



5031-5. EFECTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA INSUFICIENCIA CARDIACA EN RATONES CON MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA TIPO 5

Fernando Domínguez Rodríguez¹, Laura Padron-Barthe¹, María Villalba-Orero¹, Marina López-Olañeta¹, Javier Larrasa-Alonso¹, Paula Ortiz-Sánchez¹, Elisabet Bello¹, Pablo García-Pavia² y Enrique Lara-Pezzi¹, del ¹Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid y ²Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid).

Resumen

Introducción y objetivos: La miocardiopatía arritmogénica tipo 5 (MA5) es una enfermedad cardíaca hereditaria causada por la mutación *missense* S358L en el gen TMEM43. Se caracteriza por una penetrancia completa y un curso clínico muy agresivo. Un modelo de ratón transgénico de MA5 que expresa TMEM43-S358L (TMEM43mut) ya ha demostrado que reproduce la enfermedad humana. El objetivo de este estudio es determinar si el tratamiento preventivo con fármacos para la insuficiencia cardíaca (IC) sistólica (bloqueadores beta (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de receptores mineralocorticoides (ARM) o su combinación) impiden el desarrollo del fenotipo MA5 en ratones transgénicos.

Métodos: Los ratones TMEM43mut expresan la proteína mutante TMEM43-S358 humana bajo el control de un promotor cardíaco MHC. Los ratones se dividieron en 6 grupos de tratamiento (n = 8-12): metoprolol (BB), enalapril (IECA), espironolactona (ARM), tratamiento combinado (BB, IECA, ARM), IECA + ARM y no tratados. Los fármacos se disolvieron en agua de bebida y se mantuvieron desde las 3 semanas de vida, cuando el fenotipo no está aún presente, hasta los 4 meses de edad. Se realizaron ECG y ecocardiogramas en diferentes etapas de la enfermedad.

Resultados: Los ratones TMEM43mut tratados con regímenes que incluían enalapril presentaron una mejor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a los 4 meses en comparación con los no tratados, aunque persistió disminuida ($37,4 \pm 3,4$ frente a $24,9 \pm 7,4$; p 0,05) (figura). La duración del QRS fue más corta en todos los grupos tratados con enalapril en comparación con los no tratados a los 4 meses y los voltajes QRS disminuyeron de forma prematura a las 10 semanas en el grupo de BB. Se observó una reducción en la fibrosis miocárdica a los 4 meses en el grupo de enalapril en comparación con el no tratado (relación de fibrosis/tejido total del 19,1% frente al 27,0%; p 0,05).



Conclusiones: Los regímenes que incluyen el enalapril mejoran los parámetros ECG y ecocardiográficos de los ratones MA5 cuando el tratamiento anti IC se inicia de forma preventiva. Asimismo, la fibrosis persiste pero está reducida en comparación con los ratones no tratados. Por el contrario, el metoprolol podría ser perjudicial en estos ratones causando anomalías prematuras en el ECG. Se espera que futuros estudios determinen si el enalapril podría retrasar la aparición de MA5 en humanos.