



EFECTO INMUNOMODULADOR DE LA ESTIMULACIÓN DEL NERVIO VAGO EN ARTRITIS REUMATOIDE

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

GLEDY JIMENEZ TORNERO
ELIBERTO RUIZ RAMIREZ

LIMA – PERÚ

2025

ASESOR

Mg. José Luis Rojas Vilca

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. DENIS HELAN CASTILLO PAREJA

PRESIDENTE

PhD. NANCY CHILE ANDRADE

VOCAL

MG. MARCO ANTONIO ISAIAS CABELLO NAPURI

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A Dios por permitirnos estar aquí hoy, por su bendición, guía, sabiduría y fuerza
durante todo el camino.

A nuestros padres y hermanos por su constante apoyo en los momentos difíciles y
por alentarnos a seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. José Luis Aguilar Olano por su apoyo constante y gran ejemplo.

A los miembros del Jurado por los grandes aportes y consejos brindados.

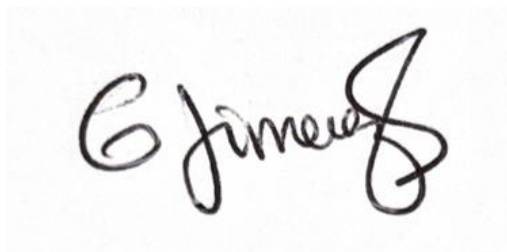
A la Dra. Claudia Gutiérrez Ortiz y a la Mg. Melissa Becerra Bravo por su valioso
apoyo y aportes a la presente investigación.

A Jemima Morales Alvarez por toda la paciencia y apoyo constante.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado

DECLARACIÓN DE AUTORES			
FECHA	18	ENERO	2025
APELLIDOS Y NOMBRES DE LOS EGRESADOS	GLEDY JIMENEZ TORNERO ELIBERTO RUIZ RAMIREZ		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS			
TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	“EFECTO INMUNOMODULADOR DE LA ESTIMULACIÓN DEL NERVIO VAGO EN ARTRITIS REUMATOIDE”		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfonos de contacto (fijo / móvil)	Gledy Jimenez Tornero (989999329) Eliberto Ruiz Ramirez (975766516)		
E-mail	Gledy Jimenez Tornero (Gledy.jimenez@upch.pe) Eliberto Ruiz Ramirez (eliberto.ruiz@upch.pe)		




Gledy Jimenez Tornero
DNI: 72126436

Eliberto Ruiz Ramirez
DNI: 43493292



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

EFECTO INMUNOMODULADOR DE LA ESTIMULACIÓN DEL NERVI VAGO EN ARTRITIS REUMATOIDE

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

GLEDY JIMENEZ TORNERO
ELIBERTO RUIZ RAMIREZ



Informe estándar ⓘ

Informe en inglés no disponible [Más información](#)

7% Similitud estándar

Fuentes

Mostrar las fuentes solapadas ⓘ ☐

1 Trabajos del estudiante

Universidad Peruana Cayetano Heredia

2 bloques de texto 78 palabra que coincide

2 Internet

patents.google.com

4 bloques de texto 49 palabra que coincide

3 Trabajos del estudiante

Universidad Nacional del Chimborazo

2 bloques de texto 45 palabra que coincide

4 Internet

www.gob.pe

1 bloques de bloques 26 palabra que coincide

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I.	INTRODUCCION	1
II.	OBJETIVOS	5
III.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	6
IV.	CONCLUSIONES	15
V.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
VI.	ANEXOS	

RESUMEN

Actualmente la estimulación del nervio vago es una estrategia terapéutica que se utiliza para el tratamiento de patologías neurológicas; sin embargo, ya se está considerando en otras patologías proinflamatorias por su modulación sobre las vías de interleucinas IL-1, IL-6 y TNF- α . **Objetivo:** la presente revisión temática tiene por objetivo conocer la evidencia científica disponible sobre el efecto inmunomodulador de la estimulación del nervio vago en artritis reumatoide como complemento al tratamiento actual de la enfermedad. **Método:** para su realización se desarrolló una búsqueda electrónica sin restricción de idioma, que comprenda los últimos 10 años en diferentes bases de datos: Medline, Web of Science, Scopus, Cochrane central, Lilacs, Embase, para recopilar estudios preclínicos y clínicos sobre el efecto inmunomodulador antiinflamatorio de la estimulación del nervio vago en artritis reumatoide. **Resultados:** se encontró que la principal evidencia reportada en los últimos años fue basada en estudios preclínicos, encontrándose que la estimulación del nervio vago si generó efectos beneficiosos, como la reducción de la inflamación, disminución del daño articular y una reducción de la expresión de citocinas proinflamatorias, principalmente de TNF- α . **Conclusión:** la estimulación del nervio vago posee un efecto prometedor como terapia inmunomoduladora antiinflamatoria en artritis reumatoide, sin embargo es necesario el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados y controlados para poder demostrar sus beneficios en humanos.

PALABRAS CLAVES

Estimulación del nervio vago, artritis reumatoide, interleucinas proinflamatorias, interleucinas antiinflamatorias (DeCS).

ABSTRACT

Currently, vagus nerve stimulation is a therapeutic strategy used for the treatment of neurological disorders; however, it is now being considered for other pro-inflammatory conditions due to its modulation of interleukin pathways IL-1, IL-6, and TNF- α . **Objective:** This thematic review aims to assess the available scientific evidence on the anti-inflammatory immunomodulatory effects of vagus nerve stimulation in rheumatoid arthritis as a complement to the current treatment for the disease. **Method:** An electronic search was conducted without language restrictions, covering the last 10 years in various databases: Medline, Web of Science, Scopus, Cochrane Central, Lilacs, and Embase, to collect preclinical and clinical studies on the anti-inflammatory immunomodulatory effects of vagus nerve stimulation in rheumatoid arthritis. **Results:** The main evidence reported in recent years was based on preclinical studies, showing that vagus nerve stimulation produced beneficial effects such as reduced inflammation, decreased joint damage, and a reduction in the expression of pro-inflammatory cytokines, particularly TNF- α . **Conclusion:** Vagus nerve stimulation shows promising potential as an anti-inflammatory immunomodulatory therapy for rheumatoid arthritis. However, the development of randomized controlled clinical trials is necessary to demonstrate its benefits in humans.

