

XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular

SEMI
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

FEMI
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA



16-17 de Abril de 2015
Hotel Holiday Inn-Madrid



VALOR PRONÓSTICO DE LA OSTEOPROTEGERINA EN INSUFICIENCIA CARDIACA Y SU RELACIÓN CON OTROS BIOMARCADORES

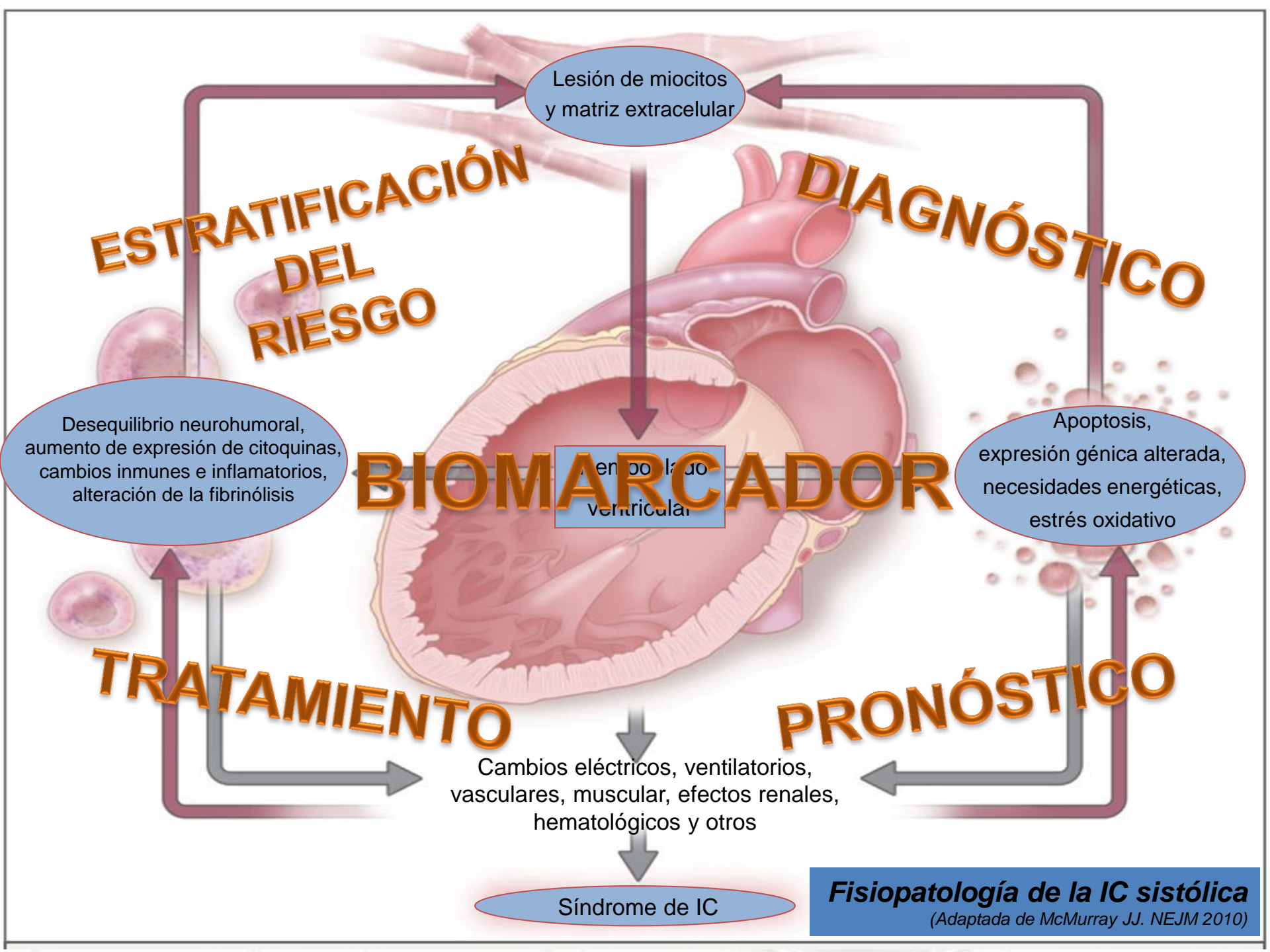
Autora: BEATRIZ GARCÍA CASADO

Directores: José Luis Arias Jiménez y Óscar Aramburu Bodas

XVII Reunión
Insuficiencia Cardíaca
y Fibrilación Auricular

INTRODUCCIÓN





BIOMARCADOR

Lesión de miocitos y matriz extracelular

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Desequilibrio neurohumoral, aumento de expresión de citoquinas, cambios inmunes e inflamatorios, alteración de la fibrinólisis

Tiempo de recuperación ventricular

DIAGNÓSTICO

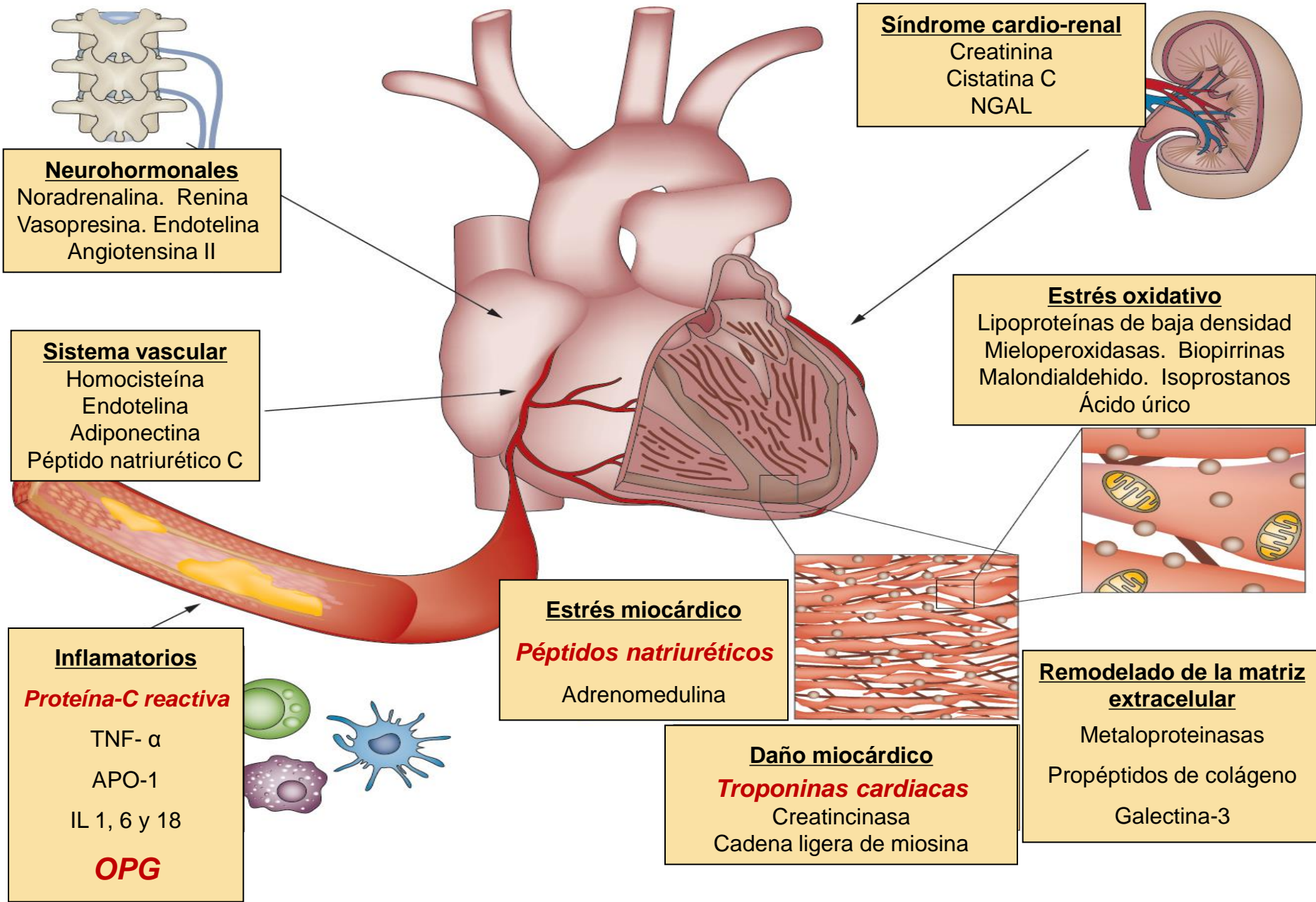
Apoptosis, expresión génica alterada, necesidades energéticas, estrés oxidativo

PRONÓSTICO

Cambios eléctricos, ventilatorios, vasculares, muscular, efectos renales, hematológicos y otros

Síndrome de IC

TRATAMIENTO



Tipos de biomarcadores
(Adaptada de Ahmad T. Nat Rev Cardiol 2012)

❑ **MARCADORES DE ESTRÉS MIOCÁRDICO: PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS.**

- Probablemente los marcadores con mayor potencial en la práctica clínica.
- El péptido natriurético cerebral o BNP, ha demostrado superioridad respecto al resto, para diagnóstico, pronóstico y monitorización de la IC. *(Silver MA. Congest Heart Fail 2004)*
- Es el más usado para la evaluación del paciente con síntomas agudos. *(Chen AA. EHJ 2006)*
(Knudsen CW. Am J Med 2004)

