

MR-proADM es un marcador de progresión en la amiloidosis cardiaca por transtiretina

Mariana Brandão(1), Belén Peiró-Aventín(2), Elena Revuelta-López(3), Clea González-Maniega(1), Rafael Martín-Portugués Palencia(1), Miriam Soria Serrano(1), Ana Briceño Hinojo(1), Fernando Domínguez-Rodríguez(1), Esther González-López(1), Ana Royuela(1), Antoni Bayés-Genís(3) y Pablo García-Pavía(1) de (1)Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid) - España, (2)Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza - España y (3)Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona) - España

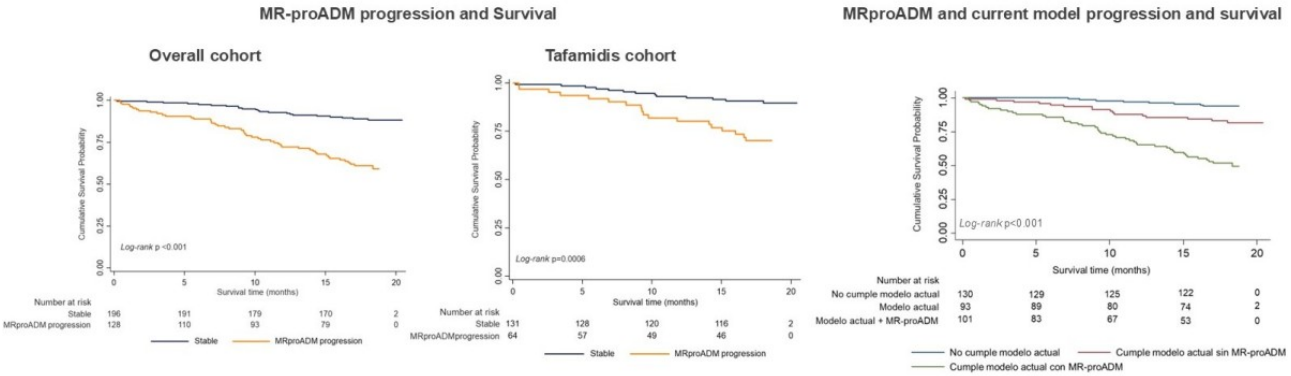
Introducción: La evaluación de la progresión en la amiloidosis cardiaca por transtiretina (ATTR-CM) es un reto clínico. Actualmente se define progresión por el cumplimiento al año de al menos 2 de los 6 criterios de progresión aceptados. Recientemente, pro-adrenomedulina (MR-proADM) se ha descrito como un biomarcador asociado a peor pronóstico en ATTR-CM. Nuestro objetivo fue evaluar si el cambio longitudinal de MR-proADM al año puede ser considerado un nuevo criterio de progresión y evaluar su valor pronóstico incremental respecto a los criterios vigentes.

Métodos: Se incluyeron 324 participantes del ensayo Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy que disponían muestra basal y al año. Se realizó un análisis landmark a 12 meses para evaluar la asociación entre progresión de MR-proADM al año, definida por curvas ROC time-dependent y método de Youden, y mortalidad por cualquier causa hasta los 30 meses.

Resultados: Los puntos de corte para el cambio absoluto y relativo de MR-proADM fueron 0.25 nmol/L y 20%, respectivamente; 39.5% de la cohorte cumplió este criterio. La progresión de MR-proADM se asoció con parámetros de severidad y mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa (hazard ratio[HR] 4.14; intervalo confianza[IC]95%: 2.50-6.87; p<.001). En un modelo Cox multivariable backward stepwise incluyendo todos los factores de progresión, mantuvieron asociación independiente para mortalidad: progresión de MR-proADM (HR ajustado 3.14; IC95%: 1.87-5.27; p<.001), hospitalización por insuficiencia cardiaca (HRa 3.18; IC95%: 1.88-5.37; p<.001), empeoramiento del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (HRa 2.35; IC95%: 1.43-3.86; p=.001) y del test de los 6 minutos (HRa 1.79; IC95%: 1.10-2.89; p=.018). El modelo mostró buena capacidad discriminativa (Harrell-C:0.78). En el subgrupo tratado con tafamidis, la progresión de MR-proADM siguió asociándose con mortalidad (HR 3.26; IC95%: 1.60-6.65; p=.001). La adición de la progresión de MR-proADM al modelo vigente de 2 factores mejoró significativamente la discriminación (Harrell-C 0.671 vs 0.741; p<.001), y la supervivencia empeoró entre los pacientes con progresión según consenso y progresión de MR-proADM, frente a aquellos sin progresión de MR-proADM (Figura).

Conclusiones: La progresión de MR-proADM predice mortalidad más allá del primer año y mejora la capacidad

discriminativa de la definición actual de progresión en ATTR-CM.



Comparación de las características basales de los pacientes según el cumplimiento del criterio de progresión de MR-proADM

Variable	**Total (n=324)**	**Sin progresión (n=196; 60.5%)**	**Progresión de MR-proADM (n=128; 39.5%)**	***p***
Edad, años	75 (71–79)	74 (70–79)	75 (72–80)	0.063
Sexo masculino	300 (92.6%)	178 (90.8%)	122 (95.3%)	0.131
Tipo de ATTR, ATTRwt : ATTRv	263 (81.2%) : 61 (18.8%)	165 (84.2%) : 31 (15.8%)	98 (76.6%) : 30 (23.4%)	0.086
Clase funcional NYHA, I:II:III	32 (9.9%): 207 (63.9%): 85 (26.2%)	21 (10.7%): 138 (70.4%): 37 (18.9%)	11 (8.6%): 69 (53.9%): 48 (37.5%)	0.001
Estadio NAC, I:II:III	159 (49.1%): 122 (37.7%): 43 (13.3%)	114 (58.2%): 62 (31.6%): 20 (10.2%)	45 (35.2%): 60 (46.9%): 23 (18.0%)	<0.001
TFGe, ml/min/1.73 m²	57 (48–66)	59 (49–66)	53 (45–65)	0.013
NT-proBNP basal, pg/ml	2711 (1678–4296)	2420 (1365–3973)	3613 (2145–4633)	<0.001
MR-proADM basal, nmol/L	1.00 (0.75–1.29)	1.01 (0.75–1.30)	0.98 (0.74–1.29)	0.536
FEVI, %	51.3 (43.2–55.6)	51.7 (44.5–55.7)	48.6 (41.4–55.4)	0.024
Tratamiento con tafamidis	195 (60.2%)	131 (66.8%)	64 (50.0%)	0.002
Hospitalización por insuficiencia cardiaca durante el periodo de estudio	126 (38.9%)	60 (30.6%)	66 (51.6%)	<0.001
Progresión de NYHA	66 (20.4%)	36 (18.4%)	30 (23.4%)	0.268
Progresión en la prueba de los 6 minutos	127 (39.2%)	62 (31.6%)	65 (50.8%)	0.001
Progresión del KCCQ	134 (41.4%)	77 (39.3%)	57 (44.5%)	0.349
Progresión de NT-proBNP	121 (37.4%)	52 (26.5%)	69 (53.9%)	<0.001
Progresión del TFGe	107 (33.0%)	47 (24.0%)	60 (46.9%)	<0.001
Progresión según consenso	194 (59.9%)	93 (47.5%)	101 (78.9%)	<0.001

ATTR, amiloidosis por transtiretina; ATTRwt, ATTR de tipo salvaje; ATTRv, ATTR variante; NYHA, New York Heart Association; NAC, National Amyloidosis Centre; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.