

FINANCIACIÓN

El proyecto fue financiado por una subvención del Instituto de Salud Carlos III (PI14/00022) y por el programa *Coronary and Structural Course* (CSC).

Pablo Catalá^a, Ignacio J. Amat-Santos^{a,b,*}, Manuel Carrasco-Moraleja^b, Álvaro Aparisi^a, Carlos Cortés^a y José A. San Román^{a,b}

^aInstituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: ijamat@gmail.com (I.J. Amat-Santos).

On-line el 11 de febrero de 2019

BIBLIOGRAFÍA

1. Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, et al. Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent finding in the transcatheter aortic valve replacement era. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2643–2658.
2. Jung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–1243.
3. Cortés C, Amat-Santos IJ, Nombela-Franco L, et al. Mitral regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: prognosis, imaging predictors, and potential management. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Aug 8;9:1603–1614.
4. Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). *Multivalvular Score* disponible en: <https://multivalvularscore.000webhostapp.com/>. Consultado 20 Sep 2018.
5. Amat-Santos IJ, Castrodeza J, Nombela-Franco L, et al. Tricuspid but not Mitral Regurgitation Determines Mortality After TAVI in Patients With Nonsevere Mitral Regurgitation. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:357–364.
6. Carrasco-Chinchilla F, Estévez-Loureiro R, Andraka L, Arzamendi D, Freixa X, Suárez de Lezo J. Percutaneous Mitral Repair With MitraClip in Patients Treated With Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:1144–1145.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.10.007>

0300-8932/

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Dinámica de microARN circulantes en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST con shock cardiogénico



Circulating miRNA Dynamics in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction-driven Cardiogenic Shock

Sr. Editor:

El shock cardiogénico (SC) ocurre en aproximadamente el 5% de los casos de infarto agudo de miocardio y, a pesar de las mejoras en las últimas décadas, es la principal causa de mortalidad hospitalaria, que se mantiene cercana al 40%¹.

Los microARN (miARN) se unen al ARNm diana y actúan como reguladores postranscripcionales de la expresión génica. Los miARN pueden detectarse en la circulación y se han propuesto como biomarcadores prometedores, gracias a su sólida estabilidad ante los cambios de temperatura y a su resistencia a la degradación causada por la actividad de la RNasa endógena. Más concretamente, el miR-21 se desregula cuando se producen enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca. Se ha observado que el miR-122 desempeña un papel en el remodelado y en la fibrosis, así como en la identificación temprana de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), que están en mayor riesgo de sufrir eventos adversos importantes tras someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, y en un modelo porcino de SC se ha observado que aumenta tremendamente^{2,3}. El miR-320a y el miR-423-5p tienen gran expresión en el corazón fetal⁴. Además, el miR-320a está elevado en pacientes con dolor torácico de origen isquémico⁵. El miR-423-5p se ha validado en pacientes con insuficiencia cardíaca y su abundancia se relaciona con la gravedad de la enfermedad⁶.

En consecuencia, en el presente estudio se busca evaluar la dinámica de expresión de estos miRNA durante las primeras 24 h tras el ingreso del paciente en la unidad coronaria. Este estudio observacional prospectivo incluyó a los 51 pacientes consecutivos con IAMCEST complicado con SC (aproximadamente el 4% de los 1.265 pacientes con IAMCEST ingresados) tratados con ICP primaria entre febrero de 2011 y marzo de 2015. Se excluyó a 6 pacientes por complicaciones mecánicas y a 2 que no firmaron el consentimiento informado; al final, fueron 43 los pacientes que

satisficeron los criterios de inclusión. La mortalidad por cualquier causa a los 30 días fue del 44,2% (n = 19). En particular, los criterios de inclusión fueron la presión arterial sistólica < 90 mmHg (o > 90 mmHg con vasopresores más de 30 min), signos de mala perfusión periférica, signos de congestión pulmonar y ausencia de una resolución rápida tras la ICP primaria. La mortalidad posterior al alta se determinó por contacto telefónico y a partir de la historia clínica electrónica del paciente.

Los datos demográficos y clínicos basales se registraron durante el ingreso (tabla 1). Las muestras de sangre se obtuvieron en 3 momentos concretos (al ingreso inmediatamente después de la ICP primaria y a las 12 y a las 24 h) y se almacenaron a – 80 °C hasta el momento del análisis. El ARN total se extrajo de 200 µl de muestras sanguíneas, utilizando el *kit* de aislamiento de ARN miRCURY (Exiqon; Vedbaek, Dinamarca). Se aumentó el número de miARN Cel-miR-39 sintéticos de *C. elegans* (Qiagen; Hilden, Alemania) para normalizar la eficiencia de la extracción. Se realizó la transcripción inversa con el *kit* miScript II RT (Qiagen) y se llevó a cabo la cuantificación utilizando el *kit* miScript SYBR Green PCR (Qiagen) y juegos de cebadores miScript específicos de los miARN (Qiagen) con el sistema LightCycler 480 de Roche.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y todos los participantes, o el pariente autorizado más próximo, proporcionaron el consentimiento informado según la declaración de Helsinki.