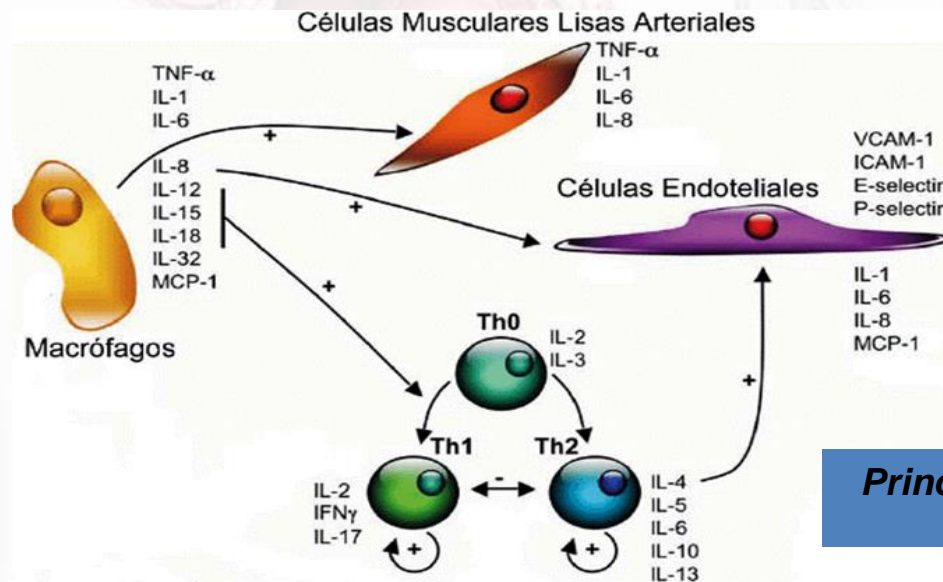
❑ **MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA: TROPONINAS.**

- Las troponinas son un marcador bien conocido y estudiado de daño miocárdico (SCA). *(Thygesen K. EHJ 2007)*
- Se ha comprobado que están elevadas en diversas situaciones clínicas. *(Thygesen. EHJ 2010)*
- Mínimas elevaciones en el contexto de IC son ya significativas. *(Pascual-Figal DA. EHJ 2011)*
(De Filippi) CR. JAMA 2010)

INTRODUCCIÓN

■ **MARCADORES INFLAMATORIOS:**

- El biomarcador de inflamación más estudiado en las enfermedades cardiovasculares es la Proteína-C reactiva (PCR), desde 1954. *(Elster SK. Am Heart J 1956)*
- Los procesos inflamatorios parecen tener un importante papel en la aterogénesis, así como su relación con la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica. *(Tedgui A. Physiol Rev 2006)*
- La PCR, el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α) y otras citocinas (IL-6) están aumentadas en la IC, y las concentraciones elevadas son un indicador de peor pronóstico. *(Murray DR. Circulation 2003)*



Principales citocinas involucradas en la aterogénesis.

(Adaptada de Tedgui A. Physiol Rev 2006)

OSTEOPROTEGERINA

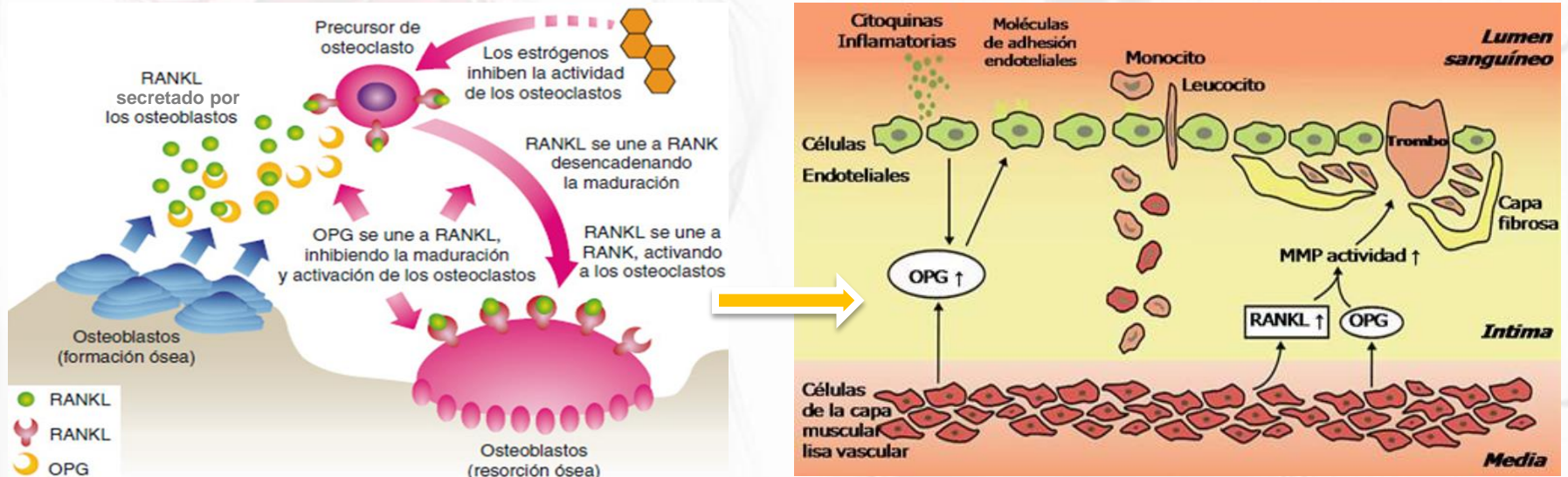
INTRODUCCIÓN

- La Osteoprotegerina (OPG), también conocida como factor de inhibición de la osteoclastogénesis, forma parte del sistema regulador del metabolismo óseo, OPG/RANKL/RANK. *(Kostenuik P.J. Pharmacol 2005)*

- Codificada por un gen situado en el cromosoma 8 (8q23-24), corresponde a un miembro de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR). *(Udagawa N. Endocrinology 2000)*

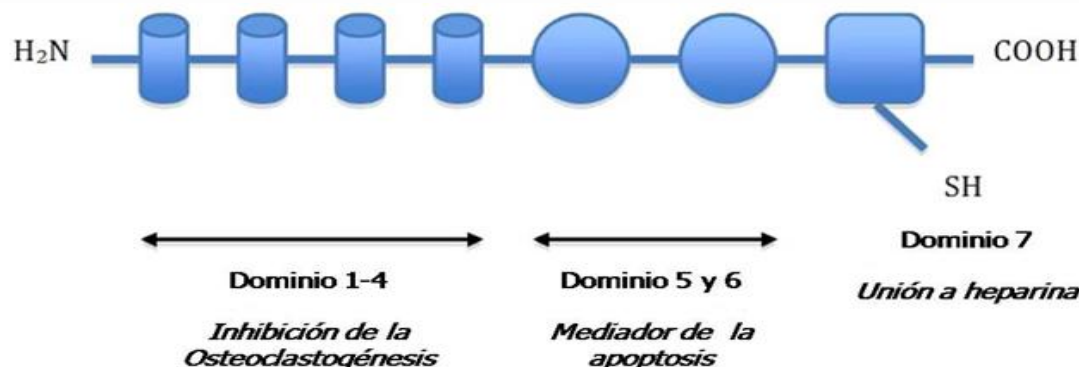
Papel de la OPG en el metabolismo óseo y en la aterogénesis.

(Adaptadas de Morote J y Sune P)



XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular

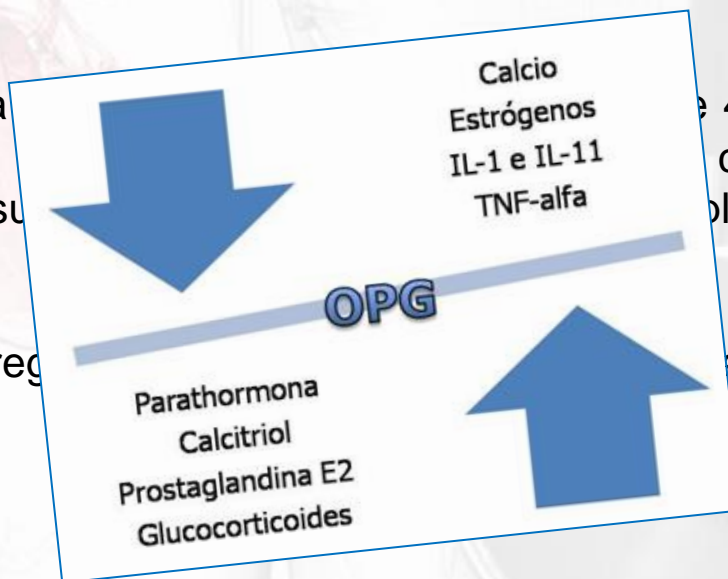
INTRODUCCIÓN



Dominios estructurales de la OPG
(Adaptada Shreenidhi M. J Am Cardiol 2010)

□ La OPG se sintetiza de un fragmento de 21 kDa a partir del cual pierde su parte N-terminal como proteína soluble.

□ Su producción está regulada por los andrógenos.



de 401 AA, y tras la pérdida de un fragmento de 21 kDa con 380 AA, momento a partir del cual se libera en el plasma y es liberada

as como los estrógenos y

XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular

INTRODUCCIÓN

Omland T. Hypertension 2007

OPG y su posible participación en el desarrollo de HVI.

Omland T. J Am Coll Cardiol 2008

Relación de niveles elevados de OPG como predictor independiente de mortalidad en la fase aguda del SC.

Ueland T. Circ Heart Fail 2011 Estudio Corona.

Niveles de OPG no relacionados con mortalidad de causa cardiovascular. Sí con mayor número de hospitalizaciones en pacientes con IC sistólica y estable o asociado a mortalidad de cualquier causa.

Ueland T. J Am Coll Cardiol 2004

OPG como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con IAM complicado con fallo cardíaco.

Roysland R. AHJ 2010 Ensayo GISSI-HF.

Asociación entre niveles de OPG y mortalidad de cualquier causa, como evento combinado, en pacientes con IC crónica.

Ueland T. J Intern Med 2011

Niveles de OPG como marcador de riesgo de mortalidad en pacientes con Estenosis Aórtica severa sintomática.

