

Vías de neuroinmunomodulación. Segunda parte*

María Eugenia Hernández,^{1,2} Luis Enrique Becerril,¹ Lizeth Alvarez,¹ Lenin Pavón-Romero¹

Artículo original

VÍA COLINÉRGICA ANTI-INFLAMATORIA

Los componentes simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo raramente operan de forma aislada; la respuesta autónoma representa la interconexión de ambas partes. La interacción entre el sistema nervioso autónomo y la respuesta inmunológica fue sugerida desde hace más de 20 años, cuando se detectó que la estimulación colinérgica muscarínica generaba un incremento en la población de los linfocitos T citotóxicos (Strom y cols., 1972). A pesar de esta observación la acción inmunomodulatoria de la función de las eferencias vagales y parasimpáticas aún no se comprende del todo (Antonica y cols., 1994; Hori y cols., 1995; Nijima y cols., 1995).

Recientemente se ha demostrado la existencia de una ruta parasimpática de modulación de la respuesta inflamatoria local y sistémica que se enfoca en la acción neuroinmunomodulatoria del nervio vago (Borovikova y cols., 2000b; Borovikova y cols., 2000a).

Evidencias del control ejercido por el nervio vago sobre la respuesta inflamatoria local y sistémica

La acetilcolina es un importante neurotransmisor y neuroinmunomodulador en el cerebro. Además de mediar la transmisión neural en la sinapsis ganglionar de ambos sistemas –simpático y parasimpático–, es el principal neurotransmisor en las neuronas eferentes posganglionares parasimpáticas y vagales. La acetilcolina actúa a través de dos tipos de receptores: muscarínicos (metabotrópicos) (Caulfield y Birdsall, 1998) y nicotínico (ionotrópicos) (Lindstrom, 1997).

Además del tejido cerebral y otras estructuras ampliamente innervadas, hay otras células periféricas que expresan el mensaje genético de los receptores muscarínicos y nicotínicos, como los linfocitos y las células productoras de citocinas, muchas de las cuales también producen acetilcolina (Hiemke y cols., 1996; Mita y cols., 1996; Sato y

cols., 1999; Tayebati y cols., 2002; Toyabe y cols., 1997; Walach y cols., 2001). Reportes recientes sugieren que la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de la acetilcolina se expresa en macrófagos (Borovikova y cols., 2000b).

La acetilcolina disminuye significativamente en forma dosis dependiente la producción de TNF- α en cultivos de macrófagos estimulados por endotoxinas por medio de mecanismos postranscripcionales. Usando agonista y antagonistas muscarínicos y nicotínicos específicos, se ha demostrado la importancia del receptor nicotínico sensible a la α -bungarotoxina en la inhibición de la síntesis del TNF- α *in vitro* por la acetilcolina.

La acetilcolina también es efectiva en la supresión de la síntesis de otras citocinas proinflamatorias, como la IL-1 β e IL-6, a través de mecanismos postranscripcionales, aunque las citocinas antiinflamatorias como la IL-10, secretada por macrófagos estimulados con endotoxinas, no se ven afectadas (Borovikova y cols., 2000b).

En cuanto a los efectos *in vivo* de la acetilcolina, se ha reportado que roedores con vagotomía sin estimulación eléctrica muestran un incremento de los niveles circulatorios y hepáticos de la TNF- α en respuesta a la administración intravenosa de endotoxina (Pavlov y cols., 2003), lo que sugiere una función directa de las neuronas eferentes vagales en la regulación de esta citocina *in vivo*, ya que la estimulación eléctrica de las eferencias vagales en este modelo disminuye la secreción de TNF- α . El TNF- α amplifica el fenómeno inflamatorio al inducir la secreción de mediadores proinflamatorios como la IL-1 β , HMGB1 y especies reactivas del oxígeno (Koj, 1996; Wang y cols., 1999b).

En los casos de choque inducido por endotoxinas, el TNF- α inhibe la frecuencia cardíaca, activa la trombosis a nivel microvascular y modula el síndrome de extravasación vascular (Tracey y cols., 1986; Tracey y cols., 1987). Estas actividades del TNF- α son consistentes con los hallazgos de la atenuación de los niveles séricos del TNF- α a través de la estimulación vía cervical del nervio vago, que previene la hipotensión y el choque séptico en animales expues-

¹ Laboratorio de Psicoimmunología, Dirección de investigaciones en Neurociencia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

² Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana.

* En la primera parte, Vol. 30, No. 6, noviembre-diciembre 2007 aparecieron los resúmenes en inglés y español.

Correspondencia: Lenin Pavón-Romero. Laboratorio de Psicoimmunología, Dirección de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370 México D.F. Correo electrónico: lkuriaki@imp.edu.mx

tos a dosis letales de endotoxinas (Borovikova y cols., 2000b).

Los animales a los que se ha practicado una vagotomía y que no reciben estimulación del nervio vago desarrollan choques sépticos más profundos y rápidos comparados con animales «de maniobra simulada» (*sham*) para la vagotomía, lo que sugiere la función del nervio vago en la señalización eferente para mantener la homeostasis.

