

Infarto de miocardio en un modelo murino de hiperactividad simpática cardíaca

Myocardial Infarction in a Murine Model of Cardiac Sympathetic Hyperactivity

VERENA B. FRANCO-RIVEROS^{1,2}, BRUNO BUCHHOLZ^{1, 2, 3}, NAHUEL MÉNDEZ DIODATI¹, EDUARDO A BERNATENÉ¹, RICARDO J. GELPI^{1, 3}

RESUMEN

Introducción: La disautonomía es uno de los mecanismos fisiopatológicos principales que marcan el pronóstico de la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca. La búsqueda de nuevas oportunidades de tratamiento requiere un conocimiento más profundo de los efectos cardíacos de la activación simpática crónica.

Objetivos: Estudiar el tamaño del infarto y la función ventricular izquierda en un modelo de ratones transgénicos con sobreexpresión de la proteína Gs- α cardíaca en el contexto de la isquemia/reperfusión miocárdica y el infarto crónico.

Material y métodos: Ratones transgénicos (TG) con sobreexpresión cardíaca de la subunidad alfa de la proteína Gs y sus respectivos controles *wild-type* (WT) fueron sometidos a isquemia miocárdica regional de 30 minutos con 2 horas de reperfusión (IR) o un infarto sin reperfusión (I) de 28 días de evolución. Se cuantificó el tamaño del infarto (TI) con cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio y se evaluó la función ventricular izquierda mediante ecocardiografía y estudio hemodinámico. Cada grupo experimental estuvo acompañado por un grupo control (WT / TG Sham-2hrs y WT / TG Sham-28d).

Resultados: No hubo diferencias significativas en el TI luego de la IR entre los ratones TG y WT ($57,3 \pm 3,5\%$ vs $59,2 \pm 2,5\%$, respectivamente, $p = \text{NS}$). La frecuencia cardíaca en los ratones TG fue mayor durante el desarrollo de todo el protocolo. Con la infarto se observó un descenso de la fracción de eyección (WT: Sham-28d: $82 \pm 2,4\%$ vs I-28d: $44 \pm 4\%$ y TG: Sham-28d $89 \pm 2\%$ vs I-28d $42 \pm 3\%$; $p < 0,05$) conjuntamente con una disminución de la fracción de acortamiento (FA), y los cambios del área fraccional (CAF) del ventrículo izquierdo (VI) en comparación con los valores basales y sus respectivos grupos controles. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos WT y TG.

Conclusión: la sobreexpresión de la proteína Gs- α cardíaca no aumenta el tamaño del infarto ni modifica la función ventricular izquierda en la isquemia/reperfusión aguda y en el infarto crónico en comparación con sus respectivos controles

Palabras clave: Disautonomía - Isquemia Reperfusión - Infarto de Miocardio - Proteína GS-Alfa

ABSTRACT

Background: Dysautonomia is one of the main pathophysiological mechanisms that define the prognosis of ischemic heart disease and heart failure. The search for new treatment opportunities requires a deeper understanding of the cardiac effects of chronic sympathetic activation.

Objective: The aim of this study was to analyze left ventricular infarct size and ventricular function in a transgenic mouse model with overexpression of the cardiac Gs- α protein, in the context of myocardial ischemia/reperfusion and chronic infarction.

Methods: Transgenic mice (TG) overexpressing cardiac Gs- α and its wild-type variant (WT) were subjected to 30-minute regional myocardial ischemia followed by 2-hour reperfusion (IR) or non-reperfusion (I) with a 28-day follow-up period. Infarct size (IS) was quantified using 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride and left ventricular function was evaluated by echocardiography and LV catheterization. Each experimental group was accompanied by a control group (WT/TG Sham-2hrs and WT/TG Sham-28d).

