



## 6019-107. VARIANTES PATOGENICAS DEL GEN TITINA Y MIOCARDIOPATÍA DILATADA: EXPLORANDO VÍNCULOS GENÉTICOS Y CLÍNICOS

Mónica García Monsalvo<sup>1</sup>, Judith Calle Pérez<sup>1</sup>, Javier Muñoz Sánchez<sup>2</sup>, Lorena Martín Bartolomé<sup>2</sup>, Alba Martín Morán<sup>2</sup>, Luis Miguel Rincón Díaz<sup>1</sup>, Rocío Eiros Bachiller<sup>1</sup>, Belén García Berrocal<sup>3</sup>, David Hansoe Heredero Jung<sup>3</sup>, Sandra Milagros Lorenzo Hernández<sup>3</sup>, Fabián Blanco Fernández<sup>1</sup>, M. José Ruiz Olgado<sup>4</sup>, Pedro Luis Sánchez Fernández<sup>1</sup>, María Gallego Delgado<sup>1</sup> y Eduardo Villacorta Argüelles<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, España, <sup>2</sup>Universidad de Salamanca, Salamanca, España, <sup>3</sup>Bioquímica Clínica/Análisis Clínicos. Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, España y <sup>4</sup>Cardiología. Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La miocardiopatía dilatada (MCD) es una enfermedad que se caracteriza por una dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o ambos ventrículos. Las variantes patogénicas del gen titina (TTN) son la principal causa de MCD genética. Hasta ahora se ha descrito que constituye una forma más leve de MCD, con buena respuesta al tratamiento y un perfil clínico más favorable. Nuestro objetivo es investigar la relación entre la MCD y las variantes patogénicas del gen TTN.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo unicéntrico de una cohorte de 677 pacientes con MCD diagnosticados entre el 30/10/2000 al 14/02/2024 en una consulta monográfica de Cardiopatías Familiares. Realizamos un estudio descriptivo de los pacientes portadores de variantes en TTN (grupo 1), y realizamos un análisis comparativo con pacientes con estudio genético negativo (grupo 2) y con pacientes con estudio genético positivo por variantes en otros genes distintos a TTN (grupo 3).

**Resultados:** Se realizó un estudio genético a 487 pacientes (72%). Los pacientes portadores de variantes en TTN fueron 53 (11%), edad media de 61 +/- 12 años, 74% varones, con alta carga de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), destacando hipertensión, dislipemia y tabaquismo. Durante el seguimiento, más de la mitad presentaron insuficiencia cardiaca (IC) y un tercio arritmias, como la fibrilación auricular y la extrasistolia ventricular (EV)/taquicardia ventricular no sostenida (TVNS). Más de la mitad de los pacientes (55%) tenían realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética cardiaca. En el 26% se implantó desfibrilador automático (DAI). El resto de características clínicas se recogen en la tabla. En el análisis comparativo, el grupo 1 presentó de forma significativa más EV y TVNS (p 0,05), así como una tendencia a desarrollar más IC y necesidad de DAI, con respecto al grupo 2. Con respecto al grupo 3, el grupo 1 también asoció de forma significativa más IC (p 0,05) y hubo tendencia a mayor necesidad de terapia de resincronización cardiaca.

Características de la población en función de si son portadores de mutación en TTN (grupo 1), si tienen estudio genético negativo (grupo 2) o si tienen genética positiva excluyendo mutaciones en TTN (grupo 3) y análisis comparativo entre los grupos 1-2 y 1-3

|                                                 |                          | Grupo 1             | Grupo 2                     | p grupo 1-2 | Grupo 3                                   | p grupo 1-3  |
|-------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------------|-------------|-------------------------------------------|--------------|
|                                                 |                          | <i>TTN</i> (n = 53) | Genética negativa (n = 266) |             | Genética positiva sin <i>TTN</i> (n = 88) |              |
|                                                 | Edad (años) (media ± DE) | 61 ± 12             | 62 ± 16                     | 0,773       | 58 ± 16                                   | 0,292        |
|                                                 | Sexo (varón) (n, %)      | 39 (73,6%)          | 199 (74,8%)                 | 0,851       | 68 (77,3%)                                | 0,62         |
|                                                 | HTA                      | 21 (39,6%)          | 107 (40,2%)                 | 0,935       | 20 (22,7%)                                | <b>0,032</b> |
|                                                 | DLP                      | 22 (41,5%)          | 111 (41,7%)                 | 0,976       | 25 (28,4%)                                | 0,11         |
| <b>Factores de riesgo cardiovascular</b> (n, %) | Tabaquismo               | 22 (41,5%)          | 115 (43,2%)                 | 0,817       | 23 (26,1%)                                | <b>0,058</b> |
|                                                 | DM                       | 9 (17%)             | 60 (22,6%)                  | 0,368       | 8 (9,1%)                                  | 0,163        |
|                                                 | Enolismo                 | 9 (17%)             | 56 (21,1%)                  | 0,502       | 11 (12,5%)                                | 0,46         |
|                                                 | Obesidad                 | 10 (18,9%)          | 59 (22,2%)                  | 0,593       | 8 (9,1%)                                  | <b>0,092</b> |