En cuanto a los efectos inmunomodulatorios de las eferencias del nervio vago, la estimulación eléctrica del nervio vago distal inhibe la respuesta inflamatoria local, como en el caso de la inflamación del cojinete plantar de roedores inducido por la administración de carragenina (Borovikova y cols., 2000a). El pretratamiento con acetilcolina, nicotina o agentes muscarínicos en el sitio de la inflamación también previene el desarrollo de inflamación en el cojinete plantar (Borovikova y cols., 2000a).

Las eferencias vagales se distribuyen a través del sistema retículo endotelial y otros órganos periféricos, por lo que la respuesta motora del cerebro, derivada de las eferencias vagales, es rápida. De lo anterior se desprende que la ruta colinérgica antiinflamatoria puede ser el sitio donde se modula la inflamación en tiempo real.

Activación farmacológica de la vía colinérgica antiinflamatoria

Es posible activar la ruta colinérgica antiinflamatoria con agentes farmacológicos de acción central, ya que la gunilhidrazona tetravalente o CNI-1493 induce estimulación al nervio vago (Borovikova y cols., 2000a) e induce efectos antiinflamatorios a través de la activación de la ruta colinérgica antiinflamatoria en modelos de inflamación local y sistémica (Bernik y cols., 20002; Borovikova y cols., 2000a).

El efecto antiinflamatorio del CNI-1493 se ha investigado en modelos experimentales de cáncer, pancreatitis, artritis reumatoide, choque por endotoxinas y sepsis (Martiney y cols., 1998). El CNI-1493 se desarrolló originalmente como un inhibidor de la activación de macrófagos, porque previene la fosforilación del mitógeno p38, que es un activador de las proteínas cinasas (Bianchi y cols., 1996; Tracey y cols., 1998; Wang y cols., 1998). En modelos de isquemia cerebral, el CNI-1493 administrado por vía intracerebroventricular (ICV) disminuye la síntesis del TNF- α cerebral y reduce el volumen de infarto (Meistrell ME y cols., 1997). Es necesario señalar que la administración del CNI-1493 por vía ICV también disminuye la producción sistémica del TNF- α en un reto periférico con endotoxina. Otros reportes han descrito que el CNI-1493 estimula las eferencias del nervio vago (Borovikova y cols., 2000a), lo que sugiere que la vía colinérgica antiinflamatoria puede mediar la actividad antiinflamatoria de este compuesto.

Los efectos antiinflamatorios del CNI-1493 requieren

la participación del nervio vago, sin importar la vía de administración del fármaco (ICV o IV), ya que la vagotomía cervical bilateral elimina el efecto. Esto sugiere que el CNI-1493 participa en la protección contra la inflamación local y sistémica y el choque séptico a través de la vía colinérgica antiinflamatoria.

La activación de la ruta colinérgica antiinflamatoria por compuestos de acción central, como el CNI-1493, puede tener efectos clínicos para el tratamiento de la sepsis y otras enfermedades mediadas por citocinas.

Es posible que existan dos vías potenciales por medio de las cuales el CNI-1493 active la señalización del nervio vago eferente. Por cualquiera de ellas puede acceder al DMN y activar directamente las señales de las eferencias vagales o bien activar otras neuronas dentro del DVC u otras estructuras cerebrales más altas que indirectamente activen las eferencias del nervio vago. En el DVC se ha identificado una serie de receptores que actúan como el sitio de las terminaciones primarias de las fibras nerviosas del vago. Dentro del DMN, por ejemplo, existen receptores muscarínicos, pero éstos no se asocian con neuronas eferentes vagales (Hoover y cols., 1985; Hyde y cols., 1998). Los sitios de unión para los receptores muscarínicos (especialmente los del subtipo M₂) y nicotínicos se han detectado en la parte caudal y media del NTS (Lawrence y Jarrot, 1996).

El sistema colinérgico en el NTS ha sido identificado con base en la presencia de acetilcolina transferasa, acetilcolina esterasa y acetilcolina (Hoover y cols., 1985; Shihara y cols., 1999). Este sistema colinérgico participa en la regulación del gasto cardiovascular y la modulación del reflejo baroreceptor, el cual está mediado de forma central por el glutamato. La presencia del receptor del glutamato está bien documentada dentro del DVC (Hornby, 2001; Mascarucci y cols., 1998; Sykes y cols., 1997).

Las aferencias vagales (cardiovascular y de las vísceras abdominales) que terminan en el NTS son predominantemente glutamatérgicas, las que hacen sinapsis sobre las neuronas del NTS a través de los receptores del NMDA y no-NMDA (Hornby, 2001; Mascarucci y cols., 1998).

La exposición a la IL-1 o a la endotoxina puede activar el sistema vagal glutamatérgico en el NTS. Ambos tipos de receptores del glutamato transmiten impulsos del AP hacia el NTS (Mira y cols., 2000). Los receptores del glutamato del NMDA también están presentes sobre el AP y las neuronas del DMN.

Las neuronas motoras pregangliónicas vagales localizadas en el DMN extienden sus dendritas hasta el NTS. Los receptores nicotínicos (especialmente el subtipo $\alpha 7$), neuropéptido Y, GABA (A y B), neurocina-1 y neurocina-3 han sido localizados en las neuronas eferentes del vago en el DMN (Blondeau y cols., 2002; Browning y Travagli, 2001; Ferreira y cols., 2001; Lewis y Travagli, 2001). Los purinorreceptores ionotrópicos P2X dependientes de ATP

(que actúan como receptores) están presentes en las neuronas del DMN y AP (Visconti y cols., 2000).

