



Revista Internacional de
Acupuntura

www.elsevier.es/acu



Comentarios de los últimos artículos publicados

Efectos antiinflamatorios de la estimulación de acupuntura vía nervio vago



Cristina Verástegui Escolano

Departamento de Anatomía y Embriología Humanas, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de febrero de 2017

Aceptado el 9 de febrero de 2017

On-line el 2 de marzo de 2017

Palabras clave:

Nervio vago

Efectos antiinflamatorios

R E S U M E N

Aunque la acupuntura se utiliza ampliamente en Medicina Tradicional China para el tratamiento de diversos trastornos de órganos internos, sus mecanismos biológicos subyacentes son desconocidos en gran parte. En este trabajo se investigó la participación funcional de la estimulación de acupuntura (EA) en la regulación de las respuestas inflamatorias. La producción de TNF- α en suero de ratón, inducida por la administración de lipopolisacáridos (LPS), se redujo tras el uso de acupuntura manual (AM) en el punto Zusanli (Estómago 36, E 36). En el bazo, los valores de TNF- α ARNm y proteínas también disminuyeron tras realizar AM y se recuperaron tras neurectomía esplénica y vagotomía. Tras la administración de lipopolisacáridos (LPS) y electroacupuntura (EAC), se indujo la producción de c-Fos, en el núcleo del tracto solitario (NTS) y en el núcleo motor dorsal del nervio vago (NMDV) y se incrementó aún más por la administración focal de CNQX, el antagonista de los receptores de AMPA, y la administración de PPADS, un antagonista purinérgico. Los valores de TNF- α en el bazo disminuyeron tras el tratamiento con CNQX y PPADS, lo que implica la participación de inhibidores de la actividad neuronal en el complejo nuclear dorsal del vago. En los animales no anestesiados, tanto la AM como la EAC generaron la inducción de c-Fos en las neuronas del NMDV. Sin embargo solo la AM, fue eficaz en la disminución de la producción esplénica de TNF- α . Estos resultados sugieren que los efectos terapéuticos de la acupuntura pueden estar mediados en los órganos internos, a través de la modulación vagal de las respuestas inflamatorias.

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

Anti-inflammatory effects of acupuncture stimulation via the vagus nerve

A B S T R A C T

Although acupuncture therapy is widely used in traditional Asian medicine for the treatment of diverse internal organ disorders, its underlying biological mechanisms are largely unknown. Here, we investigated the functional involvement of acupuncture stimulation (AS) in the regulation of inflammatory responses. TNF- α production in mouse serum, which was

Keywords:

Vagus nerve

Anti-inflammatory effects

Correo electrónico: cristina.verastegui@uca.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acu.2017.02.001>

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

induced by lipopolysaccharide (LPS) administration, was decreased by manual acupuncture (MAC) at the *Zusanli* acupoint (stomach36, ST36). In the spleen, TNF- α mRNA and protein levels were also downregulated by MAC and were recovered by using a splenic neurectomy and a vagotomy. *c-Fos*, which was induced in the nucleus tractus solitarius (NTS) and dorsal motor nucleus of the vagus nerve (DMV) by LPS and electroacupuncture (EAC), was further increased by focal administration of the AMPA receptor blocker CNQX and the purinergic receptor antagonist PPADS. TNF- α levels in the spleen were decreased by CNQX and PPADS treatments, implying the involvement of inhibitory neuronal activity in the DVC. In unanesthetized animals, both MAC and EAC generated *c-Fos* induction in the DVC neurons. However, MAC, but not EAC, was effective in decreasing splenic TNF- α production. These results suggest that the therapeutic effects of acupuncture may be mediated through vagal modulation of inflammatory responses in internal organs.

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

Lim HD*, Kim MH, Lee CY, Namgung U. Anti-inflammatory effects of acupuncture stimulation via the vagus nerve. *PLoS One*. 2016;11:e0151882.

Comentario

Aunque, como se sabe, el uso de acupuntura se ha utilizado ampliamente en China y otros países asiáticos para tratar diversos trastornos de los órganos internos, y en Occidente se está utilizando cada vez más para tratar diversas dolencias, preocupa mucho a todos los investigadores y prácticos clínicos encontrar las bases biológicas para explicar la vinculación entre la estimulación de acupuntura (EA) y la patogénesis de los órganos internos.