KEYWORDS

Vagus nerve stimulation, rheumatoid arthritis, proinflammatory interleukins, anti-inflammatory interleukins (MeSH).

I. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune proinflamatoria que afecta a múltiples sistemas del organismo y con alta capacidad de generar incapacidad en las personas que lo padecen (Yang et al., 2024). En el Perú, se estima que cada año se diagnostican 100 casos nuevos de esta enfermedad y en su mayoría afectan más a mujeres a partir de la segunda y tercera década de vida (*Se Estima Que En El Perú Cada Año Se Diagnostican Más de 100 Casos Nuevos de Artritis Reumatoidea - Noticias - Ministerio de Salud - Plataforma Del Estado Peruano*, n.d.).

En la actualidad se conoce que la AR es una enfermedad multifactorial asociada a factores genéticos y ambientales. Entre los principales factores genéticos se encuentran , la presencia de genes asociados a los alelos para los receptores de tipo 1 y 4 de antígeno leucocitario humano de tipo D (HLA-DR1, HLA-D4), para el receptor de TNF y para complemento de tipo 5; por otro lado, entre los factores ambientales asociados a la progresión de la enfermedad destacan el tabaquismo, la obesidad, la dieta rica en carnes rojas, el café y la enfermedad periodontal causada por *Porphyromonas gingivalis*(Radu & Bungau, 2021).

Se ha evidenciado que en la AR existe una destrucción y degeneración del tejido óseoarticular mediado por células T CD4+ autorreactivas y de autoanticuerpos Ig G formados por células B(Jang et al., 2022). Un aspecto muy importante de la enfermedad es que también hay una actividad exagerada de interleucinas proinflamatorias específicas, como IL-1, IL-6 y TNF-alfa, liberadas por macrófagos a nivel articular, las cuales se relacionan a la patogénesis y al mantenimiento

crónico de la enfermedad con consecuencias que discapacitan al paciente, como son las deformidades y la disfunción de las articulaciones, incluso con una posterior afectación de otros sistemas corporales como el cardiovascular y el respiratorio(Díaz-González & Hernández-Hernández, 2023).

Para el tratamiento farmacológico de la AR se utilizan diversos tipos de medicamentos antirreumáticos, clásicos y biológicos(Singh, 2022). Los diversos fármacos utilizados para el tratamiento de dicha enfermedad pueden desencadenar en las personas que lo reciben diversos efectos indeseados. Actualmente se conoce que medicamentos como AINEs y corticoides aumentan el riesgo de nefrotoxicidad, úlcera gástrica y sangrado profuso(Rostom et al., 2007; Schäcke et al., 2002), el metotrexato puede generar hepatotoxicidad y leucopenia(Kremer, 2004), incluso la terapia biológica de la AR con infliximab y tocilizumab también podrían generar efectos colaterales como insuficiencia cardíaca, aumento del estrés hepático y aumento del riesgo de infecciones al generarse neutropenia por el uso crónico de estos fármacos(Bongartz et al., 2006; Genovese et al., 2008).

En los últimos años se ha buscado nuevas estrategias para reducir los efectos indeseados de los medicamentos utilizados contra la AR, sin disminuir la tasa de eficacia del tratamiento; siendo una de ellas la estimulación del nervio vago. Diversos estudios preclínicos en ratas han demostrado que la estimulación vagal desencadena vías colinérgicas mediadas por acetilcolina y receptores nicotínicos que reducen la liberación proinflamatoria de la IL- 6 y el TNF-alfa por parte de los macrófagos, reduciendo la inflamación y artralgias características de esta enfermedad(Koopman et al., 2017; Seifert & Baerwald, 2024), por lo que se necesitaría menores dosis y tiempos de tratamiento farmacológico.

Por otro lado, estudios en humanos realizados por Koopman et al. (2016) buscaban demostrar si un dispositivo de estimulación del nervio vago implantado en pacientes con epilepsia inhibía la producción de IL-1beta, IL-6 y TNF, en la que tuvieron como resultados que la estimulación del nervio vago reducía la expresión de interleucinas proinflamatorias, reduciendo la inflamación y la aparición de enfermedades autoinmunes(Koopman, Chavan, et al., 2016a). Baker et al. (2023) tenía como objetivo estudiar el efecto de la estimulación del nervio vago y su beneficio sobre las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide en pacientes entre 18 a 75 años que no respondían a medicamentos antirreumáticos, concluyendo que no hubo mejoría clínica de dicha estimulación del nervio vago(Baker et al., 2023). Kox et al. (2015) buscaron estudiar el efecto de la estimulación del nervio vago y su efecto antiinflamatorio en artritis inducida en voluntarios sanos, demostrando que no hubo efecto significativo(Kox et al., 2015).

La estimulación del nervio vago (VNS) ha mostrado resultados prometedores en la modulación terapéutica de la respuesta inflamatoria en modelos animales preclínicos y en estudios pilotos en humanos de dispositivos implantables. En primer lugar, se ha demostrado que disminuye el nivel de citocinas proinflamatorias circulantes, como la interleucina-1 (IL-1), IL-6 y TNF- α (Heck et al., 2002a). En segundo lugar, el tono vagal mejorado aumenta los niveles de la citocina antiinflamatoria IL-10 y puede disminuir los niveles de la citocina proinflamatoria IL-17. Por último, el tono vagal mejorado puede inducir concomitantemente el cambio de macrófagos de macrófagos M1 proinflamatorios a macrófagos M2 antiinflamatorios(Johnson & Wilson, 2018).

