



## 6029-375. EFECTO CARDIOPROTECTOR DE LA RANOLAZINA EN PROCESOS DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN CARDIOMIOCITOS ADULTOS DE RATA

Eva M<sup>a</sup> Calderón Sánchez<sup>1</sup>, Alejandro Domínguez Rodríguez<sup>1</sup>, José Eduardo López Haldón<sup>2</sup>, Tarik Smani Hajami<sup>1</sup> y Antonio Ordoñez Fernández<sup>2</sup> del <sup>1</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla y <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** En la actualidad, la ranolazina está siendo usada como tratamiento complementario para la angina de pecho en pacientes sintomáticos que sean intolerantes o que no se controlen adecuadamente con las terapias antianginosas de primera línea. La ranolazina actúa inhibiendo los canales de Na<sup>+</sup> voltaje dependientes, lo cual sugiere su posible implicación en los procesos de reperfusión evitando la sobrecarga de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup> que ocurre durante la isquemia. Con el presente trabajo hemos caracterizado el efecto de la ranolazina sobre la homeostasis de Ca<sup>2+</sup> en miocitos cardiacos sometidos a isquemia y reperfusión.

**Métodos:** Hemos utilizado cardiomiocitos adultos de ratas Wistar que fueron sometidos a un protocolo de isquemia simulada (6 minutos) y reperfusión (10 minutos). Los efectos de la ranolazina sobre los cambios en la concentración de Ca<sup>2+</sup> intracelular, han sido evaluados en distintos momentos del protocolo de isquemia/reperfusión utilizando electroestimulación de campo. El estudio del calcio intracelular se ha realizado mediante microfluorimetría con el indicador fluorescente FURA-2AM y por microscopía confocal con el indicador Fluo-3AM.

**Resultados:** Hemos encontrado que los cardiomiocitos sometidos a un periodo de isquemia y reperfusión muestran un incremento en la concentración del Ca<sup>2+</sup> diastólico, disminución de la amplitud de los transientes de Ca<sup>2+</sup> intracelulares y sobrecarga del retículo sarcoplásmico. Sin embargo, la aplicación de la ranolazina durante la isquemia ha mejorado significativamente el manejo del Ca<sup>2+</sup> intracelular de los cardiomiocitos aislados en la reperfusión, evitando la sobrecarga de Ca<sup>2+</sup> intracelular, disminuyendo el Ca<sup>2+</sup> diastólico y manteniendo la amplitud de los transientes de Ca<sup>2+</sup> intracelulares, lo cual se refleja por una recuperación exitosa del proceso de acoplamiento excitación-contracción en la reperfusión. Sin embargo, los efectos beneficiosos de la ranolazina no ocurren cuando es aplicada solo en la reperfusión o durante la isquemia y reperfusión.



*Transientes de [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> en cardiomiocitos.*

**Conclusiones:** La ranolazina, a dosis terapéutica (10 μM), mejora la homeostasis de Ca<sup>2+</sup> en los cardiomiocitos de rata y disminuye la sobrecarga del ión en el citoplasma cuando es aplicada en el momento de la Isquemia y se retira al reperfundir, lo que permitiría su uso clínico en la angioplastia primaria como

cardioprotector.