

4001-3. IDENTIFICACIÓN DE MIRNAS COMO PREDICTORES INDEPENDIENTES DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR E INSUFICIENCIA CARDIACA TRAS INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Luis Miguel Rincón Díaz¹, Esperanza Macarena Rodríguez Serrano², Paz González Portilla², Elisa Conde², Marcelo Sanmartín Fernández¹, Manuel Jiménez Mena¹, María Laura García Bermejo² y José Luis Zamorano Gómez¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ²Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: Los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) están sometidos a un mayor riesgo de muerte cardiovascular (CV) e insuficiencia cardiaca (IC) a largo plazo. Los microRNAs (miRNAs) son pequeños fragmentos de RNA detectables en sangre que regulan procesos fisiopatológicos. Nuestro objetivo fue evaluar su capacidad predictiva en población general con IAM.

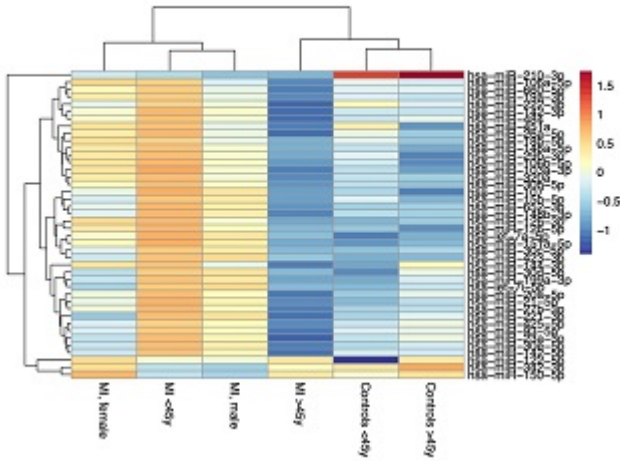
Métodos: Aproximación secuencial con varios modelos: 1) selección inicial de una matriz de 762 miRNAs en 12 pacientes con IAM y 10 controles sanos ajustados por edad y sexo; 2) validación de los miRNAs seleccionados en un estudio prospectivo con pacientes consecutivos ingresados por IAM tipo 1 en la Unidad Coronaria de un hospital terciario. Se realizó caracterización completa del IAM, obteniendo una muestra de sangre para determinación de miRNAs en las primeras 24h. Objetivo primario: combinado muerte CV + hospitalización por IC; objetivos secundarios: a) muerte CV; b) clase NYHA al final del seguimiento. Se obtuvo aprobación del CEIC local.

Resultados: Se identificaron 14 miRNAs con mayor patrón de expresión diferencial IAM vs controles (fig. 1-A). De 311 pacientes con IAM incluidos en la cohorte de validación se documentaron 43 eventos primarios (muerte CV/hospitalización por IC) y 25 muertes CV durante un seguimiento medio de 2,1 años. En el análisis de supervivencia Cox multivariado 6 de 14 miRNAs se asociaron de forma independiente y significativa tanto con el objetivo combinado primario como con muerte CV: miR-21-5p, miR-23a-3p, miR27b-3p, miR-122-5p, miR-210-3p y miR-221-3p (fig. 1-B). La inclusión de los miRNAs más relevantes permitió mejorar la capacidad predictiva de todos los modelos clínicos multivariados testados (incluyendo GRACE, TIMI, etc.), con mejorías significativas en área bajo curva ROC, cNRI e IDI (Fig. 1-C). miR-21-5p, miR-210-3p y miR-221-3p fueron capaces de identificar en el momento inicial a aquellos pacientes con peor clase funcional al final del seguimiento. Estos hallazgos han permitido elaborar un mapa funcional (Fig. 1-D) con los genes diana y vías de regulación común que actualmente están siendo estudiados con modelos in vitro e in vivo.

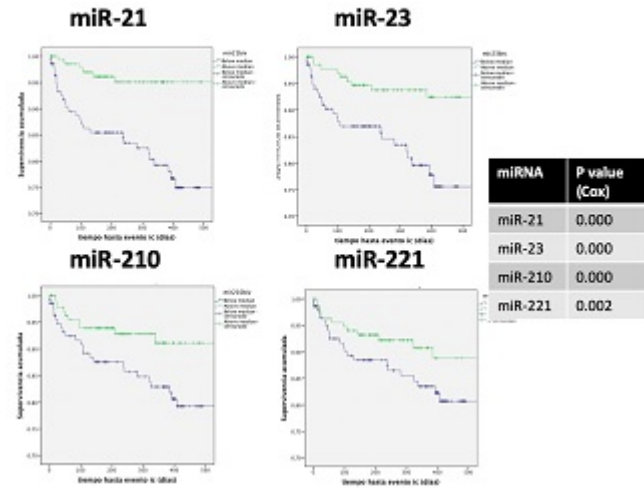
Características clínicas en función de la aparición del evento combinado primario (muerte CV y/o hospitalización por IC). Variables continuas: mediana, rango intercuartílico