Por lo expuesto, en la presente revisión temática se plantea la pregunta de investigación: ¿Qué evidencia científica existe sobre el efecto inmunomodulador antiinflamatorio de la estimulación del nervio vago en artritis reumatoide como alternativa al tratamiento actual? para así poder encontrar información sustentada y proponer reformular los esquemas de tratamientos actuales basado en un mejor beneficio clínico con reducción de complicaciones y efectos adversos.

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

- Conocer la evidencia científica disponible sobre el efecto inmunomodulador de la estimulación del nervio vago en artritis reumatoide como terapia complementaria al tratamiento actual.

2.2. Objetivo Específico

- Identificar y describir los mecanismos inmunomoduladores de la estimulación del nervio vago sobre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en artritis reumatoide.

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

3.1. Metodología

Este trabajo es una revisión temática (narrativa) de la literatura disponible para la cual se realizó una búsqueda electrónica sin restricción de idioma, que comprenda los últimos 10 años en diferentes base de datos: Medline, Web of Science, Scopus, Cochrane central, Lilacs, Embase, para recopilar estudios preclínicos y clínicos sobre el efecto inmunomodulador antiinflamatorio de la estimulación del nervio vago en artritis reumatoide.

Se empleó para la búsqueda los términos DeCS: “estimulación del nervio vago”, “inmunomodulador”, “antiinflamatorio”, “artritis reumatoide”; así como también se utilizó los términos MeSH: “vagus nerve stimulation”, “neuroimmunomodulation”, “anti-Inflammatory agents”, “Arthritis Rheumatoid”.

3.1.1. Criterios de inclusión

Se consideraron artículos originales, experimentales preclínicos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis completos sin restricción de idioma. Los estudios incluidos abarcaron: 1) Estudios preclínicos y clínicos; 2) Individuos con artritis reumatoide o artritis reumatoide inducida en animales; 3) Estimulación del nervio vago invasiva y no invasiva; 4) Estudios con medición de marcadores inflamatorios.

3.1.2. Criterios de exclusión

1) Estudios superpuestos o duplicados; 2) Estudios con información incompleta; 3) Estudios en pacientes con artritis reumatoide que tengan otro tipo de autoinmunidad.

3.2. Resultados

Se encontró 158 artículos sobre la relación entre la estimulación del nervio vago y la artritis reumatoide, de los cuales solo 7 artículos cumplieron estrictamente los criterios de inclusión propuestos en la presente investigación. Dichos artículos se resumen en la tabla 1.

En los diseños utilizados en los estudios seleccionados se incluyeron , modelos de artritis inducida y distintas modalidades de intervención, como estimulación transcutánea o implantes quirúrgicos.

Entre los resultados obtenidos en los estudios se encuentran que la estimulación del nervio vago demostró efectos beneficiosos en la reducción de inflamación, daño articular y niveles de citoquinas proinflamatorias, como $\text{TNF-}\alpha$ y RANKL. Incluso en algunos estudios también destacan la mejoría de los parámetros histológicos como, reducción del pannus y la preservación del cartílago.

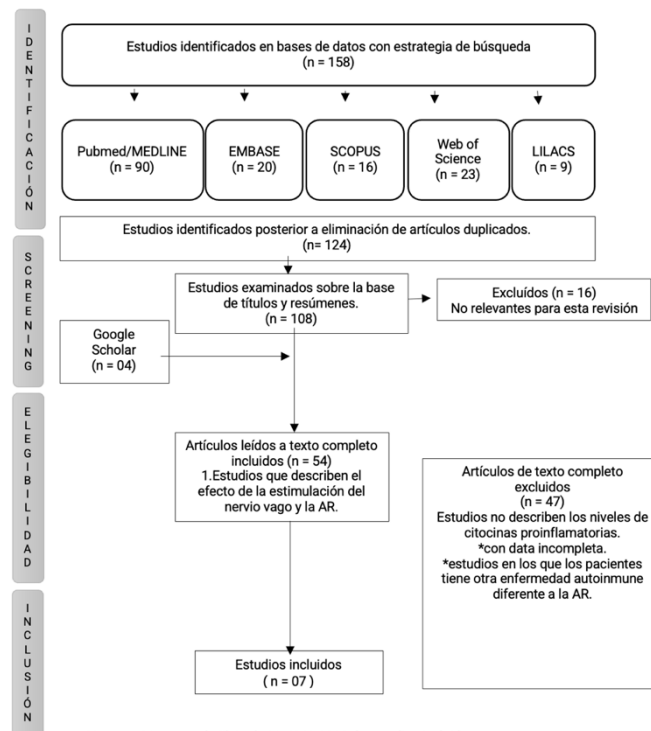


Figura 1. Diagrama de Flujo de PRISMA 2020 de estudios incluidos

Los estudios en humanos encontrados fueron estudios pilotos (n=3), provenientes de Dinamarca (n=36), Países bajos (n=18), y Estados Unidos (n=14). Los participantes contaban con diagnóstico de artritis reumatoidea y fueron divididos según actividad de la enfermedad (29,31) o modo de administración del estímulo del nervio vago (Genovese et al., 2020). Un total de 68 participantes 56 eran mujeres(82%), con una edad media de 54 y 58, 51, 50.9, respectivamente. Todos los estudios coincidieron en evaluar el efecto mediante el índice de actividad de la enfermedad (DAS28-CRP), 2/3 estudios midieron marcadores inflamatorios (por ejemplo, TNF, PCR) y ACR20.

