

La estimulación vagal eferente preisquémica aumenta el tamaño del infarto de miocardio en conejos

Preischemic Vagal Efferent Stimulation Increases Infarct Size in Rabbits

BRUNO BUCHHOLZ†, NADEZDA SIACHOQUE, MANUEL RODRÍGUEZ†, FLAVIO C. IVALDE, MARÍA F. ÁLVAREZ YUSEFF, RICARDO J. GELPI^{MTSAC}

Recibido: 06/12/2010

Aceptado: 21/05/2011

Dirección para separatas:

Dr. Ricardo J. Gelpi
Instituto de Fisiopatología
Cardiovascular
Departamento de Patología
Facultad de Medicina (UBA)
J. E. Uriburu 950
2° Piso, Sector "A"
(C1114AAD) Buenos Aires,
Argentina
Tel./Fax: 54 (011) 4962-4945

RESUMEN

La estimulación vagal induce efectos cardioprotectores y la administración de acetilcolina mimetiza el efecto del preconditionamiento isquémico. No obstante, no existen datos concluyentes con respecto a los efectos de la estimulación vagal en el infarto de miocardio *in vivo*. Con el objetivo de evaluar los efectos de la estimulación vagal sobre el infarto de miocardio experimental en conejos, se provocó isquemia miocárdica regional por ligadura de una rama coronaria izquierda durante 45 min seguida de 4 horas de reperfusión (G1, n = 14). En el grupo 2 (G2, n = 9) se repitió el protocolo de G1 aplicándose, antes de la isquemia, estimulación vagal eferente derecha durante 10 min a una intensidad tal que produjo una reducción de la frecuencia cardíaca de entre el 10% y el 20%, seguida de 5 min de recuperación. En el grupo 3 (G3, n = 5) se repitió el protocolo de G2, pero se administró atropina durante la estimulación vagal. En otros grupos experimentales se repitió el protocolo de G2, pero administrando un bloqueante adrenérgico β_1 de acción corta (esmolol) durante la estimulación (G4, n = 7) o uno de acción prolongada (atenolol) (G5, n = 5). La estimulación vagal preisquemática aumentó el tamaño del infarto desde el $45,2\% \pm 2,4\%$ al $62,9\% \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$). La atropina revirtió este efecto, reduciéndolo al $44,8\% \pm 3,9\%$ ($p < 0,05$ vs. G2). La administración de esmolol o de atenolol atenuó el incremento del tamaño del infarto al $50,1\% \pm 4,2\%$ y al $50,0\% \pm 2,9\%$, respectivamente ($p < 0,05$). La estimulación vagal eferente preisquemática incrementa significativamente el tamaño del infarto por un mecanismo colinérgico muscarínico, efecto que es revertido por bloqueo beta-adrenérgico. La estimulación vagal, aplicada en diversas situaciones clínicas, podría causar efectos secundarios perjudiciales.

REV ARGENT CARDIOL 2012;80:7-13.

Palabras clave > Infarto de miocardio - Estimulación vagal - Atropina - Esmolol - Atenolol

Abreviaturas

+dP/dt_{max}	Máximo valor positivo de la Derivada de Presión Ventricular	I/R	Isquemia y reperfusión
ACh	Acetilcolina	NPY	Neuropéptido Y
Aten	Atenolol	PAM	Presión arterial media
Atr	Atropina	PDFVI	Presión diastólica final del ventrículo izquierdo
Esm	Esmolol	PVI	Presión ventricular izquierda
EV	Estimulación vagal	VI	Ventrículo izquierdo
FC	Frecuencia cardíaca	VIP	Péptido intestinal vasoactivo

INTRODUCCIÓN

El desequilibrio autonómico, caracterizado por un aumento del tono simpático y una disminución del tono parasimpático, es perjudicial para el miocardio y se asocia con un pronóstico peor de las enfermedades cardiovasculares, particularmente de la insuficiencia cardíaca. Este conocimiento motivó que en las últimas décadas se realizaran esfuerzos para encontrar

tratamientos que logren reducir la actividad simpática, como es el caso de los bloqueantes betaadrenérgicos, y para desarrollar técnicas que incrementen la actividad parasimpática, como la neuroestimulación vagal. (1)