Nyrnes A. Gend Med 2012

Niveles de OPG y una mayor incidencia de FA.

XVII Reunión
Insuficiencia Cardíaca
y Fibrilación Auricular

HIPÓTESIS DE TRABAJO



HIPÓTESIS DE TRABAJO

□ HIPÓTESIS NULA (H0):

Los niveles séricos de OPG en pacientes con IC que ingresan por agudización **NO** se relacionan con una evolución desfavorable medida por eventos clínicos adversos presentados.

□ HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H1):

Los niveles séricos de OPG en pacientes con IC que ingresan por agudización se relacionan con una evolución desfavorable medida por eventos clínicos adversos presentados.

XVII Reunión
Insuficiencia Cardíaca
y Fibrilación Auricular

OBJETIVOS



 **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Valorar la utilidad de los niveles séricos de OPG como biomarcador pronóstico de morbimortalidad en pacientes ingresados por IC de diferentes etiologías y tipos de disfunción ventricular, evaluada mediante mortalidad por cualquier causa, y el evento combinado de mortalidad o reingreso por IC, tras un seguimiento mínimo de 12 meses.

□ **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Describir las **características basales demográficas y clínicas** de una cohorte de pacientes ingresados por IC.
- Determinar **puntos de corte** con adecuada sensibilidad y especificidad, para el nivel sérico de OPG en **pacientes hospitalizados**, que nos proporcione información pronóstica e identifique **posibles grupos de riesgo**.
- Estudiar la incidencia y el riesgo ajustado para mortalidad global y evento combinado a los 12 meses.
- Valorar la correlación de los niveles séricos de OPG con la edad, con la función renal y con otras variables de interés clínico.
- Valorar la relación de la OPG con otros marcadores pronósticos como el fragmento NT-proBNP.
- Estudiar el **valor pronóstico combinado** de OPG y NT-proBNP y otros biomarcadores para riesgo de mortalidad y evento combinado en pacientes ingresados por IC.

XVII Reunión
Insuficiencia Cardíaca
y Fibrilación Auricular

MATERIAL Y MÉTODOS



MATERIAL Y MÉTODOS

| Criterios de inclusión: | Criterios de exclusión: |
|--|--|
| <p>➤ Pacientes ingresados por IC según los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Cardiología de 2008 y con disfunción cardíaca demostrada mediante ecocardiografía.</p> | <p>➤ Pacientes que fallecieron en el ingreso.</p> <p>➤ Cualquier enfermedad que alterara los reactantes de fase aguda.</p> <p>➤ Neoplasias.</p> <p>➤ Insuficiencia renal crónica severa (eGFR < 30).</p> <p>➤ Tratamiento con esteroides u hormonal (salvo tratamiento tiroideo sustitutivo estable).</p> <p>➤ Tratamiento para la osteoporosis o haber presentado fracturas recientes.</p> |

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- Estudio descriptivo: Chi cuadrado (variables cualitativas) y T de Student (variables cuantitativas). Si no seguían la normalidad se usaban pruebas no paramétricas.
- La OPG fue categorizada en dos grupos mediante curva ROC para establecer su punto de corte. También se analizaron las diferencias basales entre los cuartiles de OPG.
- Correlaciones lineales (variables cuantitativas continuas).
- Análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier.
- Análisis multivariante: regresión de Cox ajustada para mortalidad y evento combinado.
- Nivel mínimo de significación para todos los test: $p < 0,05$.
- Análisis estadístico mediante SPSS versión 18.0.

XVII Reunión Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular

RESULTADOS



ESTUDIO DESCRIPTIVO

n = 259

| | |
|--|---|
| Exitus al año n=71 (27,4%) | Supervivientes al año n=188 (72,6%) |
| Grupo con eventos al año n=128 (49,4%) | Grupo libre de eventos al año n=131 (50,6%) |

| Variables | Total (n=259) | Grupo libre de eventos (n=131) | Grupo con eventos (n=128) | P |
|--------------------------|------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------|
| Edad (años) | 75,1 ± 8,87 | 73,9 ± 8,7 | 76,3 ± 8,9 | 0,007 |
| Sexo (%) | | | | |
| Mujeres | 152 (58,7) | 80 (61,1) | 72 (56,3) | 0,431 |
| Hombres | 107 (41,3) | 51 (38,9) | 56 (43,8) | |
| IMC (Kg/m ²) | 30,1 ± 6,2 | 31,2 ± 6,1 | 28,9 ± 6,2 | 0,001 |
| NYHA III-IV | 88 (34,2) | 32 (24,4) | 56 (43,8) | 0,005 |
| FE (%) | 54 (40-60) | 54 (41-62) | 51 (40-60) | 0,226 |

Tabla 1. Características basales y clínicas de los pacientes del estudio

| Variables | Total (n=259) | Grupo libre de eventos (n=131) | Grupo con eventos (n=128) | P |
|----------------------------|------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| <u>Comorbilidad</u> | | | | |
| Tabaquismo | 17 (6,6) | 11 (8,4) | 6 (4,8) | 0,483 |
| Hipertensión | 221 (85,3) | 115 (87,8) | 106 (82,8) | 0,185 |
| Diabetes Mellitus | 135 (52,1) | 65 (49,6) | 70 (54,7) | 0,414 |
| Dislipemia | 112 (43,2) | 52 (39,7) | 60 (46,9) | 0,244 |
| Fibrilación auricular | 125 (48,3) | 63 (48,8) | 62 (49,6) | 0,238 |
| C. isquémica | 66 (25,5) | 32 (24,6) | 34 (27,2) | 0,615 |
| Enf. cerebrovascular | 30 (11,6) | 17 (13,0) | 13 (10,2) | 0,638 |
| EPOC | 79 (30,5) | 37 (28,2) | 42 (33,1) | 0,400 |
| Anemia | 149 (57,5) | 63 (48,1) | 86 (67,2) | 0,002 |
| Insuficiencia renal | 154 (59,5) | 72 (55,0) | 82 (64,1) | 0,136 |
| <u>Etiología</u> | | | | |
| Hipertensiva | 105 (40,5) | 64 (48,9) | 41 (32,0) | 0,006 |
| Isquémica | 62 (23,9) | 31 (23,7) | 31 (24,2) | 0,917 |
| Valvular | 55 (21,2) | 18 (13,7) | 37 (28,9) | 0,003 |
| Otras | 37 (14,4) | 18 (13,7) | 19 (14,9) | 0,800 |

Tabla 2. Comorbilidad y etiología de la IC de los pacientes del estudio

| Variables analíticas | Total (n=259) | Grupo libre de eventos (n=131) | Grupo con eventos (n=128) | P |
|----------------------|---------------|--------------------------------|---------------------------|---|
|----------------------|---------------|--------------------------------|---------------------------|---|

Registro ADHERE y RICA: pacientes de edad avanzada, alta comorbilidad y más del 50% presentaban FE preservada.

(Galvao M. J Card Fail 2006)

(Montero M. Congreso Nacional de la SEMI 2013)

Respecto a los estudios GISSI-HF y CORONA:

(Roysland R. AHJ 2010)

(Ueland T. Circ Heart Fail 2011)

✓ Pacientes en fase compensada de IC.

✓ Edad media menor

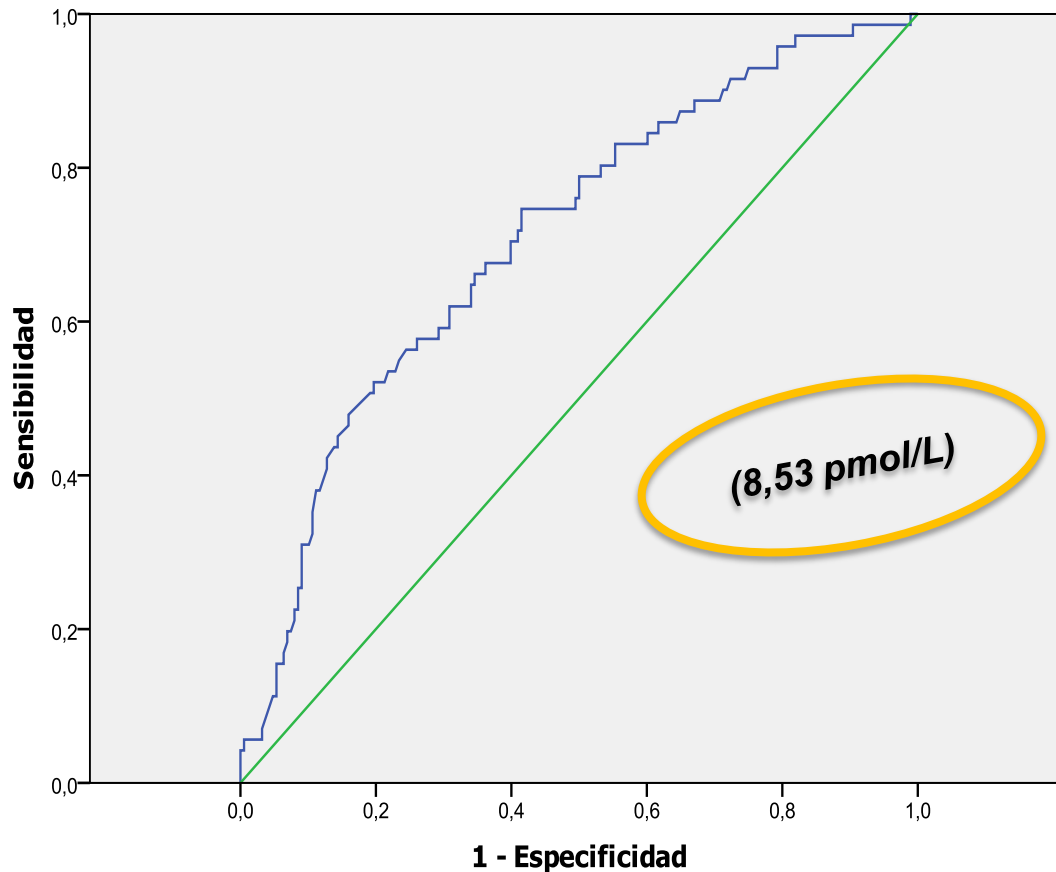
✓ Menor comorbilidad.

