



ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS
DE LA REGIÓN DE MURCIA

**CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA EN PACIENTES
HUMANOS Y FELINOS: *ONE HEALTH***

DISCURSO DE INGRESO
COMO ACADÉMICA DE NÚMERO DE LA

ILMA. SRA. DÑA. MARÍA JOSEFA FERNÁNDEZ DEL PALACIO

Y

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN A CARGO
DE LA ACADÉMICA DE NÚMERO
ILMA. SRA. DÑA. ANA MARÍA MONTES CEPEDA**

Murcia, 18 de diciembre de 2024

EDITA:



ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS DE LA REGIÓN DE MURCIA

El texto de este volumen se corresponde con el original y correcciones efectuadas por los autores

ISBN:

Depósito Legal: Mu

Impreso en España - Printed in Spain

Imprime: 42 líneas

42lineasdigital@gmail.com

A mis hijas, Carmen y Clara

***DISCURSO PARA LA ENTRADA EN LA
ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS DE
LA REGIÓN DE MURCIA A CARGO DE LA
ILMA. SRA. DÑA. MARÍA JOSEFA FERNÁNDEZ DEL PALACIO***

ÍNDICE

I. PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS	7
II. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE CARIOMIOPATÍAS	12
III. PRESENTACIÓN E HISTORIA DE LA CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA (CMH)	13
IV. PREVALENCIA DE LA CMH	15
V. ETIOLOGÍA DE LA CMH	16
V.I. Evidencias sobre la naturaleza genética de la CMH	16
V.II. Más allá de la genética como causa de la CMH. Factores ambientales y modificadores genéticos	18
V.III. Patogenicidad de las variantes genéticas y efectos de las mutaciones	21
VI. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA CMH	23
VII. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA CMH	26
VIII. TEST GENÉTICOS	33
IX. CORRELACIÓN ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO	36
X. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA CMH	38
XI. TERAPIA DE LOS PACIENTES CON CMH Y FUTURAS DIRECCIONES	39
XII. CONCLUSIONES	42
XIII. REFERENCIAS	43
DISCURSO DE CONTESTACIÓN A CARGO DE LA ACADÉMICA DE NÚMERO ILMA. SRA. DÑA. ANA MARÍA MONTES CEPEDA	51

I. PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Ciencias Veterinarias de la Región de Murcia, Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos, Excmas. e Ilmas. Autoridades, queridos familiares y amigos, señoras y señores. Es para mí un honor presentarme ante ustedes en este acto para leer el preceptivo discurso de toma de posesión como Académica de Número de esta magnífica Institución.

En primer lugar, deseo manifestar mi sincero agradecimiento a la Junta Directiva de esta Academia, Presidente, Prof. Cándido Gutiérrez Panizo, y Secretario, Prof. Antonio José Rouco Yáñez, por la confianza depositada en mi persona y, como no podía ser de otra forma, a los Académicos que en la Asamblea Plenaria de fecha 26 de junio de 2024 avalaron con sus votos mi elección como Académica Numeraria Electa. A todos, muchas gracias.

Asimismo, quiero agradecer en el día de hoy a todos aquellos Profesores, Compañeros, Familia y Amigos, que han hecho posible que el camino para llegar hasta aquí no lo haya recorrido sola.

A mis padres y hermana, a los que agradezco enormemente por su apoyo incondicional, no solo afectivo, sino también porque creyeron en mí, sufragando económicamente mi estancia fuera de casa para estudiar en la Universidad, especialmente cuando, una vez finalizada la licenciatura de Ciencias Biológicas, les propuse continuar con los estudios de Veterinaria y ello supuso 3 años más.

Y, no es que la Biología no tuviera su encanto, que lo tenía. Sin embargo, permítanme que os relate algunos de mis sentimientos y pensamientos cuando finalicé los estudios de Biología. En las clases de la recién estrenada Licenciatura de Biología en la Universidad de León, impartidas, algunas, por Profesores de la Licenciatura de Veterinaria, en muchas ocasiones hacían referencia a las enfermedades de los animales. Este hecho despertó en mi esa curiosidad de querer aprender más sobre la medicina veterinaria. Ello, unido a que en el pueblo donde nací, Cabañeros, de la provincia de León, la agricultura y la ganadería eran la principal actividad de sus habitantes, constituyó el cóctel perfecto para que orientara mi camino hacia los estudios de Veterinaria y más concretamente