En este sentido, se ha señalado que la administración de acetilcolina (ACh) reduce el tamaño del infarto en un modelo de corazón aislado con isquemia global y reperfusión. Sin embargo, la ACh liberada en

forma endógena durante un protocolo de preconditionamiento isquémico *in vivo* es incapaz de activar este mecanismo protector, probablemente debido a la escasa innervación colinérgica que poseen los ventrículos en comparación con las aurículas. (2, 3) Por lo tanto, la estimulación vagal (EV) aplicada antes de la isquemia podría reducir el tamaño del infarto de miocardio por liberación de ACh a niveles que alcancen el umbral para activar el preconditionamiento. Sin embargo, la innervación del corazón es intrincada y la regulación autonómica es altamente compleja. (4) Aunque una gran mayoría de los efectos de los dos brazos del sistema nervioso autónomo, el simpático y el parasimpático, son antagónicos, esta no es la única forma de interacción que tienen entre sí, ya que en determinadas condiciones experimentales una rama puede ser activada como consecuencia de la activación de la otra. Esto se conoce como excitación recíproca; el ejemplo más común es la obtención de respuestas cronotrópicas o inotrópicas positivas como consecuencia de la EV o de la administración de ACh. (5, 6)

Dado que aún se desconoce si la estimulación eferente del nervio vago en forma previa a la isquemia es capaz de activar mecanismos de protección frente a la lesión por isquemia y reperfusión similares a los de los estudios *in vitro*, (2, 3) y si dicha estimulación es capaz de producir una activación refleja del sistema nervioso simpático que pueda generar efectos no deseados, hemos llevado a cabo el presente estudio. El objetivo de este trabajo es estudiar los efectos de la estimulación eferente del nervio vago derecho sobre el tamaño del infarto de miocardio en un modelo *in vivo* de isquemia regional con reperfusión y la posible participación del sistema nervioso simpático.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron conejos neozelandeses machos (2,2-2,6 kg), que se asignaron en forma aleatoria a los distintos grupos experimentales.

Los animales fueron anestesiados con una inducción con ketamina (75 mg/kg) y xylazina (0,75 mg/kg) por vía IM e intubados para ser ventilados mecánicamente con una mezcla de aire ambiental y oxígeno. El mantenimiento anestésico se realizó con una dosis de ataque de 2 ml/kg de una mezcla de uretano (250 mg/ml) y cloralosa (40 mg/ml) y luego se administró la misma mezcla anestésica en forma continua con bomba de infusión a través de un catéter colocado en la vena marginal de la oreja (0,5-1,0 ml/kg/h). Se midió la presión arterial mediante un catéter colocado en una de las arterias femorales y la presión ventricular con otro catéter introducido en el ventrículo izquierdo (VI) a través de la arteria carótida común derecha.

Se abordó el nervio vago derecho por medio de una incisión cervical, se aisló y se seccionó a la altura del tercio superior del cuello. En el cabo distal del nervio se colocó un electrodo bipolar de plata para la posterior electroestimulación.

Luego se practicó una toracotomía lateral izquierda, seguida de pericardiotomía para exponer la superficie del corazón. La isquemia miocárdica regional se indujo ligando una rama prominente de la arteria coronaria izquierda con

aguja curva e hilo sintético 5-0. El hilo se ajustó interponiendo un pequeño tubo de plástico para que una vez cumplido el período de isquemia se pudiera liberar fácilmente y permitiera así la reperfusión. La presencia de isquemia miocárdica se confirmó por la aparición de palidez regional en la superficie del VI.

Se midió en forma continua la temperatura rectal con un termómetro digital, manteniéndola entre 37 y 38 °C con una almohadilla térmica.

Estimulación vagal

La EV se llevó a cabo utilizando el cabo distal del nervio vago derecho; así, se provocó una estimulación puramente eferente y se evitaron las aferencias al sistema nervioso central. Se utilizó un neuroestimulador Hugo Sachs Elektronik D7801; se emplearon parámetros eléctricos constantes, con pulsos eléctricos rectangulares de 0,1 ms, 10 Hz y una intensidad variable que se ajustó a cada animal para obtener una reducción de entre el 10% y el 20% de la frecuencia cardíaca previa a la estimulación.

Estudio hemodinámico

Por intermedio del catéter colocado en el VI se registró en tiempo real la presión ventricular izquierda (PVI). Posteriormente, utilizando este registro, se analizó la función sistólica considerando la $+dP/dt_{\max}$ (derivada de la curva de presión ventricular) y la función diastólica final del ventrículo izquierdo (a través de la presión diá. El catéter colocado en la arteria femoral permitió el registro de la presión arterial y el estudio de las presiones arteriales sistólica, diastólica y media. Todas las variables hemodinámicas se evaluaron desde el inicio de la estabilización hasta el final de la reperfusión.