Es posible que algunos de estos receptores representen componentes esenciales de los mecanismos de las rutas de activación farmacológica de la ruta colinérgica antiinflamatoria.

La subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de acetilcolina como componente esencial de la vía colinérgica antiinflamatoria

La inhibición de la síntesis del TNF- α periférico, por mecanismos que involucran la participación de las eferencias del nervio vago, implica la comunicación de estas eferencias con células como los macrófagos, que expresan la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de la acetilcolina, y media la actividad antiinflamatoria del nervio vago.

El receptor nicotínico de la acetilcolina pertenece a una familia de ligandos que controla canales iónicos pentaméricos. La principal función de esta familia de receptores es transmitir la señal de la acetilcolina hacia las uniones neuromusculares desde el sistema nervioso central y periférico (Leonard y Bertrand, 2001; Lindstrom, 1997; Marubio y Changeux, 2000; Steinlein, 1998).

En los humanos se han identificado 16 subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina: $\alpha 1-7$, $\alpha 9-10$, $\beta 1-4$, δ , ϵ y γ (Leonard y Bertrand, 2001; Lindstrom, 1997). Estas subunidades tienen el potencial para formar un gran número de receptores homo y heteropentamérico que poseen distintas propiedades y funciones. Entre las 16 subunidades, sólo las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 7$ y $\alpha 9$ enlazan un antagonista derivado del veneno de serpiente, la α -bungarotoxina. Los macrófagos pueden unir específicamente a la α -bungarotoxina, y su unión puede competir con la nicotina, lo que sugiere que los macrófagos expresan funcionalmente las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 7$ y/o $\alpha 9$ de los receptores nicotínicos de acetilcolina.

Análisis del material genético de macrófagos por RT-PCR mostraron la expresión del mensaje genético de las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 7$ y $\alpha 10$ pero no de $\alpha 9$, aunque análisis posteriores efectuados por Western-Blot mostraron que los macrófagos humanos diferenciados expresan de forma específica la subunidad $\alpha 7$ (Wang y cols., 2003).

La relevancia funcional de la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de macrófagos en la ruta colinérgica antiinflamatoria se evaluó usando oligonucleótidos antisentido para la subunidad $\alpha 7$. La inhibición de la expresión de la subunidad $\alpha 7$ restaura la respuesta del TNF- α inducido por endotoxina en presencia de nicotina, en tanto que, en condiciones similares, los oligonucleótidos de las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 10$ no logran disminuir la secreción de TNF- α en presencia de nicotina (Wang y cols., 2003).

Los ratones deficientes para la unidad $\alpha 7$, utilizados para definir las funciones *in vivo* de esta molécula, no presentan problemas de desarrollo ni defectos anatómicos (Orr-

Urtreger y cols., 1997). Cabe señalar que lo anterior ocurre no obstante que estos animales son más sensibles a los estímulos inflamatorios, ya que liberan significativamente más TNF- α , IL-1 e IL-6 ante endotoxemias comparados con cepas silvestres (Wang y cols., 2003).

La estimulación eléctrica del nervio vago disminuye los niveles de citocinas proinflamatorias en suero y tejidos en las cepas silvestres; sin embargo, en ratones deficientes para la subunidad $\alpha 7$ este fenómeno no se presenta (Wang y cols., 2003).

Los macrófagos peritoneales aislados de ratones deficientes para la subunidad $\alpha 7$ no responden a la acetilcolina ni a la nicotina y continúan produciendo TNF- α en presencia de agonistas colinérgicos. El receptor nicotínico para la subunidad $\alpha 7$ se ha detectado en la cervical superior y el ganglio pancreático, aunque su papel funcional en la transmisión ganglionar aún no ha sido demostrado *in vivo*.

El receptor nicotínico para la subunidad $\alpha 3$ media la transmisión sináptica rápida del ganglio autónomo. Esta observación sugiere que la alta sensibilidad a los procesos inflamatorios mostrada por los ratones deficientes para la subunidad $\alpha 7$ no se puede atribuir a un daño en la transmisión ganglionar simpática o parasimpática.

La integración de estos datos indica que la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de la acetilcolina es un componente indispensable de la ruta colinérgica antiinflamatoria, por lo que ésta representa una función altamente específica del nervio vago eferente, ya que éste puede actuar sobre los macrófagos a través de la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico en lugar de los «clásicos» receptores muscarínicos de la acetilcolina.

Integración de la vía colinérgica antiinflamatoria con la inmunomodulación derivada del cerebro

La participación de las neuronas eferentes del vago en la neuroinmunomodulación está apoyada por la función protectora de la ruta colinérgica antiinflamatoria en la inflamación local y sistémica.