Results: There were no significant differences in IS after IR between TG and WT mice ($57.3 \pm 3.5\%$ vs. $59.2 \pm 2.5\%$, respectively, $p = \text{NS}$). The heart rate in TG mice was higher throughout the experiment. With ischemia, a decrease in ejection fraction (WT: Sham-28d: $82 \pm 2.4\%$ vs. I-28d: $44 \pm 4\%$ and TG: Sham-28d $89 \pm 2\%$ vs. I-28d $42 \pm 3\%$; $p < 0.05$) was observed together with a decrease in shortening fraction and left ventricular fractional area changes compared with baseline values and their respective control (Sham) groups. However, no differences were observed between the WT and TG groups.

Conclusions: Cardiac Gs- α protein overexpression does not increase infarct size or modify left ventricular function in acute ischemia / reperfusion and chronic infarction compared with their respective controls.

Key words: Dysautonomia - Ischemia/Reperfusion - Myocardial Infarction - GS-Alpha Protein

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:525-530. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20455>

Recibido: 29/06/2021 - Aceptado: 24/08/2021

Dirección para separatas: Ricardo J. Gelpi - Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires - J. E. Uriburu 950 - 2do piso. C1114AAD, Buenos Aires, Argentina. - Tel/Fax: 54 11 5285 2701 - E-mail: rgelpi@fmed.uba.ar

¹ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Departamento de Patología, Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, subsección del Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL) UE UBA-CONICET. Buenos Aires, Argentina.

² Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Departamento de Anatomía, Primera Cátedra. Buenos Aires, Argentina.

³ Miembros del CONICET.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares, en especial la cardiopatía isquémica y sus consecuencias a largo plazo, siguen siendo las patologías con mayor número de muertes a nivel mundial.(1) El aumento del tono simpático y la reducción del tono parasimpático en la disautonomía que se encuentra en las enfermedades cardiovasculares empobrecen el pronóstico de las mismas.(2,3)

Ante la caída brusca o gradual del gasto cardíaco en la cardiopatía isquémica, se inician mecanismos neurohumorales de compensación, que buscan sostener la presión arterial y la perfusión de órganos nobles evitando caer en el fallo cardíaco.(4) Sin embargo, la activación neurohumoral prolongada, particularmente del sistema nervioso simpático, genera una espiral descendente que agudiza la insuficiencia cardíaca al aumentar la resistencia vascular periférica y expandir el volumen extracelular.(5) Los aumentos consecuentes de la precarga y la poscarga impactan de manera negativa en el metabolismo y la función cardíaca. Además de estos mecanismos fisiopatológicos sistémicos, la estimulación simpática cardíaca directa busca aumentar la contractilidad por activación de la vía del receptor β -adrenérgico-Gs-adenilato ciclase. Pero la estimulación simpática prolongada aumenta la demanda miocárdica de oxígeno, pudiendo paradójicamente deteriorar más aún la función cardíaca.(6)

Es bien conocido que la activación simpática es un marcador del estado de la insuficiencia cardíaca y un factor pronóstico negativo de morbilidad y mortalidad.(7) Tanto el bloqueo beta adrenérgico como la activación parasimpática demostraron efectos favorables en la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca.(6,8-11) Sin embargo, el pronóstico de un grupo numeroso de pacientes con cardiopatía isquémica sigue siendo muy desfavorable, lo cual genera la necesidad de profundizar en los mecanismos fisiopatológicos en busca de nuevas opciones terapéuticas.

En este trabajo nuestro objetivo fue estudiar el tamaño del infarto y la función ventricular izquierda en un modelo de ratones transgénicos con sobreex-