hacia la medicina Veterinaria. Ello fue posible con la ayuda de los Profesores del Departamento de Fisiopatología, Propedéutica y Patología Médica y de la Nutrición, especialmente el Prof. Paulino García Partida (D.E.P.), Prof. Felipe Prieto Montaña (D.E.P.), la Prof. Inmaculada Díez Prieto y el Prof. Cándido Gutiérrez Panizo, actualmente Presidente de esta Academia; ellos admitieron mi solicitud como Alumna Interna e inculcaron en mí el interés por la clínica veterinaria y por la investigación, tanto clínica como experimental; tanto es así que recién terminada la licenciatura de Veterinaria, me propusieron hacer un curso sobre experimentación animal en Lyon (Francia), donde adquirí el germen que ha contribuido a que una parte de mi trabajo de investigación haya incluido a los animales de experimentación, siempre de una forma racional y adaptada a normativa vigente en cada momento. Mi más sincero cariño y agradecimiento a todos ellos.

Sin embargo, mi recorrido por las tierras leonesas terminó pronto ya que, animada por el Prof. García Partida, solicité una de las plazas de Profesor Colaborador que se convocaron en la recién creada Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia (UMU), cuyo Decano era el Prof. José Luis Sotillo Ramos (D.E.P.), a quien quiero agradecer en este acto, junto a su familia, especialmente a Mari Carmen Mesanza y a Juan Sotillo, el caluroso acogimiento tanto profesional como personal con la llegada a Murcia en el año 1984.

A pesar de que los comienzos en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia no fueron fáciles, principalmente debido a las carencias de una facultad nueva, tuve la mejor compañía posible con la llegada al mismo tiempo, desde la Universidad de León, de los Profres. Cándido Gutiérrez Panizo y Ana M^a Montes Cepeda. Ellos hicieron que la ilusión por crear un Departamento de Medicina Veterinaria en Murcia supusiera una carga menos pesada para todos y se creara una segunda familia, dentro y fuera del trabajo. Os lo agradeceré siempre.

A partir de aquí, la necesidad docente de las asignaturas clínicas en la recién creada Facultad de Veterinaria y animada por el Prof. García Partida, orientaron mi trayectoria hacia la clínica de los animales de compañía, contribuyendo a la apertura de la primera consulta de Medicina Veterinaria en el año 1986, germen del actual Hospital Veterinario de la UMU. Sin embargo, hace 40 años, el acceso a la documentación sobre la Medicina Veterinaria escrita era limitado y mucho más en una Facultad nueva donde los libros eran escasos.

Sin embargo, mi padre me inculcó que con esfuerzo y constancia el camino a recorrer sería más fácil. Y eso hice, saliendo a hacer estancias en centros veterinarios extranjeros donde aprender sobre medicina veterinaria, sobre investigación clínica, sobre gestión de la clínica veterinaria, no solo sobre las necesidades en infraestructura y organización de la misma, sino también cómo impartir docencia clínica a la vez que se realiza labor asistencial. Gracias a los dirigentes de esos centros por su amable acogida. Pero también gracias a la Universidad de Murcia e instituciones relacionadas como la Fundación Séneca o la Fundación Esteban Romero, por propiciar estas estancias y contribuir a sufragarlas en mayor o menor medida.

En el año 1987, en la Facultad de Veterinaria de Nantes, tuve contacto por primera vez con los ultrasonidos para la exploración del corazón en pequeños animales, con el Dr. Gerard Le Bobinec, pionero en la aplicación de los ultrasonidos en la exploración cardiaca clínica, a quien agradezco enormemente sus enseñanzas porque este hecho supuso mi determinación de estudiar más sobre Cardiología Veterinaria. Sin embargo, poner en marcha tecnología avanzada en tu centro de trabajo supone no solo el conocimiento adquirido para su manejo, sino también, y muy importante en aquellos momentos, los fondos para adquirirla. En este punto quiero agradecer profundamente al Prof. Cándido Gutiérrez Panizo su gestión para la adquisición del primer ecógrafo para la clínica Veterinaria de la Facultad de Murcia. Como Director de la Unidad docente, intentaba que los que allí comenzábamos a trabajar tuviéramos la máquina más avanzada. Cabe resaltar que cuando le preguntábamos cómo se iba a pagar, siempre nos decía: alguien la pagará. Y así era. Muchas gracias, Cándido.