|                                    |                                  |            |             |              |            |              |
|------------------------------------|----------------------------------|------------|-------------|--------------|------------|--------------|
| <b>Cardiopatía asociada</b> (n, %) | Isquémica                        | 1 (1,9%)   | 25 (9,4%)   | <b>0,068</b> | 6 (6,8%)   | 0,192        |
|                                    | Fibrilación auricular            | 16 (30,2%) | 74 (27,8%)  | 0,726        | 29 (33%)   | 0,733        |
|                                    | <i>Flutter</i> u otras TSV       | 4 (7,5%)   | 19 (7,1%)   | 0,917        | 6 (6,8%)   | 0,87         |
|                                    | Enfermedad respiratoria          | 8 (15,1%)  | 39 (14,7%)  | 0,935        | 8 (9,1%)   | 0,276        |
|                                    | ECV                              | 3 (5,7%)   | 21 (7,9%)   | 0,573        | 8 (9,1%)   | 0,462        |
| <b>Comorbilidad</b> (n, %)         | ERC                              | 1 (1,9%)   | 28 (10,5%)  | <b>0,046</b> | 7 (8%)     | 0,131        |
|                                    | Neoplasia                        | 6 (11,3%)  | 18 (6,8%)   | 0,251        | 7 (8%)     | 0,503        |
|                                    | EVP                              | 0 (0%)     | 4 (1,5%)    | 0,369        | 6 (6,8%)   | <b>0,052</b> |
|                                    | Enfermedad nflamatoria reumática | 2 (3,8%)   | 29 (10,9%)  | 0,11         | 3 (3,4%)   | 0,91         |
|                                    | Insuficiencia cardiaca           | 27 (50,9%) | 102 (38,3%) | <b>0,088</b> | 29 (33%)   | <b>0,034</b> |
| <b>Eventos clínicos</b> (n, %)     | Trasplante cardiaco              | 2 (3,8%)   | 1 (0,4%)    | <b>0,073</b> | 4 (4,5%)   | 0,826        |
|                                    | Asistencia ventricular           | 0 (0%)     | 1 (0,4%)    | 0,655        | 2 (2,3%)   | 0,269        |
|                                    | Eventos arrítmicos               |            |             |              |            |              |
|                                    | TVMS                             | 2 (3,8%)   | 12 (4,5%)   | 0,811        | 6 (6,8%)   | 0,449        |
|                                    | EV y TVNS                        | 16 (30,2%) | 46 (17,3%)  | <b>0,03</b>  | 28 (31,8%) | 0,84         |
| <b>Imagen cardiaca</b>             | Muerte súbita                    | 1 (1,9%)   | 7 (2,6%)    | 0,752        | 3 (3,4%)   | 0,598        |
|                                    | <i>Exitus</i>                    | 4 (7,5%)   | 14 (5,3%)   | 0,511        | 6 (6,8%)   | 0,87         |
|                                    | Presencia RTG en RMC             | 29 (54,7%) | 117 (44%)   | 0,152        | 38 (43,2%) | 0,184        |

|                                             |                         |            |            |              |            |              |
|---------------------------------------------|-------------------------|------------|------------|--------------|------------|--------------|
| <b>Dispositivos e intervenciones (n, %)</b> | DAI                     | 14 (26,4%) | 41 (15,4%) | <b>0,053</b> | 32 (36,4%) | 0,222        |
|                                             | TRC                     | 2 (3,8%)   | 30 (11,3%) | <b>0,097</b> | 12 (13,6%) | <b>0,058</b> |
|                                             | Ablación arritmia       | 6 (11,3%)  | 34 (12,8%) | 0,769        | 18 (20,5%) | 0,162        |
|                                             | Rehabilitación cardiaca | 3 (5,7%)   | 8 (3%)     | 0,334        | 4 (4,5%)   | 0,768        |

DAI: desfibrilador automático implantable; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia; ECV: enfermedad cerebrovascular; ERC: enfermedad renal crónica; EV: extrasístoles ventriculares; EVP: enfermedad vascular periférica; HTA: hipertensión arterial; RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio; TRC: terapia resincronización cardiaca; TSV: taquicardia supraventricular; TTN: Gen de la titina; TVMS: taquicardia ventricular monomorfa sostenida; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

**Conclusiones:** Realizar un estudio genético en pacientes con MCD puede ser beneficioso para un seguimiento y tratamiento personalizado. Las variantes patogénicas en TTN se asociaron con un mayor riesgo de arritmias e IC, lo que sugiere que su presencia no debe subestimarse en términos de pronóstico y tratamiento.