	Total	No evento (n = 268)	Evento (n = 43)	Cox p-valor
Edad (años) ^a	55 (48, 71)	54 (47, 68)	77 (55, 85)	0,001
Sexo masculino (%)	81,4	81,5	79,1	0,382
Hipertensión arterial (%)	57,2	54,9	72,1	0,018
IAM con ascenso de ST (%)	65,1	65,9	60,5	0,908
Clase Killip ? II (%)	22,5	14,9	67,4	0,001
GRACE risk score a	133 (114, 171)	129 (111, 159)	196 (144, 238)	0,001
NT-proBNP (pg/mL) ^a	903 (363, 2415)	617 (215, 1541)	5.701 (2.115, 14.714)	0,001
Troponina I máxima, ng/ml	25,5 (5, 75)	23,8 (4, 64)	48,3 (11, 180)	0,001
FEVI al alta (%) ^a	57 (46, 65)	58 (48, 65)	43 (36, 58)	0,001
hsa-miR-21-5p DCT (IQR)	-2,35 (-3,12; -1,77)	-2,29 (-2,87; -1,69)	-3,19 (-3,81; -2,69)	0,001
hsa-miR-23a-3p DCT (IQR)	-2,32 (-2,92; -1,69)	-2,18 (-2,81; -1,53)	-3,07 (-3,79; -2,47)	0,001
hsa-miR-27b-3p DCT (IQR)	0,24 (-0,51; 1,48)	0,30 (-0,42; 1,73)	-0,45 (-1,30; 0,67)	0,004
hsa-miR-122-5p DCT (IQR)	2,52 (1,08; 4,07)	4,23 (3,53; 4,95)	2,39 (0,97; 4,25)	0,001
hsa-miR-210-3p DCT (IQR)	4,1 (3,39; 4,78)	0,72 (0,11; 1,42)	3,04 (1,77; 4,20)	0,001
hsa-miR-221-3p DCT (IQR)	0,63 (-0,02; 1,30)	0,72 (0,11; 1,42)	-0,18 (-0,97; 0,65)	0,001

A. Heat map con selección inicial de miRNAs IAM vs controles

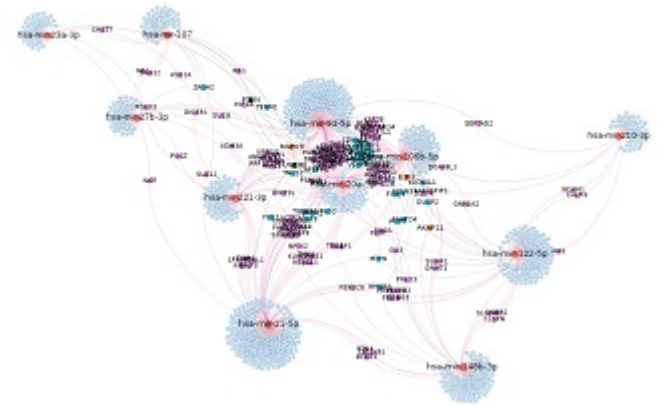
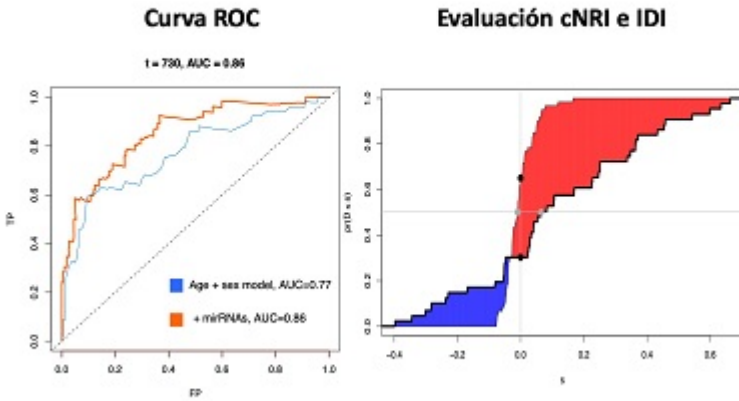


B. K-M supervivencia (mortalidad CV + hospitalización IC)



C. Comparativa modelo Cox multivariado con/sin miRNAs

D. Análisis funcional genes diana - miRNAs seleccionados



Conclusiones: Hemos identificado una combinación de miRNAs asociados a mayor mortalidad CV e ingresos por IC tras un infarto de miocardio, con capacidad de constituirse como nuevos biomarcadores relacionados con remodelado ventricular adverso e IC.