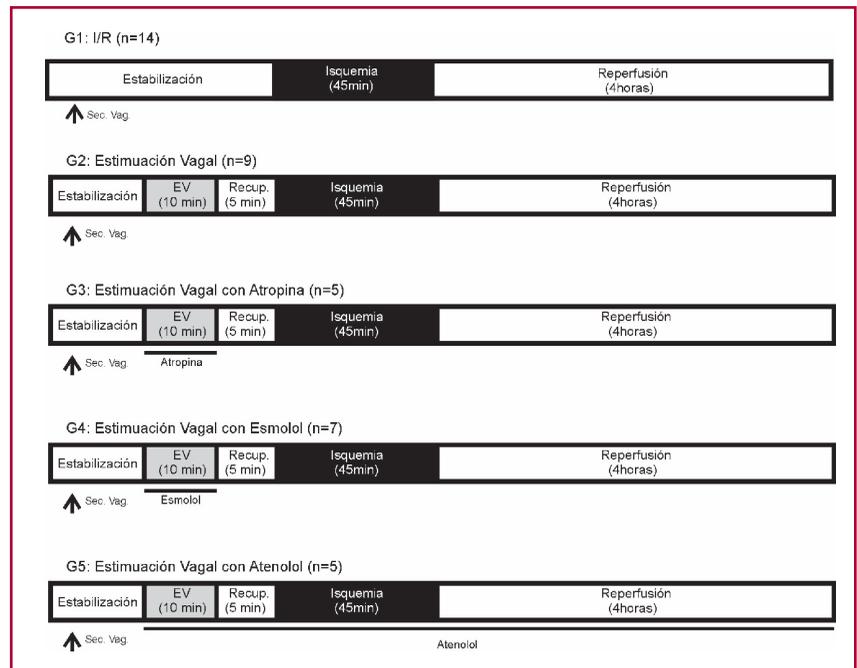
Medición del área de riesgo y el tamaño del infarto

Luego de cumplirse el período de reperfusión, los animales se sacrificaron con una sobredosis de tiopental sódico por vía intravenosa. Se abrió nuevamente el tórax y se ligó en forma definitiva la arteria coronaria. Inmediatamente se canuló la aorta torácica ascendente y se infundió una solución de azul de Evans al 1% en el árbol coronario, de manera tal que la zona irrigada por la arteria ligada no se perfundió por el colorante. A continuación, los corazones se cortaron en secciones transversales de 4 mm de espesor desde la punta hasta la base. Con ellas se obtuvieron imágenes digitales que se analizaron utilizando planimetría computarizada (analyzer de imágenes Image Pro Plus, versión 6.0) para determinar el área de riesgo (área no teñida con el azul de Evans), la cual se expresó como porcentaje del área total de la pared del VI. Luego, las secciones se incubaron en una solución de cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC) al 1%, a pH 7,4 y a 37 °C durante 20 minutos y posteriormente se fijaron en formaldehído al 10% durante 24 horas. Seguidamente se obtuvieron imágenes digitales que se analizaron evaluando las áreas teñidas y no teñidas por el TTC, considerando estas últimas como áreas no viables. Con estos datos se determinó el área del infarto. Finalmente, el tamaño del infarto se expresó como porcentaje del área de riesgo.

Protocolos experimentales (Figura 1)

- Grupo 1 (isquemia y reperfusión [I/R]; n = 14): luego de un período de estabilización se seccionó el nervio vago derecho y se realizó un seguimiento hemodinámico durante 25 minutos. Cumplido este período se provocó isquemia miocárdica mediante ligadura coronaria durante 45 min seguida de reperfusión durante 4 horas.

Fig. 1. Protocolos experimentales. Sec. Vag.: Sección del nervio vago. EV: Estimulación vagal. Recup.: Recuperación sin estimulación.



- Grupo 2 (estimulación vagal [EV]; n = 9): luego de la estabilización y sección del nervio vago se permitió otro período de estabilización de 10 min. A continuación se realizó la estimulación del nervio durante 10 min, seguida de 5 minutos de recuperación sin estimulación. Luego se procedió a la isquemia y reperusión de la misma manera que se realizó en el grupo 1.
- Grupo 3 (estimulación vagal con atropina [EV + Atr]; n = 5): se repitió el protocolo del grupo 2, pero durante el período de EV se administró una dosis de sulfato de atropina suficiente en cada caso (1,3-2,0 mg/kg) para bloquear la caída de la frecuencia cardíaca causada por la EV.
- Grupo 4 (estimulación vagal con esmolol [EV + Esm]; n = 7): se repitió el protocolo del grupo 2, pero durante la estimulación se administró esmolol (bloqueante β_1 -adrenérgico de acción ultracorta) en una dosis de ataque de 2-3 mg/kg en bolo, seguida de 0,5 mg/kg/min.
- Grupo 5 (estimulación vagal con atenolol [EV + Aten]; n = 5): se repitió el protocolo del grupo 2, pero se administró atenolol (bloqueante β -adrenérgico de acción prolongada) en dosis de 0,06 mg/kg/min desde el inicio de la estimulación hasta el final de la reperusión.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como la media \pm error estándar (EE). Los valores hemodinámicos se analizaron comparando los distintos tiempos dentro de cada grupo utilizando ANOVA para medidas repetidas seguido por la prueba de Student-Newman-Keuls. Los datos correspondientes al área de riesgo y tamaño del infarto se analizaron utilizando ANOVA de una vía seguido por la prueba de Student-Newman-Keuls. Se consideró una diferencia significativa cuando el valor de p fue menor de 0,05.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se detallan los valores de la frecuencia cardíaca (FC), del máximo valor de la derivada de presión