La respuesta colinérgica antiinflamatoria se activa al parecer por las señales provenientes del eje HHA y el SNC (Pavón y cols., 2004). Las citocinas proinflamatorias liberadas ante un estímulo antigénico pueden activar la señalización de aferencias vagales y, de manera subsiguiente, ya sea directa o indirectamente (a través de neuronas NTS), activar eferencias vagales en el DMN. Así, las aferencias vagales sensoriales, junto con las eferencias regulatorias del vago, forman un «reflejo inflamatorio» que continuamente monitorea los niveles de los mediadores de la inflamación en la periferia (Tracey, 2002). La vía colinérgica antiinflamatoria también puede ser activada por la señalización mediada por citocinas vía el AP. De este modo, en conjunto con las fibras eferentes colinérgicas, la ruta colinérgica antiinflamatoria puede estar constituida por al

menos dos estructuras del tallo cerebral: el NTS y el DMN. Estos pueden ser estimulados por las citocinas proinflamatorias a través de los mecanismos neuronales (afereencias del vago) o humorales (AP).

La administración intravenosa de la IL-1 β induce la activación de las fibras eferentes del vago que inervan el timo (Nijima y cols., 1995). Un hecho es que la administración de endotoxinas induce la activación neuronal en el DMN, así como del NTS y el AP (Hermann y cols., 2001). La ausencia de esta vigilancia neuronal provoca un aumento de la inflamación, como sucede en los ratones vagotomizados con endotoxemia (Borovikova y cols., 2000b). Este reflejo antiinflamatorio integrado centralmente es similar a los mecanismos del reflejo vago-vagal que controla el tracto gastrointestinal. Estas observaciones sugieren que la ruta colinérgica antiinflamatoria se activa durante la respuesta inflamatoria.

El NTS puede integrar la ruta colinérgica con otra respuesta inmunomodulatoria central, ya que el NTS puede transmitir la señal al nervio vago aferente y a dos áreas del cerebro involucradas en la neuroinmunomodulación. Un ejemplo de esto es el circuito neuronal bidireccional que se establece entre el NTS y el PVN hipotalámico que puede activar al eje HHA, lo que genera una inmunoregulación negativa a través de los glucocorticoides.

Las neuronas del NTS también se proyectan hacia estructuras como el RVM y el LC, las cuales pueden activar al SNS y modular la respuesta inmunológica. Las estructuras clave en la modulación neuroinmunológica son, en primer lugar, el NTS, el cual se asocia a la recepción y posterior transmisión de la señal de citocinas a la ruta colinérgica antiinflamatoria, el SNS y el eje HHA; en segundo término, el PVN hipotalámico, el cual es responsable de la conversión de la señal neuronal a hormonal y por último, las glándulas adrenales, que liberan adrenalina de las células cromafines por la activación del SNS y completan la principal ruta de liberación de glucocorticoides.

Ambas divisiones del sistema nervioso autónomo son activadas por estímulos inmunológicos, como las citocinas, y contribuyen a la modulación de la inflamación. El SNS regula negativamente la respuesta inflamatoria por medio de los β -adrenoceptores. En algunos casos, sin embargo, la noradrenalina puede incrementar la liberación del TNF- α , probablemente a través de los α -adrenoceptores (Zhou y cols., 2001).

La activación de la ruta colinérgica antiinflamatoria puede contrarrestar la excesiva liberación de TNF- α . Esta ruta y el SNS también actúan de forma sinérgica para controlar la respuesta inflamatoria. El SNS puede inducir inmunoregulación negativa a través de los β -adrenoceptores, por la regulación negativa de la producción de citocinas mediada por el nervio vago, a través de receptores nicotínicos de acetilcolina que contienen la subunidad $\alpha 7$. En contraste con los mecanismos de mediación hormonal, la regulación

neural de la respuesta inmunológica es rápida y precisa, por lo que puede ser una importante respuesta temprana para la inflamación periférica.

Las inervaciones simpáticas y vagales del timo, hígado, corazón, pulmones, tracto gastrointestinal, páncreas y riñones pueden proporcionar la base anatómica para la coregulación de los macrófagos tisulares, células dendríticas, células cebadas, células de Kupffer y otras células productoras de citocinas en los tejidos involucrados o no en la respuesta inmunológica.

El hígado es un importante órgano en la fase aguda de la respuesta inflamatoria, ya que proporciona los componentes necesarios para la defensa del huésped en el sitio de la inflamación y coordina la activación de las proteínas plasmáticas de la fase aguda (Baumann y Gauldie, 1994). Se ha propuesto que las células de Kupffer son la principal fuente de citocinas en la endotoxemia (Chensue y cols., 1991). En consecuencia, la estimulación de las neuronas eferentes vagales pueden modular la respuesta inflamatoria generada en el hígado.

El corazón es inervado por las dos divisiones del sistema nervioso autónomo; la disfunción del sistema nervioso autónomo (tono simpático alto, tono parasimpático bajo) que ocurre después de un infarto al miocardio, es un buen predictor de mortalidad (Honzikova y cols.). En el corazón, los macrófagos residentes y miocitos cardíacos son la principal fuente del TNF- α ; se han detectado receptores para el TNF- α en los miocitos del corazón (Meldrum, 1998; Torre-Amione y cols., 1995). La secreción de TNF- α de ambas poblaciones, macrófagos y miocitos del miocardio, contribuye a la disfunción del miocardio y a la muerte de los cardiomiocitos en la sepsis, deficiencia cardíaca crónica, daño isquémico por reperfusión, miocarditis viral y rechazo al trasplante cardíaco (Meldrum, 1998). La efectividad de la estimulación del nervio vago en la inhibición del TNF- α cardíaco (Bernik y cols., 2002) garantiza futuras investigaciones de la función inmunomodulatoria de la ruta colinérgica antiinflamatoria en el corazón y otros órganos.

