

## Resum

L'electrofisiologia cardíaca permet l'estudi de l'activitat elèctrica de regions específiques del cor i, per tant, l'anàlisi de les modificacions de les seues característiques en regions sotmeses a canvis com ara l'estirament miocàrdic agut. L'estirament miocàrdic modifica les propietats electrofisiològiques dels cardiomiocits, originant arítmies cardíques en diferents situacions patològiques. Els efectes mecànics de l'estirament induïxen canvis relacionats amb el calci, i son diversos els mecanismes que han estat implicats, incloent un increment de l'entrada de  $\text{Na}^+$  i l'activació seqüencial dels intercanviadors  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  i  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (mode invers), lligats a esdeveniments autocrin/paracrins.

Aquesta Tesi Doctoral té com a principal objectiu l'estudi de la possible participació d'aquests mecanismes en les respostes electrofisiològiques a l'estirament mitjançant l'anàlisi de les modificacions farmacològiques d'aquestes respostes.

S'han estudiat les modificacions de les característiques de l'activació miocàrdica durant la fibril·lació ventricular (FV) i de les propietats electrofisiològiques miocàrdiques induïdes per l'estirament miocàrdic agut en 44 cors de conill aïllats i perfosos en un sistema Langendorff, utilitzant elèctrodes múltiples epicàrdics i tècniques de cartografia elèctrica, sota condicions control (n=9) i durant la perfusió de l'antagonista dels receptors tipus-1 d'angiotensina II losartan  $1\mu\text{M}$  (n=8), de l'antagonista dels receptors tipus-A de endotelina BQ-123  $0,1\mu\text{M}$  (n=9), de l'inhibidor de l'intercanviador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  5-(N-ethyl-N-isopropyl)-amiloride (EIPA)  $1\mu\text{M}$  (n=9) i de l'inhibidor del corrent tardà de  $\text{Na}^+$  ranolazina  $5\mu\text{M}$  (n=9).

Per a l'anàlisi del senyal fibril·latori, s'han utilitzat tècniques espectrals i tècniques de detecció de l'activació miocàrdica, estudiant paràmetres relacionats amb la freqüència, l'organització (o regularitat) i la complexitat de l'activació miocàrdica durant la fibril·lació ventricular, així com la refractarietat miocàrdica ventricular i la velocitat de conducció.

Els resultats mostren les modificacions farmacològiques dels efectes electrofisiològics de l'estirament. L'EIPA i la ranolazina van atenuar l'increment de la freqüència dominant de la FV i la disminució de la refractarietat miocàrdica produïts per l'estirament. Durant l'estirament, l'activació durant la FV va ser més complexa en la sèrie control que en la sèrie amb EIPA o amb ranolazina, avaluada mitjançant els percentatges del tipus de mapes d'activació, mentre que l'organització de l'activació, expressada a partir de la concentració espectral de la FV, va ser més gran sota l'acció de l'EIPA i de la ranolazina. El losartan i el BQ-123 no van produir modificacions de les respostes electrofisiològiques a l'estirament miocàrdic.

En conclusió, la inhibició del corrent tardà d'entrada de  $\text{Na}^+$  mitjançant ranolazina i la inhibició de l'intercanviador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  mitjançant EIPA atenuen els efectes electrofisiològics responsables de l'acceleració de l'activació i l'increment de la complexitat de l'activació miocàrdica durant la FV produïts per l'estirament local agut. Per contra, el bloqueig dels receptors d'angiotensina II mitjançant losartan i el bloqueig dels receptors d'endotelina mitjançant BQ-123 no modifiquen aquests efectes.

En resum, els mecanismes implicats en les respostes electrofisiològiques a l'estirament local agut són contrarestats per la inactivació del corrent tardana de  $\text{Na}^+$  i l'intercanviador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , mentre que l'alliberament d'angiotensina II i d'endotelina sembla no estar implicat en la cadena d'esdeveniments relacionada amb els efectes electrofisiològics produïts per l'estirament.