

Editorial

Infarto agudo de miocardio: cuando los péptidos vienen marchando

Acute myocardial infarction: when the peptides go marching in

Hugo R Ramos

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 13 de julio de 2016

Aceptado el 22 de julio de 2016

Online en www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Infarto agudo de miocardio

Péptidos natriuréticos

Estratificación de riesgo

Keywords:

Acute myocardial infarction

Natriuretic peptides

Risk stratification

Los péptidos natriuréticos cardíacos (PNc) ANP y BNP se sintetizan a partir de genes que codifican para los precursores hormonales intracelulares; el cromosoma 1 codifica para el gen de *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) y así se produce pre-proBNP que tiene en uno de sus extremos un péptido de señal y por acción de una peptidasa de señal esta porción es separada de la molécula principal y se origina pro-BNP, que es la pro-hormona precursora de BNP. Esta molécula a su vez, sufre clivaje por una serina proteasa, la corina, o por una endoproteasa, la furina (o ambas), y se originan dos fragmentos, uno denominado BNP de 32 aminoácidos que es la hormona funcionalmente activa y otra cadena peptídica denominada NT-proBNP de 76 aminoácidos que hasta el momento no se le conoce función activa y se la considera una molécula inerte¹. Los PNc se secretan al espacio extracelular y ejercen sus acciones en diferentes sistemas: renal, sistema nervioso central, músculo esquelético, glándulas adrenales, tejido adiposo, corazón y vasos sanguíneos². La vida media de BNP es de unos 20 min, mientras que la de NT-proBNP es de 90-120 min; BNP es degradado por neprilisina y células adiposas y es eliminado por riñón, mientras que NT-proBNP no es afectado por

Véase el artículo original publicado en páginas 130-134

neprilisina ni el tejido adiposo y también es eliminado por riñón². Es por esto que, aunque ambos péptidos son producidos en cantidades equimolares, BNP está en concentraciones menores en plasma que NT-proBNP. Además, desde el punto de vista bioquímico, NT-proBNP es más estable a temperatura ambiente que BNP.

Si bien BNP y NT-proBNP son considerados clásicamente como biomarcadores de insuficiencia cardíaca, ambos también son útiles para estratificar el riesgo en los síndromes coronarios agudos (SCA), especialmente para pronosticar muerte y nuevo desarrollo de insuficiencia cardíaca³. El mecanismo de liberación de los PNc es complejo: por un lado, el fenómeno de "acoplamiento estiramiento-secreción"⁴ explica por qué el estiramiento de las fibras miocárdicas los libera de manera rápida y casi inmediata desde los gránulos auriculares y ventriculares aún con presiones intracavitarias y fracción de eyección (FE) normales. Además, hay mecanismos neurohumorales más lentos que promueven la secreción de PNc como la endotelina-1, trombina, agonistas alfa-1 adrenérgicos, prostaglandinas, hidroxivitamina D3, glucocorticoides, prostaciclina y hormona tiroidea¹. En presencia de isquemia, hay aumento de las concentraciones plasmáticas de BNP y NT-proBNP en cuestión de minutos a pesar de que las presión intraventricular y la FE permanezcan normales⁵. También hay que considerar que otro estímulo para la secreción de los PNc es la inflamación y en el IAM-ST hay marcadores de inflamación presentes, por lo que éste podría ser otro estímulo.

En este número de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología, Macín y col presentan los resultados sobre 111 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAM-ST) en los que se midió al ingreso NT-proBNP⁶. La mortalidad global fue de 6.3% y el punto combinado de muerte-reinfarto fue de 18%; con el análisis de la curva ROC se distinguieron dos grupos con un punto de corte de 900 pg/mL (sensibilidad 85%, especificidad 62%): los que tenían NT-proBNP \geq 900 pg/mL (grupo

