



4016-2 - SCORE PREDICTIVO DE UN RESULTADO GENÉTICO POSITIVO EN LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA IDIOPÁTICA

Luis Enrique Escobar López¹, Juan Pablo Ochoa¹, Fernando Domínguez Rodríguez¹, Job A. J. Verdonschot², Marco Merlo³, M^a Ángeles Espinosa Castro⁴, Juan Ramón Gimeno Blanes⁵, Eduardo Villacorta Argüelles⁶, Roberto Barriales Villa⁷, José Manuel García Pinilla⁸, Mayte Basurte Elorz⁹, José Fernando Rodríguez Palomares¹⁰, Gianfranco Sinagra³, Stephane R.B. Heymans² y Pablo García Pavía¹

¹Hospital Puerta de Hierro, Madrid. ²Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht (Países Bajos).

³Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Trieste (Italia). ⁴Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁵Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ⁶Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ⁷Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. ⁸Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁹Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona/Iruña, Navarra. ¹⁰Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Resumen

Introducción y objetivos: El estudio genético de la miocardiopatía dilatada idiopática (MCD) es un elemento clave, por su rol en el cribado familiar y la estratificación pronóstica. Sin embargo, aún se asocia con costes sustanciales que impiden generalizar su uso. El objetivo de este estudio fue desarrollar y validar un score predictivo basado en características fenotípicas, que permita predecir la probabilidad de un genotipo positivo.

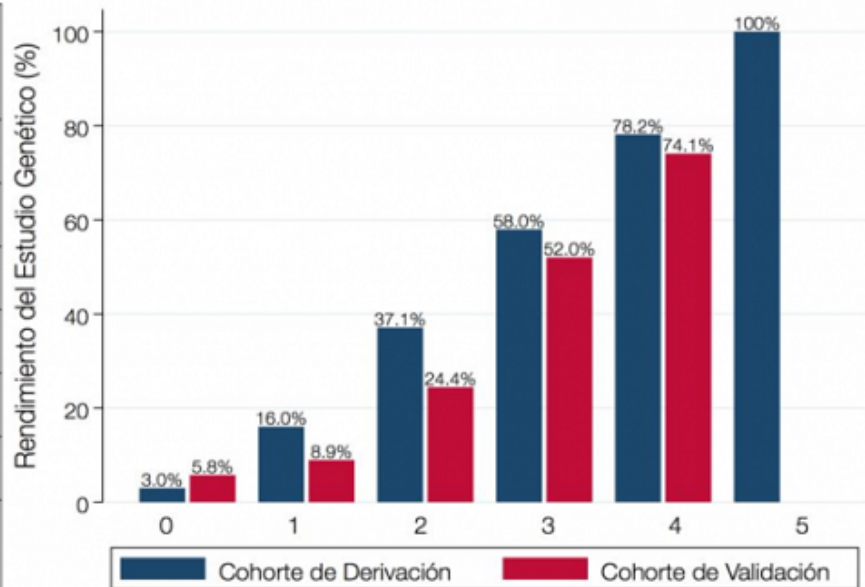
Métodos: La cohorte de derivación estaba compuesta por 1.015 pacientes índice con MCD idiopática procedentes de 20 centros españoles, estudiados con paneles NGS que incluían ≥ 50 genes relacionados con MCD. La cohorte de validación estaba compuesta por 1097 pacientes de similares características procedentes de los registros de Maastricht y Trieste. El resultado predicho por el modelo se definió como un genotipo positivo para MCD (variantes patogénicas o probablemente patogénicas).

Resultados: Se incluyeron en la cohorte de derivación 1.015 pacientes (68,3% varones, edad media al diagnóstico $50 \pm 14,5$ años, FEVI basal $32 \pm 10,5\%$). Se identificó una variante genética causal en 376 sujetos (37%). El análisis multivariante identificó como predictores de un genotipo positivo, miopatía esquelética (OR 3,44; IC95% 1,62-7,32; $p = 0,001$), antecedentes familiares de MCD (OR 2,22; IC95% 1,67-2,94; $p < 0,001$) y bajos voltajes en derivaciones periféricas en el ECG basal (OR 3,65; IC95% 2,40-5,54; $p < 0,001$). También se identificó como predictores la ausencia de hipertensión (OR 2,26; IC95% 1,66-3,09; $p < 0,001$) y de bloqueo de rama izquierda (OR 3,54; IC95% 2,53-4,94; $p < 0,001$). De acuerdo con el modelo, a mayor número de factores predictivos, mayor porcentaje de pacientes con resultado genético positivo (fig.). El índice C en la cohorte de derivación fue 0,746 (IC95%, 0,715-0,775) y la curva de calibración 0,979. El modelo predictivo también se asoció a un estudio genético positivo en la cohorte de validación, con un índice C de 0,730 (IC95%, 0,697-0,762) y una curva de calibración fue 1,025.

Características clínicas de las cohortes de derivación y validación

Características clínicas	Cohorte de derivación (N = 1.015)			Cohorte de Validación (N = 1.097)		
	Genotipo positivo (N = 376)	Genotipo negativo (N = 639)	p	Genotipo positivo (N = 289)	Genotipo negativo (N = 808)	p
Sexo masculino (%)	251 (66,8)	442 (69,2)	0,425	209 (72,3)	526 (65,1)	0,025
Edad al diagnóstico, años	48,1 ± 14,4	51,2 ± 14,4	< 0,001	44,7 ± 15,5	51,0 ± 14,4	< 0,001
FEVI basal, %	32,3 ± 10,4	31,9 ± 10,5	0,638	33,1 ± 11,2	32,6 ± 10,8	0,548
Historia familiar de MCD (%)	229 (60,9)	252 (39,4)	< 0,001	165 (57,1)	168 (20,8)	< 0,001
Miopatía esquelética (%)	23 (6,1)	13 (2,0)	0,001	10 (3,5)	5 (0,62)	< 0,001
Hipertensión arterial (%)	85 (22,6)	254 (39,8)	< 0,001	50 (17,3)	267 (33,0)	< 0,001
Bloqueo de rama izquierda (%)	60 (16,0)	272 (42,6)	< 0,001	39 (13,5)	269 (33,3)	< 0,001
Bajos voltajes periféricos (%)	88 (23,4)	43 (6,7)	< 0,001	48 (16,6)	68 (8,4)	< 0,001

Marcadores clínicos de Genotipo Positivo	
Marcador	Puntos
Historia familiar de MCD	1
Miopatía esquelética	1
Ausencia de BRI	1
Bajos voltajes periféricos	1
Ausencia de HTA	1
Rango del score: 0– 5 puntos	



Rendimiento del estudio genético en cada subgrupo del score, en las cohortes de derivación y validación.

Conclusiones: El score predictivo mostró en ambas cohortes, un incremento lineal estadísticamente significativo del rendimiento del estudio genético, proporcionando una herramienta fácil de utilizar para determinar la probabilidad de que un estudio genético por NGS identifique la alteración genética causal en pacientes con MCD.