A partir de la década de los 90, mi interés se fue centrando en la cardiología veterinaria, aprendiendo también sobre otras técnicas de exploración, incluida la electrocardiografía de la mano de la Profesora Ana M^a Montes Cepeda y el Profesor Arcadio García Alberola, a quienes hoy agradezco sus explicaciones sobre la electrofisiología y arritmias cardíacas, materia muy compleja, antes y ahora. Muchas gracias a los dos.

Posteriormente, las estancias en Reino Unido y EEUU supusieron un escalón más arriba en mi trayectoria sobre el aprendizaje de la Cardiología Veterinaria. Primero con la Dra. Virginia Luis Fuentes, Profesora en El Royal (Dick) School of Veterinary Studies de Edimburgo; luego en el College of

Veterinary Medicine of the University of Missouri y, posteriormente, en Royal Veterinary College de Londres. Gracias de corazón Virginia por ser Profesora, amiga e inculcarme el interés por la cardiología felina. Especial agradecimiento al Dr. John Bonagura, Profesor jubilado de las Universidades de Missouri y Ohio, magnífico internista y cardiólogo veterinario, tanto por sus enseñanzas sobre la materia como por su pedagogía para enseñar cardiología clínica a los estudiantes. Con estos Profesores he realizado estudios de investigación básica y clínica, y aprendí la aplicación de las técnicas más avanzadas en intervencionismo cardiaco en animales, que posteriormente he venido aplicando en el Servicio de Cardiorrespiratorio del Hospital Veterinario de la UMU. A ellos también debo la orientación y consejos recibidos para poder acceder al examen de la Especialidad Europea en Medicina Interna Veterinaria en la subespecialidad de Cardiología y obtener la Diplomatura en el año 2005. Muchas gracias a los dos de todo corazón.

Aunque las Especialidades Veterinarias no están contempladas como un mérito a valorar en las Universidades públicas españolas, sí es un valor en alza en las Universidades privadas y en el ámbito clínico general, por cuanto suponen una garantía de una actividad clínica actualizada tanto para los tutores de los animales como para los estudiantes de Veterinaria. En este apartado agradezco al Board del European College of Veterinary Internal Medicine, Companion Animals, la aprobación de la Residencia en el Hospital Veterinario de la UMU, la primera en España, para la realización de la especialidad de Cardiología bajo mi dirección. Gracias también a los compañeros de los Departamentos de Medicina y Cirugía Animal, de Anatomía y Anatomía Patológica y al Área de Hemodinámica Cardíaca Pediátrica del Hospital Virgen de la Arrixaca por su contribución en la formación de estos Residentes.

Especial agradecimiento quiero dedicar a los Decanos de la Facultad de Veterinaria de Murcia, Prof. Antonio Bernabé Salazar y Prof. Antonio Rouco Yáñez entre los años 2004 y 2016 por su gran apoyo en la etapa mi gestión en el Hospital Veterinario de la UMU junto al Prof. Cándido Gutiérrez Panizo.

No quiero dejar de agradecer a los miembros del Grupo de Investigación de Cardiología Clínica y Experimental de la UMU, por su acogida reciente al desaparecer mi anterior grupo. Mención especial al Prof. Domingo Pascual Figal, Jefe del Servicio de Cardiología de la Arrixaca, con el que llevo trabajando desde hace más de 15 años en el estudio de nuevas terapias para el infarto

de miocardio en animales de experimentación. También, al Prof. Juan Ramón Gimeno, Coordinador de la Unidad de Referencia de Cardiopatías Familiares del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia por incluirme en su equipo, junto a la Profra. María Sabater, experta genetista, para el estudio de las cardiopatías genéticas que comparten de forma muy similar los humanos y los animales, especialmente la cardiomiopatía hipertrófica, tema del discurso que expondré a continuación. Un placer trabajar con ellos y muy agradecida.