1) y los que tenían <900 pg/mL (grupo 2). Los pacientes del grupo 1 tenían más edad, mayor asociación con infarto de cara anterior, diabetes y EPOC, frecuencia cardíaca más alta, mayores niveles plasmáticos de creatinina y de troponina T, mayor uso de diuréticos y una FE significativamente más baja que los del grupo 2. Estos datos están en línea con los hallazgos del modelo multivariado en el que los predictores de NT-proBNP elevado fueron infarto de cara anterior y edad, y los predictores independientes en el modelo proporcional de Cox fueron urea y la presencia de rales pulmonares. Es decir que los datos clínicos fueron concordantes con la fisiología de los PNC; a mayor edad se esperan niveles plasmáticos más elevados de NT-proBNP, lo mismo que con el aumento de creatinina ya que su eliminación es por riñón. Por otro lado, los niveles de PNC tienen una relación directa con la cantidad de miocardio comprometido, hecho que se manifiesta por la asociación significativa con infarto de cara anterior, la presencia de rales pulmonares como signo de insuficiencia cardíaca y una reducción de la FE, todo lo cual cierra un círculo que explica el aumento en la producción de NT-proBNP. Si bien en este trabajo los datos clínicos y la baja FE son concordantes con el aumento de NT-proBNP, se ha demostrado que los PNC se elevan ante la presencia de isquemia o infarto aún con FE normal^{5,7}. Scirica y col, midieron NT-proBNP en 9.220 pacientes del registro *ACTION* (*Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get with the Guidelines*) a las 48 hs del ingreso y la mediana fue de 831 ng/L (rango IC 154-3271 ng/L); para los pacientes que se encontraban del 2° al 4° cuartil, la mortalidad hospitalaria fue ascendente y significativamente mayor comparada con los del primer cuartil y esto fue así en todos los pacientes, incluyendo a los que tenían una FE $\geq 50\%$ ⁷. Björklund y col mostraron que en pacientes con IAM-ST tratados con fibrinolíticos en los que NT-proBNP al ingreso fue ≥ 742 ng/L, éste fue un fuerte predictor independiente de mortalidad a un año⁸. Igualmente, NT-proBNP fue mucho más fuerte predictor de muerte que troponina T y, cuando se combinaron ambos, se vio que siempre que NT-proBNP estuviera elevado la mortalidad era mayor aunque troponina T fuera >0.1 ug/L⁸. De manera similar, en la curva de sobrevida del estudio de Macín y col se observó una diferencia significati-

va a favor del grupo 2 en el seguimiento a 720 días, es decir que los pacientes que ingresaron con NT-proBNP <900 pg/mL tuvieron una sobrevida mayor que los que tenían niveles más elevados⁶. En este sentido los PNC son predictores potentes de mortalidad y futuro comienzo de insuficiencia cardíaca, mientras que troponina predice futuros eventos isquémicos³. Aunque hay estudios bien fundamentados que sugieren que medir los PNC ayuda a guiar el manejo de los pacientes con IAM-ST, esto todavía necesita más investigación y evidencia. El estudio de Macín y col no informa acerca del tratamiento de reperfusión que recibieron los pacientes ni la duración de la estadía hospitalaria, lo que podría ayudar a interpretar mejor los resultados, pero a pesar de que tiene un número limitado de pacientes y representa la experiencia de un único centro en Argentina, muestra niveles de NT-proBNP acorde con los resultados de otros estudios y sirve como una orientación local para establecer un pronóstico más preciso en aquellos pacientes que se presentan con IAM-ST.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos HR, de Bold AJ. Gene expression, processing, and secretion of natriuretic peptides: physiologic and diagnostic implications. *Heart Fail Clin* **2006**; 2: 255-68.
2. Ramos HR, Birkenfeld AL, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides and obesity: perspectives from an endocrinologist and a cardiologist. *Endocr Connect* **2015**; 4: R25-R36.
3. Hanna GK, Januzzi JL. Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome. *Clin Lab Med* **2014**; 34: 43-58.
4. Kuroski de Bold ML, de Bold AJ. Stretch-secretion coupling in atrial cardiocytes. Dissociation between atrial natriuretic factor release and mechanical activity. *Hypertension* **1991**; 18: III-169-78.
5. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, et al. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* **2000**; 23: 776-80.
6. Macín SM, Reyes L, Lange J, et al. Valor pronóstico del NT-proBNP en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Fed Arg Cardiol* **2016**; 45 (3): 128-132.
7. Scirica BM, Kadakia MB, Lemos JA, et al. Association between natriuretic peptides and mortality among patients admitted with myocardial infarction: a report from the ACTION Registry®-GWTGTM. *Clin Chem* **2013**; 8: 1205-14.
8. Björklund E, Jernberg T, Johanson P, et al. Admission N-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interaction with admission troponin T and ST segment resolution for early risk stratification in ST elevation myocardial infarction. *Heart* **2006**; 92: 735-40.