112:11. <http://doi.org/b4d9>
- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420:853-9. <http://doi.org/bk2w8g>
- Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003;421:384-8. <http://doi.org/bqdpdz>
- Kiss A, Tratsiakovich Y, Mahdi A, Yang J, Gonon AT, Podesser BK, et al. Vagal nerve stimulation reduces infarct size via a mechanism involving the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor and down-regulation of cardiac and vascular arginase. *Acta Physiol (Oxf)* 2017; [Epub ahead of print]. <http://doi.org/b4fb>
- Shinlapawittayatorn K, Chinda K, Palee S, Surinkaew S, Kumfu S, Kumphune S, et al. Vagus nerve stimulation initiated late during ischemia, but not reperfusion, exerts cardioprotection via amelioration of

cardiac mitochondrial dysfunction. *Heart Rhythm* 2014;11:2278-86. <http://doi.org/bzhh>

14. Uitterdijk A, Yetgin T, te Lintel Hekkert M, Sneep S, Krabbendam-Peters I, van Beusekom HM, et al. Vagal nerve stimulation started just prior to reperfusion limits infarct size and no-reflow. *Basic Res Cardiol* 2015;110. <http://doi.org/bzg9>

15. Kelly J, Buchholz B, Bernatené EA, Méndez Diodati N, Casanova

VC, Cicale EM y cols. Protección miocárdica por estimulación vagal en la lesión por isquemia y reperfusión en ratones. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:7-13.

16. Basalay MV, Mastitskaya S, Mrochek A, Ackland GL, Del Arroyo AG, Sanchez J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning. *Cardiovasc Res* 2016;1:cvw216. <http://doi.org/b4fc>