Por último, para terminar este apartado y antes de iniciar el discurso científico, permitirme unas palabras para referirme a mi familia y amigos. La dedicación a la ciencia no sale gratis y, especialmente, cuando eres madre; me ha robado mucho tiempo de estar con mis hijas, tanto en el día a día, como en las estancias fuera de casa, incluso en momentos importantes para ellas. Aunque ese tiempo no se pueda recuperar, estoy intentando compensarlo con el máximo cariño y dedicación en un momento de mi vida en el que ya hay más hecho de lo que queda por hacer. Gracias por vuestra comprensión y por el cariño que cada día me dais, no solo de vosotras, Carmen y Clara, “mis niñas”, sino también los que están a vuestro lado: José Antonio, Álvaro y mi nieto Martín. Y como no, especial agradecimiento quiero dedicar a Mercedes Sánchez de la Matas (magnífica psiquiatra) y su familia Lucía, Laura y Pepe, mi otra familia valga la redundancia, por ese día a día sin soltarme la mano cuando la vida te pone piedras en el camino difíciles de sortear y, como no, por los buenos momentos vividos juntas que también los ha habido. A Pilara, esa amiga con la que he vivido muchos momentos tanto en el Colegio, como en la Universidad y con su familia; y, ahora, aunque en la distancia, es como si no hubiera pasado el tiempo, gracias por estar ahí. A esas otras buenas amigas y a compañeros de la Facultad de Veterinaria, con los comparto gratos momentos en esos ratos libres que a veces permite el trabajo diario, muchas gracias por vuestra contribución a mi bienestar mental y social.

Y ahora sí, me dispongo a pronunciar el discurso científico que versará sobre

CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA EN PACIENTES HUMANOS Y FELINOS: *ONE HEALTH*

II. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOMIOPATÍAS

Las cardiomiopatías (CM) incluyen un grupo de enfermedades en las que el músculo cardíaco es estructural y funcionalmente anormal, en ausencia de otras cardiopatías suficientes para causar la anomalía del miocardio observada (Elliot et al 2008). El *European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases* ha publicado una clasificación de las cardiomiopatías en personas según su fenotipo como sigue: CM hipertrófica, CM dilatada, CM arritmogénica, CM restrictiva y CM de fenotipo no clasificado (indeterminado) (Fig. 1). En esta clasificación se han basado las guías para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes felinos con cardiomiopatías (Luis Fuentes et al 2020).

Desde el punto de vista clínico las CM se subdividen a su vez en CM familiares y por tanto genéticas (se haya determinado o no el gen afectado) y CM no familiares. Esta división, atendiendo a la naturaleza familiar o no de las mismas, está diseñada para crear conciencia sobre las enfermedades genéticas como causa de disfunción del músculo cardíaco y proporcionar un marco en el que basar futuras investigaciones tanto diagnósticas como terapéuticas (Elliot et al 2008).

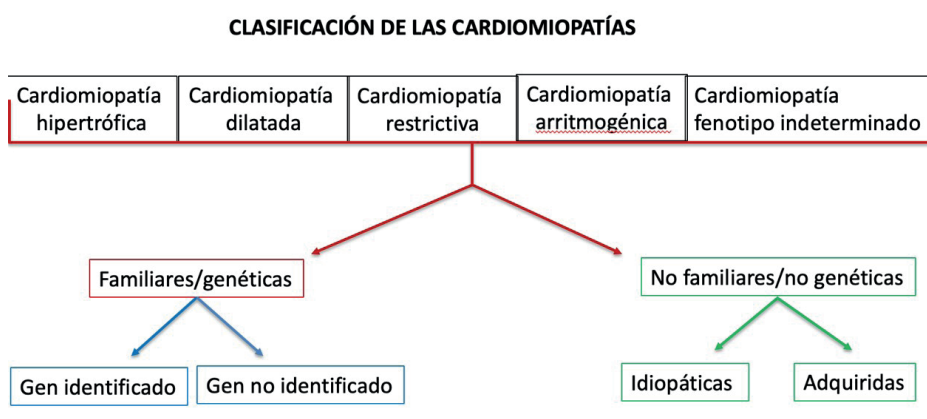


Figura 1. Clasificación de las cardiomiopatías. Modificado de Elliott et al (2008)

III. DEFINICIÓN E HISTORIA DE LA CMH

La cardiomiopatía hipertrófica (CMH) representa la enfermedad cardiovascular heredable más frecuente en personas y gatos, siendo considerada como una cardiomiopatía sarcomérica en ambas especies (Maron et al 2012, Kittleson et al 2015, Maron et al 2018). Se caracteriza, macroscópicamente, por un engrosamiento de las paredes del ventrículo izquierdo en ausencia de sobrecarga de presión o estímulo metabólico (estenosis aórtica, hipertensión arterial sistémica, etc.) e, histológicamente, por desorganización de miofibrillas y fibrosis miocárdica (Maron et al 2013, Elliot et al 2014). Se trata de una cardiopatía familiar, genética, no congénita, que se desarrolla a una edad variable, con un modelo autosómico dominante y con expresividad y penetrancia muy diversas tanto en personas como en gatos (Marian et al 2001, Maron et al 2012, Kittleson et al 2015, Maron et al 2015).

