

## Carta científica

**Efecto cardioprotector del bloqueador beta de acción ultracorta esmolol en isquemia/reperfusión experimental****Cardioprotective effect of the short-acting beta-blocker esmolol in experimental ischemia/reperfusion****Sr. Editor:**

Se ha demostrado que la administración intravenosa de metoprolol durante una isquemia prolongada se asocia con menor tamaño del infarto (TI) en modelos animales<sup>1,2</sup> y también en el ensayo clínico METOCARD-CNIC<sup>3</sup>. La guía de práctica clínica recomienda (IIa A) la administración de bloqueadores beta (BB) por vía intravenosa (i.v.) en el momento de la presentación inicial de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y estabilidad hemodinámica<sup>4</sup>. Sin embargo, en algunos casos no se prescriben BB i.v. a los pacientes con IAMCEST por temor a la posible aparición de insuficiencia cardíaca aguda. Hay BB que tienen una semivida muy corta, lo que aporta la ventaja teórica de que, tras detener la infusión, sus efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos desaparecen en cuestión de minutos. Dado que no todos los BB son capaces de reducir el daño por isquemia/reperfusión<sup>2</sup>, es necesario evaluar la capacidad de cardioprotección de los BB de acción corta en un contexto experimental controlado.

El esmolol es un BB con gran selectividad beta 1, acción ultrarrápida e inicio de acción rápida (60 s), que alcanza una fase de equilibrio estable a los 6 min de la administración en bolo. Estas propiedades farmacológicas hacen que el esmolol sea un candidato idóneo para el contexto del IAMCEST cuando la inestabilidad hemodinámica sea un posible motivo de preocupación. El objetivo de este estudio es evaluar la capacidad cardioprotectora (reducción del tamaño del infarto) de una infusión de esmolol durante una isquemia en curso en un modelo porcino de IAMCEST de cara anterior. Los efectos beneficiosos del esmolol se evaluaron mediante técnicas modernas de resonancia magnética cardíaca (RMC) tomadas en 2 momentos diferentes: 7 y 45 días después de la reperfusión. El objetivo primario del estudio fue el tamaño del infarto indexado el día 7: la extensión del realce tardío de gadolinio normalizado respecto al área en riesgo (AER). El AER se cuantificó mediante una tomografía computarizada cardíaca realizada durante la oclusión índice de la descendente anterior izquierda (DAI) siguiendo una metodología descrita con anterioridad<sup>5</sup>. Los objetivos secundarios principales fueron el tamaño del infarto indexado el día 45 y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en las 2 exploraciones de RMC.

El protocolo experimental fue aprobado por el comité de bienestar animal local y de la Comunidad de Madrid. Los experimentos se llevaron a cabo según lo establecido en la legislación vigente. Antes del experimento de isquemia/reperfusión, se llevó a cabo un estudio de dosis-respuesta en 5 animales para determinar la velocidad de infusión de esmolol más apropiada: la que alcanzaba una reducción de un 10% de la frecuencia cardíaca sin inestabilidad hemodinámica sostenida (250 µg/kg/min).

