



## 5. PENETRANCIA DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA EN PORTADORES GENÉTICOS

Eva Cabrera Romero<sup>1</sup>, Roberto Barriales Barrio<sup>2</sup>, Francisco José Bermúdez Jiménez<sup>3</sup>, Vicent Climent Paya<sup>4</sup>, Cristina Gómez González<sup>5</sup>, José Carlos Sánchez Martínez<sup>6</sup>, María Gallego Delgado<sup>7</sup>, Marina Navarro Peñalver<sup>8</sup>, Xabier Arana Achaga<sup>9</sup>, Jesús Piqueras Flores<sup>10</sup>, Victoria Espejo Bares<sup>11</sup>, Gemma Lacuey Lecumberri<sup>12</sup>, Javier Limeres Freire<sup>13</sup>, Javier López Díaz<sup>14</sup> y Pablo García Pavía<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), España, <sup>2</sup>Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. CIBERCV, A Coruña, España, <sup>3</sup>Cardiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España, <sup>4</sup>Cardiología. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España, <sup>5</sup>Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, <sup>6</sup>Cardiología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España, <sup>7</sup>Cardiología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España, <sup>8</sup>Cardiología. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia, España, <sup>9</sup>Cardiología. Hospital Donostia, Donostia-San Sebastián Guipúzcoa, España, <sup>10</sup>Cardiología. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España, <sup>11</sup>Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España, <sup>12</sup>Cardiología. Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona/Iruña (Navarra), España, <sup>13</sup>Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España y <sup>14</sup>Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La penetrancia de la miocardiopatía dilatada (MCD) en familiares portadores de alteraciones genéticas causales de MCD y los posibles predictores de desarrollo de la cardiopatía en estos sujetos son desconocidos. Analizamos la penetrancia y factores asociados al desarrollo de MCD en una cohorte multicéntrica de portadores genéticos sin expresión de enfermedad. Adicionalmente, construimos un modelo de predicción de desarrollo de enfermedad.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, longitudinal de una cohorte de sujetos portadores de variantes genéticas causales de MCD que no presentaban la cardiopatía al inicio del seguimiento y que fueron evaluados entre 2002 y 2022 en 24 Unidades de Cardiopatías Familiares de España.

**Resultados:** Se estudiaron 779 portadores genéticos (59% mujeres. Edad media 36,7 años), procedentes de 300 familias. Tras un tiempo de seguimiento medio de 3,82 años (rango intercuartílico: 3,60-4,04 años), 85 pacientes (10,9%) desarrollaron MCD; incidencia anual 2,9% (IC95%: 9,8-15,9%). La penetrancia a 6 años de seguimiento fue de 15,5% (IC95%: 12,1-19,9%). La edad, un electrocardiograma (ECG) anormal, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el diámetro telediastólico (DTDVI) se relacionaron de forma independiente con el desarrollo de MCD. El modelo de predicción a 3 y 5 años de seguimiento con estas variables mostró una alta capacidad predictiva (C de Harrell de 0,786). Además, un análisis multivariado en los 362 sujetos (45% de la cohorte) que disponían de un estudio de resonancia cardiaca identificó el realce tardío de gadolinio (RTG) como factor adicional independiente de desarrollo de MCD.