Las primeras publicaciones sobre la CMH en personas se limitaron, durante años, a los países desarrollados de EEUU y Europa Occidental, apareciendo la primera descripción en 1958 publicadaa por un patólogo inglés del St. George Hospital de Londres, Dr. Robert Donald Teare (Teare, 1958) en la que se describió la hipertrofia miocárdica en el examen posmortem de varios jóvenes fallecido de forma súbita. Durante muchos años atrás varios pacientes en los que se observaba hipertrofia miocardia en el examen psmortem había sido diagnosticados de estenosis subaórtica (Liew et al 2017). Con la evolución del conocimiento científico y los métodos de diagnóstico, especialmente la ecocardiografía y las técnicas de genética molecular, se ha puesto de manifiesto que la CMH es una enfermedad de distribución mundial (Liew et al 2017, Maron et al 2018). Se cree que el sustrato genético de la CMH, observado actualmente, se remonta en el tiempo a mutaciones que ocurrieron hace varios siglos atrás. Por tanto, en términos de reconocimiento clínico, la CMH puede ser considerada como una enfermedad “nueva” (Maron et al 2018). En 1960, se determina por primera vez en el laboratorio de la Dra. Christie Seidman que la CMH podría estar causada por una mutación en el gen que codifica la cadena pesada de la β miosina (Geisterfer-Lowrance et al 1960).

En los gatos, se describió por primera vez en 1995 una “cardiopatía primaria” que se parecía a la CMH humana tanto en el fenotipo ecocardiográfico como en el examen posmortem (macroscópico e histológico) (Fox et al 1995). Posteriormente, Kittleson et al en 1999 describieron el carácter familiar de la enfermedad en gatos de raza Maine Coon, considerándose a partir de entonces una entidad clínica diferenciada. En 2005 se describió la primera mutación en el gen que codifica la proteína C de unión a la miosina (MYBPC3) en gatos Maine Coon (Meurs et al 2005).

IV. PREVALENCIA DE LA CMH

La prevalencia en pacientes humanos, con expresión fenotípica de la CMH (hipertrofia del ventrículo izquierdo determinada mediante técnicas de imagen), se estima en al menos 1 de cada 500 personas (Maron et al 2018). Considerando a los portadores genéticos, la prevalencia de la enfermedad puede ser mayor, estimándose en 1 de cada 200 personas (genotipo positivo-fenotipo negativo) (Semsarian et al 2015). Esta diferencia se considera debida a que muchos individuos son asintomáticos y no diagnosticados, mientras que otros pueden desarrollar síncope, fallo cardiaco congestivo o muerte súbita por arritmias (Adamczak et al 2018, Maron et al 2018). En este sentido, es preciso señalar que se trata de la principal causa de muerte súbita en adolescentes asintomáticos y adultos jóvenes. La CMH afecta a personas de ambos sexos, orígenes étnicos y raciales muy variados, mostrando un curso clínico y expresión fenotípica similares en todos ellos.

En la especie felina la prevalencia de la enfermedad es mucho más elevada que en la humana, estimándose alrededor del 15% en la población general ($\approx 5\%$ en gatos muy jóvenes y hasta el 30% en los gatos mayores de 9 años) (Payne et al 2015, Paige et al 2009, Granström et al 2011). Al igual que en los humanos, muchos de estos animales parecen tener un curso clínico favorable y por tanto la prevalencia podría ser incluso más elevada ya que pueden permanecer asintomáticos durante años (Luis Fuentes et al 2015); sin embargo, otros desarrollan fallo cardiaco congestivo, tromboembolismo arterial o muerte súbita. La enfermedad afecta a gatos de todas las razas y a todas las edades, con mayor prevalencia en los machos (Rush et al 2002, Payne et al 2015).