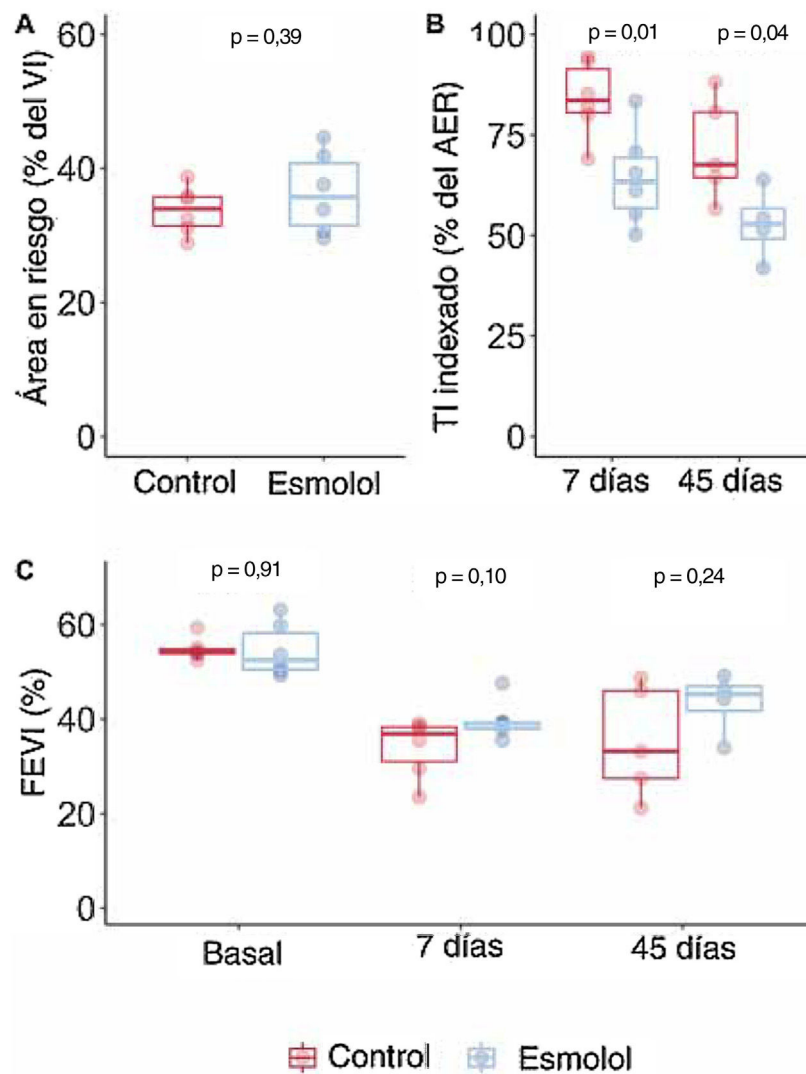
Se sometió a 15 cerdos macho de raza *LargeWhite* a oclusión con catéter de la DAI durante 40 min, seguida de reperfusión. Se aleatorizó a los animales a administración de esmolol (n = 8) o a control (infusión del vehículo, n = 7). La infusión se inició (sin bolo) 20 min después de la oclusión de la DAI, y se mantuvo durante un total de 60 min (es decir, se interrumpió 40 min después de la reperfusión). Dado que el objetivo principal del estudio es evaluar las propiedades del esmolol limitantes del infarto, no se modificó la velocidad de infusión durante el protocolo, ni siquiera en los cerdos que presentaron inestabilidad hemodinámica.

Tres animales (2 del grupo de esmolol y 1 del grupo de control) murieron durante la inducción del IAMCEST. Los 2 cerdos del grupo de esmolol murieron como consecuencia de inestabilidad hemodinámica grave causada por la infusión de esmolol, mientras que el cerdo del grupo de control murió a causa de una fibrilación ventricular resistente al tratamiento. Otros 3 animales (2 del grupo de esmolol y 1 del grupo de control) murieron entre la RMC del día 7 y la del día 45.

El AER medida en la tomografía no mostró diferencias entre los grupos (el 36,4% ± 6,1% frente al 33,7% ± 3,6% del ventrículo izquierdo (VI) en los grupos de esmolol y de control respectivamente; p = 0,385) (figura 1A). El tamaño del infarto fue significativamente menor en el grupo de esmolol tanto en la RMC del día 7 (el 64,4% ± 11,8% frente al 84,1% ± 9,4% del AER; p = 0,01) como en la del día 45 (el 52,9% ± 9,1% frente al 71,5% ± 12,7%; p = 0,04) (figura 1B). Los animales del grupo de esmolol mostraron una tendencia no significativa a una FEVI superior tanto en la RMC del día 7 como en la del día 45 (día 7, el 39,7% ± 4,1% frente al 34,0% ± 6,2%; p = 0,091; día 45, el 43,4% ± 6,6% frente al 35,3% ± 11,8%; p = 0,264) (figura 1C). No hubo diferencias en cuanto a la obstrucción microvascular o la extensión del edema.

En estas condiciones experimentales, una infusión continua de esmolol iniciada durante la isquemia prolongada se asoció con menor TI y una tendencia a la mejora de la FEVI. La cifra numéricamente superior de muertes debidas a inestabilidad hemodinámica durante el IAMCEST índice puede explicarse por el protocolo experimental, que tenía como objetivo abordar las propiedades del esmolol para limitar el infarto. Se planteó la hipótesis de que, en un contexto clínico, estos efectos adversos no se producirían, ya que la infusión puede reducirse o incluso suspenderse cuando aparecen signos de insuficiencia cardíaca aguda. No se sabe si esta infusión individualizada del esmolol reducirá el tamaño del infarto, pero es muy plausible. La principal limitación de este estudio es la pérdida del 50% de los animales del grupo de esmolol y del 29% de los del grupo de control. Este estudio experimental complementa los estudios clínicos previos que indican que el esmolol puede proteger el corazón durante un IAMCEST<sup>6</sup>. Dado que no todos los BB ejercen efectos limitadores del infarto<sup>2</sup>, los efectos observados con el esmolol no pueden atribuirse a otros BB de acción corta.