presión de la proteína Gs- α cardíaca en el contexto de la isquemia y la perfusión miocárdica y el infarto crónico. Estos ratones transgénicos se caracterizan por una mayor activación beta adrenérgica selectiva en el corazón, manifestada por una mayor respuesta cronotrópica e inotrópica. (12) Sin embargo, no se demostró previamente si esta estimulación simpática específica en el corazón repercute en cambios en el tamaño del infarto y la función ventricular en la cardiopatía isquémica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño experimental: Se utilizaron ratones macho, de 2 a 4 meses de edad, transgénicos (TG), que sobreexpresan selectivamente a nivel cardíaco la subunidad alfa de la proteína G estimulante guanosina 5'-trifosfato (Gs- α) y se los comparó con ratones no transgénicos (*wild-type*, WT). (13) Para los experimentos agudos, los ratones fueron anestesiados con pentobarbital sódico a una dosis de 90 mg/kg. Para los experimentos crónicos, los ratones fueron anestesiados con ketamina y xilazina (35 y 5 mg/kg, respectivamente). Se administraron dosis adicionales de mantenimiento según requerimiento. Se generó una isquemia miocárdica regional ingresando al tórax a través del cuarto espacio intercostal izquierdo. Aquellos animales con seguimiento crónico, luego del cierre por planos anatómicos de la incisión quirúrgica, fueron recuperados de la anestesia en jaulas individuales y se les administró una dosis de 50 μ g/g de tramadol como analgésico y 50 μ g/g de cefazolina sódica como antibiótico.(9,10)

Protocolos experimentales (Figura 1): En los experimentos agudos, luego de un período de estabilización, se ocluyó la arteria interventricular anterior. En los grupos agudos, la isquemia fue de 30 minutos, seguido de perfusión (IR) durante 2 horas (WT IR-2hs y TG IR-2hs); mientras que en los grupos crónicos la isquemia fue sin perfusión (I), con un seguimiento durante 28 días (WT I-28d y TG I-28d). Cada grupo experimental con isquemia fue acompañado de un grupo control (WT/TG Sham-2hs y WT/TG Sham-28d).

Medición del tamaño de infarto: Pasadas 2 horas de perfusión, los animales de los protocolos agudos fueron eutanasiados con una sobredosis de ketamina y xilazina. La arteria reperfundida fue ligada nuevamente, y se infundió una solución de azul de Evans por la arteria aorta ascendente con el fin de marcar el área de riesgo (área no teñida). Posteriormente el ventrículo izquierdo (VI) fue seccionado en cortes

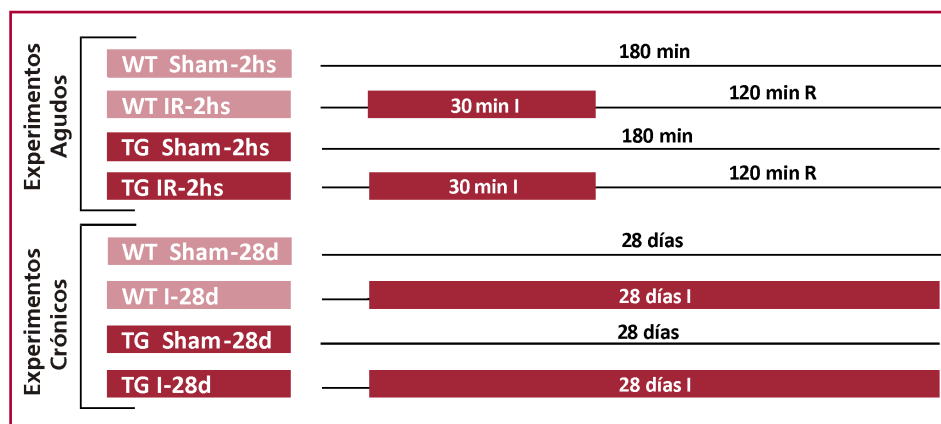


Fig. 1. Esquema representativo del diseño experimental. WT: ratones *wild-type*; TG: ratones transgénicos; IR: Isquemia y perfusión; min: minutos; d: días; hs: horas; I: Isquemia; R: Reperfusión.

transversales, incubados en una solución al 1% de Cloruro de 2,3,5-Trifeniltetrazolio (TTC) (8) durante 20 minutos con el objeto de determinar el área infartada. Mediante imágenes digitales y el software Image-Pro Plus (versión 6.0), se calculó el área de riesgo (AR) que fue expresada como un porcentaje del área total de la pared ventricular izquierda y el tamaño de infarto (TI) expresado como porcentaje del área de riesgo del ventrículo izquierdo. (10)