En el estudio de Drewes et al, solamente el grupo con alta actividad tuvo reducción en DAS28-CRP y en marcadores inflamatorios (PCR). Sin embargo, en el grupo de baja actividad no hubo alteración en DAS28-CRP, pero sí hubo una reducción cardiovagal y del marcador antiinflamatorio IL-10. Por otro lado, en el estudio de

piloto de Koopman et al. 2016), se encontró una reducción significativa en el TNF de sangre periférica al día 42 de seguimiento. Así también, una remisión del DAS28 DEL 28.6% y 0% en el grupo 1 y 2, respectivamente. Y de la respuesta de ACR de 71.4%, 57.1%, y 28.6%, respectivamente, para el grupo 1; y de 70.0%, 30.0%, y 0.0%, respectivamente, para el grupo 2. Hubo leve a moderado efectos adversos severos, tales como, fatiga (n=7), disfonía (n=6), or hipoestesia (n=5). (18). Finalmente, en el estudio de Genovese et al., los grupos fueron divididos de acuerdo a número de estimulaciones del nervio vago (4 veces al día y 1 vez al día) versus simulaciones. El 50% de los participantes en grupos estimulados tuvieron una reducción de CDAI (índice de actividad clínica de la artritis reumatoide), así también los pacientes estimulados 4 veces al día tuvieron un mayor efecto en reducir DAS28 y. El 30% de participantes en los grupos estimulados redujeron marcadores inflamatorios, tales como, IL-1 β , IL-6, y TNF.

En cuanto a efectos adversos, el estudio de Koopman et al., reportó leve a moderado efectos tales como, fatiga (n=7), disfonía (n=6), or hipoestesia (n=5)(14). Genovese et al. no reportó eventos adversos relacionados con el dispositivo durante el ensayo ni con el tratamiento. Solo durante la implantación: Síndrome de Horner (n=1), dolor local (n=1), dermatitis de contacto (n=1) y prurito (n=1). Así también, en Drewes et al. Reportó que todos los pacientes toleraron la terapia con estimulación del nervio vago.

Los estudios preclínicos (n=4) se realizaron en ratas, uno de ellos, Payne, A. M., et al describe la estimulación del nervio vago abdominal y la disminución de la inflamación en ratas con artritis inducida por colágeno, a los 17 días de la inyección de colágeno, las ratas CIA no estimuladas (n = 8) tenían índice de actividad de la

enfermedad, niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y ligando del activador del receptor de NF κ B (RANKL), sinovitis y daño del cartílago significativamente superiores que las ratas normales (n = 8, Kruskal–Wallis: P < 0,05). Sin embargo, las ratas CIA estimuladas (n = 5-6) tenían puntuaciones inflamatorias y una hinchazón del tobillo significativamente menores (Kruskal–Wallis: P < 0,05) que las ratas CIA no estimuladas (n = 8). Los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se mantuvieron en niveles indetectables en ratas CIA estimuladas, mientras que los niveles de ligando del activador del receptor de NF κ B (RANKL) fueron significativamente menores en ratas CIA estimuladas en comparación con ratas CIA no estimuladas (P < 0,05). La puntuación histopatológica de inflamación y pérdida de cartílago en ratas CIA estimuladas no fue diferente a la de las ratas normales (P > 0,05). Las limitaciones reportadas son el corto tiempo de estudio, efectos adversos que resultó en edema tisular significativo, sinovitis e infiltración inflamatoria pero solo daño óseo leve, ya que la estimulación del nervio vago se aplicó antes de los cambios macroscópicos (Payne et al., 2022).

Yan, Q.-Q., et al , este estudio se dividió aleatoriamente en tres grupos: grupo de control (n = 12), un grupo modelo (n = 15) y un grupo con estimulación transcutánea del nervio vago auricular (n = 15), demuestra que la estimulación transcutánea del nervio vago auricular (taVNS) puede estimular los puntos auriculares en el área de la concha y activar el centro sensorial visceral, el núcleo solitario, a través de la estimulación sensorial. entrada de la rama auricular del nervio vago, y luego a través de la conexión de fibras entre el núcleo solitario y el núcleo motor visceral-núcleo dorsal del nervio vago, se activa la rama eferente del

nervio vago, aumenta la liberación de acetilcolina, lo que regula la vía antiinflamatoria colinérgica.

3.3. Discusión

Experimentos previos con animales (Levine et al., 2014; Zhang et al., 2008) han demostrado que la estimulación del nervio vago (VNS) del cuello puede inhibir significativamente el proceso de destrucción ósea en ratas con artritis inducida por colágeno (CIA). La taVNS alivia eficazmente la destrucción de hueso y cartílago en ratas CIA, lo que podría estar relacionado con su eficacia para reducir la producción de osteoclastos en los tejidos articulares y regular a la baja los niveles de expresión de MMP-1, MMP-3 y MMP-13, y la relación RANKL/OPG, aliviando eficazmente la destrucción de huesos y cartílagos en ratas con inducción de artritis. Si bien en humanos solo encontramos estudios piloto, los efectos adversos coinciden con revisiones previas, en las cuales incluyen tos, opresión o malestar en la garganta, falta de aliento, alteraciones de la voz y síntomas cardiovasculares, como bradicardia (Ben-Menachem et al., 2015). Sin embargo, estos efectos transitorios se limitan a cuando el dispositivo está estimulando activamente y son proporcionales a los aumentos en la corriente de salida, el ancho de pulso, la frecuencia y el ciclo de trabajo (Olofsson et al., 2015). Los efectos pulmonares se asocian principalmente con la activación de las fibras C (Henry, 2002), que anteriormente se asociaban con efectos cardiovasculares. Sin embargo, se ha demostrado que los efectos cardioinhibitorios pueden atribuirse a la activación de las fibras B (Noller et al., 2019). Una alternativa que se ha visto da beneficios terapéuticos al tiempo que evita los efectos adversos asociados con corrientes de salida más altas, es la estimulación minimizada (Heck et al., 2002). Si bien se

recomienda la estimulación vagal del lado izquierdo para evitar efectos cardiovasculares adversos en humanos, debido a que el nervio vago derecho posee proyecciones mas directas a las aurículas cardíacas (Groves & Brown, 2005; Henry, 2002); los efectos anticonvulsivos se presentan igual ante la estimulación vagal cervical izquierda y derecha (Navas et al., 2010).