✓ Casi en su totalidad presentaban disfunción sistólica sobre la diastólica.

Por tanto **nuestra cohorte** se podría considerar representativa de los pacientes ingresados por IC aguda en Medicina Interna, y es diferente de las de otros estudios que han evaluado el valor pronóstico de la OPG en la IC.

ESTIMACIÓN DEL PUNTO DE CORTE DE LA OPG

| Área bajo la curva | IC 95% | P |
|--------------------|-------------|---------------|
| 0,709 | 0,638-0,779 | 0,0001 |



| | |
|-----------|---------------------|
| Q1 (n=65) | < 5,78 pmol/L |
| Q2 (n=64) | 5,78 - 8,04 pmol/L |
| Q3 (n=66) | 8,05 - 11,20 pmol/L |
| Q4 (n=64) | > 11,20 pmol/L |

Curva ROC y rangos intercuartílicos

ESTUDIO DESCRIPTIVO

| OPG(pmol/L) Variables | Q1 < 5,78 (n=65) | Q2 5,78-8,04 (n=64) | Q3 8,05-11,20 (n=66) | Q4 > 11,20 (n=64) | P |
|--------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------|
| Supervivientes | 57 (87,7) | 53 (82,8) | 48 (72,7) | 30 (46,9) | <0,0001 |
| Mortalidad global | 8 (12,3) | 11 (17,2) | 18 (27,3) | 34 (53,1) | |
| Grupo libre de eventos | 42 (64,6) | 37 (57,8) | 32 (48,5) | 20 (31,3) | 0,001 |
| Grupo con eventos | 23 (35,4) | 27 (42,2) | 34 (51,5) | 44 (68,8) | |

| OPG(pmol/L) Variables | Q1 < 5,78 (n=65) | Q2 5,78-8,04 (n=64) | Q3 8,05-11,20 (n=66) | Q4 > 11,20 (n=64) | P |
|--------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------|
| Edad (años) | 71,3 ± 9,6 | 73,9 ± 8,1 | 76,1 ± 8,8 | 78,9 ± 7,0 | <0,0001 |
| Sexo (%) | | | | | |
| Mujeres | 38 (58,5) | 44 (68,8) | 34 (51,5) | 36 (56,3) | 0,238 |
| Hombres | 27 (41,5) | 20 (31,3) | 32 (48,5) | 28 (43,8) | |
| IMC (Kg/m ²) | 31,3 ± 5,7 | 30,7 ± 6,3 | 29,9 ± 6,3 | 28,4 ± 6,2 | 0,059 |
| NYHA III-IV | 19 (29,2) | 19 (29,6) | 22 (33,3) | 25 (39,0) | 0,095 |
| FE≥45% | 40 (70,2) | 45 (77,6) | 37 (64,9) | 41 (70,7) | 0,520 |

Tabla 4. Características basales y clínicas de la población según cuartiles.

| OPG (pmol/L) | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | P |
|----------------------------|------------------|---------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| Variables | < 5,78 (n=65) | 5,78-8,04 (n=64) | 8,05-11,20 (n=66) | > 11,20 (n=64) | |
| <u>Comorbilidad</u> | | | | | |
| Tabaquismo | 7 (10,8) | 1 (1,6) | 6 (9,2) | 3 (4,7) | 0,133 |
| Hipertensión | 56 (86,1) | 56 (87,5) | 56 (84,4) | 53 (82,8) | 0,990 |
| Diabetes | 34 (52,3) | 30 (46,8) | 32 (48,4) | 37 (48,4) | 0,671 |
| Dislipemia | 36 (55,3) | 31 (48,4) | 25 (37,8) | 20 (31,2) | 0,028 |
| FA | 31 (47,7) | 34 (55,7) | 35 (53,0) | 25 (40,3) | 0,375 |
| C. isquémica | 18 (28,1) | 14 (22,2) | 15 (22,7) | 19 (30,6) | 0,641 |
| AVC | 6 (9,2) | 7 (10,9) | 12 (18,2) | 5 (7,8) | 0,254 |
| EPOC | 29 (44,6) | 12 (18,7) | 22 (33,3) | 16 (25,4) | 0,010 |
| Anemia | 38 (58,5) | 24 (37,5) | 44 (66,7) | 43 (67,2) | 0,002 |
| Insuf. renal | 27 (41,5) | 39 (60,9) | 38 (57,6) | 50 (78,1) | <0,0001 |
| <u>Etiología</u> | | | | | |
| Hipertensiva | 29 (44,6) | 23 (35,9) | 28 (42,4) | 25 (39,1) | 0,761 |
| Isquémica | 15 (23,1) | 15 (23,4) | 14 (21,2) | 18 (28,1) | 0,820 |
| Valvular | 8 (12,3) | 17 (26,6) | 14 (21,2) | 16 (25,0) | 0,193 |
| Otras | 13 (20,0) | 9 (14,1) | 10 (15,2) | 5 (7,8) | 0,265 |
| <u>E. funcional</u> | | | | | |
| I. Charlson | 3 (1-4) | 2 (1-4) | 3 (2-5) | 4 (2-6) | 0,001 |
| I. Barthel | 100 (90-100) | 95 (75-100) | 95 (75-100) | 85 (50-100) | 0,001 |
| C. Pfeiffer | 1 (0-3) | 0 (0-3) | 0,5 (0-3) | 2 (0-5) | 0,001 |

Tabla 5. Comorbilidad, etiología y evaluación funcional según cuartiles

| OPG (pmol/L) | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
|--------------|------|-----------|------------|-------|
| Variables | 5,79 | 5,79-9,94 | 9,95-11,99 | 11,20 |

OPG elevada:

✓ Edad media superior* y clase de la NYHA .

*(Kudlacek S. Bone 2003)

✓ Mayor grado de anemia e insuficiencia renal.

(Shah R. Clin Interv Aging 2013)

(Osorio A. Mol Cell Biochem 2013)

✓ IMC más bajo, y niveles inferiores de lípidos.

(Lavie CJ. JACC Heart Fail 2013)

✓ Más comorbilidad, grado de dependencia y deterioro cognitivo.

(Formiga F. Cardiology 2007)

✓ Biomarcadores elevados.

Respecto a los estudios GISSI-HF y CORONA:

✓ Tipos de población diferentes.