Mediciones Hemodinámicas: Se diseccionó la arteria carótida común derecha, a través de la cual se introdujo un catéter hasta el VI unido a un preamplificador y un equipo (Power-Lab) conectado a una computadora con el software LabChart. Durante todo el protocolo agudo y al final de los protocolos crónicos, se registraron la frecuencia cardíaca (FC), la presión sistólica del ventrículo izquierdo (PSVI), la $+dP/dt_{\max}$, la $-dP/dt_{\max}$ y la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (PFDVI). (10)

Mediciones ecocardiográficas: Luego de 28 días de seguimiento posterior a la isquemia, los ratones fueron anestesiados con 0,3 mg/kg de una solución al 2,5% de Avertin (2,2,2-Tribromoetanol)(Sigma-Aldrich). (14) Para llevar a cabo el estudio ecocardiográfico se utilizó un equipo Acuson Sequoia C512, equipado con un transductor de ultrasonido lineal de 14 MHz. Se calcularon la fracción de eyección ventricular izquierda (FE), la fracción de acortamiento (FA), y los cambios del área fraccional del VI (CAF) para evaluar la función sistólica. (9)

Análisis estadístico: Los resultados se expresaron como la media aritmética y el error estándar de la media. Las variables hemodinámicas fueron analizadas utilizando análisis de la varianza para medidas repetidas, seguido de la prueba pos hoc de Bonferroni. Los resultados del AR y TI, fueron analizados mediante el Test de Student. Se consideró una diferencia significativa cuando el valor de p fue menor a 0,05.

Consideraciones éticas: El modelo experimental de este proyecto fue aprobado por el Comité de Cuidado Animal de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Res CD nro. 339/18).

RESULTADOS

Efectos de la sobreexpresión de Gs- α sobre el tamaño de infarto y la función ventricular en experimentos agudos:

La Fig. 2, panel A muestra el AR de los grupos WT y TG de 2 horas de seguimiento posterior a la reperusión. Como era de esperar, no presentan diferencias significativas (IR-2h WT: $43 \pm 2,5\%$; IR-2h TG: $41,9 \pm 3\%$. $p = NS$) lo que permite la comparación de los

siguientes tamaños de infarto. La sobreexpresión de la subunidad alfa de la proteína Gs no modificó de forma significativa el TI medido luego de 30 minutos de isquemia y 2 horas de reperusión (IR-2hs WT $59,2 \pm 2,5\%$ vs IR-2hs TG $57,3 \pm 3,5\%$; $p = NS$). (Fig. 2 panel B)

La Tabla 1 muestra los valores basales de la FC, PSVI, PFDVI, $+dP/dt_{\max}$ y $-dP/dt_{\max}$ de los cuatro grupos experimentales con 2 horas de reperusión, tras 30 minutos de isquemia. Solo se observa una diferencia significativa en la FC de los grupos TG en comparación con los ratones WT. Este efecto cronotrópico positivo que se mantiene a lo largo de todo el experimento es esperable en los ratones transgénicos.

Durante la isquemia, la PFDVI se eleva significativamente tanto en el grupo IR-2hs WT ($6,9 \pm 1$ mmHg) como en el IR-2 hs TG ($7,66 \pm 0,7$ mmHg) en relación a sus respectivos grupos Sham (Sham-2 hs WT: $2,74 \pm 0,1$ mmHg y Sham-2hs TG: $3,62 \pm 0,2$ mmHg) ($p < 0,05$). A su vez, ambos grupos con isquemia presentan una elevación significativa de la PFDVI con respecto a sus valores basales (IR-2hs WT: Basal $3,03 \pm 0,2$ mmHg vs 30 min Isquemia $6,9 \pm 1$ mmHg; $p < 0,05$); (IR-2 hs TG: Basal $2,64 \pm 0,2$ mmHg vs 30 min Isquemia $7,66 \pm 0,7$; $p < 0,05$). No se encontraron diferencias durante la isquemia ni en la reperusión entre los valores de PFDVI y dP/dt_{\max} de los ratones TG y WT.

