



5018-3. EFECTOS DE LEVOSIMENDAN EN UN MODELO MURINO DE MIOCARDIOPATÍA POR ANTRACICLINAS

José Luis Morales Rull, Sara Cuesta Sancho, Cristina Solé Felip, Amalia Zapata Rojas y Pilar Vaqué Castilla, del Institut de Recerca Biomèdica, Lleida.

Resumen

Introducción y objetivos: Las antraciclinas son una quimioterapia, ampliamente utilizada en las neoplasias hematológicas y cáncer de mama, productora de cardiotoxicidad dosis dependiente por la activación de mecanismos de muerte celular (apoptosis). El levosimendán es un inodilatador con efectos cardioprotectores. El objetivo de este trabajo ha sido analizar el efecto del levosimendán en la regulación de procesos celulares como fibrosis, apoptosis, estrés oxidativo e inflamación en un modelo murino de cardiotoxicidad mediada por antraciclinas.

Métodos: 18 ratones C57BL/6J de 15 semanas de edad fueron utilizados. Los ratones se dividieron aleatoriamente en 3 grupos con 6 animales por grupo: control, doxorubicina y doxorubicina + levosimendán. La doxorubicina fue administrada intraperitonealmente en una única dosis diluida en solución salina a 20 mg/kg. El levosimendán se administró a una concentración de 1 mg/kg/día durante 7 días, 2 veces por día mediante sonda oral. El grupo control recibió una inyección de solución salina y fueron sondados 2 veces al día durante 7 días con agua. Posteriormente todos los animales fueron sacrificados y los corazones se fijaron en paraformaldehído para su posterior análisis. Para el análisis estadístico se utilizó el test ANOVA de un factor con una $p < 0,05$.

Resultados: Los animales tratados con doxorubicina muestran una pérdida de peso significativa de más del 20% siendo del 10% en los tratados con levosimendán. El tratamiento con doxorubicina está asociado con un aumento significativo de los mRNA de CTGF (fibrosis), iNOS, GAPDH y HO1 (estrés oxidativo), caspasa 9 (apoptosis) e IL1 (inflamación). El tratamiento con levosimendán a 1 mg/kg/día restituye los parámetros mencionados anteriormente a valores normales.



Apoptosis, fibrosis, estrés oxidativo e inflamación.

Conclusiones: Estos resultados indican que la cardiotoxicidad inducida por la antraciclinas se puede revertir mediante la administración de levosimendán, mejorando parámetros relacionados con apoptosis, inflamación, estrés oxidativo y fibrosis. Debido a que la incidencia de cardiotoxicidad por quimioterapia es de entre 2,5% y 5%, es difícil diseñar ensayos clínicos para verificar los efectos cardioprotectores del levosimendán en este contexto clínico, es por eso que los modelos animales pueden ser una excelente oportunidad para realizar una prueba de concepto y considerar su aplicabilidad posterior al campo de la investigación clínica.