Implicaciones terapéuticas de la vía colinérgica antiinflamatoria

Hay múltiples aproximaciones terapéuticas para el manejo de la respuesta inflamatoria, enfocadas principalmente a la supresión de las citocinas proinflamatorias o de las acciones mediadas por citocinas.

La identificación de la ruta colinérgica antiinflamatoria sugiere nuevas aproximaciones terapéuticas para modular la acción de las citocinas y la respuesta inflamatoria. Ejemplo de ello es que la estimulación del nervio vago representa una aproximación novedosa para inhibir la producción del TNF- α y proteger contra complicaciones patológicas inducidas por la respuesta inflamatoria.

Se han aprobado implantes permanentes que estimu-

lan el nervio vago como herramientas terapéuticas para tratar de la depresión y la epilepsia (George y cols., 2000a; George y cols., 2000b; Valencia y cols., 2001).

La estimulación del nervio vago previene ataques por la estimulación sensorial aferente asociada con la función límbica y cortical. Aunque las eferencias vagales también se pueden activar como resultado de la estimulación del nervio vago, no se han detectado complicaciones cardiacas, gástricas o pulmonares (Hanforth y cols., 1998).

La estimulación del nervio vago en animales causa activación neuronal en el NTS, LC, DMN y núcleos hipotalámicos entre los que se encuentra el PVN (Krahl y cols., 1998; Naritoku y cols., 1995). La estimulación del nervio vago incrementa la actividad de los componentes clave de la respuesta antiinflamatoria derivada del cerebro. Además de las eferencias vagales, el eje HHA y el SNS se pueden activar como efecto colateral de la estimulación del nervio vago. La ocurrencia de esta activación aún se debe evaluar por medio de las fluctuaciones en los niveles de glucocorticoides en circulación en pacientes con estimuladores del nervio vago.

El descubrimiento de la ruta colinérgica antiinflamatoria identifica al menos un receptor tipo que puede ser un blanco farmacológico para modular la actividad de las citocinas. La subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de acetilcolina es esencial para regular la respuesta inflamatoria periférica. La activación de este receptor vía la estimulación del nervio vago (Wang y cols., 2003) o agonistas colinérgicos (Wang y cols., 2007) suprime la secreción de citocinas y protege contra la endotoxemia letal murina y la sepsis.

El CNI-1493 fue el instrumento farmacológico necesario para el descubrimiento y la caracterización de la ruta colinérgica antiinflamatoria, que ejerce su efecto antiinflamatorio *in vivo* por medio de un mecanismo central involucrado en la activación del nervio vago (Bernik y cols., 2002; Borovikova y cols., 2000a). Es posible que otros fármacos experimentales o ya aceptados clínicamente funcionen por medio de un mecanismo no anticipado de activación de rutas neuronales. Por ejemplo, dosis bajas de α -MSH administradas centralmente o salicilatos inducen específicamente una respuesta antiinflamatoria periférica. Igualmente, la amiodarona –un fármaco antiarrítmico cardiaco–, la aspirina, la indometacina y el ibuprofeno incrementan sustancialmente la actividad del nervio vago. La identificación precisa de los receptores cerebrales que median estos efectos facilitará el desarrollo de fármacos agonistas que puedan activar la ruta colinérgica antiinflamatoria.

A la luz de la ruta colinérgica antiinflamatoria, es importante reconsiderar que las aproximaciones terapéuticas alternativas, como la hipnosis, la meditación, la oración, el bio-feedback, la acupuntura e incluso el condicionamiento pavloviano de la respuesta inmunológica, pueden involucrar mecanismos centrales que modulen las respuestas inflamatorias sistémicas o periféricas experimentales. Asi-

mismo, se debe considerar que la disfunción autonómica se presenta no sólo en presencia de enfermedades letales o sepsis, ya que se presenta en complicaciones de la diabetes, la artritis reumatoide y otros padecimientos autoinmunes.

Si el aumento fisiológico de la actividad del nervio vago a través de cualquiera de estos métodos puede modular el curso de la enfermedad, será dilucidado por medio de la investigación clínica en los años por venir.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por los Proyectos 2078 y 2318 del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, así como por el proyecto CONACYT-SALUD 2003-CO1-14.

Agradecemos al doctor Alejandro Carrasco por su apoyo en el diseño y la elaboración de los diagramas.