Efectos de la sobreexpresión de Gs- α sobre la función ventricular en los experimentos crónicos:

La Figura 3 muestra los valores de la FE (panel A), la FA (panel B) y CAF (panel C). En comparación con los grupo Sham, los grupos I-28d muestran una disminución significativa de la FE (WT: Sham-28d $82 \pm 2,4\%$ vs I-28d $44 \pm 4\%$ y TG: Sham-28d $89 \pm 2\%$ vs I-28d $42 \pm 3\%$), una disminución de la FA (WT: Sham-28d $44 \pm 2,6\%$ vs I-28d $17 \pm 2\%$ y TG: Sham-28d $52 \pm 2,7\%$ vs I-28d $16,7 \pm 1,2\%$) y de la CAF (WT: Sham-28d $50 \pm 2,6\%$ vs I-28d $28,6 \pm 2,6\%$ y TG: Sham-28d $61,8 \pm 5\%$ vs I-28d $26,5 \pm 2,5\%$) ($p < 0,05$). No se observan diferencias significativas entre los grupos WT y TG luego de 28 días de evolución.

La Tabla 2 muestra los parámetros hemodinámicos obtenidos a partir del cateterismo del VI luego de 28 días de infarto. La FC es mayor en los ratones TG con

Fig. 2. Área de riesgo (Panel A) y tamaño del infarto (Panel B) de los grupos agudos *wild type* (WT) y transgénicos (TG) con dos horas de reperusión posterior a 30 min de isquemia. AR: Área de riesgo. AI: Área de Infarto. IR: Isquemia y reperusión. VI: Ventrículo izquierdo.

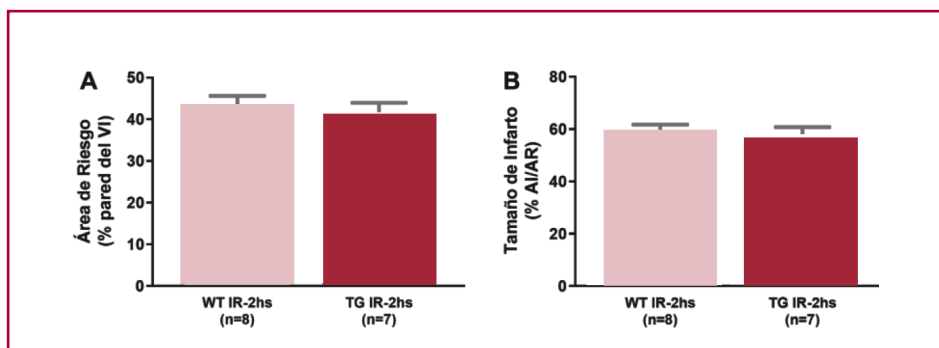
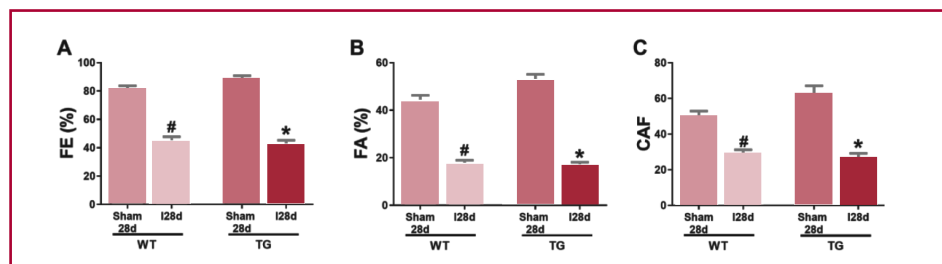


Tabla 1. Función ventricular y frecuencia cardíaca de los ratones wild-type (WT) y transgénicos (TG) con 2 horas de seguimiento posterior a la reperfusión. IR: Isquemia y reperfusión. Isq: isquemia; Rep: reperfusión; Min: minutos; FC: frecuencia cardíaca; PSVI: presión sistólica del ventrículo izquierdo; PFDVI: presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo; dP/dt: derivada de la curva de presión ventricular izquierda; lpm: latidos por minuto. Valores expresados como Media \pm Error estándar. Método estadístico aplicado: ANOVA para medidas repetidas seguido del Test de Bonferroni