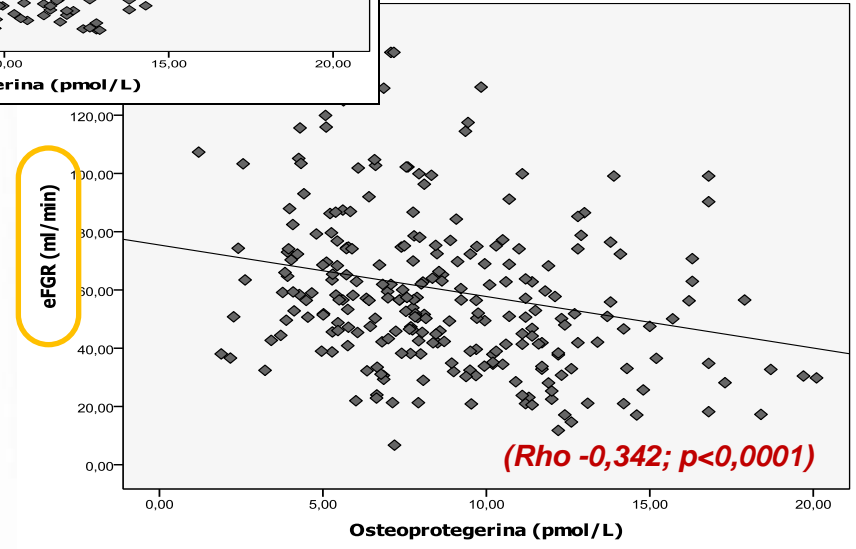
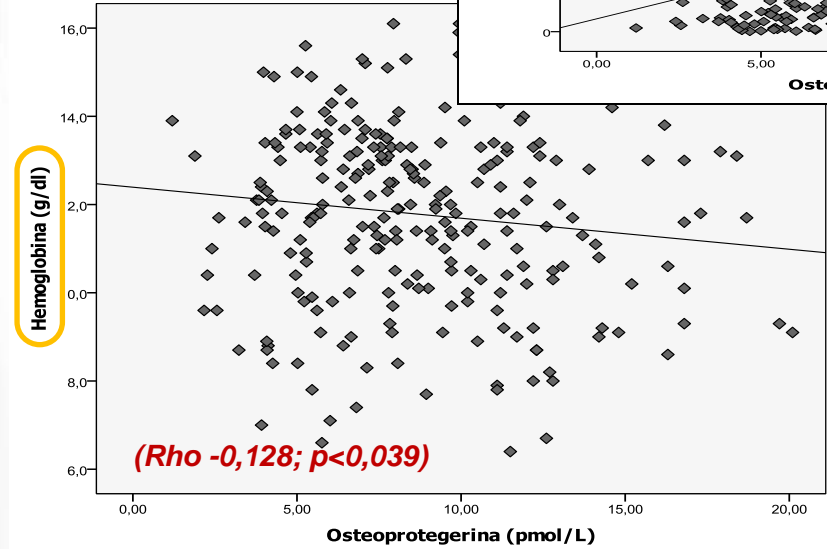
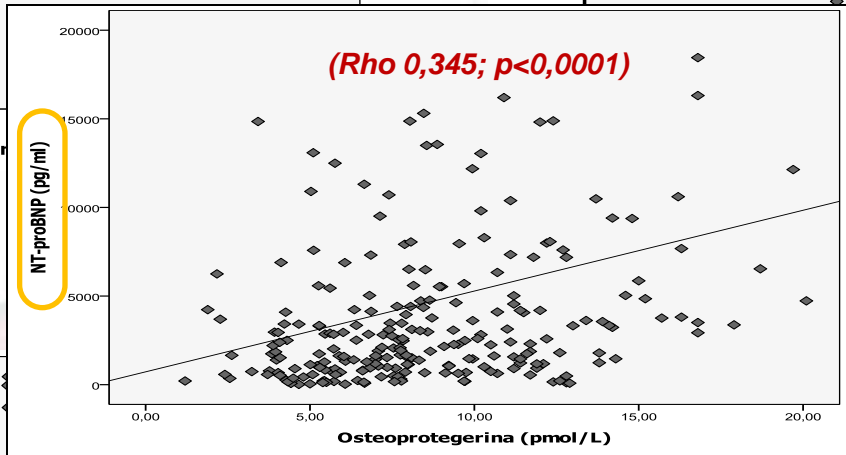
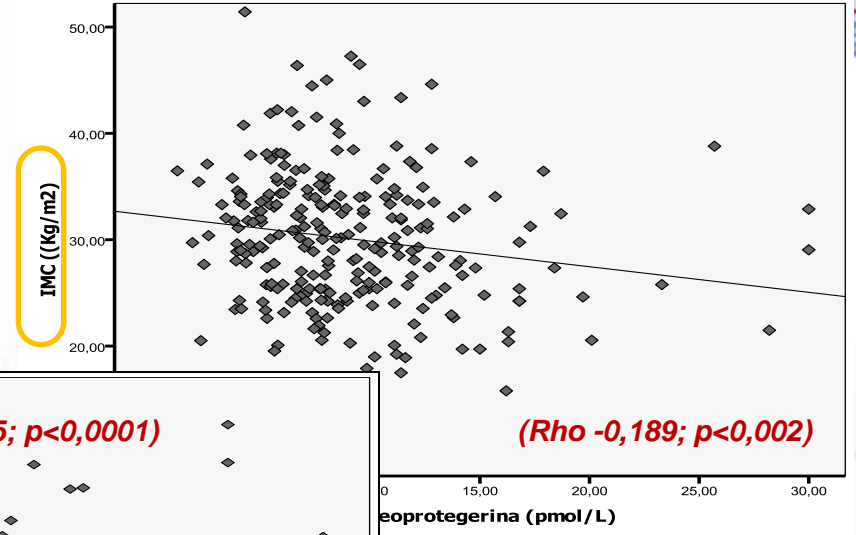
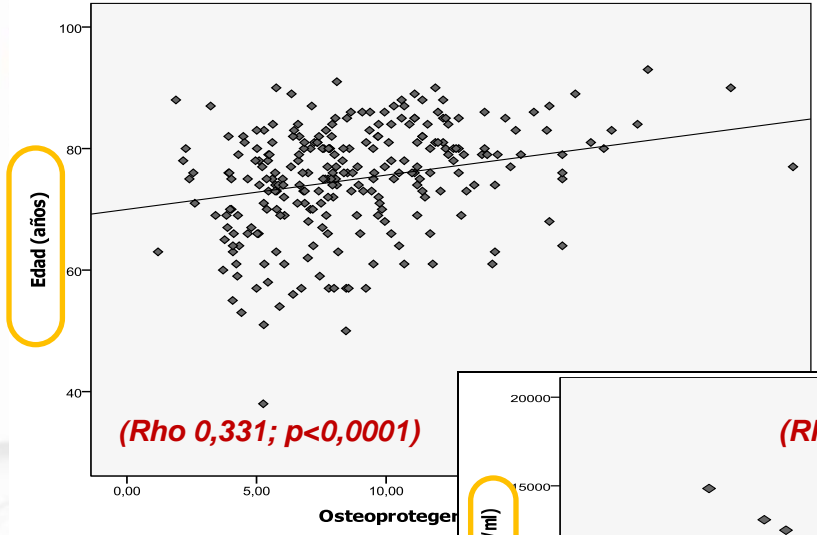
Tn-T

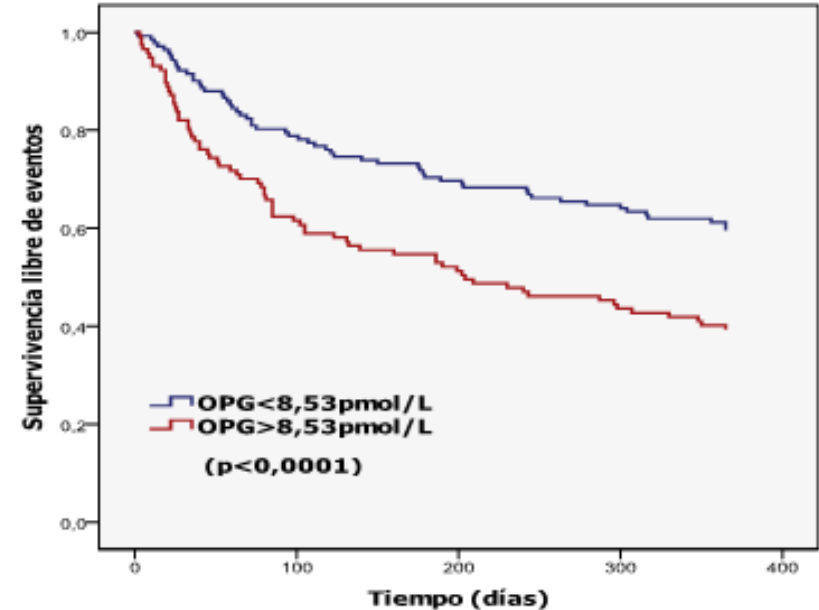
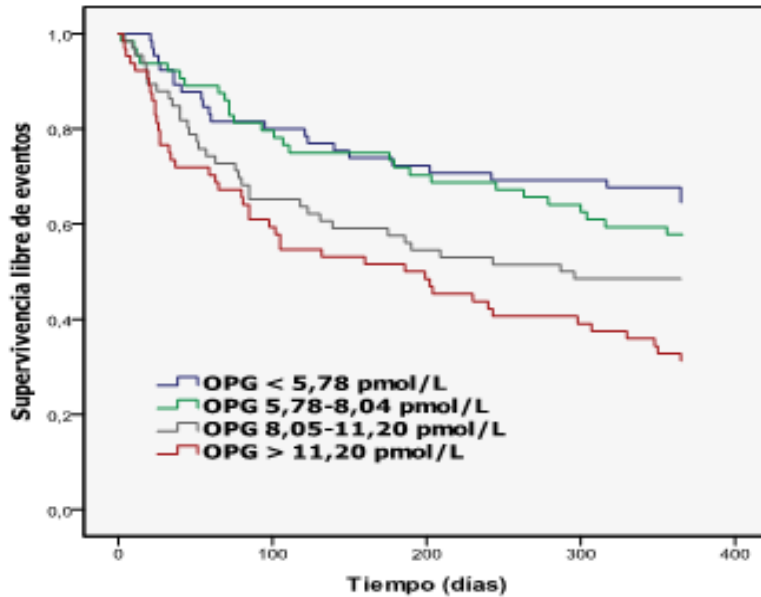
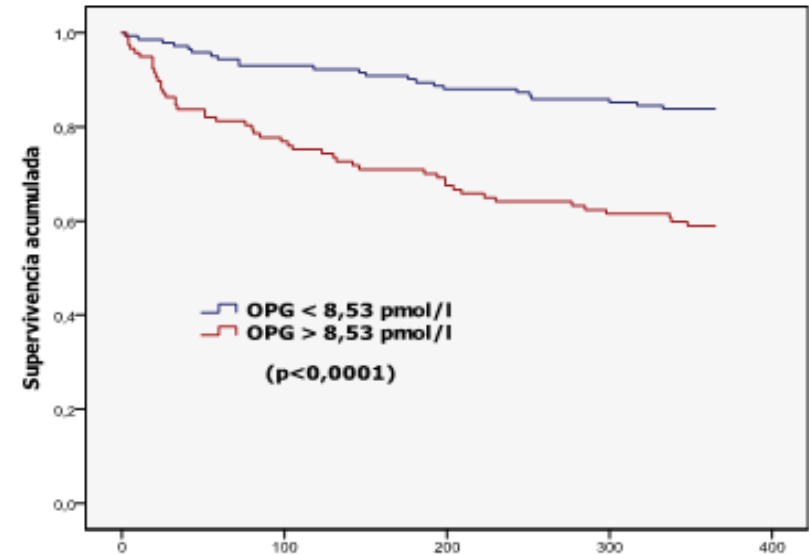
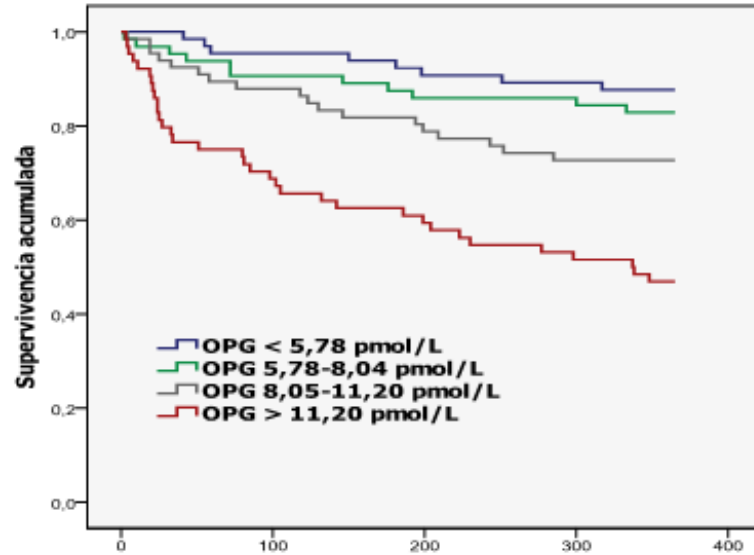
0,07)