En la búsqueda de estudios en humanos se encontraron estudios pilotos; que exploran la relación riesgo/beneficio de los dispositivos electrónicos implantables en comparación con la toxicidad y los efectos secundarios de las terapias farmacológicas y dirigidas para la AR (Genovese et al., 2020). Los parámetros de estimulación eléctrica utilizados se establecieron previamente para estimular el reflejo inflamatorio en estudios preclínicos y difieren significativamente de los protocolos de estimulación vagal utilizados en la epilepsia (Elliott et al., 2011; Morris & Mueller, 1999), además buscan establecer la seguridad del dispositivo y el procedimiento de la implantación quirúrgica,

En pacientes con AR, el tono vagal está inversamente asociado con la actividad de la enfermedad y puede predecir la respuesta al tratamiento (Koopman, Tang, et al., 2016). Por lo tanto, la vía antiinflamatoria colinérgica podría representar un objetivo terapéutico en la AR utilizando enfoques neuroinmunomoduladores dirigidos al nervio vago, como terapia complementaria en la AR.

Las debilidades de nuestro estudio se incluyen la corta duración de los experimentos y el acceso limitado a las muestras, lo cual puede limitar la interpretación de los resultados, para evaluar la relación entre la dosis-respuesta de la estimulación de una corriente eléctrica específica y los resultados clínicos o la durabilidad a largo plazo del beneficio terapéutico, los protocolos usados de estimulación fueron

diferentes a los usados en epilepsia y los efectos de la subestimulación o sobreestimulación del reflejo inflamatorio también son un área importante para estudios futuros.

Entre las fortalezas, el estudio realizó una búsqueda amplia en diferentes bases de datos para así evitar perder información relevante, nuestro estudio es una prueba de la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados para determinar la relación riesgo/beneficio de los dispositivos electrónicos implantables en comparación con la toxicidad y los efectos secundarios de las terapias farmacológicas y dirigidas para la AR.

Revisiones previas demostraron que la estimulación del nervio vago cervical no fue efectiva en una proporción significativa de pacientes con AR resistente a los medicamentos (Koopman, Chavan, et al., 2016b). Nuestros hallazgos en los estudios preclínicos dieron una asociación con la estimulación del nervio vago cervical, auricular (oído). Una opción es la estimulación en el nervio vago abdominal, este último es un sitio de estimulación alternativo que evita los efectos secundarios reportados con la estimulación cervical asociados con las proyecciones del nervio vago cardíaco y pulmonar, mejora las medidas de la artritis inducida por colágeno, específicamente, estas incluyen mejoras en el índice de actividad de la enfermedad, los niveles de TNF y sRANKL y una reducción de la sinovitis y el daño del cartílago (Payne et al., 2022). Teniendo en cuenta el porcentaje constante de pacientes que no responden en absoluto a los fármacos disponibles o tienen respuestas insatisfactorias, tienen una pérdida gradual de la capacidad de respuesta con el tiempo o tienen eventos adversos relacionados con los fármacos, un enfoque no farmacológico como la estimulación del nervio vago podría ser una herramienta

útil adicional en la expansión exitosa del arsenal terapéutico de la AR (Ingegnoli et al., 2020).

Entre las limitaciones reportadas en los estudios se incluyen la corta duración de los experimentos y el acceso limitado a las muestras, lo cual puede limitar la interpretación de los resultados.

La relevancia de la información encontrada en los estudios permitirá el desarrollo de futuros ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre las terapias inmunomoduladoras basadas en estimulación vagal en enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide.

Autor	Tipo de estudio	Efecto sobre las citocinas proinflamatorias	Efecto sobre las citocinas antiinflamatorias
<i>Qi-qi yan et al.</i>	Preclínico	Disminuyó la expresión de RANKL, MMP-1, MMP-3 y MMP-13.	Aumentó la expresión de OPG.
<i>Bassi et al.</i>	Preclínico	Disminuyó la expresión de TNF- α , IL-1 β y IL-6.	No se estudió.
<i>Payne et al.</i>	Preclínico	Disminuyó la expresión de TNF- α y RANKL.	No se estudió.
<i>Levine et al.</i>	Preclínico	Disminuyó la expresión de RANKL, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ y TNF- α .	Aumentó la expresión de OPG.
<i>Koopman et al.</i>	Clínico	Disminuyó la expresión de TNF- α y IL-6. Los niveles de IL-8 e IL-17 no se modificaron.	No se estudió.
<i>Genovese et al.</i>	Clínico	Disminuyó la expresión de TNF- α , IL-1 β y IL-6.	No se estudió.
<i>Drewes et al.</i>	Clínico	Disminuyó la expresión de PCR y IFN- γ .	No se estudió.

Tabla 1. Efecto sobre las citocinas por cada estudio seleccionado.