ventricular ($+dP/dt_{max}$), de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) y de la presión arterial media (PAM) en condiciones basales (previamente a la sección del nervio vago), a los 45 minutos de isquemia y en distintos momentos de la reperusión. Se puede observar un incremento de la PDFVI a los 45 minutos de isquemia y al final de la reperusión en los grupos I/R, EV, EV + Atr y EV + Aten respecto de su correspondiente valor basal. Los valores de las demás variables estudiadas no mostraron cambios significativos y se mantuvieron estables durante todo el experimento, con excepción de la frecuencia cardíaca, que se incrementó significativamente tanto en la isquemia como en la reperusión en el grupo EV + Esm.

En la Figura 2 puede verse la caída de la frecuencia cardíaca ocasionada por la EV previa a la isquemia. A los cinco minutos de EV se observó una caída del 20% en la frecuencia cardíaca respecto de su valor basal. A los cinco minutos de finalizado el estímulo (momento de inicio de la isquemia), la frecuencia cardíaca había retornado a valores cercanos al control. No se observaron cambios en la frecuencia cardíaca en los animales del grupo EV + Atr.

En la Figura 3 A se grafican los valores del tamaño del área de riesgo correspondientes al grupo I/R ($46,3\% \pm 2,8\%$), al grupo EV ($42,0\% \pm 3,5\%$) y al grupo EV + Atr ($48,8\% \pm 5,3\%$), sin diferencias significativas entre los grupos. En la Figura 3 B se muestra el tamaño del infarto en los grupos mencionados, que fue del $45,2\% \pm 2,4\%$ en el grupo I/R. La estimulación eferente del nervio vago derecho aumentó significativamente el tamaño del infarto al $62,9\% \pm 3,1\%$. La administración de atropina revertió el efecto de la EV, observándose un tamaño del infarto del $44,8\% \pm 3,9\%$.

En la Figura 4 puede observarse la caída de la frecuencia cardíaca ocasionada por la EV en los grupos EV + Esm y EV + Aten. En ambos grupos, la frecuencia cardíaca se mantuvo aproximadamente un 20% por debajo del valor previo al inicio de la estimulación y se recuperó al valor basal a los cinco minutos de haber finalizado la EV.

En la Figura 5 A se muestran los tamaños del área de

Tabla 1. Valores hemodinámicos de los distintos grupos estudiados y evaluados en condiciones basales, al final de la isquemia y en distintos tiempos de la reperusión

Parámetro	Grupo	Basal	45' isq	30' rep	60' rep	120' rep
	I/R (n = 11)	206 ± 10	207 ± 8	206 ± 9	206 ± 9	182 ± 18
FC	EV (n = 4)	221 ± 8	232 ± 7	226 ± 10	223 ± 9	232 ± 13
(lpm)	EV + Atr (n = 5)	218 ± 19	231 ± 5	264 ± 14	266 ± 24	258 ± 13
	EV + Esm (n = 7)	191 ± 3	210 ± 6*	217 ± 9*	221 ± 7*	228 ± 7*
	EV + Aten (n = 5)	195 ± 9	195 ± 10	200 ± 6	203 ± 7	201 ± 6
	I/R	3,3 ± 0,6	7,7 ± 1,1*	5,3 ± 1,1	5,3 ± 1,3	6,2 ± 1,3*
PDFVI	EV	3,2 ± 1,2	6,6 ± 1,4*	3,9 ± 1,0	3,5 ± 1,0	3,6 ± 0,7
(mmHg)	EV + Atr	2,1 ± 0,8	5,2 ± 1,1*	3,6 ± 0,4	4,2 ± 0,5	2,9 ± 0,5
	EV + Esm	2,7 ± 0,4	5,3 ± 1,5	2,9 ± 0,3	2,9 ± 0,8	2,2 ± 0,5#
	EV + Aten	1,8 ± 0,3	6,5 ± 1,2*	5,3 ± 1,7	5,6 ± 1,7	7,0 ± 1,8*
	I/R	2.494 ± 188	2.494 ± 217	2.466 ± 309	2.496 ± 362	2.723 ± 411
+dP/dt _{máx}	EV	3.464 ± 373	3.267 ± 309	3.157 ± 350	2.928 ± 276	3.385 ± 373
(mmHg/mseg)	EV + Atr	3.255 ± 469	2.862 ± 874	3.037 ± 933	3.241 ± 102	3.595 ± 745
	EV + Esm	2.495 ± 161	2.732 ± 393	2.555 ± 440	2.540 ± 446	2.986 ± 512
	EV + Aten	2.653 ± 143	2.705 ± 189	2.669 ± 254	2.806 ± 243	2.957 ± 203
	I/R	54 ± 3	49 ± 4	47 ± 5	46 ± 6	48 ± 5
PAM	EV	63 ± 7	67 ± 6	59 ± 5	50 ± 5	64 ± 7
(mmHg)	EV + Atr	67 ± 4	51 ± 16	48 ± 7	53 ± 10	60 ± 4
	EV + Esm	53 ± 2	60 ± 8	58 ± 8	56 ± 9	63 ± 8
	EV + Aten	54 ± 3	60 ± 9	60 ± 1	78 ± 7	79 ± 4