CORRELACIÓN CON LA OPG

RESULTADOS

XVII Reunión





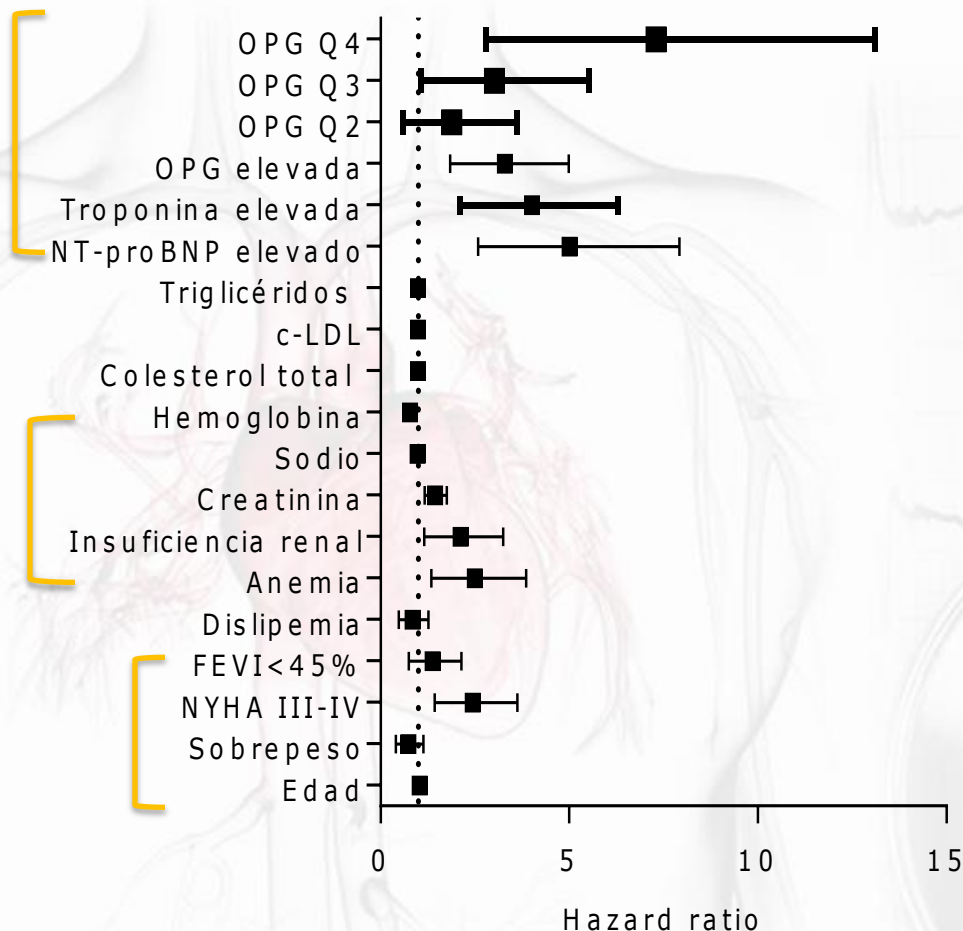
Curvas de mortalidad y eventos combinados según cuartiles y según curva ROC.

ANÁLISIS UNIVARIANTE

| Variables | HR <i>Mortalidad</i> | Ic 95% | P | HR <i>Evento combinado</i> | Ic 95% | P |
|-----------------------|-------------------------|-------------|-------------------|-------------------------------|-------------|-------------------|
| OPG dicotómica | 3,04 | (1,84-4,99) | <0,0001 | 1,85 | (1,31-2,63) | 0,001 |
| Cuartiles OPG | | | | | | |
| Q1 | | 1 | | | 1 | |
| Q2 | 1,46 | (0,58-3,63) | 0,420 | 1,22 | (0,70-2,12) | 0,487 |
| Q3 | 2,45 | (1,07-5,60) | 0,030 | 1,72 | (1,02-2,93) | 0,044 |
| Q4 | 6,00 | (2,71-13,0) | <0,0001 | 2,57 | (1,55-4,26) | <0,0001 |
| OPG continua | 1,11 | (1,07-1,15) | <0,0001 | 1,07 | (1,04-1,10) | <0,0001 |

Tabla 7. Análisis univariante de la mortalidad total y evento combinado de la OPG

ANÁLISIS UNIVARIANTE

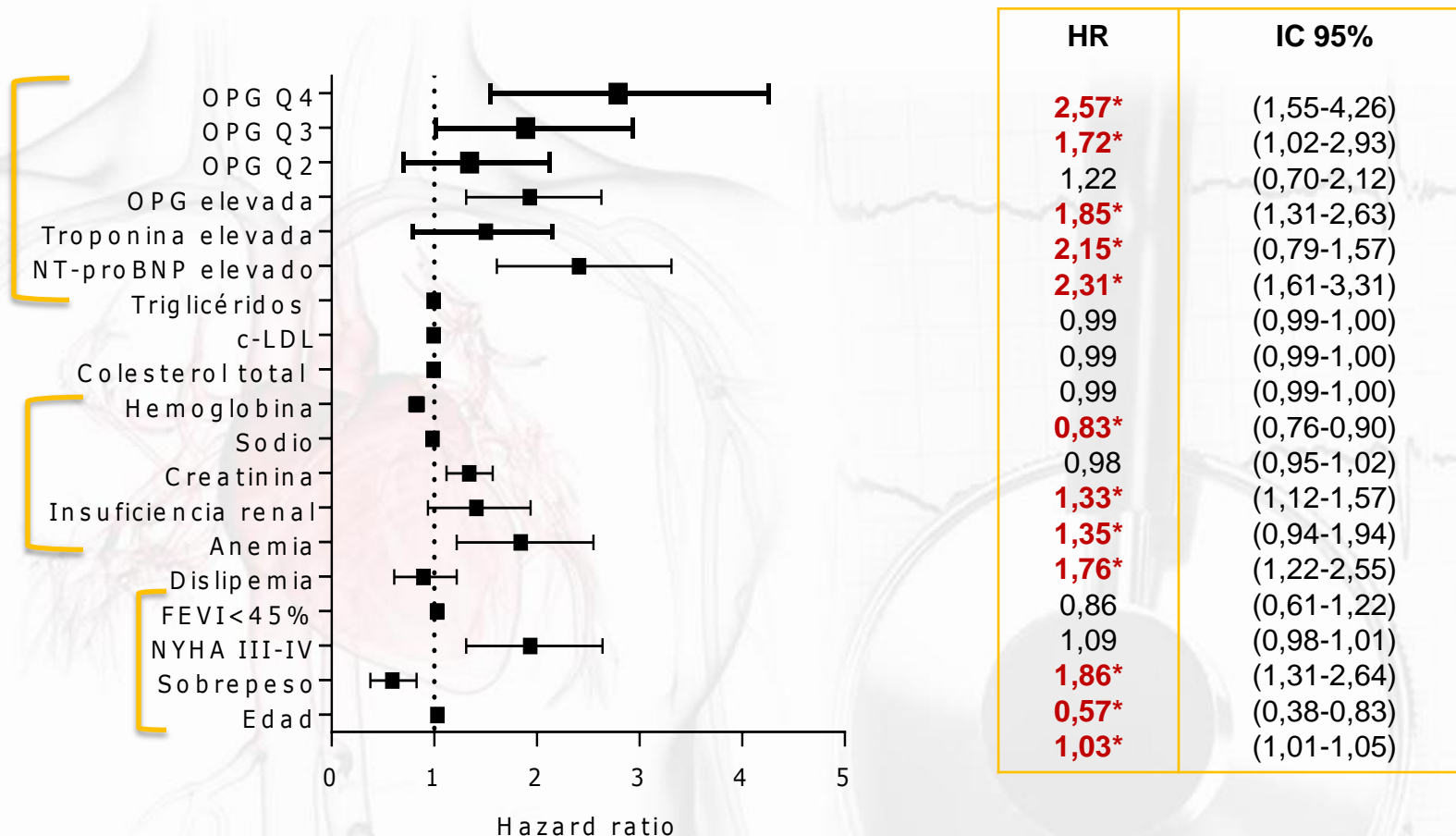


| HR | IC 95% |
|-------|--------------|
| 6,00* | (2,71-13,00) |
| 2,45* | (1,07-5,60) |
| 1,46 | (0,58-3,63) |
| 3,04* | (1,84-4,99) |
| 3,64* | (2,10-6,30) |
| 4,53* | (2,59-7,92) |
| 0,99 | (0,99-1,00) |
| 0,99 | (0,99-1,00) |
| 0,99 | (0,99-1,00) |
| 0,99 | (0,99-1,00) |
| 0,78* | (0,69-0,87) |
| 0,98 | (0,93-1,02) |
| 1,43* | (1,17-1,75) |
| 1,94* | (1,16-3,25) |
| 2,28* | (1,35-3,86) |
| 0,78 | (0,48-1,27) |
| 1,26 | (0,75-2,14) |
| 2,27* | (1,43-3,62) |
| 0,68 | (0,40-1,14) |
| 1,04* | (1,01-1,07) |

Análisis univariante de la mortalidad total. (*p<0,05)