IV. CONCLUSIONES

- La estimulación del nervio vago tiene un efecto prometedor como terapia inmunomoduladora y antiinflamatoria en modelos preclínicos de artritis inducida, por lo que se propone la realización de estudios clínicos en humanos.
- La estimulación del nervio vago con un dispositivo electrónico implantado inhibe la producción de citoquinas inflamatorias en estudios clínicos en humanos (TNF- α , IL-6) promoviendo la mejora en los pacientes con AR, incluso en algunos pacientes con enfermedad resistente al tratamiento convencional; sin embargo; las investigaciones encontradas corresponden a estudios pilotos, sugiriéndose realizar investigaciones de tipo ensayos clínicos.
- Los estudios preclínicos revisados mostraron una reducción de marcadores inflamatorios (como TNF- α y PCR), aumento del RANKL, disminución de la inflamación articular y mejora en parámetros histológicos.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baker, M. C., Kavanagh, S., Cohen, S., Matsumoto, A. K., Dikranian, A., Tesser, J., Kivitz, A., Alataris, K., & Genovese, M. C. (2023). A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled, Clinical Trial of Auricular Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 75(12), 2107–2115. <https://doi.org/10.1002/ART.42637>
- Ben-Menachem, E., Revesz, D., Simon, B. J., & Silberstein, S. (2015). Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *European Journal of Neurology*, 22(9), 1260–1268. <https://doi.org/10.1111/ENE.12629>
- Bongartz, T., Sutton, A. J., Sweeting, M. J., Buchan, I., Matteson, E. L., & Montori, V. (2006). Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*, 295(19), 2275–2285. <https://doi.org/10.1001/JAMA.295.19.2275>
- Díaz-González, F., & Hernández-Hernández, M. V. (2023). Rheumatoid arthritis. *Medicina Clinica*, 161(12), 533–542. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2023.07.014>
- Elliott, R. E., Morsi, A., Tanweer, O., Grobelny, B., Geller, E., Carlson, C., Devinsky, O., & Doyle, W. K. (2011). Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 20(3), 478–483. <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2010.12.042>
- Genovese, M. C., Gaylis, N. B., Sikes, D., Kivitz, A., Lewis Horowitz, D., Peterfy, C., Glass, E. V., Levine, Y. A., & Chernoff, D. (2020). Safety and efficacy of neurostimulation with a miniaturised vagus nerve stimulation device in patients with multidrug-refractory rheumatoid arthritis: a two-stage multicentre, randomised pilot study. *The Lancet Rheumatology*, 2(9), e527–e538. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30172-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30172-7)
- Genovese, M. C., McKay, J. D., Nasonov, E. L., Mysler, E. F., Da Silva, N. A., Alecock, E., Woodworth, T., & Gomez-Reino, J. J. (2008). Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis and Rheumatism*, 58(10), 2968–2980. <https://doi.org/10.1002/ART.23940>
- Groves, D. A., & Brown, V. J. (2005). Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(3), 493–500. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2005.01.004>
- Heck, C., Helmers, S. L., & DeGiorgio, C. M. (2002). Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. *Neurology*, 59(6 Suppl 4). https://doi.org/10.1212/WNL.59.6_SUPPL_4.S31
- Henry, T. R. (2002). Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology*, 59(6 Suppl 4). https://doi.org/10.1212/WNL.59.6_SUPPL_4.S3

- Ingegnoli, F., Buoli, M., Antonucci, F., Coletto, L. A., Esposito, C. M., & Caporali, R. (2020). The Link Between Autonomic Nervous System and Rheumatoid Arthritis: From Bench to Bedside. *Frontiers in Medicine*, 7, 589079. <https://doi.org/10.3389/FMED.2020.589079>
- Jang, S. ;, Kwon, E.-J. ;, Lee, J. J., Spinelli, R., Pecani, A., Jang, S., Kwon, E.-J., & Lee, J. J. (2022). Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 905. <https://doi.org/10.3390/IJMS23020905>
- Johnson, R. L., & Wilson, C. G. (2018). A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *Journal of Inflammation Research*, 11, 203–213. <https://doi.org/10.2147/JIR.S163248>
- Koopman, F. A., Chavan, S. S., Miljko, S., Grazio, S., Sokolovic, S., Schuurman, P. R., Mehta, A. D., Levine, Y. A., Faltys, M., Zitnik, R., Tracey, K. J., & Tak, P. P. (2016). Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(29), 8284–8289. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1605635113>
- Koopman, F. A., Tang, M. W., Vermeij, J., de Hair, M. J., Choi, I. Y., Vervoordeldonk, M. J., Gerlag, D. M., Karemaker, J. M., & Tak, P. P. (2016). Autonomic Dysfunction Precedes Development of Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study. *EBioMedicine*, 6, 231–237. <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2016.02.029>
- Koopman, F. A., van Maanen, M. A., Vervoordeldonk, M. J., & Tak, P. P. (2017). Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis. *Journal of Internal Medicine*, 282(1), 64–75. <https://doi.org/10.1111/JOIM.12626>
- Kox, M., van Eijk, L. T., Verhaak, T., Frenzel, T., Kiers, H. D., Gerretsen, J., van der Hoeven, J. G., Kornet, L., Scheiner, A., & Pickkers, P. (2015). Transvenous vagus nerve stimulation does not modulate the innate immune response during experimental human endotoxemia: a randomized controlled study. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S13075-015-0667-5>
- Kremer, J. M. (2004). Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis and Rheumatism*, 50(5), 1370–1382. <https://doi.org/10.1002/ART.20278>
- Levine, Y. A., Koopman, F. A., Faltys, M., Caravaca, A., Bendele, A., Zitnik, R., Vervoordeldonk, M. J., & Tak, P. P. (2014). Neurostimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates disease in rat collagen-induced arthritis. *PloS One*, 9(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0104530>
- Morris, G. L., & Mueller, W. M. (1999). Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*, 53(8), 1731–1735. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.8.1731>
- Navas, M., Navarrete, E. G., Pascual, J. M., Carrasco, R., Núñez, J. A., Shakur, S. F., Pastor, J., & Sola, R. G. (2010). Treatment of refractory epilepsy in adult patients with right-sided vagus nerve stimulation. *Epilepsy Research*, 90(1–2), 1–7. <https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2010.04.007>