El análisis de la cinética de los miARN reveló un aumento considerable del miR-320a y el miR-423-5p al cabo de 12 h comparado con los valores iniciales (p < 0,001). No obstante, todos los miARN estudiados disminuyeron considerablemente tras un periodo de entre 12 y 24 h (p < 0,001). Las concentraciones respectivas de miR-21, miR-122 y miR-320a disminuyeron considerablemente por debajo de los valores basales (p = 0,006, p = 0,003 y p < 0,001 respectivamente), mientras que la concentración plasmática de miR-423-5p volvió al valor basal (p = 0,09; figura 1).

En presencia de la afección multiorgánica que caracteriza el SC, el origen de este aumento del miR-320a y el miR-423-5p al cabo de 12 h es dudoso. Es notable que los 4 miARN estudiados volvieran a los valores basales (o inferiores) al cabo de 24 h a pesar de la persistencia del SC.

Aunque interesantes, estos resultados deberían interpretarse con prudencia. Las limitaciones impuestas por el reducido

Tabla 1
Características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados

		N
Edad (años)	67,8 ± 13,3	43
Varones	28 (65)	43
Factores de riesgo		
Tabaquismo actual/pasado	13 (30)/11 (25)	43
Hipertensión	27 (63)	43
Diabetes mellitus	19 (44)	43
Dislipemia	23 (53)	43
IC previa	3 (7)	43
ICP previa	5 (12)	43
Cuadro clínico		
IAMCEST anterior	28 (65)	43
PAS (mmHg)	96,8 ± 31,6	43
PAD (mmHg)	55,8 ± 17,1	43
FC (lpm)	84,5 ± 29,1	43
ICP primaria	41 (95)	43
Tiempo hasta la reperusión (min)	197 [143-291]	41
Número de vasos afectados		
1	12 (29)	41
2	16 (39)	41
3	13 (32)	41
Enfermedad del tronco común izquierdo	10 (24)	41
FEVI (%)	38,6 ± 13,0	43
Lactato al ingreso (mmol/l)	9,2 ± 6,0	7
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	11,7 ± 2,5	43
Creatinina al ingreso (mg/dl)	1,7 ± 0,7	43
CK-MB máxima (ng/ml)	457,4 ± 444,6	43
cTnI máxima (ng/ml)	212,2 ± 328,0	43
Complicaciones		
Parada cardíaca extrahospitalaria	15 (35)	43
Fibrilación ventricular	13 (30)	43
Bloqueo cardíaco completo	12 (28)	43
Tratamiento		
Respiración asistida	22 (51)	43
Fármacos inotrópicos	40 (93)	43
Balón de contrapulsación intraaórtico	24 (56)	43
Otros dispositivos de asistencia circulatoria mecánica (Impella)	1 (2)	43
Mortalidad a los 30 días	19 (44)	43

CK-MB: isoenzima MB de la creatininas; cTnI: troponina I cardíaca (valor de corte del percentil 99 para el límite superior de referencia: 0,5 ng/ml); FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IC: insuficiencia cardíaca; ICP: intervención coronaria percutánea; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

tamaño de la cohorte, el escaso número de miARN considerados y el hecho de haberse centrado en pacientes con IAMCEST deberían tenerse en cuenta, al igual que otras circunstancias pueden reflejarse de un modo distinto en los datos relativos a estos miARN.

Los miARN circulantes han generado grandes expectativas como nuevos factores de pronóstico genético junto con los actuales biomarcadores peptídicos. Al estudiar la dinámica de estos miARN, se ha podido analizar minuciosamente un modelo que podría indicar un papel desconocido en el SC.

En conclusión, determinar los miR-21, miR-122, miR-320a y miR-423-5p en los pacientes con IAMCEST y SC reveló un comportamiento dinámico durante las primeras 24 h de ingreso del paciente, con un máximo a las 12 h.

Agradecimientos

Agradecemos a Katariina Immonen por su asistencia técnica.

FINANCIACIÓN

Este estudio contó con subvenciones del Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2014-59892), la Fundació La MARATÓ de TV3 (201502, 201516), CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403), programa CERCA (Generalitat de Catalunya), el Hospital District de Helsinki-Uusimaa, la *Finnish Foundation for Laboratory Medicine* y la *Liv och Hälsa Foundation*.