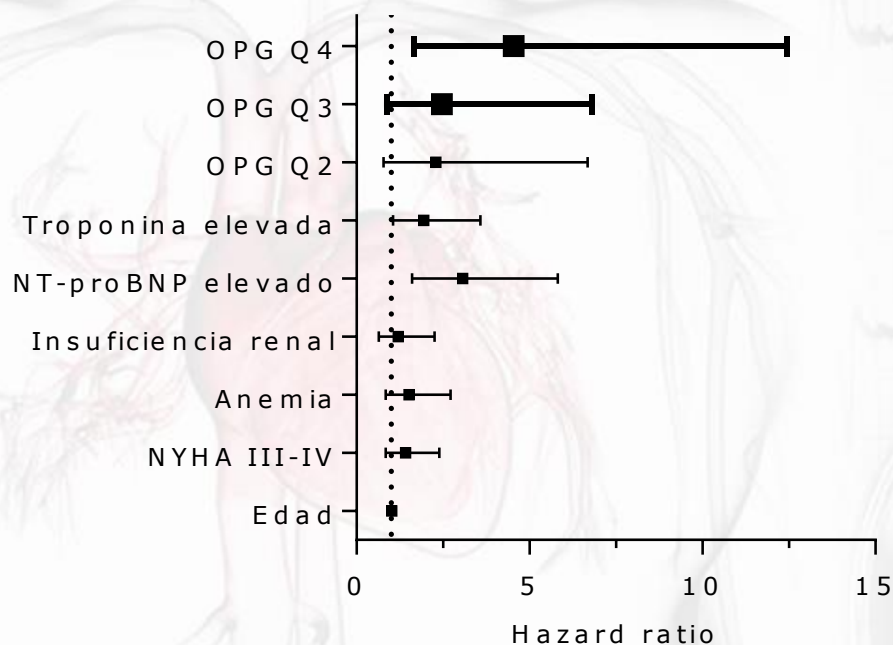
RESULTADOS

ANÁLISIS UNIVARIANTE



Análisis univariante de evento combinado. (* $p < 0,05$)

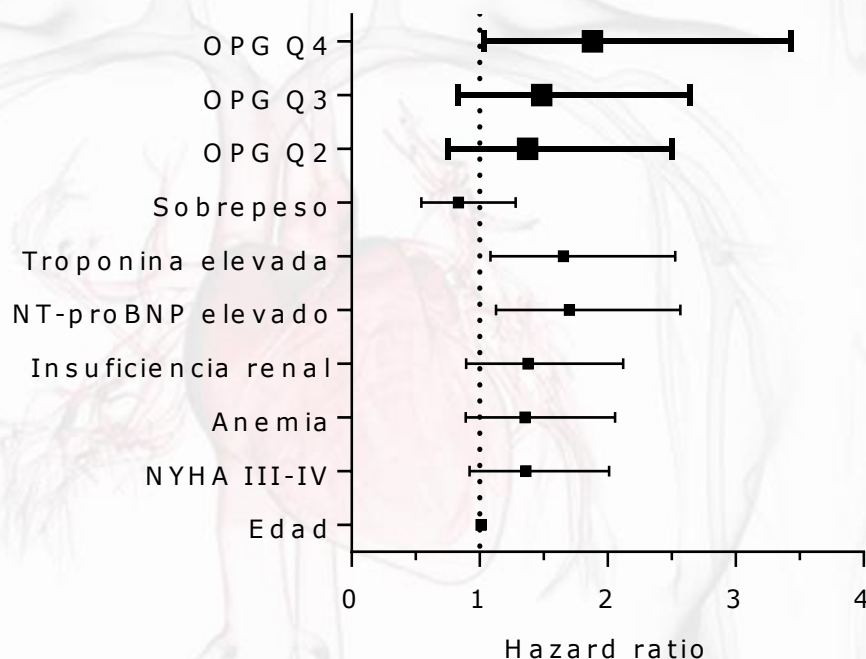
ANÁLISIS MULTIVARIANTE



| HR | IC 95% |
|--------------|--------------|
| 4,54* | (1,66-12,44) |
| 2,47 | (0,89-6,81) |
| 2,29 | (0,78-6,68) |
| 1,94* | (1,06-3,58) |
| 3,06* | (1,61-5,82) |
| 1,21 | (0,64-2,26) |
| 1,52 | (0,85-2,72) |
| 1,42 | (0,84-2,39) |
| 1,01 | (0,98-1,05) |

Análisis multivariante de mortalidad. (*p<0,05)

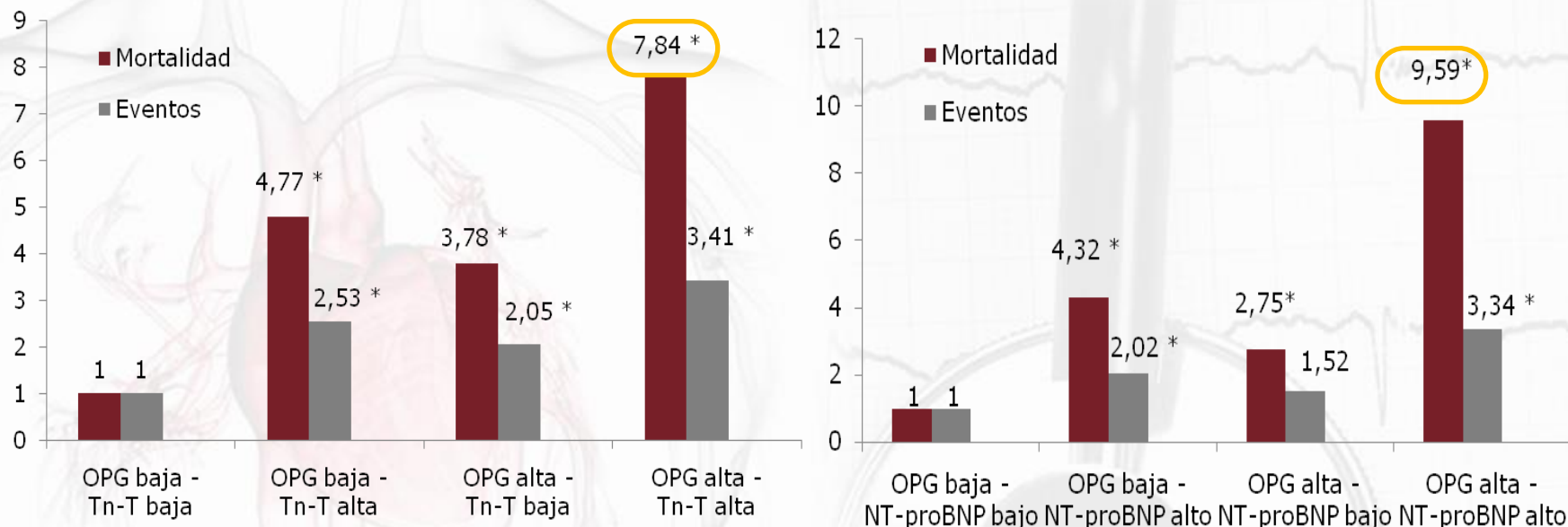
ANÁLISIS MULTIVARIANTE



| HR | IC 95% |
|--------------|-------------|
| 1,88* | (1,03-3,43) |
| 1,49 | (0,83-2,64) |
| 1,38 | (0,76-2,51) |
| 0,84 | (0,55-1,28) |
| 1,66* | (1,08-2,53) |
| 1,70* | (1,13-2,57) |
| 1,38 | (0,89-2,12) |
| 1,35 | (0,89-2,06) |
| 1,36 | (0,92-2,01) |
| 1,01 | (0,99-1,04) |

Análisis multivariante de evento combinado. (*p<0,05)

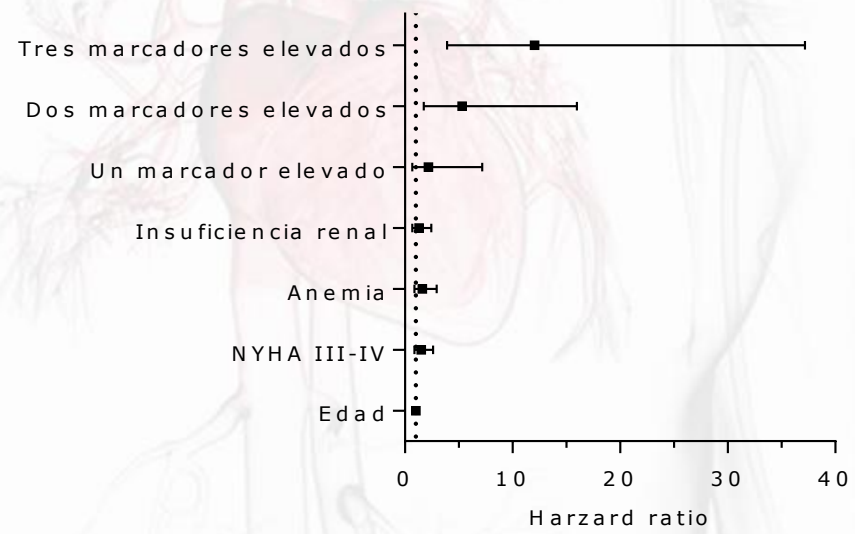
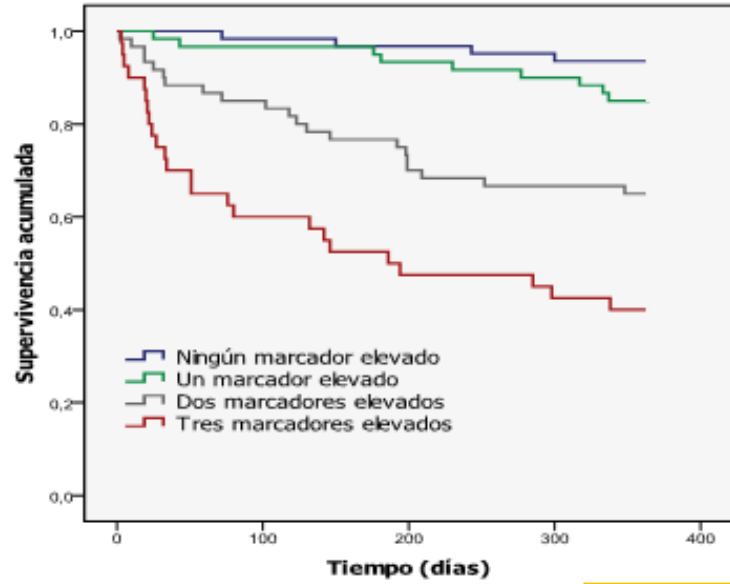
VALOR PRONÓSTICO COMBINADO DE OPG