* p < 0,05 vs. basal. # p < 0,05 vs. 45' isq.

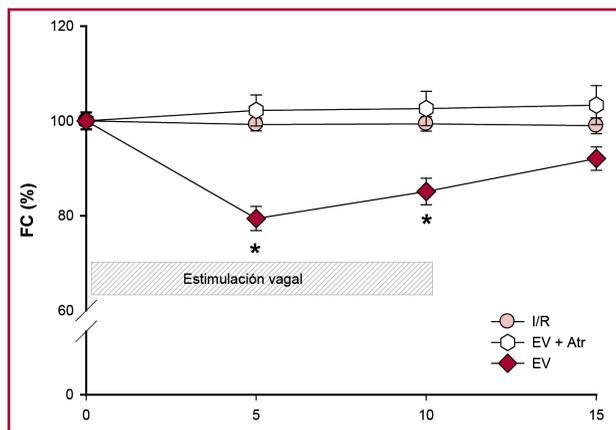


Fig. 2. Cambios en la frecuencia cardíaca durante los 15 minutos previos a la isquemia. La estimulación vagal reduce significativamente la frecuencia cardíaca. * p < 0,05 vs. I/R.

riesgo correspondientes al grupo I/R (46,3% ± 2,8%), al grupo EV (42,0% ± 3,5%) y a los grupos EV + Esm (43,4% ± 3,6%) y EV + Aten (48,2% ± 2,3%), sin diferencias significativas. En la Figura 5 B se pueden observar los tamaños de infarto correspondientes al grupo I/R (45,2% ± 2,4%), al grupo EV (62,9% ± 3,1%), al grupo EV + Esm (50,1%

± 4,2%) y al grupo EV + Aten (50,0% ± 2,9%). Como ya se señaló, la EV eferente aumenta significativamente el tamaño del infarto. Sin embargo, la administración de un bloqueante β₁-adrenérgico, ya sea de acción corta como el esmolol o de acción prolongada como el atenolol, revierte el incremento del tamaño del infarto ocasionado por la EV.

DISCUSIÓN

El presente trabajo demuestra por primera vez que la EV aplicada antes de la isquemia aumenta el tamaño del infarto en un modelo de isquemia regional y reperusión *in vivo*. Asimismo, demuestra que este efecto perjudicial se revierte cuando se administra atropina, lo cual sugiere que la EV eferente desencadena mecanismos de lesión activados por la estimulación de receptores colinérgicos muscarínicos.

En modelos *in vitro* en los que se administra ACh en forma exógena, el tamaño del infarto se reduce a través de la activación del preconditionamiento. (2, 3) Además, estudios realizados en miocitos aislados demuestran que la ACh induce efectos protectores, como un incremento en la producción de óxido nítrico y la fosforilación de la Akt, una disminución de la apoptosis y una activación, por una vía alterna no hipóxica, del factor inducible por hipoxia HIF-1α, llevando de esta