REFERENCIAS

1. Adcock IM, Ito K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Molecular Arch Chest Dis* 2006;55:256-266.
2. Ader R, Felten D, Cohen N *Psychoneuroimmunology*. Academic Press (eds) Third Edition. USA. 2001.
3. Antonica A, Magni F, Mearini L, Paolucci N. Vagal control of lymphocyte release from rat thymus. *J Auton Nerv Syst* 1994;48:187-197.
4. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation* 1995;2:241-248.
5. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74-80.
6. BEHL C. Oestrogen as a neuroprotective hormone. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:433-442.
7. Bernik TR, Friedman SG, Ochani M, et al. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Exp Med* 2002;195:781-788.
8. Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci* 2000;85:1-17.
9. Bianchi M, Bloom O, Raabe T, et al. Suppression of proinflammatory cytokines in monocytes by a tetravalent guanylylhydrazone. *J Exp Med* 1996;183:927-936.
10. Blalock JE. Harnessing a neural-immune circuit to control inflammation and shock. *J Exp Med* 2002;195:F25-F28.
11. Blondeau C, Clerc N, Baude A. Neurokinin-1 and neurokinin-3 receptors are expressed in vagal efferent neurons that innervate different parts of the gastro-intestinal tract. *Neuroscience* 2002;110:339-349.
12. Borovikova LV, Ivanova S, Nardi D, et al. Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Auton Neurosci* 2000a;85:141-147.
13. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000b;405:458-462.
14. Browning KN, Travagli RA. Mechanism of action of baclofen in rat dorsal motor nucleus of the vagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G1106-G1113.
15. Buller KM. Role of circumventricular organs in pro-inflammatory cytokine-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:581-589.
16. Buller KM. Neuroimmune stress responses: reciprocal connections between the hypothalamus and the brainstem. *Stress* 2003;6:11-17.
17. Catania A, Airaghi L, Colombo G, Lipton JM. Alpha-melanocyte-stimulating hormone in normal human physiology and disease states. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:304-308.

18. Catania A, Suffredini AF, Lipton JM. Endotoxin causes release of alpha-melanocyte-stimulating hormone in normal human subjects. *Neuroimmunomodulation* 1995;2:258-262.
19. Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998;50:279-290.
20. Chensue SW, Terebuh PD, Remick DG, et al. In vivo biologic and immunohistochemical analysis of interleukin-1 alpha, beta and tumor necrosis factor during experimental endotoxemia. Kinetics, Kupffer cell expression, and glucocorticoid effects. *Am J Pathol* 1991;138:395-402.
21. DA Silva JA, Colville-Nash P, Spector TD, et al. Inflammation-induced cartilage degradation in female rodents. Protective role of sex hormones. *Arthritis Rheum* 1993;36:1007-1013.
22. Deshpande R, Khalili H, Pergolizzi RG, et al. Estradiol down-regulates LPS-induced cytokine production and NFkB activation in murine macrophages. *Am. J Reprod Immunol* 1997;38:46-54.
23. EK M, Engblom D, Saha S, et al. Inflammatory response: pathway across the blood-brain barrier. *Nature* 2001;410:430-431.
24. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, et al. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000;52:595-638.
25. Elmquist JK, Scammell Te, Saper CB. Mechanisms of CNS response to systemic immune challenge: the febrile response. *Trends Neurosci* 1997;20:565-570.
26. Ferreira M, Ebert SN, Perry DC, et al. Evidence of a functional alpha7-neuronal nicotinic receptor subtype located on motoneurons of the dorsal motor nucleus of the vagus. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:260-269.
27. Gaillard RC. Immuno-endocrine interactions at the hypothalamo-hypophyseal level. *Ann Endocrinol* 1995;56:561-566.
28. Gaykema RP, Dijkstra I, Tilders FJ. Subdiaphragmatic vagotomy suppresses endotoxin-induced activation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons and ACTH secretion. *Endocrinology* 1995;136:4717-4720.
29. George MS, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression? *Psychiatr Clin North Am* 2000a;23:757-783.
30. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000b;47:287-295.
31. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu. Rev Immunol* 1998;16:225-260.
32. Goehler LE, Gaykema RP, Hansen MK, et al. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton Neurosci* 2000;85:49-59.
33. Goehler LE, Gaykema RP, Nguyen KT, et al. Interleukin-1beta in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems? *J Neurosci* 1999;19:2799-2806.
