



4022-6. MODELO IN VITRO DE FIBRILACIÓN AURICULAR PAROXÍSTICA Y PERSISTENTE: NUEVA HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN DE LOS MECANISMOS DE PERPETUACIÓN Y DEL EFECTO DE FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Andreu Climent¹, María S. Guillem², Peter Lee¹, María Eugenia Fernández-Santos¹, Ricardo Sanz-Ruiz¹, Felipe Atienza¹, Pedro Luis Sánchez¹ y Francisco Fernández-Avilés¹ del ¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid y ²Itaca, Universidad Politécnica de Valencia.

Resumen

Introducción: La dificultad para obtener modelos de investigación de fibrilación auricular (FA) persistente es una de las principales limitaciones para avanzar en el esclarecimiento de los mecanismos de perpetuación de la arritmia y en el desarrollo de terapias eficaces. El objetivo de este trabajo es presentar un nuevo modelo de fibrilación in-vitro con diferentes grados de complejidad similares a los observados durante FA con distintos grados de remodelado estructural.

Métodos: Se han utilizado 18 cultivos de células auriculares murinas inmortalizadas (HL-1). Los cultivos se dividieron en dos grupos: (A) cultivados durante $6,1 \pm 1,3$ días ($N = 10$) y (B) cultivados durante $11,7 \pm 0,5$ días ($N = 8$). Para cada cultivo se realizó un mapa de la actividad electrofisiológica mediante videocartografía de la dinámica de calcio (i.e. Rhod-2AM). Las medidas se realizaron en condiciones basales, tras la administración de verapamilo 4 μ M y tras lavado del fármaco. Para cada video de 2 segundos se calculó el grado de complejidad de la actividad como el número medio de reentradas funcionales simultáneas sobre el mapa de fases. Además, para cada cultivo se evaluó su grado de inhomogeneidad a partir de imágenes de microscopia de campo brillante, medida validada mediante inmunohistoquímica con DAPI.

Resultados: Los cultivos con un menor número de días de cultivo (grupo A) presentaron un menor número de rotores simultáneos que los del grupo B ($16,7 \pm 5,1$ vs $26,8 \pm 3,6$, $p < 0,01$). El número de rotores en condiciones basales presentó una correlación inversa del 70% con el grado de homogeneidad evaluada mediante microscopia ($p < 0,01$), de tal forma que a mayor grado de complejidad en el cultivo, mayor número de reentradas (fig.). La infusión de verapamilo redujo el número de reentradas en un $63 \pm 31\%$ para el grupo A frente al $35 \pm 25\%$ del grupo B ($p < 0,05$). El verapamilo terminó las reentradas en 5 cultivos del grupo A frente a ninguno de los cultivos del grupo B ($p < 0,001$).



Figura. Imágenes de microscopia, mapa de transitorio de calcio y mapa de fase para una muestra de cada uno de los grupos A y B.

Conclusiones: Los cultivos de células HL-1 presentaron características electrofisiológicas dependientes de su grado de confluencia que se asemejan a los procesos de complejidad variable que se producen durante FA con distintos grados de remodelado estructural. El presente modelo podría ser de gran utilidad para el estudio

del efecto del remodelado sobre los procesos fibrilatorios y la evaluación de nuevos fármacos antiarrítmicos.