V. ETIOLOGÍA DE LA CMH

V.I. Evidencias sobre la naturaleza genética de la CMH

La primera evidencia de la naturaleza genética de la CMH en humanos se basó en la presentación familiar de la misma (Hollman et al 1960). A partir de este concepto, se aplicaron con éxito las técnicas de ligamiento genético con el fin de determinar y localizar la región cromosómica donde residía la mutación causal. En 1990 se descubrió que la causa era una única mutación (*missense*) en la cadena pesada de la β -miosina, la principal proteína contráctil del sarcómero (Geisterfer-Lowrance et al 1990). Durante años estas técnicas genéticas se han limitado a centros de investigación y algunos hospitales con servicios de genética clínica. Los avances en la tecnología molecular durante los últimos 5 años como es la “secuenciación de alto rendimiento” o *next generation sequencing* (NGS) ha revolucionado los test genéticos, ofreciendo elevada eficiencia, a partir de una muestra de 2-5 ml de sangre entera y reduciendo los costes de los análisis (Forleo et al 2017, Sabater et al 2018, Gil-Ortuño et al 2020). De este modo, en personas se han identificado más de 1.400 mutaciones, en al menos 14 genes, asociadas con la enfermedad, afectando, la mayor parte de ellos (70%), a los genes que codifican la cadena pesada de la β -miosina (MYH7) y la proteína C de unión a la miosina (MYBPC3) (Marian y Roberts 2001, Maron et al 2013, Garfinkel et al 2018) (Figura 2). Las miosinas son los motores moleculares del sarcómero, responsables de convertir la energía química de la hidrólisis del ATP en la fuerza mecánica; ésta es necesaria para procesos tales como la división celular y la migración, el tráfico de vesículas y la contracción muscular (Marston et al 2012).

Las mutaciones en genes que codifican otras proteínas del sarcómero, tales como el gen de la cadena pesada de la α -miosina cardíaca (MYH6), el gen de la troponina cardíaca T (TNNT2), el gen de la troponina I (TNNI3), el gen de la troponina C cardíaca (TNNC1), el gen de la α -tropomiosina (TPM1), los genes de las cadenas ligera esencial (MYL3) y reguladora (MYL2) de la miosina, α -actina cardíaca (ACTC) y la titina (TTN), se identifican en menos

del 10% de los casos (Garfinkel et al 2018). Desde que los test genéticos se han incorporado a la práctica clínica, el número de genes involucrados en la CMH ha incrementado notablemente, tal es el caso de los que afectan a CSRP3, PLN, CRYAB, TNNC1, MYOZ2, ACTN2, ANKRD1 FLNC, y FHL1 (Sabater et al 2018).

En los gatos, la primera mutación causal de CMH descrita fue la A31P del gen MYBPC3 en la raza Maine Coon, en 2005 (Meurs et al 2005) (Figura 2); posteriormente, en 2007 se describió otra mutación diferente, la R820W en el mismo gen, MYBPC3, en los gatos de raza Ragdoll (Meurs et al 2007); en ambos casos el modelo de herencia es autosómico dominante con penetrancia variable. La proteína MYBPC3 felina tiene una estructura similar a la MYBPC3 humana y consta de 11 subunidades, de las cuales C0 es específica del tipo cardíaco de MYBPC3. En 2019 se publicó una probable mutación en MYH7 c.5647G>A (p.(Glu1883Lys)) en un gato doméstico con CMH (Schipper et al 2019). Estudios posteriores en otras razas de gatos, tales como Sphynx, Bosque de Noruega o British Short Hair, han puesto de manifiesto el carácter hereditario de la enfermedad (Silverman et al 2012, März et al 2015) pero no se ha conseguido determinar las mutaciones causales (Meurs 2009). Asimismo, el estudio genético realizado por O'Donnel et al (2021) ha concluido indicando la ausencia de variantes felinas conocidas (MYH7 y MYBPC3) en una muestra muy diversa de gatos con CMH.