34. Hallenbeck JM. The many faces of tumor necrosis factor in stroke. *Nat Med* 2002;8:1363-1368.
35. Handforth A, Degiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
36. Hansen MK, Nguyen KT, Fleshner M, et al. Effects of vagotomy on serum endotoxin, cytokines, and corticosterone after intraperitoneal lipopolysaccharide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R331-R336.
37. Hasko G, Szabo C. Regulation of cytokine and chemokine production by transmitters and co-transmitters of the autonomic nervous system. *Biochem Pharmacol* 1998;56:1079-1087.
38. Hermann GE, Emch GS, Tovar CA, Rogers RC. c-Fos generation in the dorsal vagal complex after systemic endotoxin is not dependent on the vagus nerve. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R289-R299.
39. Hiemke C, Stolp M, Reuss S, et al. Expression of alpha subunit genes of nicotinic acetylcholine receptors in human lymphocytes. *Neurosci Lett* 1996;214:171-174.
40. Honzikova N, Semrad B, Fiser B, Labrova R. Baroreflex sensitivity determined by spectral method and heart rate variability, and two-years mortality in patients after myocardial infarction. *Physiol Res* 2000;49:643-650.
41. Hoover DB, Hancock JC, Deporter TE. Effect of vagotomy on cholinergic parameters in nuclei of rat medulla oblongata. *Brain Res Bull* 1985;15:5-11.
42. Hopkins SJ, Rothwell NJ. Cytokines and the nervous system. I: Expression and recognition. *Trends Neurosci* 1995;18:83-88.
43. Hori T, Katafuchi T, Take S, et al. The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immune system. *Neuroimmunomodulation* 1995;2:203-215.
44. Hornby PJ. Receptors and transmission in the brain-gut axis. II. Excitatory amino acid receptors in the brain-gut axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G1055-G1060.
45. Hyde TM, Gibbs M, Peroutka SJ. Distribution of muscarinic cholinergic receptors in the dorsal vagal complex and other selected nuclei in the human medulla. *Brain Res* 1988;447:287-292.
46. Ishizuka Y, Ishida Y, Kunitake T, et al. Effects of area postrema lesion and abdominal vagotomy on interleukin-1 beta-induced norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus region in the rat. *Neurosci Lett* 1997;223:57-60.
47. Jansson L, Holmdahl R. Estrogen-mediated immunosuppression in autoimmune diseases. *Inflamm. Res* 1998;47:290-301.
48. Karalis K, Muglia LJ, Bae D, et al. CRH and the immune system. *J Neuroimmunol* 1997;72:131-136.
49. Koj A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochim Biophys Acta* 1996;1317:84-94.
50. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, et al. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39:709-714.
51. Kronfol Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2002;5:333-343.
52. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000;157:683-694.
53. Lawrence AJ, Jarrott B. Neurochemical modulation of cardiovascular control in the nucleus tractus solitarius. *Prog. Neurobiol* 1996;48:21-53.
54. Leonard S, Bertran D. Neuronal nicotinic receptors: from structure to function. *Nicotine Tob Res* 2001;3:203-223.
55. Lewis MW, Travagli RA. Effects of substance P on identified neurons of the rat dorsal motor nucleus of the vagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G164-G172.
56. Lilly MP, Gann DS. The hypothalamic-pituitary-adrenal-immune axis. A critical assessment. *Arch Surg* 1992;127:1463-1474.
57. Lindstrom J. Nicotinic acetylcholine receptors in health and disease. *Mol Neurobiol* 1997;15:193-222.
58. Lipton JM, Catania A. Anti-inflammatory actions of the neuroimmunomodulator alpha-MSH. *Immunol Today* 1997;18:140-145.
59. Macaluso A, McCoy D, Ceriani G, et al. Antiinflammatory influences of alpha-MSH molecules: central neurogenic and peripheral actions. *J. Neurosci* 1994;14:2377-2382.
60. Madden KS, Sanders VM, Felten DL. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:417-448.
61. Martiney JA, Rajan AJ, Charles PC, et al. Prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis by CNI-1493, a macrophage-deactivating agent. *J Immunol* 1998;160:5588-5595.
62. Marubio LM, Changeux J. Nicotinic acetylcholine receptor knockout mice as animal models for studying receptor function. *Eur J Pharmacol* 2000;393:113-121.
63. Mascarucci P, Perego C, Terrazzino S, De Simoni MG. Glutamate release in the nucleus tractus solitarius induced by peripheral lipopolysaccharide and interleukin-1 beta. *Neuroscience* 1998;86:1285-1290.
64. McEwen BS, Biron CA, Brunson KW, et al. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res Rev* 1997;23:79-133.

