



Protocolo

Péptido natriurético auricular como terapéutica específica para disminuir la lesión miocárdica: protocolo del NatMioPower Trial

José Manuel González-Rayas¹ & Marcela Mendoza-Sigala¹

¹ Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, México

* Autor correspondiente: contact.jmgr@gmail.com

Palabras clave: péptido natriurético auricular; ANP; lesión miocárdica; estudio aleatorizado controlado; troponina; troponina de alta sensibilidad

La medicina es una ciencia en constante crecimiento. Día tras día se descubren nuevos fármacos y terapias dirigidas. Ejemplo de ello son las nuevas terapias inmunológicas tipo check-point inhibitors (inhibidores del punto del punto de control inmunitario), los anticuerpos monoclonales para enfermedades reumatológicas y las terapias génicas para defectos congénitos. Sin embargo, en el área de la cardiología, el enfoque se ha centrado más que nada en el desarrollo de dispositivos de carácter biomédico para el tratamiento de la cardiopatía isquémica (stents, balones medicados) y estructural (oclusores, válvulas percutáneas, clips mitrales) y para las arritmias (marcapasos y desfibriladores implantables y subcutáneos). Desafortunadamente, la farmacología cardiovascular ha carecido de nuevas familias terapéuticas capaces de abordar la cronificación de las patologías cardiovasculares de mejor manera.¹ Por lo tanto, sería interesante evaluar de manera más extensa el papel de los fármacos biológicos y las proteínas terapéuticas en cardiología. Un posible candidato sería el péptido natriurético auricular (ANP), el cual se ha reconocido por sus efectos beneficiosos en patologías como la falla cardiaca.²

El péptido natriurético auricular se considera una hormona cardiaca no convencional. Tal como indica su nombre se produce en las aurículas en respuesta a una sobrecarga de volumen.³ Su mecanismo de acción radica en la excreción renal de sodio y agua. Además, estimula la vasodilatación periférica, lo que en conjunto con el mecanismo anterior genera una disminución en la presión sanguínea y por ende antagoniza la hipertrofia ventricular izquierda. Aunado a lo anterior, el ANP tiene efectos en la regulación del metabolismo y la remodelación vascular. Por lo anterior, el ANP se considera un regulador endógeno de la salud cardiovascular, ya que responde ante el estrés impuesto sobre el corazón.

Un escenario particular en el que se reta al musculo cardiaco de manera notable es en el entorno quirúrgico. Se sabe que las cirugías, por más controladas que sean, suponen un daño tisular y un estrés fisiológico al cuerpo.⁴ Por lo anterior, se asocian a la liberación de patrones de daño tisular (PAMPs), cortisol y marcadores de lesión muscular.^{5,6} Particularmente, a nivel cardiaco, se ha evidenciado una liberación de marcadores moleculares de isquemia cardiaca tanto en presencia o ausencia de un síndrome coronario franco. En particular, la elevación de troponinas cardiacas de alta sensibilidad en ausencia de datos clínicos y electrocardiográficos de isquemia se conoce como “lesión miocárdica”. La cuarta definición de infarto al miocardio define a esta entidad como una elevación de troponina cardiaca por arriba del 99 percentil del intervalo de referencia en ausencia de infarto al miocardio.⁷ De manera interesante, la lesión miocárdica por si sola se asocia a muerte cardiovascular (y por todas las causas), complicaciones postquirúrgicas, y a MACE (major adverse cardiovascular events). Sin embargo, su mecanismo de liberación o su significado fisiológico sigue siendo un misterio.

La troponina es un complejo proteico encargado de la regulación de la contracción muscular. Fue descubierta en 1963 por el Dr. Setsuro Ebashi, un cirujano japonés apasionado por

Cita: Péptido natriurético auricular como terapéutica específica para disminuir la lesión miocárdica: protocolo del NatMioPower Trial. *AEBMedicine*, 1(1), 1-8.

Recibido: 8/04/2023

Revisado: 29/04/2023

Aceptado: 14/05/2023

Publicado: 15/05/2023



Copyright: © 2023 por AEBMedicine. Aplican los términos y condiciones de la licencia “Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND)” (<https://creativecommons.org/licenses/>).