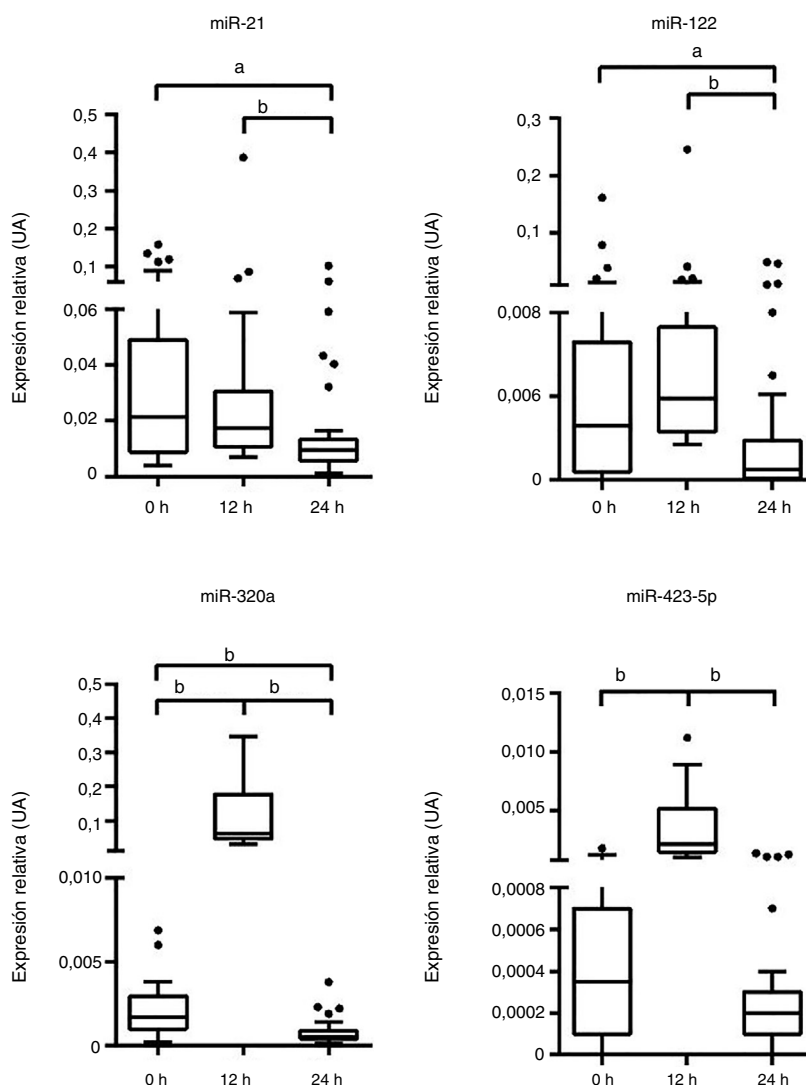


Figura 1. Dinámica de los miARN en el shock cardiogénico. Los datos se presentan como gráficas de caja con la mediana representada y los valores atípicos como puntos separados. Los datos dan cuenta de 43 pacientes distintos a las 0, las 12 y las 24 h. UA: unidades arbitrarias. ^a $p < 0,01$. ^b $p < 0,001$.

Oriol Iborra-Egea^a, Ferran Rueda^b, Päivi Lakkisto^{c,d}, Veli-Pekka Harjola^e, Cosme García-García^b y Antoni Bayes-Genis^{a,b,f,g,*}

^aGrupo ICREC (Insuficiència Cardíaca i Regeneració Cardíaca), Institut de Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España

^bServicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^cDepartment of Clinical Chemistry, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finlandia

^dMinerva Institute for Medical Research, Helsinki, Finlandia

^eEmergency Medicine, University of Helsinki, Department of Emergency Care, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finlandia

^fCIBER Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^gDepartamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com (A. Bayes-Genis).

On-line el 26 de diciembre de 2018

BIBLIOGRAFÍA

- Harjola VP, Lassus J, Sionis A, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:501–509.
- Andersson P, Gidlöf O, Braun OO, et al. Levels of liver-specific miR-122 is massively increased in a porcine cardiogenic shock model and attenuated by hypothermia. *Shock.* 2012;37:234–238.
- Zhang ZW, Li H, Chen SS, Li Y, Cui ZY, Ma J. MicroRNA-122 regulates caspase-8 and promotes the apoptosis of mouse cardiomyocytes. *Braz J Med Biol Res.* 2017;2:e5760.
- Thum T, Galuppo P, Wolf C, et al. MicroRNAs in the Human Heart: A Clue to Fetal Gene Reprogramming in Heart Failure. *Circulation.* 2007;116:258–267.
- Devaux Y, Mueller M, Haaf P, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain. *J Intern Med.* 2015;277:260–271.
- Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, et al. MiR 423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res.* 2010;106:1035–1039.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.10.006>
0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.