GRUPOS			Basal	30 min Isq	5 min Rep	60 min Rep	120 min Rep
FC							
(lpm)	WT	Sham-2hs	488 \pm 26	490 \pm 29	489 \pm 29	498 \pm 20	490 \pm 22
		IR-2hs	459 \pm 22	461 \pm 14	481 \pm 11	487 \pm 15	489 \pm 15
	TG	Sham-2hs	653 \pm 32*‡	649 \pm 32*‡	653 \pm 30*‡	652 \pm 31*‡	664 \pm 31*‡
		IR-2hs	654 \pm 15*‡	666 \pm 15*‡	672 \pm 18*‡	645 \pm 17*‡	621 \pm 26*‡
PSVI							
(mmHg)	WT	Sham-2hs	100 \pm 7	98 \pm 2	97 \pm 5	99 \pm 2	96 \pm 2
		IR-2hs	90 \pm 3	70 \pm 5*	72 \pm 5*	80 \pm 4*	79 \pm 5
	TG	Sham-2hs	88 \pm 4	89 \pm 4	89 \pm 3	87 \pm 4	89 \pm 5
		IR-2hs	86 \pm 3	76 \pm 2	77 \pm 3	77 \pm 3	77 \pm 3
PFDVI							
(mmHg)	WT	Sham-2hs	2,74 \pm 0,1	3,25 \pm 0,2	3,42 \pm 0,3	3,12 \pm 0,3	3 \pm 0,4
		IR-2hs	3,03 \pm 0,2	6,9 \pm 1*†	5,68 \pm 2	4,14 \pm 1	4,21 \pm 1
	TG	Sham-2hs	3,62 \pm 0,2	3,25 \pm 0,2	2,78 \pm 0,2	3,09 \pm 0,3	3,34 \pm 0,4
		IR-2hs	2,64 \pm 0,2	7,66 \pm 0,7§¶	7,2 \pm 1,3	6,06 \pm 0,9	6,04 \pm 0,9
+dP/dt _{máx} (mmHg/seg)	WT	Sham-2hs	8843 \pm 952	8330 \pm 238	8243 \pm 557	8566 \pm 416	7642 \pm 425
		IR-2hs	6231 \pm 398	4561 \pm 471*	4619 \pm 503*	5338 \pm 423*	5139 \pm 582
	TG	Sham-2hs	8258 \pm 713	8365 \pm 694	8237 \pm 807	8337 \pm 751	8284 \pm 732
		IR-2hs	7889 \pm 544	7006 \pm 472	6386 \pm 614	6454 \pm 385	6423 \pm 508
-dP/dt _{máx} (mmHg/seg)	WT	Sham-2hs	-6563 \pm 511	-6986 \pm 95	-6917 \pm 301	-7337 \pm 203	-6892 \pm 188
		IR-2hs	-6039 \pm 350	-4190 \pm 456*	-4382 \pm 516*	-5237 \pm 464*	-5059 \pm 678
	TG	Sham-2hs	-6746 \pm 220	-6600 \pm 419	-6882 \pm 233	-6712 \pm 247	-6775 \pm 408
		IR-2hs	-6607 \pm 262	-5760 \pm 471	-5963 \pm 494	-6124 \pm 446	-6031 \pm 562

* p < 0,05 vs Sham-2hs WT; ‡ p < 0,05 vs IR-2hs WT; † p < 0,05 vs Basal IR-2hs WT; § p < 0,05 vs Sham-2hs TG; ¶ p < 0,05 vs Basal IR-2hs TG



#p < 0,05 vs Sham-28d WT; *p < 0,05 vs Sham-28d TG

Fig. 3. Valores de Fracción de Eyección (FE%) (panel A), Fracción de Acortamiento (FA%) (panel B) y Cambio del Área Fraccional del VI (CAF) (panel C) en los animales WT y TG de los grupos Sham-28d y I28d. Análisis estadístico mediante ANOVA seguido del test post hoc de Bonferroni. WT: ratones *wild-type*; TG: ratones transgénicos; I: Infarto de reperfusión; d: Días.

