



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Pruebas genéticas en la miocardiopatía hipertrófica: beneficios, limitaciones y aplicaciones en la práctica clínica



I. Gómez Arraiz^a, E. Barrio Ollero^b y A. Gómez Peligros^{b,*}

^a C.S. Fernando el Católico, Zaragoza, España

^b Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Recibido el 11 de enero de 2018; aceptado el 8 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 30 de mayo de 2018

PALABRAS CLAVE

Miocardiopatía hipertrófica;
Mutaciones;
Secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento;
Pruebas genéticas

KEYWORDS

Cardiomyopathy hypertrophic;
Mutations;
High-throughput nucleotide sequencing;
Genetic testing

Resumen La miocardiopatía hipertrófica es la cardiopatía monogénica más frecuente. Su expresión fenotípica es bastante variable. Hasta en un 60% de los casos se describen mutaciones en los genes que codifican las proteínas del sarcómero cardiaco. La secuenciación masiva del ácido desoxirribonucleico posibilita descubrir nuevos genes responsables de la enfermedad, pero tiene el inconveniente de descubrir numerosas variantes de significado incierto en estos pacientes. La estrategia ante las mismas, sobre todo cuando no se segregan con la enfermedad, es uno de los retos de la genética. Los criterios de patogenicidad pueden ayudar a catalogar esa variante. Las pruebas genéticas al caso índice permiten realizar un diagnóstico y la posibilidad de efectuarlo en cascada a los familiares de primer grado. La presencia, o no, de un genotipo positivo en los familiares determinará las pautas de seguimiento posteriores. La aparición de un genotipo positivo empeora el pronóstico, independientemente del tipo de mutación.

© 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Genetic tests in hypertrophic cardiomyopathy: Benefits, limitations, and applications in clinical practice

Abstract Hypertrophic cardiomyopathy is the most common monogenic heart disease. Its phenotypic expression is quite variable. In up to 60% of the cases, mutations are described in the genes coding for cardiac sarcomer proteins. Massive sequencing of deoxyribonucleic acid makes it possible to discover new genes responsible for the disease, but it has the disadvantage of discovering numerous variants of uncertain significance in these patients. The strategy used, especially when they do not segregate with the disease, is one of the challenges of genetics.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agomezpe@unizar.es (A. Gómez Peligros).

Pathogenicity criteria may help to catalogue this variant. The genetic tests on the index case a diagnosis to be made, and the possibility of cascading to first degree relatives. The presence or not of a positive genotype in the relatives will determine the subsequent follow-up guidelines. The appearance of a positive genotype is a poor prognosis regardless of the type of mutation. © 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se define por un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo (VI), que no puede explicarse por condiciones de carga anómalas. La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) delimita el engrosamiento según sean pacientes adultos o pediátricos. Para los primeros, establece que sea ≥ 15 mm y para los segundos en ≥ 2 desviaciones estándar con respecto a la media del grosor para su edad. En el diagnóstico de familiares de primer grado de pacientes con MCH, es necesario un grosor del VI ≥ 13 mm¹. Se abandonan los criterios mayores y menores, basados en síntomas, alteraciones ecográficas y del electrocardiograma (ECG)².

La MCH es la enfermedad cardiovascular monogénica más común. Aparece en un 0,2% de la población, es decir, en una de cada 500 personas. Esta estimación procede en gran parte del estudio CARDIA, que se basó en la identificación ecocardiográfica de probandos³. Un estudio reciente estima la prevalencia en una de cada 200 personas (0,5% de la población general). Esta cifra la fundamentan los autores, en que los genes sarcoméricos patógenos son más comunes (0,6%) de lo que se pensaba, en que los estudios genéticos han definido un nuevo subconjunto de pacientes con genotipo positivo, pero sin expresión clínica ni hipertrofia del VI, y en el análisis poblacional de imágenes de resonancia magnética cardíaca⁴.