Nivel de evidencia: protocolo.

la investigación. El complejo de la troponina se compone de 3 subunidades: troponina I, C y T.⁸ La troponina I, como su nombre sugiere, es la encargada de inhibir la contracción muscular, mientras que la C fija el calcio intracelular y permite que se active el complejo. Por otra parte, la subunidad T confiere la estructura sobre la que descansan las demás proteínas. Cabe destacar que la troponina se sitúa sobre la tropomiosina, por lo que se puede considerar como un switch de on/off que permite que los sarcómeros respondan al calcio. Adicionalmente, es importante mencionar que existen diferentes tipos de troponina, de acuerdo al tejido muscular en el que se expresen. Cada una de estas subunidades específicas es codificada por un gen, existiendo variantes propias del músculo liso de contracción rápida, de contracción lenta y el cardíaco.⁹ En consecuencia, muchos de los ensayos de determinación de troponina cardíaca permiten detectar únicamente la troponina liberada por el corazón, sin interferentes musculares.

La detección de troponina es un campo en constante evolución. Actualmente, con los ensayos de 5ta generación es posible detectar troponina en 95-100% de los individuos. Anteriormente, las troponinas únicamente se elevaban en presencia de un síndrome coronario agudo. Sin embargo, por la creciente capacidad de detección de las pruebas comerciales, se tuvo que crear el término de lesión miocárdica. Lo anterior con el objetivo de englobar a las elevaciones de este biomarcador sin causa aparente. Algunas causas de elevación de troponinas de alta sensibilidad son: el ejercicio extenuante, la ecocardiografía de estrés, la estimulación repetida por medio de marcapasos cardíaco, las convulsiones, las infecciones/sepsis, los eventos vasculares cerebrales, etc.¹⁰ Si bien la lesión miocárdica podría parecer como una condición indolente, no es así. Esto se debe a que, en estudios de gran seguimiento, se ha encontrado que esta patología se asocia a muerte por todas las causas y cardiovascular a 30 días. Por lo anterior, es necesario desarrollar nuevas terapias para tratarla, ya que al día de hoy no existe ninguna que haya demostrado significancia estadística y menos clínica.

La lesión miocárdica es un fenómeno prevalente en los pacientes sometidos a cirugía no cardíaca. Esto se puede explicar por el nivel de reto fisiológico que supone una cirugía, además de los grandes periodos de inmovilización. Clínicamente, los pacientes con lesión miocárdica plantean múltiples interrogantes, ya que no cuentan con una patología crítica, pero están en riesgo de complicarse y morir prematuramente. Al día de hoy, ninguna intervención ha demostrado efectividad contra la lesión miocárdica. Lo anterior es causado en parte a que ignoramos las bases fisiopatológicas de la lesión miocárdica.¹¹

La liberación de troponina es un proceso que aún no se comprende en su infarto agudo al miocardio, esta sucede por medio de la apertura de la membrana celular de un cardiomiocito.^{12,13} En cuanto a la lesión miocárdica, se han postulado varios mecanismos que explican la liberación de este biomarcador. Por un lado, algunos sostienen que la troponina escapa por microaperturas de la membrana de la célula cardíaca.¹⁴ Por otra parte, también se cree que este biomarcador puede ser expulsado por simple necrosis o apoptosis.¹⁵ En cambio, un grupo mexicano ha publicado recientemente la posibilidad de la secreción no clásica de troponina. Este proceso sería desencadenado por estrés celular o inflamación, lo cual plantea un caso especial para el desarrollo de terapias específicas dirigidas.

Se han llevado a cabo algunos intentos por encontrar intervenciones o fármacos que disminuyan la lesión miocárdica perioperatoria. Para tal efecto se probó la disminución en la FiO₂ y el uso de antioxidantes (vitamina C y B12) sin lograr la significancia estadística. Incluso, al día de hoy no existen tratamientos dirigidos para la lesión miocárdica en un escenario no quirúrgico. Menos aún en el contexto mexicano o latinoamericano.¹⁶ Por lo anterior, sería interesante evaluar el uso del ANP para esta tarea.