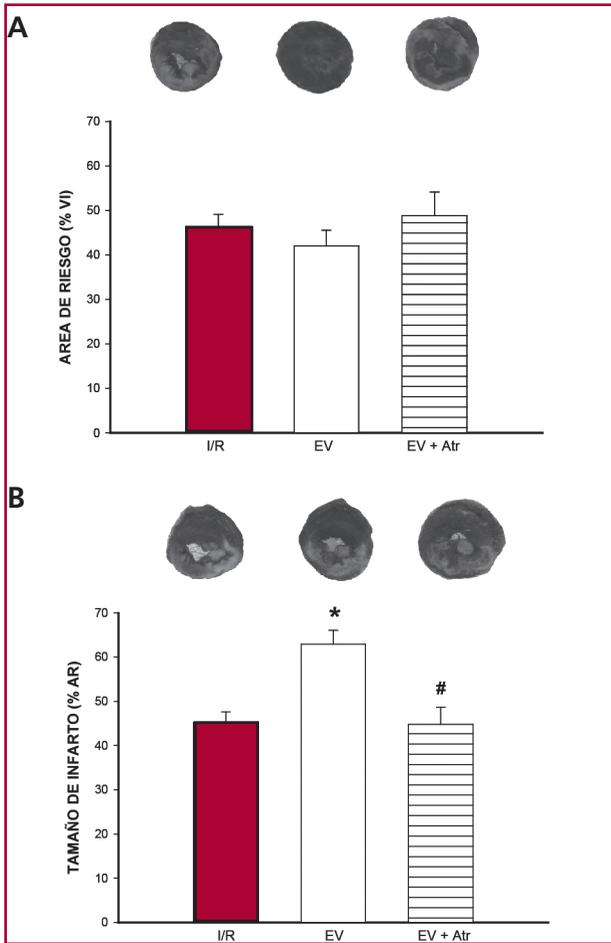


Fig. 3. A. Tamaños de las áreas de riesgo expresados como porcentaje de las áreas del ventrículo izquierdo, sin diferencias significativas entre los grupos. Sobre las barras se muestran fotos representativas correspondientes a la marcación del área de riesgo de cada grupo. **B.** Se muestran gráficamente los tamaños del infarto de los tres grupos estudiados. La estimulación vagal previa a la isquemia aumenta significativamente el tamaño del infarto. Esto se revierte con la administración de atropina. Sobre las barras se muestran fotos representativas de cada uno de los grupos. * p < 0,05 vs. I/R. # p < 0,05 vs. EV.

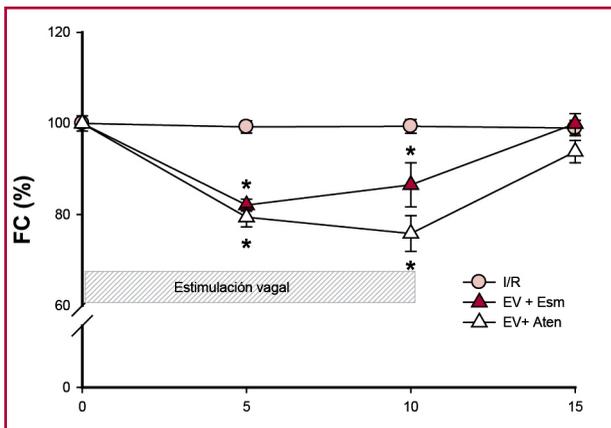


Fig. 4. Cambios en la frecuencia cardíaca durante los 15 minutos previos a la isquemia. Ésta no se modifica en el grupo I/R, pero se reduce significativamente cuando se estimula el nervio vago, tanto en el grupo que recibió esmolol como en el que recibió atenolol. * p < 0,05 vs. I/R.