La etiopatogenia de la enfermedad no está totalmente esclarecida. La MCH se produce por mutaciones en diferentes genes (heterogeneidad genética), aunque el modelo de transmisión sea monogénico. Las mutaciones genéticas de las proteínas sarcoméricas suponen el 40-60% de todas las causas de MCH⁵. Suele transmitirse de forma autosómica dominante⁶ y se han identificado 25-30 genes responsables^{7,8}. Estos genes codifican, además de la síntesis de las proteínas sarcoméricas, el disco Z y la regulación del calcio, aunque en esta última con menor evidencia⁹. La etiología no filiada en el 25-30% de los pacientes es achacable a *genes causales desconocidos*¹⁰. Su localización puede estar en regiones inexploradas de los genes conocidos, causantes de MCH, o localizarse en genes aún no relacionados con la misma^{11,12}.

La *penetrancia* y la *expresividad* de la MCH es muy variable^{13,14}. Los pacientes pueden estar asintomáticos, presentar una sintomatología leve o iniciar con muerte súbita. Entre los síntomas que presentan, destacan: la angina de pecho, la insuficiencia cardíaca, el síncope, la muerte

cardíaca súbita (MCS), o la *MCH burned-out*. Este último proceso adopta las características de miocardiopatía dilatada y se puede acompañar de hipertensión pulmonar moderada o grave^{15,16}.

Incertidumbre genética

Variantes de significado incierto

La secuenciación masiva del ácido desoxirribonucleico (ADN), o *next generation sequencing* (NGS), es la técnica que se utiliza, desde 2005, como herramienta diagnóstica en la genética de la MCH. Ha sustituido a la secuenciación convencional de Sanger¹⁷, por ser más eficiente en tiempo y recursos^{18,19}. La estrategia fundamental es secuenciar millones de fragmentos cortos de ADN en formaciones paralelas y luego reorganizar y mapear dichos fragmentos con relación al genoma de referencia²⁰⁻²³.

Con esta tecnología se han identificado variantes, para las cuales la patogenicidad no está resuelta. Son las denominadas variantes de significado patógeno incierto (VSI)^{5,15,24}. Distinguir las variantes verdaderamente capaces de causar la enfermedad (mutación patogénica), del *ruido genético benigno de fondo* o variación genética humana es considerado un verdadero dilema²⁵. La frecuencia de las mutaciones y la presencia de miles de variantes en cada exoma contribuyen a dificultar su causalidad⁶. No pueden utilizarse para tomar decisiones clínicas^{9,15} y es uno de los motivos por lo que la MCH ha sido considerada como el *talón de Aquiles* de las pruebas genéticas diagnósticas²⁶.

En este *laberinto genético* las pautas generalmente aceptadas para interpretar las VSI son deficientes y puede ocurrir que distintos laboratorios den diferentes interpretaciones de patogenicidad para la misma variante²⁷. Además, las clasificaciones patogénicas de VSI cambian con el tiempo a medida que aparece nueva información que apoya o no la mutación como causante de la enfermedad (reassignándose a patógenas las consideradas benignas o viceversa)^{8,28}.

¿Cómo salimos de este laberinto genético?

Dos criterios pueden ayudar a encontrar una salida: establecer unos parámetros de patogenicidad de las variantes y emplear un panel predefinido de genes relacionados con la MCH.

Criterios para determinar la patogenicidad de las variantes

El American College of Medical Genetics and Genomics, en una actualización del año 2015, clasifica las variantes en 5 categorías: patógenas, probablemente patógenas, VSI, probablemente benignas y benignas²⁹. Establecer la patogenicidad de una VSI es importante, porque el manejo y el seguimiento clínico de los pacientes y familiares cambian considerablemente. Los criterios habituales para su determinación^{18,20,30,31} se reflejan en la [tabla 1](#).

Recomendaciones de los genes a utilizar en las pruebas genéticas

La gran heterogeneidad genética (más de 1.500 mutaciones descritas)^{6,32} puede originar una sobreinterpretación de los hallazgos, lo que hace aconsejable restringir las pruebas a los genes donde la etiología está bien establecida. Se recomienda utilizar 8 genes sarcoméricos (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3, TNNI3 y ACTC1) y 3 metabólicos

(GLA, LAMP2, PRKAG2)³⁰. La ampliación del número de genes no aumenta sustancialmente la sensibilidad de la prueba³³.