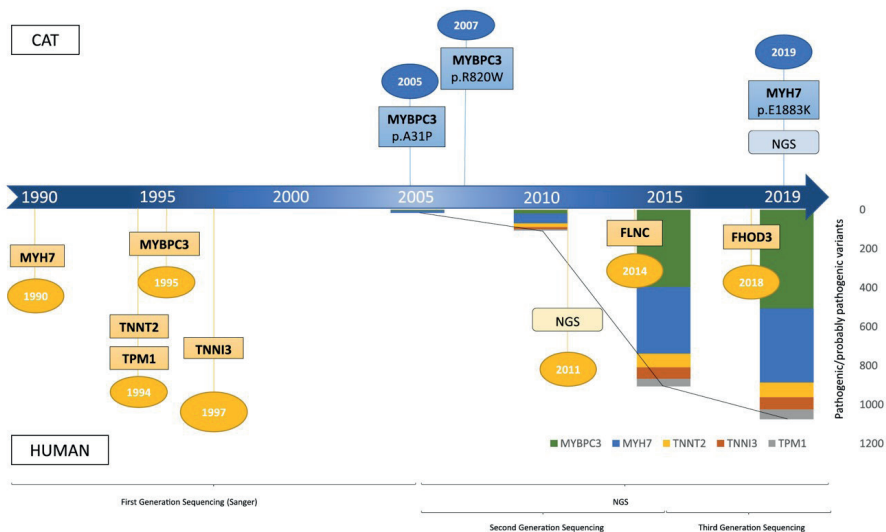


Figura 2. Cronología de los estudios genéticos en la cardiomiopatía hipertrófica. En la parte superior, el descubrimiento de las tres mutaciones en los gatos. Abajo, los genes más relevantes asociados a la enfermedad en humanos (Gil Ortuño et al 2020).

Recientemente, el estudio realizado por varios miembros de mi grupo de investigación, consistente en un examen exhaustivo de la genética asociada a CMH en gatos afectados, utilizando la metodología NSG, ha concluido que otras variantes de los genes sarcoméricos, además de las descritas previamente, podrían estar asociadas con la CMH felina, así como otras mutaciones en genes desmosómicos, no descritas previamente (Gil-Ortuño, 2024).

V.II. Mas allá de la genética como causa de la CMH. Factores ambientales y modificadores genéticos

La literatura científica acepta sin reservas que la CMH es una enfermedad de presentación familiar y de causa genética (Maron et al 2012, Grzeczka et al 2024). Sin embargo, solamente se han podido determinar las mutaciones causales en el 35% de pacientes humanos aislados, no seleccionados, y el 80% de los pacientes con CMH familiar (Green 2016). En gatos de raza Maine Coon y Ragdoll, solamente se ha determinado la mutación en el 30% de los que expresan fenotipo positivo (Mary et al 2010, Fonfara et al 2021).

Por tanto, actualmente continúan sin respuesta muchos aspectos de las siguientes cuestiones:

- a) ¿Qué ocurre con los pacientes humanos y felinos con diagnóstico clínico de CMH en los que un estudio sistemático de los genes sarcoméricos no permite identificar una mutación?
- b) ¿Cuál es el diagnóstico de los pacientes con hipertrofia miocárdica sin causa aparente en los que se identifican mutaciones en otros genes?
- c) ¿Tiene CMH un individuo con fenotipo negativo de hipertrofia al que se identifica una mutación previamente asociada con la enfermedad?
- d) ¿Tiene CMH un individuo con fenotipo negativo en el que se identifica una mutación en un gen sarcomérico que no ha sido descrita previamente?

Aún se desconoce cuál es el desencadenante que determina el desarrollo de la enfermedad en muchos individuos (Sabater et al 2018, Fonfara et al 2021). Pudiera tratarse de mutaciones en genes aún no descritos o quizás dependa de factores individuales como la hipertensión arterial, factores ambientales, ejercicio físico y otros moduladores genéticos tales como los polimorfismos del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS), epigenéticos (metilación del DNA y acetilación de histona) o determinados haplotipos mitocondriales (Sabater et al 2018).

En medicina humana factores como el sexo parecen influir en la edad de aparición de la enfermedad ya que las mujeres tienden a desarrollar la enfermedad de forma más tardía que los hombres, pero con signos clínicos más severos (Olivotto et al 2005). En los gatos de la raza Maine Coon los machos están más predispuestos a desarrollar la CMH cuando son jóvenes, mientras que las hembras tienden a padecerla con mayor edad y con signos clínicos menos severos que los machos (Ueda y Stern, 2017). La obesidad parece incrementar el grosor del miocardio y promover el desarrollo de la hipertrofia en personas (Sabater et al 2018). Los estudios efectuados en gatos Maine Coon han puesto de manifiesto que los animales con la con mutación en MYBPC3 eran de mayor edad, con más peso y con fémur más largo que el

grupo control (Freeman et al 2013). Otro estudio más reciente en gatos Ragdoll asintomáticos ha demostrado que la mutación MYBPC3:R820W y el peso están independientemente asociados con el grosor de la pared del ventrículo izquierdo y que los gatos con polimorfismo de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en homocigosis presentaban mayor grosor (Payne et al 2013).