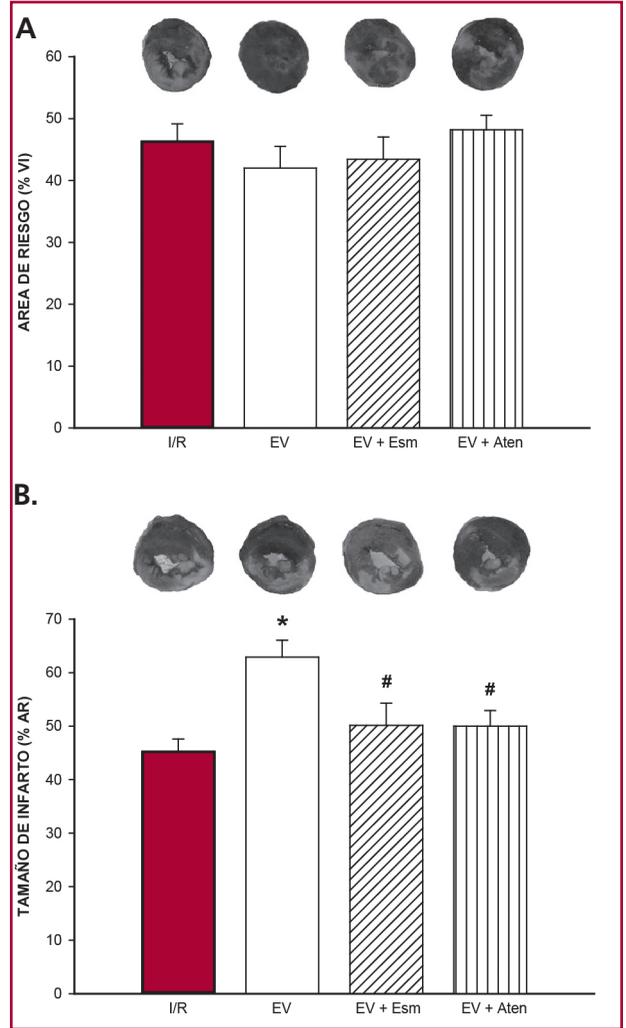


Fig. 5. A. Tamaños de las áreas de riesgo expresados como porcentaje de las áreas del ventrículo izquierdo, sin diferencias significativas entre los grupos. Sobre las barras se muestran fotos representativas correspondientes a la marcación del área de riesgo de cada grupo. **B.** Se muestran gráficamente los tamaños del infarto de los cuatro grupos estudiados. La estimulación vagal aumenta significativamente el tamaño del infarto. Este incremento no se produce cuando se bloquean los receptores beta-adrenérgicos con esmolol o atenolol. * p < 0,05 vs. I/R. # p < 0,05 vs. EV.

manera al miocito a un estado de mayor tolerancia a concentraciones bajas de oxígeno. (7)

No obstante, cuando *in vivo* se utilizan ciclos de isquemia y reperfusión para activar las vías del preconditionamiento (preconditionamiento isquémico), la liberación de la ACh endógena no alcanza el umbral necesario para brindar protección. (2, 3, 8) Este hecho concuerda con el concepto de que los ventrículos tienen escasa inervación parasimpática, demostrada tanto para la distribución de las fibras nerviosas como para la distribución de los receptores, así como funcionalmente en la respuesta de los ventrículos a la estimulación selectiva de ambos brazos del sistema nervioso autónomo. (9)

En el modelo *in vivo* utilizado en nuestro trabajo, la EV aplicada antes de la isquemia intenta lograr una liberación inducida de ACh de una intensidad tal que alcance el umbral necesario para activar el preconditionamiento. Sorprendentemente, esa estimulación incrementa en forma significativa el tamaño del infarto. Una posible explicación radica en el hecho de que la regulación autonómica del corazón se produciría en un modelo hipotético de jerarquías neuronales, donde el plexo nervioso cardíaco intrínseco tendría la capacidad de generar regulaciones cardiodinámicas regionales con carácter de modulaciones sutiles, pero muy efectivas, que no necesariamente involucrarían reflejos sistémicos. (4) Así, la estimulación eléctrica del nervio vago podría generar efectos no deseados al activar en forma refleja al sistema nervioso simpático.

En concordancia con este concepto, en el presente estudio se administraron dos tipos de bloqueantes de los receptores β ; uno de acción ultracorta como es el esmolol y otro de acción prolongada como es el atenolol. En ambos casos observamos un tamaño menor del infarto respecto del grupo con EV, lo que indica la participación del sistema nervioso simpático en los mecanismos de lesión activados por EV eferente. Sin embargo, no podemos descartar la posible participación de los receptores α de los vasos coronarios y la de los neuromoduladores coliberados en el sistema nervioso autónomo, particularmente la del neuropéptido Y (NPY). (10) Así, la activación simpática local secundaria a la EV podría estimular la vía β_1 , pero también podría generar una respuesta vascular coronaria por participación α y del NPY. Ambos son mecanismos de vasoconstricción; en particular el NPY es conocido por producir una vasoconstricción coronaria intensa y sostenida. Por último, también sería posible la participación de neurotransmisores secundarios como, por ejemplo, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), del que se ha demostrado que puede ser liberado por electroestimulación del nervio vago. (11) De esta manera, la vía β_1 en forma directa, y las vías α y del NPY mediante la producción de isquemia, podrían ser capaces de generar o de agravar mecanismos de lesión puestos en marcha durante la isquemia y/o la reperusión.

Los resultados de nuestro trabajo también pueden parecer discordantes cuando se considera que otros estudios mostraron efectos beneficiosos de la estimulación del nervio vago en el contexto del infarto de miocardio (12-14) y han informado que la EV crónica atenúa significativamente la remodelación ventricular izquierda y prolonga la sobrevida de ratas con insuficiencia cardíaca crónica posinfarto de miocardio. (15) Sin embargo, los protocolos de estimulación aplicados en estos estudios son crónicos y, por el contrario, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar el efecto de la EV sobre el tamaño del infarto en forma aguda.