Aplicaciones clínicas de las pruebas genéticas

Pruebas genéticas en el caso índice

Una mutación presente, en un paciente con MCH, disminuye la incertidumbre diagnóstica y permite hacer un seguimiento adecuado. El problema surge cuando presenta mutación y no hay clínica de MCH, o cuando hay clínica de MCH y no aparece mutación, ya que la ausencia de la misma no excluye la enfermedad⁶. Los predictores clínicos que aumentan la probabilidad de dar positivo en la prueba son: edad temprana de diagnóstico, grado y asimetría de la hipertrofia, morfología septal peculiar, presencia de antecedentes familiares de MCH, MCS familiar y ausencia de hipertensión arterial¹¹.

Existe cierta uniformidad sobre las indicaciones de los test genéticos^{1,12,34}. A modo de resumen:

1. El estudio genético está recomendado para probandos, que cumplen los criterios diagnósticos de MCH. Si es positivo, permite realizar el cribado genético de sus familiares en cascada. Tiene poco valor cuando los familiares de primer grado no están disponibles o no desean realizar un cribado de la enfermedad. Está también indicado en pacientes con una MCH de presentación clínica atípica, ante una hipertrofia cardiaca inexplicable, o cuando se sospecha otra condición genética.
2. La utilidad de las pruebas genéticas en la evaluación del riesgo de MCS es incierta.
3. Los test genéticos en sujetos con diagnóstico clínico claro, como hipertensos o atletas, solo deben realizarse después de una evaluación clínica y familiar detallada.
4. Los estudios genéticos no están indicadas para el diagnóstico de una MCH en el límite o con diagnóstico dudoso, excepto en casos seleccionados por sus características clínicas o familiares.
5. El asesoramiento genético a los casos índice está recomendado para todos los pacientes cuya MCH no pueda explicarse únicamente por causas no genéticas.
6. Los análisis genéticos de tejido *post mortem* o muestras de ADN pueden ser valiosos para la evaluación de familiares supervivientes, pero deben de interpretarse a la luz de un examen *post mortem* detallado del corazón y de acuerdo con las normas convencionales sobre la asignación de patogenicidad a variantes genéticas³⁵.

Pruebas genéticas y cribado familiar

Una de las principales razones para realizar estudios genéticos, es identificar a los familiares de un paciente con MCH que todavía no han desarrollado la enfermedad⁹. En este sentido^{1,12,34}:

1. El cribado clínico está indicado en familiares de primer grado de un paciente con MCH, a menos que se diagnostique una etiología adquirida.
2. La edad de comienzo del cribado en niños es un aspecto controvertido y el debate sobre el momento de realizarlo continúa abierto. La ESC recomienda realizar el cribado a

Tabla 1 Criterios utilizados para determinar la patogenicidad de una variante en la MCH

La mutación se ha notificado previamente como variante patógena asociada a MCH en más de un paciente
Hay que comprobar si después de su publicación, dicha variante no ha cambiado a benigna o a VSI

La mutación se cosegrega con el fenotipo de MCH en miembros de la familia

Requiere una segregación apropiada en al menos 3 meiosis (idealmente al menos 10 meiosis)

Conservación

Si ocurre en una región de la proteína considerada conservadora y que no haya tenido variaciones en el tiempo

Dominios funcionales

Determinar si la variante es probable que cause una alteración de la estructura de la proteína

Frecuencia/ausencia en las poblaciones

La confianza en la patogenicidad aumenta cuando se confirma que la de la variante está ausente en la población control

Utilización de herramientas predictivas (Polyphen 2, SIFT, Mutation Taster, etc.)

