



### 5015-3. ACCIONES ELECTROFISIOLÓGICAS DEL METABOLITO ACTIVO DEL SACUBITRILLO LBQ657, DEL VALSARTÁN Y DE LA COMBINACIÓN DE AMBOS, BASALMENTE Y DURANTE EL ESTIRAMIENTO MIOCÁRDICO

Francisco J. Chorro Gascó<sup>1</sup>, Irene del Canto Serrano<sup>2</sup>, Germán Parra Giraldo<sup>3</sup>, Luis Such-Miquel<sup>4</sup>, Óscar Arias Mutis<sup>2</sup>, Patricia Genovés Martínez<sup>2</sup>, Lourdes Bondanza Saavedra<sup>6</sup>, Carlos Soler<sup>3</sup>, Manuel Zarzoso Muñoz<sup>6</sup>, Vicente Bodí Peris<sup>1</sup>, Antonio Alberola Aguilar<sup>2</sup> y Luis Such Belenguer<sup>7</sup>, del <sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de València, INCLIVA, CIBER-CV, Valencia, <sup>2</sup>Universitat de València, INCLIVA, CIBER-CV, Valencia, <sup>3</sup>Universitat de València, INCLIVA, Valencia, <sup>4</sup>Departamento de Fisioterapia, Universidad de Valencia, INCLIVA, CIBER CV, Valencia, <sup>5</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, <sup>6</sup>Departamento de Fisioterapia, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia y <sup>7</sup>Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, INCLIVA, CIBER CV, Valencia.

#### Resumen

**Introducción y objetivos:** Las acciones electrofisiológicas del inhibidor de la neprilisina sacubitrilo, de su metabolito activo LBQ657 o de la combinación sacubitrilo/valsartán (LCZ696) han sido poco estudiadas. El objetivo del presente estudio es caracterizar los efectos electrofisiológicos directos del LBQ657 y de su combinación con valsartán en un modelo experimental tanto en situación basal como durante el estiramiento miocárdico agudo.

**Métodos:** En 17 preparaciones de corazón aislado y perfundido de conejo de raza Nueva Zelanda (técnica de Langendorff) se utilizan procedimientos cartográficos de alta resolución para analizar los patrones de activación durante el ritmo espontánea y durante la fibrilación ventricular (FV) inducida mediante sobreestimulación. En una serie experimental (n = 10) el estudio se efectúa en situación control y durante la perfusión de LBQ657 5, 50 y 500 nM y en la segunda (n = 7) en situación control y durante la perfusión de valsartán 1 microM y de valsartán 1 microM+LBQ657 500 nM. En cada situación se analizan los efectos basalmente, durante el estiramiento miocárdico producido con un dispositivo intraventricular y tras su supresión.

**Resultados:** LBQ657 no modifica la frecuencia dominante durante la FV (control:  $14,5 \pm 2,6$  Hz; 5 nM:  $14,2 \pm 2,3$  Hz (ns); 50 nM:  $13,7 \pm 1,9$  Hz (ns); 500 nM:  $16,6 \pm 3,3$  Hz (ns)). La aceleración de la FV producida por el estiramiento ocurre también durante la perfusión de LBQ657 (control:  $19,7 \pm 4$  Hz; 5 nM:  $20,3 \pm 5,2$  Hz (ns); 50 nM:  $20,2 \pm 4,3$  Hz (ns); 500 nM:  $20,7 \pm 3,6$  Hz (ns)). Los incrementos de la frecuencia producidos por el estiramiento son significativos durante el control (36%, p 0,005) y durante las perfusiones de LBQ657 5 nM (43%, p 0,002), 50 nM (47%, p 0,0005) y 500 nM (25%, p 0,001). En la segunda serie ni el valsartán aisladamente ni su combinación con LBQ657 modifican significativamente la frecuencia dominante (control:  $13,2 \pm 2,2$  Hz; valsartán:  $14,0 \pm 1,5$  Hz (ns); valsartán + LBQ657:  $16,2 \pm 3,9$  Hz (ns)) y no impiden la aceleración producida por el estiramiento (control:  $17,2 \pm 3,9$  Hz; valsartán:  $18,4 \pm 4,0$  Hz (ns); valsartán + LBQ657:  $20,0 \pm 2,7$  Hz (ns)).

**Conclusiones:** El metabolito activo del inhibidor de la neprilisina LBQ657, el valsartán y la combinación de ambos no modifican la frecuencia dominante durante la FV basalmente y no impiden la aceleración producida por el estiramiento miocárdico.