



# Revista Española de Cardiología (English Edition)



<http://www.revespcardiol.org>

## 4003-7 - EL SILDENAFILO REVIERTE LA HIPERTROFIA Y FIBROSIS CARDIACA INDUCIDA POR EL EJERCICIO DE ALTA INTENSIDAD EN UN MODELO DE RATA

Gemma Sangüesa Puigventós<sup>1</sup>, Cira Rubies Espinalt<sup>2</sup>, Montserrat Batlle Perales<sup>1</sup>, Anna Alcarraz García<sup>1</sup>, Aline Meza Ramos<sup>2</sup>, Nadia Castillo Machado<sup>2</sup>, Lluís Mont Girbau<sup>3</sup> y Eduard Guasch Casany<sup>4</sup>

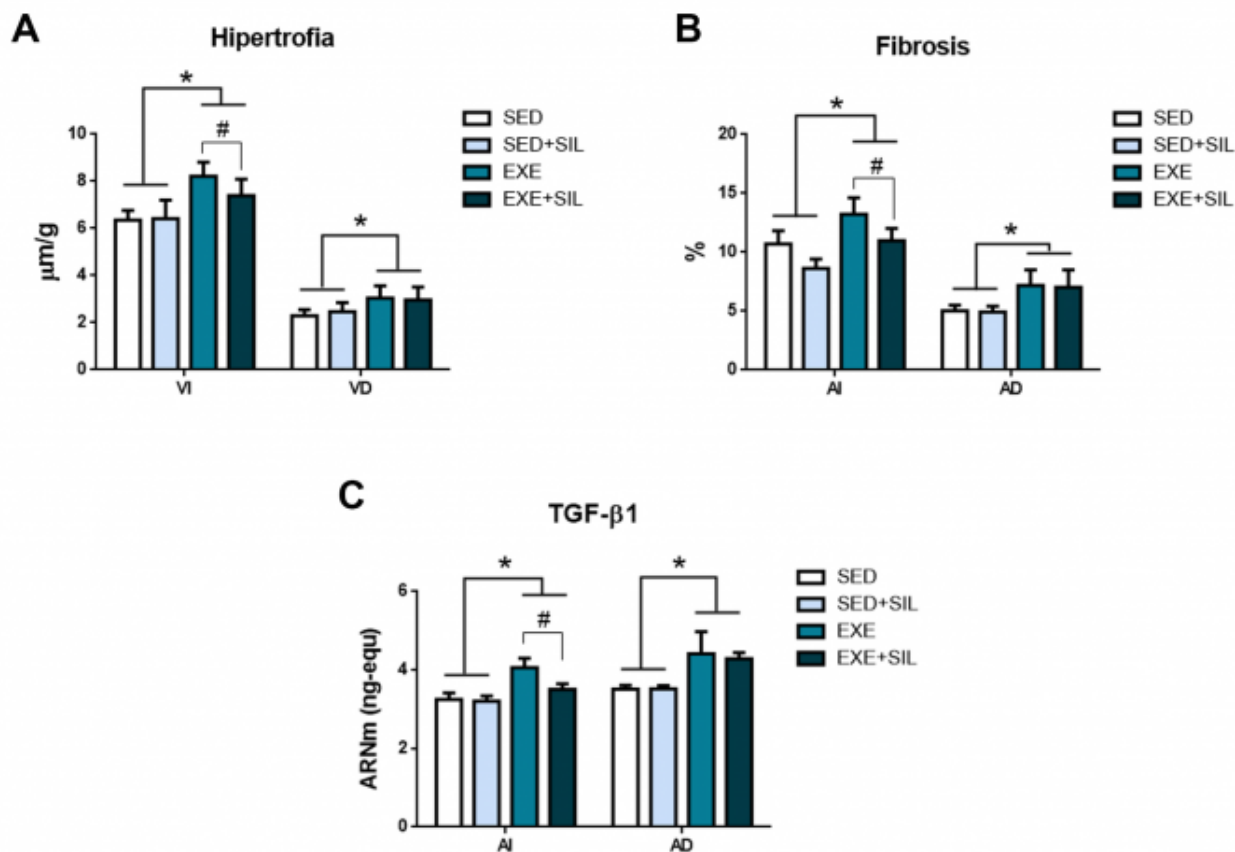
<sup>1</sup>IDIBAPS, Barcelona, CIBERCV. <sup>2</sup>IDIBAPS, Barcelona. <sup>3</sup>Institut Clínic Cardiovascular, Hospital Clínic, Barcelona, CIBERCV. <sup>4</sup>Institut Clínic Cardiovascular, Hospital Clínic, Barcelona, IDIBAPS, CIBERCV.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** El ejercicio físico intenso de larga duración induce fibrosis miocárdica e incrementa el riesgo de fibrilación auricular, posiblemente por sobrecarga hemodinámica y aumento de la tensión de pared. Además, datos clínicos y experimentales recientes sugieren estrés oxidativo y mayor rigidez arterial como resultado del ejercicio intenso. Se ha demostrado que los inhibidores de la PDE5 reducen la sobrecarga hemodinámica y disminuyen el estrés oxidativo a nivel vascular. Nuestro objetivo fue analizar si la administración de sildenafil (SIL), un inhibidor de la PDE5, revierte el remodelado cardiovascular adverso inducido por ejercicio.

**Métodos:** Ratas Wistar se dividieron en 4 grupos (n = 10/grupo): sedentario (SED), sedentario con sildenafil (SED+SIL), ejercicio (EXE), ejercicio + sildenafil (EXE+SIL). Las ratas EXE fueron sometidas a ejercicio intenso (60 min/día, 5 días/semana, 60 cm/s) durante 16 semanas. Se administró SIL (25 mg/Kg/día) o vehículo vía oral. Se determinaron los niveles plasmáticos de GMPc (ELISA), la producción de anión superóxido en aorta (dihidroetidio, DHE), la hipertrofia (grosor de la pared/peso corporal) y la fibrosis cardiaca (rojo picrosirius) en cortes histológicos y mediante la expresión génica (PCR a tiempo real) de marcadores.

**Resultados:** El ejercicio intenso (EXE) incrementó el estrés oxidativo en aorta y promovió el desarrollo de hipertrofia ventricular y fibrosis auricular, aumentando los niveles de ACE y TGF-β1 en ambas aurículas. La eficacia del tratamiento con SIL quedó evidenciada con el incremento de los niveles plasmáticos de GMPc (EXE:  $1,2 \pm 0,9$  vs EXE+SIL:  $6 \pm 2,6$  pmol/ml). El tratamiento con SIL revertió la hipertrofia del ventrículo izquierdo (fig. 1A) y la fibrosis de la aurícula izquierda (fig. 1B), y redujo los niveles de TGF-β1 en aurícula izquierda (fig. 1C). La administración de SIL no indujo cambios en las cavidades derechas ni a nivel aórtico.



**Fig 1. Cuantificación de hipertrofia ventricular (A), fibrosis auricular (B) y expresión génica de TGF-β1 en aurículas (C). \*p<0.05 SED vs EXE, #p<0.05 EXE vs EXE+SIL.**

*Hipertrofia ventricular, fibrosis auricular y expresión génica de TGF-β1 en aurículas.*

**Conclusiones:** En nuestro modelo animal, el ejercicio físico intenso promueve fibrosis e hipertrofia cardíaca y estrés oxidativo en aorta. La administración de SIL revierte estos efectos especialmente a nivel de aurícula y ventrículo izquierdo.