

Endotipos moleculares en el espectro de la hipertensión pulmonar: un análisis multiómico integrativo

Juan José Rodríguez Arias(1), Sara Pascual El Bobakry(2), Carmen Palacios(1), Bernardo Ayala Borges(1), Andrea Arenas Loriente(1), David Chamoso(3), Miquel Castany Roma(4), Lidia Frejo(4), Blanca Domenech(5), Guillermo Serrano(6), Coral Barbas(7), Fátima Sánchez Cabo(2) y Ana García Álvarez(1) de (1)Instituto Clínico Cardiovascular. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona - España, (2)Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid - España, (3)Universidad CEU San Pablo, Madrid - España, (4)Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona - España, (5)Radiología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona - España, (6)Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona - España y (7)Centro de Metabolómica y Bioanálisis (CEMBIO), Madrid - España

Introducción: Introducción

La distinción entre la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la hipertensión pulmonar (HP) asociada a cardiopatía izquierda sigue siendo clínicamente relevante, pero con bases fisiopatológicas no completamente esclarecidas, especialmente entre la HP post y precapilar combinada (HPppc) y la HAP asociada con comorbilidades cardiovasculares (HAPco).

Objetivo

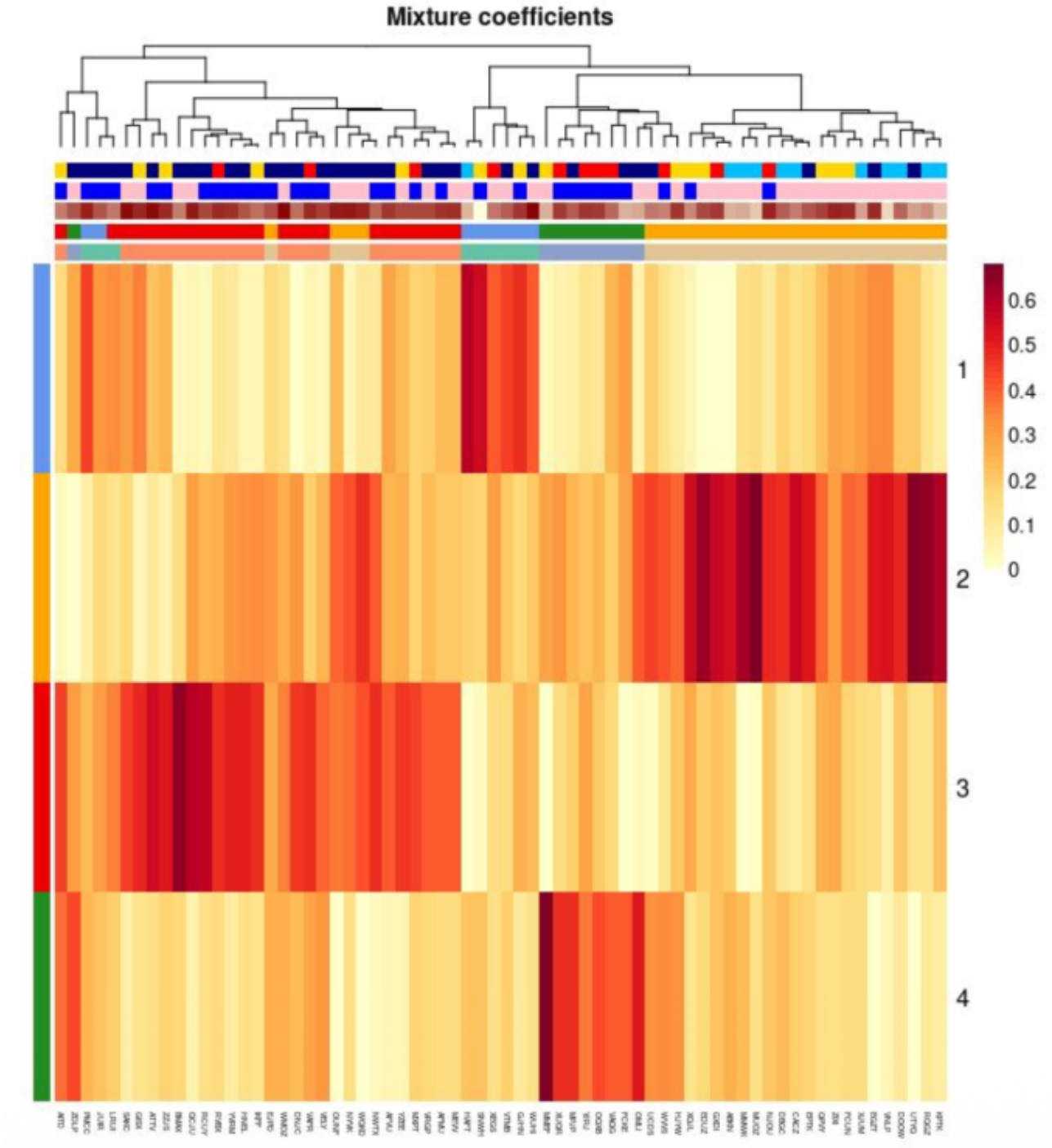
Caracterizar el fenotipo clínico, hemodinámico, de imagen del ventrículo derecho (VD) y el perfil multi-ómico en los cuatro grupos de HP (HAP clásica, HAPco, HPppc e HP postcapilar aislada (HPpca)); e identificar endotipos moleculares mediante integración de datos ómicos.