En conclusión, este estudio muestra que una infusión de esmolol es capaz de reducir el TI indexado en un modelo experimental del IAMCEST y muestra una tendencia a mejoría de la FEVI. Sin embargo, existen motivos de cautela en cuanto a la



**Figura 1.** A: área en riesgo (porcentaje de la masa del VI) en la exploración por tomografía computarizada durante la oclusión coronaria índice. B: tamaño del infarto indexado (porcentaje del AER con realce tardío de gadolinio) en la RMC a los 7 y a los 45 días. C: FEVI en diferentes momentos. AER: área en riesgo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RMC: resonancia magnética cardiaca; VI: ventrículo izquierdo. Las cajas representan mediana [intervalo intercuartílico]; los círculos, datos individuales.

seguridad por lo que respecta a la inestabilidad hemodinámica, que se deberá evaluar con mayor detalle.

## FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por una beca de la Sociedad Española de Cardiología Investigación Traslacional 2017. J. Nucho ha recibido una beca predoctoral Jordi Soler Soler de CIBERCV. El CNIC cuenta con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), el Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Pro CNIC, y es un centro de excelencia Severo Ochoa.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

J. Nucho: diseño del protocolo, realización de experimentos, análisis de los datos y redacción de la versión inicial del manuscrito. S. Huertas: realización de experimentos. C. Galán-Arriola: realización de experimentos. Análisis de los datos. P. López-Ayala: realización de experimentos. Revisión crítica del

manuscrito. M. Lobo: realización de experimentos. B. Ibáñez: diseño conceptual del estudio. Gestión de la financiación. Revisión crítica del manuscrito.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

Jorge Nucho<sup>a,b,c</sup>, Sergio Huertas<sup>b,c</sup>, Carlos Galán-Arriola<sup>a,b</sup>, Pedro López-Ayala<sup>b</sup>, Manuel Lobo<sup>b,d</sup> y Borja Ibáñez<sup>a,b,d,\*</sup>

<sup>a</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>b</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [bibanez@cnic.es](mailto:bibanez@cnic.es) (B. Ibáñez).

## BIBLIOGRAFÍA

- García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, et al. Impact of the Timing of Metoprolol Administration During STEMI on Infarct Size and Ventricular Function. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2093-2104.
- Clemente-Moragón A, Gómez M, Villena-Gutiérrez R, et al. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *Eur Heart J*. 2020;41:4425-4440.
- Ibáñez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) Trial. *Circulation*. 2013;128:1495-1503.

- Ibáñez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.
- Fernández-Jiménez R, Galán-Arriola C, Sánchez-González J, et al. Effect of Ischemia Duration and Protective Interventions on the Temporal Dynamics of Tissue Composition After Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2017;121:439-450.
- Er F, Dahlem KM, Nia AM, et al. Randomized Control of Sympathetic Drive With Continuous Intravenous Esmolol in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The BEAT-Blocker Therapy in Acute Myocardial Infarction (BEAT-AMI) Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:231-240.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.025>

0300-8932/ © 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

## Nueva variante *KCNQ1* c.604 + 1G >C asociada con síndrome de Jervell-Lange Nielsen en homocigosis y heterocigosis compuesta



### New *KCNQ1* c.604 + 1G >C variant associated with Jervell-Lange Nielsen syndrome in homozygosity and compound heterozygosity

#### Sr. Editor:

El síndrome de QT largo (SQTL) congénito es una enfermedad hereditaria caracterizada por una alteración de la repolarización cardíaca (prolongación intervalo QT) y susceptibilidad a la muerte súbita debida a *torsade de pointes*. La forma más grave de presentación, el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (SJLN), se asocia con sordera neurosensorial y se debe a variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta de 2 posibles genes (*KCNQ1* y *KCNE1*) y tiene una prevalencia muy baja, 1-4 millones de niños (menos del 1% de los pacientes con SQTL), y los casos descritos en nuestro medio son anecdóticos<sup>1</sup>. Se presentan los casos de 2 familias con SJLN debido a una misma variante no descrita previamente (*KCNQ1* c.604 + 1G >C) presentada en homocigosis en un caso y en heterocigosis compuesta en el otro, con un análisis molecular de los cambios provocados por esta variante.