- Noller, C. M., Levine, Y. A., Urakov, T. M., Aronson, J. P., & Nash, M. S. (2019). Vagus Nerve Stimulation in Rodent Models: An Overview of Technical Considerations. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 461205. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2019.00911/BIBTEX>
- Olofsson, P. S., Levine, Y. A., Caravaca, A., Chavan, S. S., Pavlov, V. A., Faltys, M., & Tracey, K. J. (2015). Single-Pulse and Unidirectional Electrical Activation of the Cervical Vagus Nerve Reduces Tumor Necrosis Factor in Endotoxemia. *Bioelectronic Medicine*, 2(1), 37–42. <https://doi.org/10.15424/BIOELECTRONMED.2015.00006/FIGURES/4>
- Payne, S. C., Romas, E., Hyakumura, T., Muntz, F., & Fallon, J. B. (2022). Abdominal vagus nerve stimulation alleviates collagen-induced arthritis in rats. *Frontiers in Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2022.1012133>
- Radu, A. F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, 10(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/CELLS10112857>
- Rostom, A., Muir, K., Dubé, C., Jolicoeur, E., Boucher, M., Joyce, J., Tugwell, P., & Wells, G. W. (2007). Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 5(7). <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2007.03.011>
- Schäcke, H., Döcke, W. D., & Asadullah, K. (2002). Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology and Therapeutics*, 96(1), 23–43. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00297-8](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00297-8)
- Se estima que en el Perú cada año se diagnostican más de 100 casos nuevos de artritis reumatoidea - Noticias - Ministerio de Salud - Plataforma del Estado Peruano.* (n.d.). Retrieved September 10, 2024, from <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/27840-se-estima-que-en-el-peru-cada-ano-se-diagnostican-mas-de-100-casos-nuevos-de-artritis-reumatoidea>
- Seifert, O., & Baerwald, C. (2024). Stimulation of the vagus nerve as a therapeutic principle. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 83(Suppl 1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/S00393-023-01398-3>
- Singh, J. A. (2022). Treatment Guidelines in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 48(3), 679–689. <https://doi.org/10.1016/J.RDC.2022.03.005>
- Yang, X., Li, J., Xu, C., Zhang, G., Che, X., & Yang, J. (2024). Potential mechanisms of rheumatoid arthritis therapy: Focus on macrophage polarization. *International Immunopharmacology*, 142(Pt A). <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2024.113058>
- Zhang, P., Han, D., Tang, T., Zhang, X., & Dai, K. (2008). Inhibition of the development of collagen-induced arthritis in Wistar rats through vagus nerve suspension: a 3-month observation. *Inflammation Research : Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et Al.]*, 57(7), 322–328. <https://doi.org/10.1007/S00011-008-8070-1>

VI. ANEXOS

Tabla 2. Resumen de los artículos seleccionados en el estudio.

Author	Year/ Country	Study desing	Sample size	Characteri stics of study population (sex, ethnic, age (mean), type of animal, etc.)	Methods (measureme nt of exposure and outcome)	Data analysis (variables adjusted, Anova, regression , etc.)	Limitation s reported	Financing
Qi-qi yan	China/202 2	Estudio Preclínico	42 ratas	Ratas macho SPRAGUE DAWLEY de 6 a 8 semanas de edad (160 a 200g) con artritis inducida por colágeno.	Se dividieron aleatoriament e en tres grupos: grupo de control (n = 12), un grupo modelo (n = 15) y un grupo con estimulación transcutánea del nervio vago auricular (n = 15). Resultados: La estimulación transcutánea del nervio vago auricular alivia eficazmente la destrucción de huesos y cartílagos en ratas con inducción de artritis.	ANOVA	No registra	Fondos especiales de proyectos del bienestar público central.
Payne, A. M., et al.	Australia/2 022	Estudio preclinico	24 ratas	24 ratas hembras Dark Agouti (8-9 semanas de edad)	Se implantó el nervio vago abdominal de ratas Dark Agouti hembra y se les indujo CIA mediante inyección de colágeno tipo II. Resultados: las ratas CIA no estimuladas (n = 8) tenían	ANOVA Kruskal Wallis	No registra	Fondo de Incubación del Bionics Institute.

					índice de actividad de la enfermedad, niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y ligando del activador del receptor de NFκB (RANKL), sinovitis y daño del cartílago las ratas CIA estimuladas (n = 5–6) tenían puntuaciones inflamatorias y una hinchazón de tobillo significativamente menores en comparación con las ratas CIA no estimuladas (n = 8). Las ratas CIA estimuladas (n = 5-6) tuvieron puntuaciones inflamatorias y de hinchazón de tobillo significativamente reducidas en comparación con las ratas CIA no estimuladas (n = 8). Los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) se mantuvieron en niveles indetectables en ratas CIA estimuladas, mientras que los niveles de ligando del activador del receptor de NFκB (RANKL) fueron significativamente menores en ratas CIA			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					estimuladas en comparación con ratas CIA no estimuladas.			
Levine, Y. A., et al.	Estados Unidos/ 2014	Estudio preclinico	Ratas	Las ratas Lewis hembras	Las ratas se dividieron en cuatro grupos : 1) implante de cable quirúrgico, inducción de CIA, tratamiento NCAP activo (ASD/NCAP (n=9)), 2) implante de cable quirúrgico, inducción de CIA, tratamiento NCAP simulado (CIA/NCAP simulado (n=12)), 3) implante de cable quirúrgico, sin inducción de CIA, tratamiento NCAP activo (Control/NCAP (n=4)), 4) sin implante de cable, sin inducción de CIA (Control/Sin implante (n=4)). Resultados: La neuroestimulación de la vía antiinflamatoria colinérgica resultó en una reducción del 52% y 57% de la hinchazón articular una reducción del 46% histológica de artritis con mejoría en la inflamación, la formación de pannus, la destrucción del cartílago	ANOVA Y T STUDENT	La corta duración del experimento y la disponibilidad de solo una muestra de sangre al final del estudio limitaron la capacidad de comprender completamente la cinética de los marcadores de recambio óseo	YAL, MF, AC y RZ son empleados de SetPoint Medical Corporation y recibieron financiación en forma de salarios para este estudio