HR para predecir mortalidad y evento combinado según niveles de OPG y de Tn-T y de OPG y NT-proBNP (*p<0,05)

RESULTADOS

VALOR PRONÓSTICO
COMBINADO
DE OPG

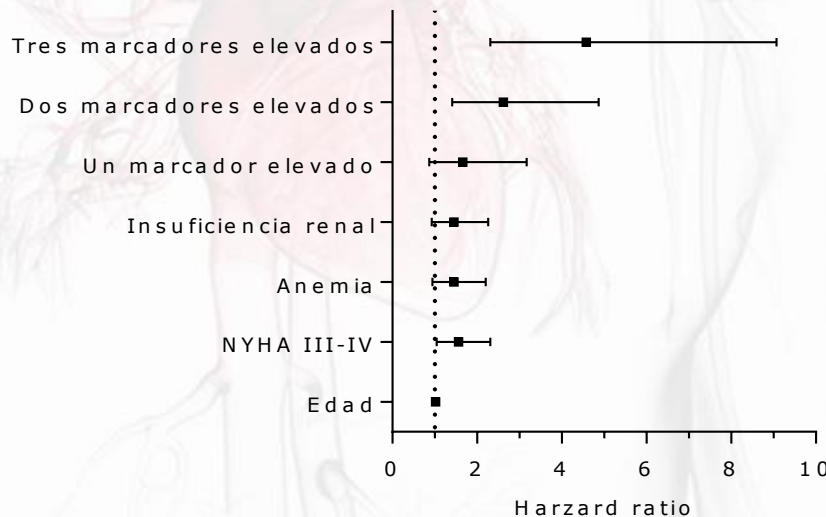
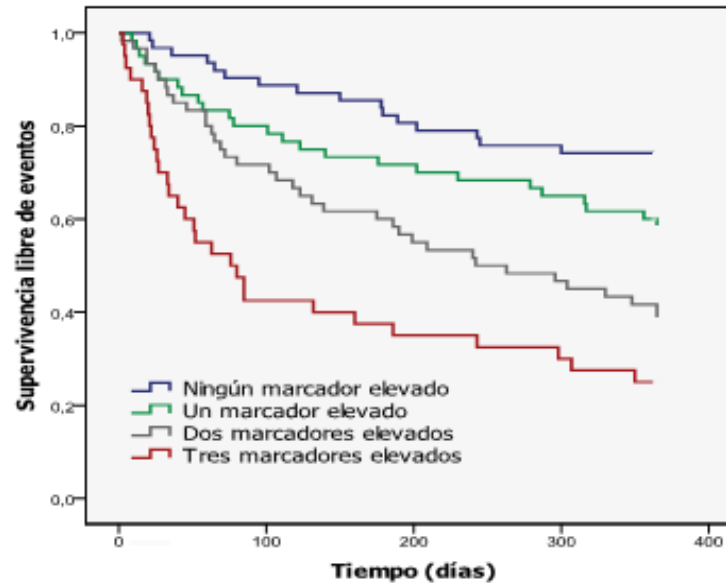


| HR | IC 95% |
|---------------|--------------|
| 12,05* | (3,91-37,17) |
| 5,31* | (1,76-15,99) |
| 2,18 | (0,67-7,19) |
| 1,30 | (0,69-2,45) |
| 1,61 | (0,88-2,95) |
| 1,53 | (0,89-2,61) |
| 1,02 | (0,98-1,05) |

Curva de supervivencia y análisis multivariante de mortalidad según los niveles conjuntos de OPG, NT-proBNP y Tn-T. (*p<0,05)

RESULTADOS

VALOR PRONÓSTICO
COMBINADO
DE OPG



| HR | IC 95% |
|--------------|-------------|
| 4,58* | (2,31-9,07) |
| 2,62* | (1,41-4,87) |
| 1,66 | (0,87-3,17) |
| 1,45 | (0,93-2,26) |
| 1,45 | (0,95-2,20) |
| 1,56 | (1,05-2,31) |
| 1,02 | (0,99-1,04) |

Curva de supervivencia y análisis multivariante de evento combinado según los niveles conjuntos de OPG, NT-proBNP y Tn-T. (*p<0,05)

XVII Reunión
Insuficiencia Cardíaca
y Fibrilación Auricular

CONCLUSIONES



1. Los niveles séricos de OPG determinados al ingreso en pacientes con IC hospitalizados por agudización, muestran utilidad pronóstica, relacionándose los valores elevados con una evolución clínica desfavorable.
2. Existe una relación gradual y progresiva entre los valores de OPG y la mortalidad por cualquier causa, tanto en pacientes con fracción de eyección preservada como deprimida, independientemente de la función renal, la clase funcional y la edad.

CONCLUSIONES

3. Valores de OPG superiores a 11,20 pmol/L también presentan valor predictivo para el evento combinado de muerte o reingreso durante el seguimiento de un año en este tipo de pacientes.
4. Proponemos en los enfermos hospitalizados por IC un valor del punto de corte para la OPG de 8,53 pmol/L, con la sensibilidad y especificidad más idónea para predecir mortalidad en estos pacientes.

5. En nuestra cohorte no existió correlación entre las cifras de OPG y las de PCR-hs, y ésta última no tuvo valor pronóstico, por lo que la OPG parece ser mejor biomarcador de tipo inflamatorio en la IC.
6. La combinación de la OPG con otros biomarcadores de evolución desfavorable como el NT-proBNP y Troponina T mejora la estratificación del riesgo.
7. La OPG podría ser un biomarcador útil, de tipo inflamatorio, que nos permitiría junto a los ya conocidos, estratificar el riesgo y planificar el grado de seguimiento en pacientes con IC.

Original article



Relationship between osteoprotegerin and mortality in decompensated heart failure with preserved ejection fraction

Óscar Aramburu-Bodas^a, Beatriz García-Casado^b,
Prado Salamanca-Bautista^c, María E. Guisado-Espartero^d,
José L. Arias-Jiménez^a, Antonio Barco-Sánchez^e,
Juan Carlos Santamaría-González^f, Francesc Formiga^g,
Manuel Montero-Pérez-Barquero^h and Luis Manzanoⁱ

Aim The aim of this study was to evaluate whether osteoprotegerin – an emerging inflammatory biomarker in cardiovascular diseases – predicts outcomes in patients with acute heart failure and preserved ejection fraction.

Methods We measured urea, creatinine, hemoglobin, high-sensitivity C-reactive protein, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and osteoprotegerin on admission in 177 patients admitted with decompensated heart failure and left ventricular ejection fraction at least 45%. The population was divided according to the median values of osteoprotegerin (158.6 ng/l). Primary and secondary endpoints were all-cause mortality and death/readmission at 1-year follow-up, respectively. Multivariable Cox models were generated for osteoprotegerin and common risk factors. We also evaluated the reclassification of patients into risk categories after adding this biomarker to the model.

Results A total of 43 patients died during the follow-up and 84 had a combined event. Kaplan–Meier curves showed significantly increased primary and secondary endpoints according to the median of osteoprotegerin (log-rank, $P < 0.0001$ and 0.001 , respectively). After adjustment for age, estimated glomerular filtration rate, hemoglobin, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, BMI and New York Heart Association III–IV, osteoprotegerin was a significant predictor of primary endpoint evaluated as continuous and categorized variable (relative risk 2.49, 95% confidence

interval 1.18–5.24, $P = 0.016$ and relative risk 2.35, 95% confidence interval 1.11–4.96, $P = 0.025$, respectively). The clinical prediction model with osteoprotegerin evaluated with Net Reclassification Index was not significant.

Conclusion Osteoprotegerin is independently associated with all-cause mortality in patients hospitalized for heart failure with preserved ejection fraction. However, adding this biomarker into a risk model does not improve its prediction value.

J Cardiovasc Med 2014, 15:000–000

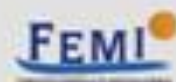
Keywords: biomarkers, heart failure, osteoprotegerin, preserved ejection fraction, reclassification

^aDepartment of Internal Medicine, Hospital Virgen Macarena, ^bDepartment of Internal Medicine, Hospital Virgen de la Merced, Osuna, ^cDepartment of Critical Care and Emergency, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, ^dDepartment of Internal Medicine, Hospital Infanta Margarita, Cádiz, Córdoba, ^eDepartment of Internal Medicine and Laboratory Medicine, Hospital Virgen Macarena, ^fDepartment of Internal Medicine, Hospital NISA Sevilla Aljarafe, Sevilla, ^gDepartment of Internal Medicine, Hospital of Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, ^hDepartment of Internal Medicine, IMBIC/Hospital Reina Sofía, University of Córdoba, Córdoba and ⁱDepartment of Internal Medicine, Hospital Ramón y Cajal, University of Alcalá, Madrid, Spain

Correspondence to Prado Salamanca Bautista, Department of Critical Care and Emergency, Hospital Virgen Macarena, Avenida Dr Fedriani s/n. CP 41009, Sevilla, Spain
Tel: +34 600162835; fax: +34 955693457;
e-mail: pradosalmanca@gmail.com

Received 23 May 2014 Revised 18 September 2014
Accepted 18 September 2014

XVII Reunión
Insuficiencia Cardíaca
y Fibrilación Auricular



16-17 de Abril de 2015
Hotel Holiday Inn-Madrid