Tabla 2. Función ventricular y frecuencia cardíaca de los ratones WT y TG con 28 días de seguimiento posterior a la isquemia regional permanente. WT: ratones *wild-type*; TG: ratones transgénicos; I: infarto de reperfusión; d: días; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; PSVI: presión sistólica del ventrículo izquierdo; PFDVI: presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo; dP/dt: derivada de la curva de presión ventricular izquierda.

Grupos	FC (lpm)	PSVI (mmHg)	PFDVI (mmHg)	+dP/dt _{máx} (mmHg/seg)	-dP/dt _{mín} (mmHg/seg)	
WT	Sham-28d	462 ± 6	100 ± 3	3 ± 0,2	8561 ± 674	7619 ± 287
	I-28d	432 ± 18*	74 ± 4	12 ± 2*	4269 ± 285*	-4174 ± 237*
TG	Sham-28d	485 ± 17	94 ± 4	3,1 ± 0,3	8281 ± 1212	-7551 ± 260
	I-28d	540 ± 7*‡	84 ± 5	9 ± 0,9†	6442 ± 710	-5645 ± 389

*p <0,05 vs Sham-28d WT; †p <0,05 vs I28d WT; ‡p <0,05 vs Sham-28d TG

respecto a los WT. Se observa una caída en la +dP/dt_{máx} y la -dP/dt_{máx} en los grupos con isquemia. No se observan diferencias significativas en la PSVI entre los grupos. Se observa un aumento en la PFDVI en los grupos con isquemia respecto a sus grupos control (WT: Sham-28d 3 ± 0,2 mmHg vs I-28d 12 ± 2 mmHg y TG: Sham-28d 3,1 ± 0,3 mmHg vs I-28d 9 ± 0,9 mmHg) (p <0,05).

DISCUSIÓN

En este estudio demostramos que la hiperactividad simpática cardíaca basal por sobreexpresión de la proteína Gs-α ligada al receptor β-adrenérgico no modifica el tamaño del infarto ni la función ventricular izquierda luego de 30 minutos de isquemia y 2 horas de reperfusión. También, observamos que la sobreexpresión de la proteína Gs-α no modifica la función ventricular en un modelo de infarto crónico sin reperfusión, evaluado por cateterismo y ecocardiograma. Tal como fue demostrado en trabajos previos, estos ratones transgénicos tienen una función cardíaca basal mayor en comparación con los animales no transgénicos, manifiesta por una frecuencia cardíaca más alta y una mayor reserva inotrópica. (12,15,16) El aumento del gasto cardíaco implica un mayor consumo miocárdico de oxígeno, que en el contexto de la isquemia/reperfusión miocárdica, implicaría un mayor daño, lo cual no se ve reflejado en el tamaño del infarto evaluado en nuestro modelo experimental. Esto sugiere que existen mecanismos compensadores que impiden un daño miocárdico mayor por la hiperactividad β-adrenérgica, al menos en animales jóvenes y en un período de evolución de un mes. Sería interesante evaluar estos experimentos en un seguimiento más prolongado en que los corazones tengan un mayor grado de descompensación.

Contrariamente a lo que observamos en este proyecto con experimentos en animales jóvenes, la sobreexpresión de la proteína Gs-α lleva a una progresiva miocardiopatía y descompensación de los corazones de animales de mayor edad.(16) Se demostró la presencia de fibrosis, hipertrofia de los miocitos y alteraciones en

la función ventricular, como consecuencia de la estimulación simpática crónica.(16) Es por ello que en nuestro trabajo se usaron animales antes de la presencia de la cardiopatía de base que luego desarrollarán.

