

DOI: <https://doi.org/10.20453/rhr.v7i2.6197>

Neurorrehabilitación guiada por estimulación de nervio vago en el paciente con evento cerebrovascular: ¿qué evidencia tenemos?

Vagus nerve stimulation-guided neurorehabilitation in patients with strokes: What evidence do we have?

Neurorreabilitação guiada por estimulação do nervo vago em pacientes com eventos cerebrovasculares: quais são as evidências?

Stefhania Orozco González^{1,a} , Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano^{2,a} ,

Juan Santiago Serna-Trejos^{3,4,a,b,c} 

Sr. editor:

El accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS) es una de las principales causas de muerte y discapacidad a nivel global, con opciones de tratamiento limitadas, como la trombólisis intravenosa (aplicable a 2 de cada 10 pacientes) y la trombectomía mecánica (1 de cada 10 pacientes).

Hemos leído con gran gusto e interés el documento publicado en la *Revista Herediana de Rehabilitación*, «El uso del *kinesiotaping* en el enfoque de neurorrehabilitación para mejorar el desempeño ocupacional en un paciente postaccidente cerebrovascular», escrito por Jaramillo y Calderón (1). Consideramos de vital importancia compartir avances alternativos en la rehabilitación del paciente con AIS, dado que muchos pacientes no califican para estas terapias. Por tal motivo, se investigan alternativas como la neuromodulación, una técnica en rápido desarrollo. La estimulación del nervio vago (VNS), aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para tratar varias condiciones neurológicas, ha mostrado resultados prometedores en modelos preclínicos de AIS. Aunque la VNS invasivo requiere cirugía, se han desarrollado formas no invasivas (nVNS), las cuales han sido aprobadas para cefaleas en racimos, y cuyos estudios recientes han evaluado su seguridad y viabilidad en ictus agudo. No obstante, se necesitan más investigaciones para validar su eficacia (2, 3).

Correspondencia:

Juan Santiago Serna-Trejos

Contacto:

juansantiagosernatrejos@gmail.com



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© *Revista Herediana de Rehabilitación*

¹ Clínica Neumológica del Pacífico. Cali, Colombia.

² Hospital Universitario del Valle, Unidad de Cuidado Intensivo. Cali, Colombia.

³ Universidad Libre. Cali, Colombia.

⁴ Universidad ICESI. Cali, Colombia.

^a Médico.

^b Magíster en Epidemiología.

^c Doctor en Salud Pública.

La VNS muestra mecanismos prometedores para mejorar la recuperación funcional después de un AIS, con efectos que incluyen la neuroplasticidad, reducción de la inflamación, angiogénesis y protección de la barrera hematoencefálica (BHE). Estudios preclínicos con VNS invasiva (iVNS) y no invasiva (nVNS) han evidenciado la reducción del tamaño del infarto cerebral, mejoría en los déficits neurológicos y disminución de marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e interleucinas (IL-1 β , IL-6). Además, el VNS actúa modulando vías moleculares clave, como α 7nAChR/JAK2 y BDNF/AMPC/PKA/p-CREB, que favorecen la neuroprotección y la angiogénesis. Estas intervenciones, aunque aún requieren validación clínica, representan enfoques sinérgicos y alternativas potenciales a las terapias tradicionales como la trombólisis o la trombectomía en pacientes no aptos para estas intervenciones (4, 5).

La VNS mejora la neuroplasticidad post-ictus al activar sistemas colinérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos, promoviendo la plasticidad sináptica y potenciando la recuperación funcional a través de la vía del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el receptor nicotínico α 7 (α 7nAChR). Además, la VNS desempeña un papel clave en la regulación de la neuroinflamación tras un AIS, inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF- α y las interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-18). Estudios preclínicos demuestran que tanto la VNS y la iVNS como el transcutáneo (nVNS y taVNS) disminuyen el tamaño del infarto cerebral y mejoran los déficits neurológicos mediante la activación de vías antiinflamatorias como la α 7nAChR/JAK2, además de promover la polarización microglial M2, reduciendo los efectos adversos de la inflamación post-isquémica (6, 7).

Entre otras bondades terapéuticas, la VNS ha demostrado ser eficaz en la reducción de la alteración de la BHE en estudios preclínicos de accidente cerebrovascular isquémico (ACV), disminuyendo el tamaño del infarto, los niveles de interleucina-1 β (IL-1 β) y las metaloproteinasas de matriz (MMP-2 y MMP-9), reduciendo el edema cerebral y preservando la BHE. Además, la VNS favorece la angiogénesis a través de la regulación del factor de diferenciación del crecimiento cerebral 11 (GDF11) y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que mejora la neuroplasticidad y la recuperación funcional. También se ha observado que la VNS inhibe las ondas de despolarización propagada (SD), las cuales agravan la isquemia cerebral al aumentar la demanda metabólica (8-10).