El estudio NatMioPower tendrá por objetivo evaluar el efecto del ANP sobre la lesión miocárdica por medio de un diseño paralelo, aleatorizado, controlado, doble ciego, multicéntrico. Específicamente, se comparará el uso de ANP recombinante a una dosis de 50 ng/kg/min con placebo en pacientes adultos mayores a 45 años sometidos a cirugía no cardíaca. El outcome primario será el AUC (área bajo la curva) de la distribución de troponina en los 3 días postquirúrgicos. El outcome secundario será mortalidad a los 30 días, mientras que el outcome exploratorio será la tasa de MACE y muerte cardiovascular a los 30 días. Creemos que el ANP tendrá un efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular sometido a estrés y logrará reducir tanto la liberación de troponina cardíaca de alta sensibilidad como los outcomes duros de mortalidad y complicaciones postquirúrgica a largo plazo.

Referencias

1. González-Rayas, José, Ana Lilia Rayas-Gómez, José Manuel González-Yáñez, José Juan García-González, José Ascención Hernández-Hernández, & Rosa del Carmen López-Sánchez. "The new normal of medical research: replicability and reproducibility." *REVISTA BIOMÉDICA* [En línea], 31.3 (2020): s. p. Web. 11 mar. 2023
2. Curtain, James P et al. "Investigator-reported ventricular arrhythmias and mortality in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction." *European heart journal* vol. 44,8 (2023): 668-677.
3. Song W, Wang H, Wu Q. Atrial natriuretic peptide in cardiovascular biology and disease (NPPA). *Gene*. 2015 Sep 10;569(1):1-6. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.029. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26074089; PMCID: PMC4496260.
4. Horr, Samuel et al. "Troponin elevation after noncardiac surgery: Significance and management." *Cleveland Clinic journal of medicine* vol. 82,9 (2015): 595-602.
5. Writing Committee for the VISION Study Investigators et al. "Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery." *JAMA* vol. 317,16 (2017): 1642-1651. doi:10.1001/jama.2017.4360
6. Chew, Michelle S et al. "Perioperative troponin surveillance in major noncardiac surgery: a narrative review." *British journal of anaesthesia* vol. 130,1 (2023): 21-28. doi:10.1016/j.bja.2022.08.041
7. Thygesen, Kristian et al. "Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)." *European heart journal* vol. 40,3 (2019): 237-269.
8. Ebashi, Setsuro et al. "Troponin. I. Preparation and physiological function." *Biochemical and biophysical research communications* vol. 369,1 (2008): 15-27. doi:10.1016/s0006-291x(08)00431-2
9. Garg, Pankaj et al. "Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin." *Internal and emergency medicine* vol. 12,2 (2017): 147-155.
10. Gonzalez-Rayas, Jose Manuel et al. "Non-Classical Secretion: A Possible Mechanism to Explain Cardiac Troponin Elevations in the Absence of Acute Myocardial Infarction." "Secreção não Clássica: Um Possível Mecanismo para Explicar as Elevações da Troponina Cardíaca na Ausência de Infarto Agudo do Miocárdio." *Arquivos brasileiros de cardiologia* vol. 118,4 (2022): 778-782.
11. Babapoor-Farrokhran, Savalan et al. "Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms." *Life sciences* vol. 253 (2020): 117723.
12. Jerjes-Sánchez, C., Betancourt, H., Valdés, F., Rodríguez, D., Vázquez Guajardo, M., Toro-Mijares, R.d. (2019). Acute Coronary Syndromes in the ER. In: *Cardiology in the ER*. Springer, Cham.
13. Jerjes-Sánchez, C., Rodríguez, D., Pannefle, J., Nevarez, F., Ortiz-Ledesma, C., Gonzalez-Rayas, J.M. (2019). Prosthetic Valve Thrombosis in the ER. In: *Cardiology in the ER*. Springer, Cham.
14. Puelacher, Christian et al. "Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization." *Circulation* vol. 137,12 (2018): 1221-1232.
15. Wilcox, Tanya et al. "Cardiovascular Risk Factors and Perioperative Myocardial Infarction After Noncardiac Surgery." *The Canadian journal of cardiology* vol. 37,2 (2021): 224-231.
16. Gonzalez-Rayas JM, Mendoza-Sigala M. Linguistic underrepresentation in medical publishing: perspectives around the COVID-19 pandemic. *AEBMedicine* [Internet]. 2023 Apr. 28 [cited 2023 May 14];1(1):1-5. Available from: <https://aebmedicine.com/index.php/aebmedicine/article/view/7691>