					y la erosión ósea , ademas de disminucion de citoquinas que no alcanzaron significancia estadística.			
Bassi	2017/Brazil	Estudio preclinico	Ratas y Ratones	Ratas Wistar y ratones macho (250–300 g)	A las ratas se inyectaron diez o cincuenta microlitros de suspensión de zimósán (30 µg para ratones y 100 µg para ratas) en solución salina estéril (0,9 % NaCl; vehículo) en la articulación femorotibial de ambas rodillas Resultados: La estimulación vagal atenuó la inflamación de la articulación de la rodilla a través de redes neuronales simpáticas.	ANOVA Y T STUDENT	No registra	Fundación de Investigaçã n de São Paulo

Koopman	2016/Paises bajos	ensayo abierto de 84 días	18 pacientes con AR	18 pacientes con AR divididos en dos cohortes	2 grupos, cohorte I (n = 7) pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento con metotrexato, sin tratamiento con antagonista biológico del TNF o sin fracasado con antagonistas del TNF debido a la toxicidad del fármaco. La cohorte II (n = 10) incluyó pacientes que fracasaron con metotrexato o con al menos dos agentes biológicos. Al día 14, se día estimulación del nervio vago. En la cohorte I, 2/7 pacientes recibieron pulsos de corriente eléctrica 4 veces al día. El día 42 se apagó el estimulador del nervio vago. Después de una pausa de 14 días, se reinició el día 56 y los pacientes fueron seguidos hasta el día 84. Post-VNS En la cohorte II, 6/10 pacientes recibieron pulsos de corriente eléctrica cuatro veces al día.	T student pareada	" estudio exploratorio , no se realizaron cálculos formales de poder estadístico y no se realizaron ajustes para comparaciones múltiples.	No registra
---------	-------------------	---------------------------	---------------------	---	---	-------------------	---	-------------

					Resultados : DAS28-CRP y la respuesta ACR (ACR20 es $\geq 20\%$, ACR50 es $\geq 50\%$ y ACR70 es $\geq 70\%$ de mejora).			
Genovese	2020/ Estados Unidos	estudio piloto de 12 semanas, randomizado, multicéntrico	14 pacientes	Edad media de 50.9 años con un rango de edad de 26-73 años, y 11/14 (79%) fueron mujeres. Duración media de AR de 14.3 años, con moderada a severa actividad, multidrogo resistente AR, presencia de sinovitis intraarticular o osteitis en MRI al inicio	Se inscribieron 14 participantes (3 en la etapa 1, 11 en la etapa 2). En la etapa 2, 3/11 recibieron estimulación activa una vez al día, 4/11 recibieron estimulación activa cuatro veces al día y 4/11 recibieron estimulación simulada una vez al día. Los pacientes que recibieron estimulación activa toleraron una mayor intensidad con el tiempo desde las estimulaciones iniciales (0,48 mA). En la semana 5, a los pacientes de	T student	Pequeño grupo de pacientes expuestos a estimulación eléctrica por ser estudio piloto. La respuesta a ACR, EULAR, y a CDAL es mejor en estudios con mayor muestra. Usar un placebo es una posibilidad, sin embargo, solo una estimulación activa reduce citocinas proinflamatorias.	Set Point medical

					los grupos estimulados se les prescribió una fuerza de estimulación media de 1,52 mA, y 1 paciente alcanzó la dosis máxima permitida de 2,50. A las 12 semanas. La evaluación de la actividad de la enfermedad, no mostraron cambios significativos entre los grupos de tratamiento y de simulación. El 50% de los participantes en los grupos de tratamiento mostraron un cambio en el CDAI que alcanzó o superó el MCID a las 12 semanas. En los grupos de tratamiento, 2/10 (20%) participantes alcanzaron ACR20 y 1/10 alcanzó ACR50; ningún participante en el grupo simulado alcanzó ACR20. Se observó una respuesta EULAR buena (n = 3) o moderada (n = 2) en cinco (50%) pacientes en los grupos de tratamiento en la semana 12.			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Drewes S. C., et al.	2021/ Dinamarca	estudio piloto abierto	56 hombres y mujeres, de 18 años o más, con AR	Nueve participantes recibieron terapia anti-TNF. Dos cohortes de participantes con AR: una con alta actividad de la enfermedad y otra con baja actividad de la enfermedad.	El VNS proporciona estimulación eléctrica transcutánea al nervio vago cervical Se midió la puntuación de actividad de la enfermedad basada en el recuento de 28 articulaciones, la proteína C reactiva (DAS28-CRP), el tono vagal cardíaco y las citocinas proinflamatorias al inicio y después de 1 y 4 días de n-VNS. Resultados : En el grupo de alta actividad de la enfermedad, la n-VNS resultó en reducciones en DAS28-CRP, CRP e interferón-γ. En el grupo de baja actividad de la enfermedad, no hubo efecto en DAS28-CRP, y la n-VNS se asoció con una disminución en el tono vagal cardíaco y una reducción en interleucina-10. Los participantes con alta actividad de la enfermedad tenían un tono vagal cardíaco basal más	la prueba t de Student, la prueba de Mann-Whitney o la prueba exacta de Fisher		
----------------------	--------------------	------------------------	--	--	---	--	--	--

					bajo que aquellos con baja actividad de la enfermedad.			
--	--	--	--	--	--	--	--	--