Aunque no se hayan estudiado en forma directa los mecanismos involucrados, consideramos que los hallazgos de este trabajo podrían ser de utilidad práctica en la clínica, ya que la técnica de EV se utiliza en

distintos lugares del mundo para el tratamiento de algunas enfermedades neurológicas, como la epilepsia y la depresión, y más recientemente se está evaluando como una posible alternativa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. (16) En esos contextos, nuestros hallazgos podrían explicar la aparición de efectos colaterales indeseables.

En conclusión, en un modelo *in vivo* con isquemia y reperusión, la EV aplicada antes de la isquemia aumenta el tamaño del infarto de miocardio por activación de receptores colinérgicos muscarínicos y este efecto perjudicial se revierte con el bloqueo betaadrenérgico, lo que sugiere también la participación del sistema nervioso simpático.

SUMMARY

Preischemic Vagal Efferent Stimulation Increases Infarct Size in Rabbits

It has been shown that vagal stimulation induces cardioprotective effects and the administration of acetylcholine mimics ischemic preconditioning. However, there are no conclusive data about the effects of *in vivo* vagal stimulation on myocardial infarction. The objective of this study was to evaluate the effects of vagal stimulation on experimental myocardial infarction induced in rabbits subjected to 45 min of regional myocardial ischemia by ligation of a branch of the left coronary artery, followed by 4 hours of reperfusion (G1, n=14). In group 2 (G2, n=9) G1 protocol was repeated and, before inducing ischemia, right efferent vagal stimulation was performed during 10 min to an intensity enough to reduce heart rate by 10-20% followed by a recovery period of 5 min. In group 3 (G3, n=5) the G2 protocol was repeated, but atropine was administered during vagal stimulation. In other experimental groups the G2 protocol was repeated and short-acting β_1 -adrenergic blocker (esmolol, G4, n=7) or long-acting beta blocker (atenolol, G5, n=5) were administered during the stimulation. Preischemic vagal stimulation increased the infarct size from 45.2%±2.4% to 62.9%±3.1% (p < 0.05). Atropine reverted this effect reducing the infarct size to 44.8%±3.9% (p < 0.05 vs. G2). The administration of esmolol or atenolol attenuated the increase in infarct size to 50.1%±4.2% and 50.0%±2.9%, respectively (p < 0,05). Preischemic efferent vagal stimulation significantly increases the infarct size by a muscarinic cholinergic mechanism. This effect is reverted by beta adrenergic blockade. Applying vagal stimulation to different clinical scenarios might cause deleterious secondary effects.

Key words > Myocardial Infarction - Vagal Stimulation - Atropine - Esmolol - Atenolol

BIBLIOGRAFÍA

1. Jessup M, Arozena S. Heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007-18.
2. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. Physiol Rev 2003;83:1113-51.
3. Critz ST, Cohen MV, Downey JM. Mechanisms of acetylcholine and bradykinin induced preconditioning. Vascul Pharmacol 2005;42:201-9.
4. Armour JA. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;287:262-71.
5. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. Circ Res 1971;29:437-45.

6. Belevych AE, Sims C, Harvey RD. ACh-induced rebound stimulation of L-type Ca²⁺ current in guinea-pig ventricular myocytes, mediated by G_{βγ}-dependent activation of adenylyl cyclase. *J Physiol* 2001;536:677-92.
7. Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, Katare RG, Okudela K, Kobayashi M, et al. Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive non-hypoxic induction of HIF-1 α . *FEBS letters*. 2005;579:2111-8.
8. Yang XM, Krieg T, Cui L, Downey JM, Cohen MV. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:411-21.
9. Zang WJ, Chen LN, Yu XJ. Progress in the study of vagal control of cardiac ventricles. *Acta Physiologica Sinica* 2005;57(6):659-72.
10. Herring N, Paterson DJ. Neuromodulators of peripheral cardiac sympatho-vagal balance. *Exp Physiol* 2009;94(1):46-53.
11. Feliciano L, Henning R. Vagal nerve stimulation releases vasoactive intestinal peptide which significantly increases coronary artery blood flow. *Cardiovasc Res* 1998;40:45-55.
12. Mioni Ch, Bazzani C, Giuliani D, Altavilla D, Leone S, Ferrari A, et al. Activation of an efferent cholinergic pathway produces strong protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Crit Care Med* 2005;33:2621-8.
13. Zheng C, Li M, Inagaki M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after myocardial infarction. *Conf Proc IEEE. Eng Med Biol Soc* 2005;7:7072-5.
14. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Zhang D, Yamasaki F, Muramoto K, et al. Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein. *Circulation* 2005;112:164-70.
15. Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004;109:120-4.
16. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:493-500.