Aunque los ratones TG tienen una mayor frecuencia cardíaca basal y una mayor respuesta inotrópica, los valores de presión sistólica ventricular son similares a los de los animales WT. En este mismo sentido, previamente se demostró que estos ratones transgénicos tienen cifras de presión arterial media ligeramente superiores, sugiriendo que la resistencia vascular periférica podría ser superior.(15) Si bien no fue nuestro objetivo estudiar comparativamente la participación de la activación simpática cardíaca local o sistémica, es posible que la activación selectiva de la vía β1 adrenérgica no sea la principal causa de daño en la cardiopatía isquémica, como sí lo sería la activación neurohumoral sistémica. Una profundización de este estudio podría aportar nuevos conocimientos del rol del sistema nervioso simpático en el daño y la protección miocárdica.

CONCLUSIONES

La sobreexpresión de la proteína Gsα cardíaca no aumenta el tamaño del infarto ni modifica la función ventricular izquierda en la isquemia/reperfusión aguda y en el infarto crónico en un modelo de ratones transgénicos jóvenes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Las 10 principales causas de defunción [Internet]. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Osterziel KJ, Hänlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R. Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 1995;73:517-22. <https://doi.org/10.1136/hrt.73.6.517>

3. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Robbi E, Caporotondi A, Guazzotti G, et al. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:193-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.034>
4. Reed BN, Street SE, Jensen BC. Time and technology will tell: the pathophysiologic basis of neurohormonal modulation in heart failure. *Heart Fail Clin* 2014;10:543-57. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2014.07.002>
5. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:248-54. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90167-L](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90167-L)
6. Lymeropoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2013;113:739-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300308>
7. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23. <https://doi.org/10.1056/NEJM198409273111303>
8. Buchholz B, Donato M, Perez V, Deutsch ACR, Höcht C, Del Mauro JS, et al. Changes in the loading conditions induced by vagal stimulation modify the myocardial infarct size through sympathetic-parasympathetic interactions. *Pflügers Archiv - Eur J Physiol*. 2015;467:1509-22. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1591-2>
9. Franco Riveros VB, Buchholz B, Bernatené EA, Donato M, Gelpi RJ. Mimicking preconditioning by vagal stimulation. Effects on ventricular function in a chronic experimental model. *Rev Argent Cardiol* 2018;86:380-4. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v86.i6.14313>
10. Buchholz B, Kelly J, Muñoz M, Bernatené EA, Méndez Diodati N, González Maglio DH, et al. Vagal stimulation mimics preconditioning and postconditioning of ischemic myocardium in mice by activating different protection mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018;314:H1289-97. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00286.2017>
11. Hadaya J, Ardell JL. Autonomic Modulation for Cardiovascular Disease. *Front Physiol* 2020;11:617459. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.617459>
12. Kim S-J, Yatani A, Vatner DE, Yamamoto S, Ishikawa Y, Wagner TE, et al. Differential regulation of inotropy and lusitropy in overexpressed G α myocytes through cAMP and Ca $^{2+}$ channel pathways. *J Clin Invest* 1999;103:1089-97. <https://doi.org/10.1172/JCI4848>
13. Vatner DE, Asai K, Iwase M, Ishikawa Y, Wagner TE, Shannon RP, et al. Overexpression of myocardial G α prevents full expression of catecholamine desensitization despite increased beta-adrenergic receptor kinase. *J Clin Invest* 1998;101:1916-22. <https://doi.org/10.1172/JCI1530>
14. Gelpi RJ, Gao S, Zhai P, Yan L, Hong C, Danridge LMA, et al. Genetic inhibition of calcineurin induces diastolic dysfunction in mice with chronic pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1814-9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00449.2009>
15. Uechi M, Asai K, Osaka M, Smith A, Sato N, Wagner TE, et al. Depressed Heart Rate Variability and Arterial Baroreflex in Conscious Transgenic Mice With Overexpression of Cardiac G α . *Circ Res* 1998;82:416-23. <https://doi.org/10.1161/01.RES.82.4.416>
16. Asai K, Yang G-P, Geng Y-J, Takagi G, Bishop S, Ishikawa Y, et al. β -Adrenergic receptor blockade arrests myocyte damage and preserves cardiac function in the transgenic G α mouse. *J Clin Invest* 1999;104:551-8. <https://doi.org/10.1172/JCI7418>