

## Resumen

La electrofisiología cardíaca permite el estudio de la actividad eléctrica de regiones específicas del corazón y, por tanto, el análisis de las modificaciones de sus características en regiones sometidas a cambios tales como el estiramiento miocárdico agudo. El estiramiento miocárdico modifica las propiedades electrofisiológicas de los cardiomiocitos, originando arritmias cardíacas en diferentes situaciones patológicas. Los efectos mecánicos del estiramiento inducen cambios relacionados con el calcio, y son varios los mecanismos que han sido implicados, incluyendo un incremento de la entrada de  $\text{Na}^+$  y la activación secuencial de los intercambiadores  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  y  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (modo inverso), ligados a eventos autocrino/paracrinos.

Esta Tesis Doctoral tiene como principal objetivo el estudio de la posible participación de estos mecanismos en las respuestas electrofisiológicas al estiramiento mediante el análisis de las modificaciones farmacológicas de dichas respuestas.

Se han estudiado las modificaciones de las características de la activación miocárdica durante la fibrilación ventricular (FV) y de las propiedades electrofisiológicas miocárdicas inducidas por el estiramiento miocárdico agudo en 44 corazones de conejo aislados y perfundidos en un sistema Langendorff, utilizando electrodos múltiples epicárdicos y técnicas de cartografía eléctrica, bajo condiciones control ( $n=9$ ) y durante la perfusión del antagonista de los receptores tipo 1 de angiotensina II losartán  $1\mu\text{M}$  ( $n=8$ ), del antagonista de los receptores tipo A de endotelina BQ-123  $0,1\mu\text{M}$  ( $n=9$ ), del inhibidor del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  5-(N-ethyl-N-isopropyl)-amiloride (EIPA)  $1\mu\text{M}$  ( $n=9$ ) y del inhibidor de la corriente tardía de  $\text{Na}^+$  ranolazina  $5\mu\text{M}$  ( $n=9$ ).

Para el análisis de la señal fibrilatoria, se han utilizado técnicas espectrales y técnicas de detección de la activación miocárdica, estudiando parámetros relacionados con la frecuencia, la organización (o regularidad) y la complejidad de la activación miocárdica durante la FV, así como la refractariedad miocárdica ventricular y la velocidad de conducción.

Los resultados muestran las modificaciones farmacológicas de los efectos electrofisiológicos del estiramiento. El EIPA y la ranolazina atenuaron el incremento de la frecuencia dominante de la FV y la disminución de la refractariedad miocárdica producidos por el estiramiento. Durante el estiramiento, la activación durante la FV fue más compleja en la serie control que en la serie con EIPA o con ranolazina, evaluada mediante los porcentajes de los tipos de mapas de activación, mientras que la organización de la activación, expresada a partir de la concentración espectral de la FV, fue mayor bajo la acción del EIPA y de la ranolazina. El losartán y el BQ-123 no produjeron modificaciones de las respuestas electrofisiológicas al estiramiento miocárdico.

En conclusión, la inhibición de la corriente tardía de entrada de  $\text{Na}^+$  mediante ranolazina y la inhibición del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  mediante EIPA atenúan los efectos electrofisiológicos responsables de la aceleración de la activación y del incremento de la complejidad de la activación miocárdica durante la FV producidos por el estiramiento local agudo. Por el contrario, el bloqueo de los receptores de angiotensina II mediante losartán y el bloqueo de los receptores de endotelina mediante BQ-123 no modifican estos efectos.

En resumen, los mecanismos implicados en las respuestas electrofisiológicas al estiramiento local agudo son contrarrestados por la inactivación de la corriente tardía de  $\text{Na}^+$  y del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , mientras que la liberación de angiotensina II y de endotelina parece no estar implicada en la cadena de eventos relacionada con los efectos electrofisiológicos producidos por el estiramiento.