



## 4004-2. VALOR PRONÓSTICO DE LAS VARIANTES GENÉTICAS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR. ¿SON PREOCUPANTES LAS VARIANTES EN BMPR2?

Alejandro Cruz Utrilla<sup>1</sup>, Natalia Gallego Gozalo<sup>2</sup>, María José Cristo Ropero<sup>1</sup>, Carmen Pérez-Olivares Delgado<sup>1</sup>, Jair Tenorio Castaño<sup>2</sup>, Pablo Lapunzina<sup>2</sup>, Manuel López Meseguer<sup>3</sup>, Amaya Martínez Meñaca<sup>4</sup>, Fernando Arribas Ynsaurriaga<sup>5</sup> y M. Pilar Escribano Subias<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>2</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>4</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>5</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** En los últimos años se han descubierto múltiples nuevas variantes genéticas implicadas en la fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Sin embargo, no se conoce el riesgo asociado al diagnóstico de estas mutaciones.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de HAP y con al menos un panel NGS de 21 genes realizado entre los años 2011-2020. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado escrito. Se excluyó la enfermedad venooclusiva pulmonar, HAP asociada a cardiopatías congénitas o a enfermedades del tejido conectivo. Se utilizó test de  $\chi^2$  y ANOVA para la comparación de variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente. Un análisis de supervivencia libre de muerte o trasplante pulmonar crudo y ajustado por edad entre los 3 grupos sirvió para evaluar el evento principal. Se utilizó un valor  $p$  0,05.

**Resultados:** Se incluyeron 361 pacientes. Las variantes patogénicas/probablemente patogénicas más habituales se localizaron en el gen BMPR2. Se detectaron además dos pacientes portadores de variantes en KCKN3, dos en ACVRL1 y un caso en los genes KCNA5, TBX4, CPS1 y GDF2. En comparación con el resto de los pacientes, los portadores de mutaciones presentaron una edad de diagnóstico menor y peores parámetros hemodinámicos. Estos pacientes alcanzaron mayores distancias en la prueba de la marcha de los 6 minutos (TM6M) realizado al diagnóstico. Los portadores de mutaciones en el gen BMPR2 también mostraron mayores valores de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en comparación con los otros dos grupos a estudio (tabla). Después de un seguimiento medio de 104 meses se apreció una tendencia no significativa en los pacientes portadores de mutaciones en BMPR2 hacia una mejor supervivencia, desapareciendo este hallazgo tras el ajuste por la edad al diagnóstico (fig.).

### Características de los grupos de pacientes incluidos

| No portadores (n = 323) | BMPR2 (n = 33) | Otras variantes genéticas (n = 8) | Valor p |
|-------------------------|----------------|-----------------------------------|---------|
|-------------------------|----------------|-----------------------------------|---------|

|  |                 |                  |                  |       |
|--|-----------------|------------------|------------------|-------|
| Edad-años (media $\pm$ de)               | 46,2 $\pm$ 0,9  | 35,9 $\pm$ 2,8   | 35,2 $\pm$ 5,6   | 0,001 |
| Mujeres (n/%)                            | 218 (66,9)      | 24 (72,7)        | 5 (62,5)         | 0,759 |
| HAP familiar (n/%)                       | 8 (2,5)         | 16 (48,5)        | 1 (12,5)         | 0,001 |
| TAPSE-mm (media $\pm$ DE)                | 17,3 $\pm$ 0,3  | 17,1 $\pm$ 1,1   | 16,2 $\pm$ 1,9   | 0,839 |
| Área AD-mm <sup>2</sup> (media $\pm$ DE) | 21,7 $\pm$ 0,7  | 20,0 $\pm$ 2,6   | 20,6 $\pm$ 5,4   | 0,806 |
| IC-L/min/m <sup>2</sup> (media $\pm$ DE) | 2,4 $\pm$ 0,1   | 2,1 $\pm$ 0,2    | 2,8 $\pm$ 0,3    | 0,806 |
| PAPm-mmHg (media $\pm$ DE)               | 52,0 $\pm$ 0,8  | 60,6 $\pm$ 2,4   | 66,0 $\pm$ 4,9   | 0,001 |
| RVP-UW (media $\pm$ de)                  | 11,7 $\pm$ 0,3  | 16,1 $\pm$ 1,1   | 17,7 $\pm$ 2,2   | 0,001 |
| DLCO -% (media $\pm$ DE)                 | 56,6 $\pm$ 1,4  | 80,5 $\pm$ 4,7   | 59,9 $\pm$ 10,0  | 0,001 |
| Distancia TM6M-metros (media $\pm$ de)   | 406,5 $\pm$ 7,0 | 448,4 $\pm$ 21,3 | 450,3 $\pm$ 42,6 | 0,116 |
| Tratamiento con epoprostenol iv (n/%)    | 71 (22,1)       | 11 (33,3)        | 3 (37,5)         | 0,221 |
| Estado al final de seguimiento (n/%)     |                 |                  |                  |       |
| Vivo                                     | 219 (67,8)      | 24 (72,7)        | 5 (62,5)         | 0,321 |
| Muerto                                   | 62 (19,2)       | 2 (6,1)          | 2 (25,0)         |       |

Trasplante pulmonar 42 (13,0)

7 (21,2)

1 (12,5)

AD: aurícula derecha; IC: índice cardiaco; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencias vasculares pulmonares; DLCO: capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono; TM6M: test de la marcha 6 min.



**Conclusiones:** Este trabajo recoge las variantes genéticas identificadas en una cohorte de pacientes con HAP idiopática o hereditaria en España. Las principales variantes identificadas fueron aquellas en BMPR2. En estos, a pesar de su mayor gravedad hemodinámica, su juventud, mejor capacidad funcional y la integridad de la membrana alveolocapilar podrían explicar el pronóstico comparable a otros casos de HAP idiopática. Sin embargo, los portadores de otras variantes genéticas presentaron una tendencia a un peor pronóstico a pesar de su juventud.