Dawson et al. (11) llevaron a cabo un ensayo en el Reino Unido con 20 pacientes con AIS y deterioro de moderado a severo de las extremidades superiores, aleatorizados a recibir iVNS más rehabilitación o rehabilitación sola. Si bien el análisis por intención de tratar no mostró diferencias significativas en la puntuación de la Evaluación Fugl-Meyer para la extremidad superior (FMA-UE) a los 90 días, el análisis por protocolo mostró una diferencia significativa a favor del grupo de iVNS. En un ensayo posterior, Dawson et al. (12), en Reino Unido y EE. UU., confirmaron que los pacientes que recibieron iVNS activa más rehabilitación, durante seis semanas, mejoraron significativamente sus puntuaciones de FMA-UE, logrando respuestas clínicamente significativas comparadas con el grupo placebo. En 2021, la FDA aprobó el sistema Vivistim® Paired VNSTM para tratar déficits motores en pacientes con AIS. Otros estudios y metaanálisis respaldan el uso de iVNS para mejorar la función motora en pacientes con AIS. Por otro lado, la estimulación no invasiva del nervio vago (nVNS) ha demostrado ser efectiva en fases hiperagudas y crónicas, con estudios piloto que muestran mejoras significativas en FMA-UE y recuperación sensorial, con un 64 % de los pacientes recuperando la sensibilidad tras la taVNS activa (11-13).

La VNS se presenta como una opción terapéutica prometedora para el accidente cerebrovascular, con la iVNS ofreciendo beneficios en entornos crónicos, aunque limitada por complicaciones quirúrgicas y costos elevados. Todos estos aspectos pueden ser conocidos de forma eficaz por las diferentes especialidades afines (figura 1). Por otro lado, la nVNS ha demostrado ser segura y tolerada en fases agudas, con efectos adversos leves.

A pesar de estos avances, se necesitan más estudios para definir los parámetros óptimos de estimulación y explorar su potencial en combinación con tecnologías emergentes, como son las interfaces-cerebro-computadora (BCI). Futuros ensayos clínicos de mayor escala podrían consolidar su papel en la recuperación neurológica y personalización de tratamientos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: Autofinanciado.

Contribución de autoría:

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador-redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