**Familia 1:** el caso índice (III.9, [figura 1A](#)) es una niña con SJLN diagnosticada desde el nacimiento (QTc > 550 ms), asintomática en tratamiento con propranolol, cuya primera manifestación fue muerte súbita a los 12 años mientras nadaba. Era portadora de la variante *KCNQ1* c.604 + 1G >C en homocigosis, además de las variantes *KCNH2* c.38C >A y *AKAP9* c.7010A >G en heterocigosis, ninguna descrita con anterioridad. El hermano (III.10) de 5 años era portador de las mismas variantes, presentaba también SJLN (QTc > 500 ms), y permanecía asintomático con nadolol y desfibrilador implantable profiláctico desde los 7 años. En la familia había antecedentes de consanguinidad en antepasados lejanos, con antecedentes de muertes súbitas. Se llevó a cabo un estudio familiar según las recomendaciones actuales<sup>2</sup>. Se hizo ergometría a todos los familiares para valorar su respuesta del intervalo QTc al esfuerzo. Se consideró un fenotipo normal si el intervalo QTc basal era < 450 ms en varones o < 460 ms en mujeres, y la respuesta al esfuerzo fue normal. Varios miembros de la familia eran portadores de las variantes en heterocigosis y presentaban penetrancia incompleta y expresión variable, en ningún caso con manifestaciones graves.

**Familia 2:** el caso índice (III.2, [figura 1B](#)) es un recién nacido a quien se estudió por bradicardia grave; presentaba un

QTc > 500 ms y sordera neurosensorial (SJLN). El estudio genético NGS reveló la variante *KCNQ1* c.604 + 1G >C en heterocigosis, asociada con la variante de *KCNQ1* c.1513\_1514delCA, identificada previamente como patogénica (ClinVar, ID52985). Permanecía asintomático en tratamiento con nadolol. Los padres y otros familiares son portadores heterocigotos de una variante, con expresión fenotípica variable sobre el QTc, y permanecen asintomáticos.

La variante intrónica *KCNQ1* c.604 + 1G >C no está incluida en ninguna base de datos pública, y es de significado incierto. Para conocer su efecto en la proteína (canal Kv7.1), se hizo un estudio molecular, aprobado por el comité ético del hospital. Los pacientes dieron su consentimiento informado para la realización y publicación del proyecto. Al estar localizada en la primera base del intrón 3-4, se sospechó que podría afectar al *splicing* del ARNm. Por esa razón, a partir de ARN extraído de células mononucleares de sangre periférica, se llevó a cabo una reacción de RT-PCR para amplificar parte de la secuencia alrededor de la variante. En homocigosis (probando, III.10) se amplificó una banda de menor tamaño del de una persona sana, mientras que los pacientes heterocigotos (II.5, II.7 y II.8) mostraron ambas bandas ([figura 2A](#)). El análisis de las secuencias de las bandas indicó que la variante c.604 + 1G >C produce la pérdida del sitio donador de *splicing* al inicio del intrón 3-4, por lo que la maquinaria celular parece utilizar un sitio crítico de *splicing* localizado en el exón 3 que conlleva la pérdida de una parte, a la luz de lo que se observa en la [figura 2B](#) y en consonancia con lo descrito de mutaciones intrónicas en otros genes<sup>3</sup>. Como consecuencia, se genera una proteína truncada (p.Y184Pfs\*82; con 264 aminoácidos en lugar de 676 del canal silvestre), que no es funcional ([figura 2C](#)). Por lo tanto, los pacientes homocigotos no generan la corriente I<sub>Ks</sub>, y muestran un fenotipo más grave (SJLN). En el caso de la familia 2, la variante c.1513\_1514delCA introduce un cambio en el marco de lectura y produce también un canal Kv7.1 truncado (p.Q505Afs\*10; [figura 2C](#)) con 513 aminoácidos. En él faltaría gran parte del extremo carboxilo, incluidas 3 hélices anfipáticas (B, C y D), por lo que se alteraría la tetramerización de las subunidades del canal y su tráfico hacia la membrana plasmática<sup>4</sup>. Por lo tanto, el paciente índice tampoco posee canales Kv7.1 funcionales y no puede generar la corriente I<sub>Ks</sub>. En contraste con esta afección tan grave, es habitual encontrar que los familiares heterocigotos en *KCNQ1* presentan un fenotipo mucho más benigno. Se ha señalado que las variantes asociadas con SJLN (habitualmente *frameshift* o truncamiento) no suelen ejercer un efecto dominante negativo al presentarse en heterocigosis, como