Métodos: Estudio unicéntrico prospectivo de 68 pacientes (HAP n=11; HAPCo n=11; HPppc n=32; HPpca n=14) evaluados mediante cateterismo cardiaco derecho, ecocardiograma y resonancia magnética cardiaca (RMC). El análisis multiómico incluyó proteómica (Olink), metabolómica (HPLC-MS de alta resolución y CE-MS) y genotipado mediante Illumina Infinium v3.0. Para la identificación de endotipos moleculares se aplicó un análisis de Factorización de Matrices No Negativas (NMF).

Resultados: La edad y comorbilidad aumentó progresivamente desde la HAP clásica hacia la HAPco, HPppc y HPpca (todos P<0.01, Tabla). La presión arterial pulmonar media y resistencia vascular pulmonar fue mayor en la HAP y mínima en la HPpca (P<0.001). Sin embargo, la presión de la aurícula derecha fue significativamente mayor en la HPppc y la HPpca. La RMC mostró menor fracción de eyección del VD en la HAP y la HAPco en comparación con la HPppc y la HPpca (P=0.022), mientras que el área de la aurícula izquierda y los marcadores de carga diastólica del VI (E/E') se mostraron notablemente aumentados en la HPppc y la HPpca (P<0.001). El análisis de componentes principales de los datos ómicos no reveló un agrupamiento (clustering) claro entre los grupos definidos clínicamente, lo que sugiere un solapamiento biológico sustancial, particularmente entre los fenotipos de HAPco y

HPppc. El análisis mediante NMF identificó 4 clústeres biológicos diferenciales con asociación significativa con variables pronósticas.

Conclusiones: A pesar de tener perfiles hemodinámicos distintos, la HAPco y la HPppc comparten firmas biológicas superpuestas que respaldan un modelo de "continuo" de la HP. La integración de ómicas permite identificar endotipos con características biológicas comunes, que pueden aportar información pronóstica y de respuesta a tratamiento.



Datos basales población de estudio según grupo de hipertensión pulmonar.

	Total n=68	HAP clásica n=11	HAPco n=11	HPppc n=32	HPpca n=14
Edad (años)	63.9±14.7	45.7±10.3	69.0±8.4	68.5±12.2	63.4±16.5
Sexo (mujer)	38 (55.8%)	11 (100%)	2 (18.2%)	17 (53.1%)	8 (57.1%)
Dislipemia, n (%)	35 (51.5%)	1 (9.1%)	7 (63.6%)	19 (59.4%)	8 (57.1%)
Hipertensión, n (%)	46 (67.6%)	2 (18.2%)	10 (90.9%)	24 (75%)	10 (71.4%)
Diabetes Mellitus, n (%)	25 (36.8%)	0 (0%)	5 (45.5%)	14 (43.8%)	6 (42.9%)
Fibrilación auricular, n (%)	37 (54.4%)	0 (0%)	4 (36.4%)	23 (71.9%)	10 (71.4%)
TM6M (metros)	370 (243-468)	467 (395-592)	300 (204-446)	300 (240-408)	350 (257.5-495)
Clase NYHA, n (%)					
NYHA I, n (%)	2 (2.9%)	0 (0%)	2 (18.2%)	0 (0%)	0 (0%)
NYHA II, n (%)	28 (41.2%)	5 (45.5%)	4 (36.4%)	13 (40.6%)	6 (42.9%)
NYHA III, n (%)	35 (51.5%)	6 (54.5%)	4 (36.4%)	18 (56.3%)	7 (50%)
NYHA IV, n (%)	3 (4.4%)	0 (0%)	1 (9.1%)	1 (3.1%)	1 (7.1%)
PAP media (mmHg)	42.1±13.2	54.0±18.8	44.7±15.9	40.8±8.1	33.7±8.3
PCP (mmHg)	19.0 (11.0–24.0)	8.0 (7.0–10.0)	7.0 (6.0–12.0)	22.5 (19.0–25.5)	26.0 (18.0–36.0)
Presión Aurícula Derecha (mmHg)	11.9±6.4	7.2±3.3	7.5±3.6	13.8±5.6	15.2±7.9
RVP (UW)	4.5 (2.5–8.3)	13.4 (8.4–22.1)	7.4 (5.2–11.9)	4.0 (3.1–5.7)	1.6 (1.2–1.8)
FEVD (%)	44.2±12.3	37.1±11.2	37.9±11.6	47.2±12.0	49.1±10.8
Acoplamiento VD-AP	0.10 (0.05-0.15)	0.14 (0.12-0.50)	0.21 (0.14-0.34)	0.06 (0.05-0.10)	0.05 (0.04-0.10)
Ratio E/e' lateral	8.9 (6.6-13.7)	5.7 (4.6-6.9)	7.2 (6.74-9.7)	12.0 (8.9-18.7)	8.7 (6.6-14.2)

Tabla 1. Datos basales población de estudio según grupo de hipertensión pulmonar. E/e': relación entre la velocidad diastólica mitral temprana y del anillo mitral; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPco: hipertensión arterial pulmonar asociada a comorbilidades; HPpca: hipertensión pulmonar postcapilar aislada; HPppc: hipertensión pulmonar post y precapilar combinada; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; TM6M: test de marcha de 6 minutos; UW: unidades Wood; VD-AP: ventrículo derecho-arteria pulmonar. *: Diferencias significativas entre HAP clásica e HAPco. †: Diferencias significativas entre HAP clásica e HPppc. ‡: Diferencias significativas entre HAP clásica e HPpca. §: Diferencias significativas entre HAPco e HPppc. ǂ: Diferencias significativas entre HAPco e HPpca. ¶: Diferencias significativas entre HPppc e HPpca.