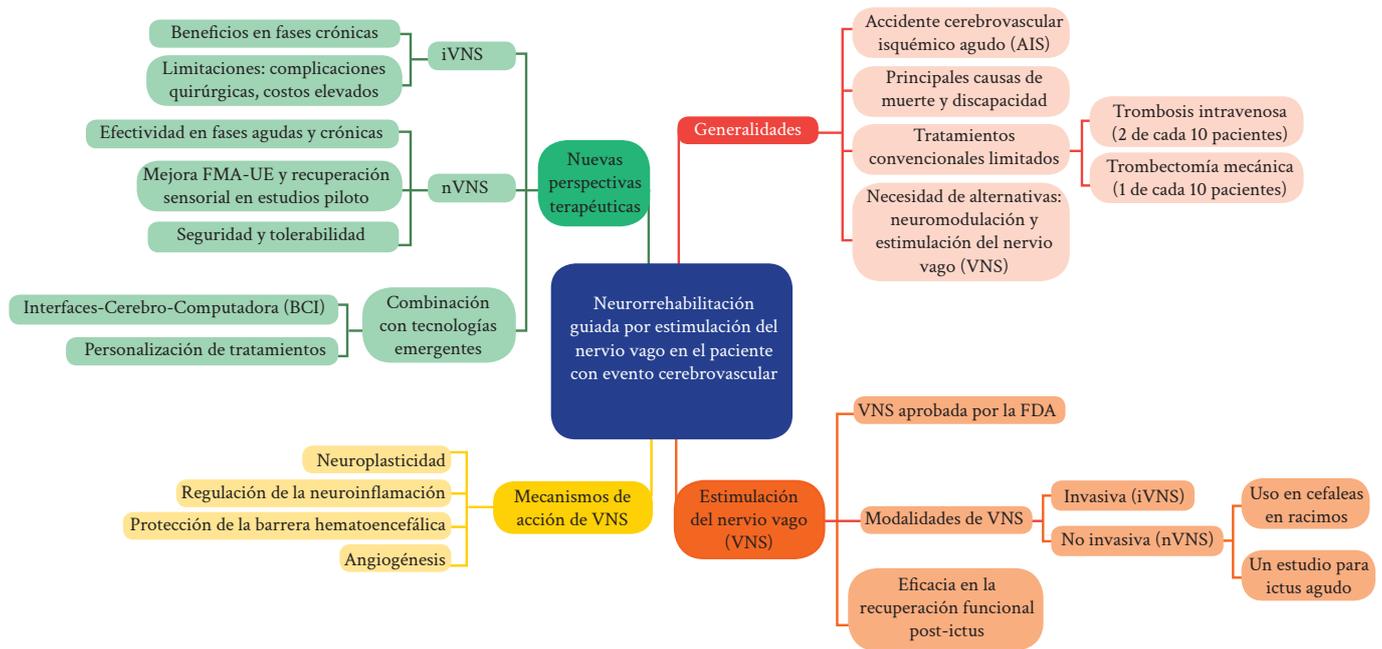


Figura 1. Principales aspectos de la neurorrehabilitación guiada por estimulación del nervio vago en el paciente con evento cerebrovascular. Realizado en Xmind®.

REFERENCIAS

- Jaramillo CP, Calderón MA. El uso del kinesiotaping en el enfoque de neurorrehabilitación para mejorar el desempeño ocupacional en un paciente postaccidente cerebrovascular. *Rev Hered Rehabil* [Internet]. 2023; 6(1): 55-60. Disponible en: <https://doi.org/10.20453/rhr.v2023i1.5039>
- Arsava EM, Topcuoglu MA, Ay I, Ozdemir AO, Gungor IL, Isikay CT, et al. Assessment of safety and feasibility of non-invasive vagus nerve stimulation for treatment of acute stroke. *Brain Stimul* [Internet]. 2022; 15(6): 1467-1474. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.10.012>
- Pandian JD, Sebastian IA. Integrated approach to stroke burden: are we doing enough? *Lancet Neurol* [Internet]. 2021; 20(10): 774-775. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00287-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00287-8)
- Zhao JJ, Wang ZH, Zhang YJ, Wang WJ, Cheng AF, Rong PJ, et al. The mechanisms through which auricular vagus nerve stimulation protects against cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res* [Internet]. 2022; 17(3): 594-600. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.320992>
- Jiang Y, Li L, Liu B, Zhang Y, Chen Q, Li C. PPAR γ upregulation induced by vagus nerve stimulation exerts anti-inflammatory effect in cerebral ischemia/reperfusion rats. *Med Sci Monit* [Internet]. 2015; 21: 268-275. Disponible en: <https://doi.org/10.12659/msm.891407>
- Lu XX, Hong ZQ, Tan Z, Sui MH, Zhuang ZQ, Liu HH, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit mediates vagus nerve stimulation-induced neuroprotection in acute permanent cerebral ischemia by a7nAChR/JAK2 pathway. *Med Sci Monit* [Internet]. 2017; 23: 6072-6081. Disponible en: <https://doi.org/10.12659/msm.907628>
- Lerman I, Hauger R, Sorkin L, Proudfoot J, Davis B, Huang A, et al. Noninvasive transcutaneous vagus nerve stimulation decreases whole blood culture-derived cytokines and chemokines: a randomized, blinded, healthy control pilot trial. *Neuromodulation* [Internet]. 2016; 19(3): 283-291. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ner.12398>
- Lindemann J, Rakers C, Matuskova H, Simon BJ, Kinfe T, Petzold GC. Vagus nerve stimulation reduces spreading depolarization burden and cortical infarct volume in a rat model of stroke. *PLoS One* [Internet]. 2020; 15(7): e0236444. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236444>
- Ma J, Zhang L, He G, Tan X, Jin X, Li C. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation regulates expression of growth differentiation factor 11 and activin-like kinase 5 in cerebral ischemia/reperfusion rats. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016; 369: 27-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.004>

10. Yang Y, Yang LY, Orban L, Cuylear D, Thompson J, Simon B, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation reduces blood-brain barrier disruption in a rat model of ischemic stroke. *Brain Stimul* [Internet]. 2018; 11(4): 689-698. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.01.034>
11. Dawson J, Pierce D, Dixit A, Kimberley TJ, Robertson M, Tarver B, et al. Safety, feasibility, and efficacy of vagus nerve stimulation paired with upper-limb rehabilitation after ischemic stroke. *Stroke* [Internet]. 2016; 47(1): 143-150. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.010477>
12. Dawson J, Liu CY, Francisco GE, Cramer SC, Wolf SL, Dixit A, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial. *Lancet* [Internet]. 2021; 397(10284): 1545-1553. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00475-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00475-x)
13. Wei T, Ge X, Lu L, Li J, Xu P, Wu Q. Efficacy and safety of vagus nerve stimulation on upper extremity motor function in patients with stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *NeuroRehabilitation* [Internet]. 2023; 53(3): 253-267. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3233/NRE-230106>