Una de las posibles teorías es la que considera al sistema nervioso autónomo (SNA) como mediador de la EA, ya que puede interconectar a través de redes neuronales centrales, impulsos somatosensoriales externos con las respuestas de órganos internos^{1,2}. De los sistemas simpático y parasimpático que comprende el SNA, el nervio vago es el responsable de la regulación fisiológica de la mayoría de los órganos internos. El componente aferente del nervio vago transmite la información sensorial de los órganos de los sistemas cardiopulmonar y gastrointestinal al núcleo solitario para comunicarse con los componentes eferentes en el complejo nuclear dorsal del vago y el núcleo ambiguo, viajando de nuevo a los órganos diana. La actividad del nervio vago es importante no solo para la regulación homeostática de los órganos internos, sino también para la regulación de las reacciones inflamatorias patológicas. La actividad vagal se ha implicado previamente como un posible mediador de la terapia de acupuntura² y ha sido objetivo primario en el estudio del posible efecto de la EA cutánea sobre el funcionamiento de los órganos internos^{3,4}. Dado el hecho de que, en principio, la acupuntura funciona coordinando funciones corporales interconectadas, la exploración de la actividad autonómica como base terapéutica de la acupuntura es tentadora.

Por ejemplo, se ha demostrado que la estimulación en el punto de acupuntura *Zusanli* (E 36) induce señales de actividad

de la proteína *c-Fos* en el núcleo del tracto solitario (NTS) del vago, donde se reciben aferencias viscerales primordiales y que tiene conexiones bidireccionales con áreas superiores cerebrales⁵. También la estimulación de *Tianshu* (E 25) induce señales de actividad de *c-Fos* en las neuronas situadas en la zona rostroventrolateral del bulbo raquídeo, donde se realizan las conexiones con la médula espinal para la regulación simpática de las funciones cardiovasculares⁶.

Cabe aclarar que *c-Fos* es un protooncogén celular perteneciente a la familia de factores de transcripción de genes de expresión rápida, cuya transcripción se ve aumentada en respuesta a multitud de señales extracelulares, como puede ser la EA. La medición de la expresión de *c-Fos* se utiliza como marcador de actividad neuronal.

Por otro lado, se ha demostrado que la estimulación del nervio vago disminuye las respuestas inflamatorias producidas por lipopolisacáridos (endotoxinas)⁷. Basándose en los trabajos de Tracey et al⁸, los autores del presente hipotetizan sobre el hecho de que si las señales producidas por la EA se transmiten a la región nuclear dorsal del Vago y activan las eferencias vagales, podrían tener relación con los cambios que se producen en las respuestas inflamatorias en órganos internos diana, como por ejemplo, el bazo. De hecho, demuestran que al realizar la EA sobre el punto E 36 se alteran los valores de producción de TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) tanto en el bazo, como en el suero. El TNF- α es una proteína del grupo de las citocinas que estimula la fase aguda de la reacción inflamatoria y que interviene en diversas patologías.

En este estudio se utilizó un modelo animal de inflamación aguda, para lo cual se les indujo endotoxemia a un grupo de ratones mediante la administración lipopolisacáridos (LPS) de *Escherichia coli* (Sigma-Aldrich; St. Louis, Estados Unidos) por vía intraperitoneal (60 μ g/kg o 15 mg/kg). Se tomaron muestras de sangre de la cola a los 30, 60, 90, 120 y 180 min tras la administración de LPS para determinar los valores de TNF- α en plasma. Las técnicas utilizadas fueron ELISA (enzimoinmunoensayo) y PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real.

La acupuntura manual (AM) se realizó bajo anestesia. Para ello se administró a los animales 80 mg/kg de ketamina y 5 mg/kg de xilazina 60 min después de la endotoxemia, y a continuación se realizó el estímulo con acupuntura. La

aguja de acupuntura (0,20 × 7 mm) se insertó bilateralmente en el punto de acupuntura *Zusanli* E 36, 3-4 mm por debajo de la línea media de la rodilla y lateralmente 1-2 mm a una profundidad de 2-3 mm). Se mantuvieron en ese mismo lugar durante 30 min y se les realizó una rotación lenta cada 5 min.

Para la electroacupuntura (EAC) en E 36, se utilizó una estimulación eléctrica a 1 V, 1 Hz, con una duración de impulso de 2 ms durante 30 min.

E 36 es uno de los puntos de acupuntura que se utilizan para la terapia clínica con muchísima frecuencia y, por tanto, su efecto se ha investigado con asiduidad en experimentos con animales. Por ejemplo, se ha investigado su efecto sobre la regulación de la motilidad gástrica y la hiperalgesia asociada con el síndrome del intestino irritable y en el año 2010, Goldman et al⁹ demostraron que la acupuntura está relacionada con la regulación del dolor.

El TNF- α que se produce periféricamente después de la administración de LPS, induce la expresión de c-Fos mediante la modulación de la liberación de neurotransmisores de los aferentes vagales en las neuronas del complejo nuclear dorsal del vago, en concreto en los núcleos NTS y NMDV (núcleo motor dorsal del nervio vago). La AM también indujo la producción de c-Fos y su valor se incrementó todavía más cuando se utilizó EAC, lo que indica respuestas neuronales específicas de la acupuntura que pueden llegar a las neuronas del NTS a través de las vías espinales ascendentes secundarias o de orden superior.