La confianza en la patogenicidad aumenta si se predice que la variante tiene un impacto *deletéreo* sobre la estructura/función de la proteína en todas las herramientas, en lugar de una

Estudios funcionales

El estudio in vitro, en ratones por ejemplo, es de gran utilidad para clasificar las variantes

Tipo de variante (missense, non-sense, frameshift, splice variant)

La probabilidad de patogenicidad es más alta para las variantes radicales como las mutaciones sin sentido (*non-sense*), o cuando las variantes afectan a los receptores canónicos

Estudios bioquímicos

Una variante patógena debería observarse en estudios moleculares en proteínas

partir de los 10 años, aunque se puede efectuar en edades más tempranas en ciertas circunstancias. Justifica esa edad por la reducción de la incertidumbre, la oportunidad de realizar planes vitales realistas y la vigilancia clínica específica¹. Por el contrario, la Sociedad Europea de Genética aconseja retrasar la edad, por la ansiedad y sobreprotección que puede originar³⁶. Hay que tener presente que los cambios ventriculares que aparecen con el crecimiento en los menores de 12 años pueden dificultar el diagnóstico.

3. Los test genéticos no pueden recomendarse de manera sistemática como herramienta para valorar el pronóstico.
4. Los estudios genéticos no son apropiados para el diagnóstico prenatal en la MCH, por la expresividad variable de la MCH y la frecuente evolución benigna de manera natural, excepto en los casos seleccionados de alto riesgo.
5. Las pruebas genéticas permiten dar asesoramiento reproductivo a los pacientes que deseen tener descendencia.

Estrategias de seguimiento

Probando con mutación genética definida, sin evidencia de enfermedad

Este tipo de pacientes, denominados genotipo positivo/fenotipo negativo (G+/F-), no tienen un aumento del espesor de la pared, pero presentan anomalías como fibrosis miocárdica, disfunción diastólica o criptas miocárdicas llenas de sangre¹⁵. Suelen presentar una evolución benigna y la aparición de MCS es rara en ausencia de hipertrofia cardiaca. Cuando ocurre, está confinada fundamentalmente a casos aislados de pacientes con mutaciones del gen de la troponina¹.

La inexistencia de datos rigurosos sobre la penetrancia de la enfermedad aconsejaba realizar vigilancia periódica hasta los 50 años, aunque la aparición de formas de aparición tardía, sugiere mantener el estudio hasta edades avanzadas⁹. Se recomienda realizar ECG, ecocardiograma y evaluación clínica cada 12-18 meses hasta los 21 años, para continuar cada 5 años a partir de esa edad. Los periodos serán más cortos si hay historia familiar *maligna* o MCH de inicio tardío^{9,37}.

La participación en deportes competitivos ha generado dilemas en la toma de decisiones clínicas, ya que el corazón es eléctricamente inestable. El riesgo de MCS en los portadores de estos genes es desconocido, pero se considera muy bajo, por lo que las directrices actuales no recomiendan excluir su realización a personas con G+/F-³⁷, aunque deberán realizarse estudios más amplios para confirmarlo⁸.

Familiares con idéntica mutación que el caso índice

Se aplican las mismas recomendaciones de seguimiento que en el apartado anterior.

Familiares con ausencia de mutación, pero demostrada en el probando

Hay que dar el alta clínica a los familiares, pero se deben reevaluar si aparece sintomatología o datos clínicamente relevantes¹.

Familiares con variantes de significado incierto en el probando

En estos casos hay que realizar un cribado clínico, incluido un ECG y un ecocardiograma. La penetrancia relacionada

con la edad hace que una evaluación clínica normal no excluya la aparición de la enfermedad en el futuro. Por este motivo, se debe ofrecer una reevaluación periódica a estos pacientes cada 2-5 años^{12,34,38}.

Hay que tener presente que pueden ocurrir algunas circunstancias improbables pero posibles: que el laboratorio reasigne una mutación probablemente patógena a VSI; que el probando con una mutación catalogada de VSI, tenga una segunda mutación desconocida o no detectada, que se transmita a la descendencia; que exista un error del laboratorio en el procesamiento de la mutación, o que sea una mutación *de novo* (pacientes con mutaciones nuevas, ausentes en generaciones anteriores) y que ocurra en generaciones posteriores⁹.