65. Mckay Li, Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor-signaling pathways. *Endocr Rev* 1999;20:435-459.
66. Meistrell ME III, Botchkina GI, Wang H, et al. Tumor necrosis factor is a brain damaging cytokine in cerebral ischemia. *Shock* 1997;8:341-348.
67. Me DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am. J. Physiol* 1998;274:R577-R595.
68. Mira Y, Aznar J, Estelles A, et al. Congenital and acquired thrombotic risk factors in women using oral contraceptives: clinical aspects. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6:162-168.
69. Mita Y, Dobashi K, Suzuki K, et al. Induction of muscarinic receptor subtypes in monocytic/macrophagic cells differentiated from EoL-1 cells. *Eur J Pharmacol* 1996;297:121-127.
70. Mulla A, Buckingham JC. Regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis by cytokines. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:503-521.
71. Nadeau S, Rivest S. Effects of circulating tumor necrosis factor on the neuronal activity and expression of the genes encoding the tumor necrosis factor receptors (p55 and p75) in the rat brain: a view from the blood-brain barrier. *Neuroscience* 1999;93:1449-1464.
72. Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995;22:53-62.
73. Nijima A, Hori T, Katafuchi T, Ichijo T. The effect of interleukin-1 beta on the efferent activity of the vagus nerve to the thymus. *J Auton Nerv Syst* 1995;54:137-144.
74. Ohyama K, Kawamura K. Coordinate expression of beta1 integrins and their regulator, TGF beta2 at the floor plate of the medulla oblongata is correlated with the crossing of the fibers of olivocerebellar projection in mice. *Brain Res Dev Brain Res* 2002;133:77-80.
75. Orr-Urtreger A, Goldner FM, Saeki M, et al. Mice deficient in the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor lack alpha-bungarotoxin binding sites and hippocampal fast nicotinic currents. *J Neurosci* 1997;17:9165-9171.
76. Ostensen M, Forger F, Nelson JL, et al. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis* 2005;64:839-844.
77. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med* 2003;9:125-134.
78. Pavón L, Hernández ME, Loria F, Sandoval G: Interacciones neuroendocrinológicas. *Salud Mental* 2004;27:19-25.
79. Perlstein RS, WHitnall MH, Abrams JS, et al. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in the adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo. *Endocrinology* 1993;132:946-952.
80. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J. Med* 1993; 329:1246-1253.
81. Rivest S. How circulating cytokines trigger the neural circuits that control the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:761-788.
82. Rivest S, Lacroix S, Vallières L, et al. How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:22-38.
83. Rogers RC, Hermann GE, Travagli, RA. Brainstem pathways responsible for oesophageal control of gastric motility and tone in the rat. *J Physiol* 1999;514(Pt 2):369-383.
84. Rogers RC, Mccann MJ. Intramedullary connections of the gastric region in the solitary nucleus: a biocytin histochemical tracing study in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1993;42:119-130.
85. Sato KZ, Fujii T, Watanabe Y, et al. Diversity of mRNA expression for muscarinic acetylcholine receptor subtypes and neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunits in human mononuclear leukocytes and leukemic cell lines. *Neurosci Lett* 1999;266:17-20.
86. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, et al. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995;270:283-286.
87. Shihara M, Hori N, Hirooka Y, et al. Cholinergic systems in the nucleus of the solitary tract of rats. *Am J Physiol* 1999;276:R1141-R1148.
88. Srivastava S, Weitzmann MN, Cenci S, et al. Estrogen decreases TNF gene expression by blocking JNK activity and the resulting production of c-Jun and JunD. *J Clin Invest* 1999;104:503-513.
89. Steinlein O. New functions for nicotinic acetylcholine receptors?. *Behav Brain Res* 1998;95:31-35.
90. Strom TB, Deisseroth A, Morganroth J, et al. Alteration of the cytotoxic action of sensitized lymphocytes by cholinergic agents and activators of adenylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1972;69:2995-2999.
91. Sykes RM, Spyer KM, Izzo PN. Demonstration of glutamate immunoreactivity in vagal sensory afferents in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res* 1997;762:1-11.
92. Szelenyi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull* 2001;54:329-338.
93. Tayebati SK, EL-Assouad D, Ricci A, Amenta F. Immunochemical and immunocytochemical characterization of cholinergic markers in human peripheral blood lymphocytes. *J Neuroimmunol* 2002;132:147-155.
94. Terao A, Oikawa M, Saito M. Cytokine-induced change in hypothalamic norepinephrine turnover: involvement of corticotropin-releasing hormone and prostaglandins. *Brain Res* 1993;622:257-261.
95. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation* 1995;92:1487-1493.
96. Toyabe S, Iiai T, Fukuda M, et al. Identification of nicotinic acetylcholine receptors on lymphocytes in the periphery as well as thymus in mice. *Immunology* 1997;92:201-205.
97. Tracey KJ. Suppression of TNF and other proinflammatory cytokines by the tetravalent guanylylhydrazone CNI-1493. *Prog Clin Biol Res* 1998;397:335-343.
98. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420:853-859.
99. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986;234:470-474.
100. Tracey KJ, Czura CJ, Ivanova S. Mind over immunity. *FASEB J* 2001;15:1575-1576.
101. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987;330:662-664.
102. Valencia I, Holder DL, Helmers SL, et al. Vagus nerve stimulation in pediatric epilepsy: a review. *Pediatr Neurol* 2001;25:368-376.
103. Van Dam AM, Bol JG, Gaykema RP, et al. Vagotomy does not inhibit high dose lipopolysaccharide-induced interleukin-1beta immunoreactivity in rat brain and pituitary gland. *Neurosci Lett* 2000;285:169-172.
104. Van Der PT, Coyle SM, Barbosa K, et al. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest* 1996;97:713-719.
105. Visconti E, Celentano LP, Tamburrini E, et al. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 2000;95:636-637.
106. Walch L, Brink C, Norel X. The muscarinic receptor subtypes in human blood vessels. *Therapie* 2001;56:223-226.
107. Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999;285: 248-251.
108. Wang H, Li W, Goldstein R, et al. HMGB1 as a potential therapeutic target. *Novartis Found Symp* 2007;280:73-85.
109. Wang H, Yang H, Czura CJ, et al. HMGB1 as a late mediator of lethal systemic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1768-1773.
110. Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003;421:384-388.
111. Wang H, Zhang M, Bianchi M, et al. Fetuin (alpha2-HS-glycoprotein) opsonizes cationic macrophage deactivating molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14429-14434.

112. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci* 1995;57:1011-1026.
113. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 2002;20:125-163.
114. Zhou M, Yang S, Koo DJ, et al. The role of Kupffer cell alpha(2)-adrenoceptors in norepinephrine-induced TNF-alpha production. *Biochim Biophys Acta* 2001;1537:49-57.
115. Zhu C, Liu Q, Wei Y, et al. Coexistence of immune-neuro-endocrine substances in the rat central neurons. *J Tongji Med Univ* 1999;19:81-85.