Para tratar de explicar cómo la excitabilidad neuronal mediada por la acupuntura se transmite a las neuronas del complejo nuclear dorsal del vago y las activan, los autores, tras inducir la endotoxemia con LPS y realizar la EA, examinaron los valores de c-Fos en las neuronas del complejo nuclear dorsal del vago tras la administración focal de CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona), el antagonista de los receptores de AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico) y la administración de PPADS (ácido piridoxalfosfato-6-azofenil-2',4'-disulfónico), un antagonista purinérgico.

El glutamato es un neurotransmisor primario que media las señales excitatorias en las neuronas del complejo nuclear dorsal del vago incluyendo las fibras aferentes vagales. Curiosamente, los astrocitos en el área del NTS responden al glutamato a través de receptores AMPA que conduce a un aumento intracelular de las concentraciones de Ca²⁺.¹⁰ Se sabe que los astrocitos que se unen al glutamato y al ATP mediante los receptores de glutamato AMPA/NMDA y los receptores purinérgicos P2X participan en las interacciones neurona-glia liberando los gliotransmisores excitadores e inhibidores a las neuronas vecinas. Teniendo en cuenta el hecho de que se ha propuesto el papel de la señalización purinérgica en la mediación de las señales de acupuntura periférica^{9,11}, podría ser determinante la participación de las neuronas purinérgicas en la integración de las señales procedentes de la AM o EAC a nivel del circuito neural del complejo nuclear del vago. De hecho, el tratamiento con inhibidores del receptor AMPA y el receptor purinérgico aumentaron las señales de c-Fos inducidas por EAC en las neuronas del complejo nuclear del vago y disminuyeron las señales de TNF- α en el bazo.

Estos resultados sugieren que los efectos terapéuticos de la acupuntura pueden estar mediados, en los órganos internos, a través de la modulación vagal de las respuestas inflamatorias, y esta puede verse aumentada por una desinhibición de la transmisión sináptica en el circuito del complejo nuclear del vago.

Como puede verse, este estudio proporciona evidencias de que la EA transmite señales en el nervio vago y media en las respuestas antiinflamatorias en el bazo. De hecho, la eliminación de los nervios vagal y esplénico, realizadas con el fin de determinar si la inervación del bazo es necesaria para la regulación de la producción de TNF- α tras la administración de LPS y posterior tratamiento con AM, invalidó los efectos antiinflamatorios mediados por EA. Estos resultados indican que el EA puede activar el nervio esplénico a través de la actividad del nervio vago para inducir respuestas antiinflamatorias en los macrófagos del bazo y que la inducción de TNF- α en el bazo y el suero tras la administración de LPS puede ser modulado por la acupuntura. Resumiendo: los valores de TNF- α en el bazo, así como en el suero disminuyeron tras la EA en los animales a los que les fue administrado LPS, pero se elevaron por una neurectomía esplénica y una vagotomía.

De momento aún queda mucho camino por recorrer; por ejemplo, demostrar si la estimulación combinada en 2 o más puntos de acupuntura —que se realiza generalmente en la terapia de acupuntura clínica— puede desencadenar una actividad neural integradora. Sin embargo, trabajos como este animan a seguir trabajando para desentrañar, algún día, las bases fisiológicas de la acupuntura.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jänig W. *The integrative action of the autonomic nervous system*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p. 362-74.
2. Kavoussi B, Ross BE. *The neuroimmune basis of anti-inflammatory acupuncture*. *Integr Cancer Ther*. 2007;6:251-7.
3. Nishijo K, Mori H, Yosikawa K, Yazawa K. *Decreased heart rate by acupuncture stimulation in humans via facilitation of cardiac vagal activity and suppression of cardiac sympathetic nerve*. *Neurosci Lett*. 1997;227:165-8.
4. Noguchi E. *Acupuncture regulates gut motility and secretion via nerve reflexes*. *Auton Neurosci*. 2010;156:15-8.
5. Kim SK, Kim J, Woo HS, Jeong H, Lee H, Min BI, et al. *Electroacupuncture induces Fos expression in the nucleus tractus solitarius via cholecystokinin A receptor signaling in rats*. *Neurol Res*. 2010;32 Suppl 1:116-9.
6. Guyenet PG. *The sympathetic control of blood pressure*. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:335-46.
7. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. *Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin*. *Nature*. 2000;405:458-62.
8. Tracey KJ. *The inflammatory reflex*. *Nature*. 2002;420:853-9.

-
9. Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci.* 2010;13:883-8.
 10. McDougal DH, Hermann GE, Rogers RC. Vagal afferent stimulation activates astrocytes in the nucleus of the solitary tract via AMPA receptors: evidence of an atypical neural-glia interaction in the brainstem. *J Neurosci.* 2011;31:14037-45.
 11. Burnstock G. Purinergic signaling in acupuncture. *Science.* 2014;346 6216 Suppl:S23-5.