Implicaciones pronósticas: una controversia cambiante

La progresión clínica de la MCH es variable, ya que hay pacientes que permanecen asintomáticos, mientras que otros presentan una gran hipertrofia desde la infancia^{39,40}. Se ha sugerido que los responsables de esta diferente expresividad fenotípica eran las diferentes mutaciones genéticas. En este sentido, se ha descrito que las mutaciones en MYH7 originan formas más graves, con una elevada incidencia de MCS y una disminución de la supervivencia, en comparación con la mutación en MYBPC3⁴¹. Por el contrario, las mutaciones en MYBPC3 se han asociado a enfermedad tardía, hipertrofia leve, un curso relativamente benigno, y una esperanza de vida casi normal⁴². De igual forma, se han considerado las mutaciones en TNNT2 como benignas, ya que producen hipertrofia ligera, aunque con un riesgo algo más elevado de MCH y muerte súbita⁴³. Investigaciones realizadas en cohortes amplias de pacientes han documentado numerosas excepciones a estos resultados^{26,44,45}.

Otros estudios también han indicado que ciertas mutaciones están asociadas con una supervivencia reducida, pero son hallazgos inconsistentes y no tienen presente la gran variación fenotípica de individuos con la misma variante genética⁴⁶.

Actualmente, se piensa que muchos de los estudios se realizaron en un pequeño número de personas y parece asumido que la presencia de una mutación en un gen determinado no origina intrínsecamente que sea una mutación *benigna* o *maligna*²⁶. Hay que ser extremadamente cauteloso al asignar un pronóstico a una mutación específica⁴⁷, ya que los fenotipos son rasgos complejos influidos por un gran número de determinantes, que van desde la mutación genética causal a factores epigenéticos y ambientales⁶.

Por el contrario, la presencia de un genotipo positivo presenta diferencias fenotípicas con relación a los genotipos negativos. Tienen una edad más joven de inicio, mayor grado de hipertrofia, antecedentes familiares de MCH, mayor grado de obstrucción al tracto de salida del VI, mayor probabilidad de recibir un desfibrilador cardiaco, antecedentes familiares de MCS, aumento del riesgo de muerte, ictus o progresión de clase funcional NYHA^{31,48-52}.

Según esto, el verdadero papel pronóstico de la prueba genética de la MCH no está en el tipo o ubicación de una mutación de un gen específico, sino más bien en la presencia o ausencia de mutaciones genéticas en las proteínas

del sarcómero^{50,53}. Así, la positividad de pruebas genéticas aporta información a la historia natural, a la progresión de la misma y a la actitud que debe adoptar el médico hacia ella, ya que posiblemente los pacientes con MCH genotipos negativos requerirán controles menos frecuentes que los genotipos positivos⁵⁰.

Se cree que los pacientes que tienen más de una mutación del sarcómero, ya sea compuesta, doble o triple, presentan una mayor gravedad de su enfermedad, incluyendo la MCS, y una aparición más temprana. Es especialmente grave en los raros casos de mutaciones triples y en homocigóticos⁵⁴. Esto está claramente descrito en familias pequeñas⁵⁵ y también se ha indicado en un estudio más amplio⁵⁶. No obstante, un estudio reciente indica que la asociación de mutaciones dobles con pronóstico desfavorable se apoya en datos limitados, por lo que la doble mutación no debería servir de guía para tomar decisiones clínicas, ya que con las nuevas directrices²⁹, muchas mutaciones patógenas son reclasificadas como VSI, reduciendo la prevalencia del 5 al 0,4%. La única excepción sería la doble mutación radical MYBPC3^{57,58}.

Parece claro que la MCH es una enfermedad compleja, con una gran heterogeneidad clínica en su presentación y evolución. Mientras que la mutación en los genes que sirven de sustrato molecular a la enfermedad, son cada vez más comprendidos, su vínculo con la patogénesis y expresividad de la enfermedad sigue lleno de incógnitas. La aparición de mutaciones *de novo* y el pronóstico variable en las familias afectadas es un claro ejemplo^{59,60}. La influencia de factores adicionales específicos del paciente, que pueden modular el fenotipo de la enfermedad, es otro de los aspectos que deben estudiarse⁶¹. El conocimiento de los mismos y el seguimiento a cohortes genotipificadas a través del tiempo ayudarán a mejorar la utilidad pronóstica de una determinada mutación²⁶.

Perspectivas futuras: la genética mejorará el cuidado de nuestros pacientes.

