

MARTÍN DONATO<sup>MTSAC</sup>

### Modulación farmacológica de la actividad parasimpática en la insuficiencia cardíaca

Lataro RM, Silva CAA, Fazan R Jr, Rossi MA, Prado CM, Godinho RO, Salgado HC. Increase in parasympathetic tone by pyridostigmine prevents ventricular dysfunction during the onset of heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (August 15, 2013). (In press). doi:10.1152/ajpregu.00102.2013

La insuficiencia cardíaca se caracteriza, entre otras cosas, por la presencia de un desequilibrio entre el tono simpático y el parasimpático. La alteración del control vagal de la frecuencia cardíaca se torna evidente en estadios tempranos del desarrollo de la disfunción ventricular y se relaciona con un mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca por infarto de miocardio. En este sentido, diferente evidencia experimental sugiere que el aumento del tono parasimpático podría ser una alternativa terapéutica que atenúe la evolución de la insuficiencia cardíaca. Así, se demostró que la estimulación vagal crónica prolonga la supervivencia de ratas con insuficiencia cardíaca.

Dado que la acetilcolina es el principal neurotransmisor de las terminales nerviosas parasimpáticas, la utilización de fármacos que aumenten su biodisponibilidad podría tener un efecto similar al descrito para la estimulación eléctrica del nervio vago. En consecuencia, la neurotransmisión parasimpática se podría mejorar inhibiendo la enzima acetilcolinesterasa. En este sentido, nosotros investigamos el efecto a largo plazo (4 semanas) de la administración de un inhibidor de la enzima colinesterasa (piridostigmina) sobre el tono simpático/parasimpático, la remodelación cardíaca y la función ventricular en un modelo de insuficiencia cardíaca por infarto de miocardio.

Los experimentos se llevaron a cabo en ratas Wistar macho a las que se les provocó un infarto de miocardio regional por ligadura de la arteria descendente anterior. Los animales infartados fueron aleatorizados a un grupo control y a un segundo grupo que fue tratado por 4 semanas con piridostigmina. Luego de las 4 semanas

de evolución se evaluaron el tono simpático y el tono parasimpático a través de los cambios en la frecuencia cardíaca producidos por la administración de atropina (tono vagal) y propranolol (tono simpático).

En ratas conscientes con insuficiencia cardíaca, la administración de piridostigmina redujo la frecuencia cardíaca basal, incrementó el tono vagal y redujo el tono simpático. Además, el tratamiento con piridostigmina redujo el diámetro de los miocitos y la densidad del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en el miocardio ventricular, sugiriendo una actividad proangiogénica. Finalmente, se evaluó la función ventricular a través de la construcción de un *loop* presión-volumen. El tratamiento con piridostigmina por 4 semanas incrementó el volumen sistólico, la fracción de eyección y la  $+dP/dt_{máx}$ , sin observarse cambios en la relajación ventricular.

De esta manera, se concluyó que el tratamiento prolongado con piridostigmina, iniciado luego de la oclusión coronaria, aumenta el tono vagal y reduce el tono simpático, mejorando la función ventricular y atenuando de esta manera la remodelación cardíaca y la progresión de la insuficiencia cardíaca.

*El estudio de Lataro y colaboradores es interesante, ya que en pacientes con insuficiencia cardíaca la estimulación del nervio vago derecho, realizada durante 6 meses, se asoció con una mejoría significativa de la clase funcional (NYHA), la calidad de vida, la fracción de eyección y el volumen sistólico. Sin embargo, aún quedan muchas preguntas sin responder:*

*¿Los efectos beneficiosos de la estimulación del nervio vago son independientes de los cambios en la frecuencia cardíaca?*

*¿Cuáles son los parámetros de estimulación adecuados y con mínimos efectos secundarios, los necesarios para alcanzar un beneficio?*

*¿Debe la estimulación vagal estar sincronizada con el ciclo cardíaco?*

*¿Los efectos de la estimulación vagal son dependientes de la etiología de la disfunción ventricular?*