Características basales de la cohorte

	Cohorte total (n = 779)	No desarrollo de MCD en el seguimiento (n = 694)	Desarrollo de MCD en el seguimiento (n p = 85)	
Mujeres	459 (59%)	418 (60,2%)	41 (48,2%)	0,034
Edad media, años	36,7 (35,5- 37,9)	36,12 (34,8-37,4)	41,4 (37,8-45,0)	0,0083
Características clínicas				
Hipertensión arterial	90 (11,5%)	75 (10,8%)	15 (17,7%)	0,063
Diabetes mellitus	31 (4%)	24 (3,5%)	7 (8,3%)	0,032
Dislipemia	80 (10,3%)	65 (9,4%)	15 (17,7%)	0,016
Fumador	94 (12,1%)	81 (11,7%)	13 (15,3%)	0,346
Dispositivos				
Marcapasos	7 (0,9%)	5 (0,7%)	2 (2,3%)	0,129
DAI	26 (3,4%)	18 (2,6%)	8 (9,4%)	0,001
Antecedente de arritmias				
TPSV	18 (2,3%)	15 (2,1%)	3 (3,5%)	0,432
Fibrilación auricular/ <i>flutter</i>	31 (4%)	19 (2,74%)	12 (14,1%)	0,001
Modificadores				
Ejercicio intenso	78 (10,1%)	62 (9,0%)	16 (18,8%)	0,004
Consumo abusivo de alcohol	10 (1,3%)	6 (0,8%)	4 (4,7%)	0,003

Quimioterápicos	11 (1,4%)	11 (1,5%)	0 (0%)	0,242
Grupos de genes				
TTN	367 (47,1%)	341 (49,1%)	26 (30,6%)	
Citoesqueleto/Disco-Z	100 (12,8%)	91 (13,1%)	9 (10,6%)	
Desmosómicos	88 (11,3%)	78 (11,2%)	10 (11,8%)	0,001
Nucleares	129 (16,5%)	112 (16,1%)	17 (20,0%)	
Sarcoméricos	50 (6,4%)	37 (5,3%)	13 (15,3%)	
Otros	45 (5,8%)	35 (5,0%)	110 (11,8%)	
Familiar de primer grado	473 (60,1%)	412 (59,4%)	61 (71,7%)	0,016
ECG				
Ritmo sinusal	766 (98,3%)	688 (99,1%)	78 (91,8%)	0,001
BRDHH	20 (2,6%)	16 (2,3%)	4 (4,7%)	0,244
BRIHH	17 (2,2%)	10 (1,4%)	7 (8,2%)	0,244
T negativas	133 (17,1%)	110 (16,0%)	23 (27,1%)	0,01
Precordiales	45 (5,7%)	37 (5,3%)	8 (9,4%)	0,916
Miembros	88 (11,3%)	73 (10,5%)	15 (17,6%)	0,916
ECG alterado	170 (21,8%)	145 (21,0%)	33 (38,8%)	0,001
Ecocardiografía				

DTDVI (mm)	46,2 (45,8-46,6)	45,8 (45,4-46,2)	49,9 (48,8-51,0)	0,001
FEVI (%)	60,7 (60,3-61,1)	61,1 (60,7-61,5)	57,0 (55,7-58,2)	0,001
Patrón diastólico alterado	103 (13,2%)	87 (13,0%)	16(18,8%)	0,114
Diámetro AI (mm)	32,2 (31,6-32,8)	32,1 (31,5-32,7)	33,1 (30,5-35,6)	0,2983
RMNC (n = 362 (46,5%))		n = 284 (40,1%)	n = 68 (80%)	
VTD VI (ml)	144,7 (140,6-148,8)	140,7 (136,6-144,8)	161,8 (149,8-173,9)	0,001
FEVI (%)	57,5 (56,7-58,2)	59,2 (58,6-59,8)	50,1 (47,7-52,5)	0,001
No-Compactación	24 (6,6%)	14 (4,5%)	10 (14,7%)	0,008
RTG	71 (19,6%)	43 (14,7%)	28 (41,1%)	0,001
Subepicárdico	30 (41,4%)	21 (47,6%)	9 (32,1%)	0,424
Intramiocárdico	27 (38,6%)	15 (35,7%)	12 (42,9%)	0,424
Otros	14 (20,0%)	7 (1,6%)	7 (25,0%)	0,424

**Conclusiones:** La penetrancia de la MCD en portadores genéticos es cercana al 3% anual. La edad, un ECG anormal, la FEVI, el DTDVI (basales) y la presencia de RTG se asocian con el desarrollo de MCD en esta población. Un modelo predictivo con estas características predice de forma adecuada el desarrollo de MCD a 3 y 5 años.