En la actualidad el estudio genético de la MCH no tiene implicaciones terapéuticas específicas. No obstante, investigaciones recientes están modificando este paradigma. Se ha identificado una pequeña molécula, MYK-461, que apoya la idea de que los inhibidores de la contracción del sarcómero pueden ser un enfoque terapéutico valioso para la MCH^{62,63}. Otros tratamientos experimentales con base genética han impedido el desarrollo de MCH en ratones con mutaciones genéticas⁶⁴⁻⁶⁶. La descripción de 7 rasgos fenotípicos, que identifican a los pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad, supone otro avance significativo en la estrategia actual de *vigilar y esperar* a la hipertrofia del VI en estos pacientes⁶⁷. Los oligonucleótidos antisentido utilizados en la distrofia muscular de Duchenne, podrían ser útiles en aquellos casos de MCH producidos por una mutación truncada⁶⁸. Otro agente terapéutico, la ranolazina, se está evaluando en diferentes estudios sobre pacientes con MCH⁶⁹.

La genética también permitirá mejorar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad⁷⁰. Así se piensa que las modificaciones fenotípicas tempranas encontradas, como la alteración energética del miocardio o el aumento de la síntesis de colágeno, son manifestaciones intrínsecas de la mutación del sarcómero subyacente, en lugar de

una reacción secundaria a las anomalías en la estructura miocárdica⁵⁰. Se ha encontrado una elevación del péptido C-terminal del procolágeno tipo I (PICP) en los portadores de la mutación sarcomérica. Si estudios posteriores lo confirman, se podrá identificar a pacientes en estadios iniciales de MCH con altos niveles de PICP, que pueden estar en alto riesgo de progresión agresiva de la enfermedad. La caracterización de este u otros biomarcadores puede ayudar a explorar nuevas vías terapéuticas⁷¹.

Conclusiones

La sintética presentación del tema deja constancia de la complejidad etiopatogénica de la MCH. El conocimiento genético, cada vez más preciso, ayudará a conocer mejor esta enfermedad. La solución al laberinto genético de las VSI, la relación de las mutaciones genéticas con su expresividad o el descubrimiento de los genes causales desconocidos son algunos de los retos pendientes.

Los pacientes G+/F- podrán en un futuro beneficiarse de tratamientos destinados a evitar o retrasar la aparición de la enfermedad. De esta forma, se cambiará el paradigma en la estrategia actual de vigilar y esperar a la hipertrofia del VI, por el de tratamientos individualizados en estos pacientes. Esto fue elegantemente expresado por la Dra. C. Y. Ho: «Esperamos con ansias el día en que les digamos a los padres que, aunque su hijo tenga una mutación, podemos cambiar su destino».

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35:2733-79.
2. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: Proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart*. 1997;77:130-2.
3. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild D. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92:785-9.
4. Semsarian Ch, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1249-54.
5. García Acuña JM, López Lago AM, González Juanatey JR. Miocardiopatía hipertrófica. *Medicine*. 2013;11:2507-15.
6. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res*. 2017;121:749-70.
7. Towbin JA. Inherited cardiomyopathies. *Circ J*. 2014;78:2347-56.
8. Pasipoularides A. Retos y controversias en miocardiopatía hipertrófica: visión integral desde la investigación básica, clínica y genética. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:132-8.

9. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: Clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:705–15.
10. Marian AJ. The case of “missing causal genes” and the practice of medicine: A Sherlock Holmes approach of deductive reasoning. *Circ Res.* 2016;119:21–4.
11. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:463–9.
12. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 2011;8:1308–39.
13. Maron BJ, Haas TS, Kitner C, Lesser JR. Onset of apical hypertrophic cardiomyopathy in adulthood. *Am J Cardiol.* 2011;108:1783–7.
14. Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2012;33:296–304.
15. Maron BJ, Maron BS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2013;381:242–55.
16. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet.* 2017;389:1253–67.
17. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1977;74:5463–7.
18. Mogensen J, van Tintelen JP, Fokstuen S, Elliott P, van Langen IM, Meder B, et al., The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: A viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J.* 2015;36:1367–70.
19. Manrai AK, Funke BH, Rehm HL, Olesen MS, Maron BA, Szolovits P, et al. Genetic Misdiagnoses and the potential for health disparities. *N Engl J Med.* 2016;375:655–65.
20. Ho CY, Charron P, Richard P, Girolami F, van Spaendonck-Zwarts KY, Pinto Y. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: State of the art. *Cardiovasc Res.* 2015;105:397–408.
21. Santillán S. Aplicación de nuevas tecnologías de secuenciación masiva al diagnóstico de enfermedades genéticas cardíacas heterogéneas [tesis doctoral en Internet] Alicante. Universidad Alicante. 2015. [Consultado 16 oct 2017]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=54748>.
22. Wordsworth S, Leal J, Blair E, Legood R, Thomson K, Seller A, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: A cost-effectiveness model. *Eur Heart J.* 2010;31:926–35.
23. Churko JM, Mantalas GL, Snyder MP, Wu JC. Overview of high throughput sequencing technologies to elucidate molecular pathways. *Cardiovascular Diseases Circ Res.* 2013;112:1–28.
24. MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, Rehm HL, Shendure J, Abecasis GR, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature.* 2014;508:469–76.
25. Gómez J, Reguero JR, Coto E. Luces y sombras en el diagnóstico genético de la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:61–8.
26. Landstrom AP, Ackerman MJ. Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2010;122:2441–9.
27. Furqan A, Arscott P, Girolami F, Cirino AL, Michels M, Day SM, et al. Care in specialized centers and data sharing increase agreement in hypertrophic cardiomyopathy genetic test interpretation. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;1:e001700.
28. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation.* 2011;123:1021–37.
29. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405–24.
30. Walsh R, Thomson KL, Ware JS, Funke BH, Woodley J, McGuire KJ, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7.855 cardiomyopathy cases and 60.706 reference samples. *Genet Med.* 2017;19:192–203.
31. Lopes LR, Syrris P, Guttman OP, O’Mahony C, Tang HC, Dalageorgou C, et al. Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2015;101:294–301.
32. Walsh R, Buchan R, Wilk A, John S, Felkin LE, Thomson KL, et al. Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: Re-evaluating the role of non-sarcomeric genes *Eur Heart J.* 2017;38:3461–80.
33. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: Expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med.* 2015;17:880–8.
34. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al., Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010;31:2715–26.
35. Bagnall RD, Das KJ, Duflou J, Semsarian C. Exome analysis-based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. *Heart Rhythm.* 2014;11:655–62.
36. Cornel M, Evers-Kiebooms G, Ayme S, Braga S, Bricarelli FD, Hodgson S, et al. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:720–1.
37. Maron BJ, Yeates L, Semsarian C. Clinical challenges of genotype positive (+)-phenotype negative (–) family members in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;107:604–8.
38. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, Andersen PS, Diness B, Axelsson A, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: A 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation.* 2013;127:48–54.
39. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al. Exome Aggregation Consortium. Analysis of protein-coding genetic variation in 60.706 humans. *Nature.* 2016;536:285–91.
40. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124:2761–96.
41. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, Lai A, Amr A, Haas J, et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: A meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol.* 2018;107:30–41.
42. Christiaans I, Birnie E, van Langen IM, van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van den Berg MP, et al. The yield of risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy myosin-binding protein C gene mutation carriers: Focus on predictive screening. *Eur Heart J.* 2010;31:842–8.
43. Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, Mogensen J, McKenna WJ, Elliott P. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5:10–7.
44. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Gersh BJ, Nishimura RA, et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1903–10.
45. Bongini C, Ferrantini C, Girolami F, Coppini R, Arretini A, Tarretti M, et al. Impact of genotype on the occurrence of atrial

- fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;117:1151–9.
46. Cecconi M, Parodi MI, Formisano F, Spirito P, Autore C, Musumeci MB, et al. Targeted next-generation sequencing helps to decipher the genetic and phenotypic heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Mol Med.* 2016;38:1111–24.
 47. Ho CY. Genetics and clinical destiny: Improving care in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2010;122:2430–40.
 48. Van Driest SL. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:739–44.
 49. Loar RW, Bos JM, Will ML, Ommen SR, Ackerman MJ. Genotype-phenotype correlations of hypertrophic cardiomyopathy when diagnosed in children, adolescents, and young adults. *Congenit Heart Dis.* 2015;10:529–36.
 50. Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart.* 2013;99:1800–11.
 51. Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, Bos JM, Zachara E, et al. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:630–8.
 52. Van Velzen HG, Vriesendorp PA, Oldenburg RA, van Slegtenhorst MA, van der Velden J, Schinkel AF, et al. Value of genetic testing for the prediction of long-term outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;118:881–7.
 53. Viswanathan SK, Sanders HK, McNamara JW, Jagadeesan A, Jahangir A, Tajik AJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy clinical phenotype is independent of gene mutation and mutation dosage. *PLoS ONE.* 2017;12:e0187948.
 54. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: A potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors. *Heart Rhythm.* 2012;9:57–63.
 55. Sabater-Molina M, Pérez-Sánchez I, Hernández del Rincón JP, Gimeno JR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clin Genet.* 2018;93:3–14.
 56. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1444–53.
 57. Ingles J, Burns C, Barratt A, Semsarian C. Application of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy for preclinical disease detection. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8:852–9.
 58. Fourey D, Care M, Siminovitch KA, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, et al. Prevalence and clinical implication of double mutations in hypertrophic cardiomyopathy: Revisiting the gene-dose effect. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001685.
 59. Kimura H. Molecular genetics and pathogenesis of cardiomyopathy. *J Hum Genet.* 2016;61:41–50.
 60. Pasipoularides A. Genomic translational research: Paving the way to individualized cardiac functional analyses and personalized cardiology. *Int J Cardiol.* 2017;230:384–401.
 61. Perez-Sanchez I, Romero-Puche A, Garcia-Molina Saez E, Sabater-Molina M, Lopez-Ayala JM, Muñoz-Esparza C, et al. Factors Influencing the phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy in genetic carriers. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:146–54.
 62. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science.* 2016;351:617–21.
 63. Stern JA, Markova S, Ueda Y, Kim JB, Pascoe PJ, Evanchik MJ, et al. Molecule inhibitor of sarcomere contractility acutely relieves left ventricular outflow tract obstruction in feline hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS ONE.* 2016;11:e0168407.
 64. Mearini G, Stimpel D, Geertz B, Weinberger F, Krämer E, Schlossarek S, et al. Mybpc3 gene therapy for neonatal cardiomyopathy enables long-term disease prevention in mice. *Nat Commun.* 2014;5:5515.
 65. Mearini G, Stimpel D, Krämer E, Geertz B, Braren I, Gedicke-Hornung C, et al. Repair of Mybpc3 mRNA by 5'-trans-splicing. A mouse model of hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2013;2:e102.
 66. Gedicke-Hornung C, Behrens-Gawlik V, Reischmann S, Geertz B, Stimpel D, Weinberger, et al. Rescue of cardiomyopathy through U7snRNA-mediated exon skipping in Mybpc3-targeted knock-in mice. *EMBO Mol Med.* 2013;5:1128–45.
 67. Ho CY, Day SM, Colan SD, Russell MW, Towbin JA, Sherrid MV, et al. The burden of early phenotypes and the influence of wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: Findings from the HCMNet Study. *JAMA Cardiol.* 2017;2:419–28.
 68. Arechavala-Gomez V, Khoo B, Aartsma-Rus A. Splicing modulation therapy in the treatment of genetic diseases. *Appl Clin Genet.* 2014;7:245–325.
 69. Flenner F, Friedrich FW, Ungeheuer N, Christ T, Geertz B, Reischmann S, et al. Ranolazine antagonizes catecholamine-induced dysfunction in isolated cardiomyocytes, but lacks long-term therapeutic effects in vivo in a mouse model of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2016;109:90–102.
 70. Priori SG, Napolitano C. Role of genetic analyses in cardiology: Part I: Mendelian diseases: Cardiac channelopathies. *Circulation.* 2006;113:1130–5.
 71. Ho CY, López B, Coelho-Filho OR, Lakdawala NK, Cirino AL, Jarolim P, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2010;363:552–63.