El estudio de Fonfara et al (2021) ha mostrado que en los gatos la transcripción de los marcadores inflamatorios y de remodelación del miocardio varía según las enfermedades y la presentación de las mismas. Concretamente, en gatos con CMH se ha demostrado que la inflamación activa no está involucrada en la remodelación cardíaca estructural en la etapa avanzada de CMH, mientras que los marcadores de remodelación, en particular metaloproteinasas de matriz MMP-2, MMP-3 y TIMP-3 en gatos machos y la activación regional del inhibidor de las metaloproteinasas de matriz TIMP-1 y TIMP-2, están involucrados en el proceso de remodelación en curso, resultando en cambios miocárdicos estructurales y funcionales.

En estudios con series de casos se ha observado que hipertensión arterial sistémica podría estar asociada con incremento en la hipertrofia del ventrículo izquierdo en pacientes con CMH y que el ejercicio intenso está asociado con incremento de la hipertrofia ventricular, pudiendo ser un desencadenante de arritmias malignas y muerte súbita (Sabater et al 2018). En gatos de edad avanzada la hipertensión arterial sistémica es frecuente y en clínica se considera dentro del diagnóstico diferencial de la hipertrofia del VI en esta especie. Sin embargo, hasta el momento no se conocen datos que relacionen la HAS y CMH (Payne et al 2013).

Puesto que, hasta el momento, ningún equipo de investigación ha conseguido identificar una causa genética en más de un 60-70% de los pacientes estudiados, incluso en poblaciones muy seleccionadas, y no hay estudios suficientes sobre la influencia de los modificadores genéticos, es por lo que se considera necesario abrir nuevas líneas de investigación al respecto.

V.III. Patogenicidad de las variantes genéticas y efectos de las mutaciones

A pesar de lo avanzado de las nuevas tecnologías, la interpretación de los resultados de los test genéticos en un individuo determinado es compleja. Las guías más recientes recomiendan que deben realizarse por especialistas en genética clínica molecular ya que no todas las variantes que se detectan en un individuo causan fenotipo de CMH (Richards et al 2015). Estas mismas guías clasifican a las variantes genéticas, desde el punto de vista de la patogenicidad, en 5 categorías: a) patológica; b) probablemente patológica; c) de significación incierta; d) probablemente benigna; e) benigna.

Dentro de los criterios generales para considerar patológica una mutación se incluyen los siguientes (Maron et al 2012, Richards et al 2015): a) Debe cosegrega con el fenotipo de la CMH (hipertrofia ventricular izquierda) en miembros de la familia; b) ha sido descrita previamente o identificada como causa de CMH; c) está ausente en controles normales no relacionados ni étnicamente emparentados; d) la estructura proteica está muy alterada; e) la secuencia de aminoácidos de la proteína alterada se ha conservado a través de la evolución prácticamente sin variación entre las especies, lo que sugiere su importancia en la función básica celular. Sin embargo, es difícil poner de manifiesto cada uno de estos requisitos cuando se encuentra una nueva variante y, por tanto, establecer su causalidad con la CMH.

El efecto de una mutación sobre la aparición de la CMH no solo depende de ella misma sino también de la localización en determinadas zonas o dominios funcionales críticos de la molécula y si la mutación modifica la polaridad eléctrica del aminoácido y, por consiguiente, la configuración (el plegamiento) de la proteína (Richards et al 2015). Las mutaciones más frecuentes son de tipo *missense* (sustitución de un aminoácido por otro); en otros casos puede tratarse de la incorporación de un aminoácido incorrecto en una proteína que puede alterar la síntesis competitiva o mutaciones tipo *frameshit* (inserción o eliminación de un número de nucleótidos de la DNA no divisible por tres) que a veces ocasionan truncadura de proteínas. En cualquier caso, estas alteraciones se van a traducir en un efecto dominante negativo que resulta en la formación de péptidos o proteínas anómalas que se incorporan al sarcómero con influencia sobre su función y desarrollo de la hipertrofia miocárdica

(Kittleson et al 2015, Sabater et al 2018). Los datos, aunque escasos, sugieren que la presencia de mutaciones múltiples (≥ 2) en proteínas sarcoméricas, se asocia a una hipertrofia más severa en HCM (Sabater et al 2018).

En algunos casos, la causalidad de ciertos genes y mutaciones sobre la MCH se ha confirmado mediante el desarrollo de modelos experimentales animales y con estudios funcionales. Se ha demostrado el desarrollo de CMH en ratones transgénicos en cuyo genoma se han incluido diversas mutaciones equivalentes a mutaciones concretas humanas asociadas con la MCH (Daloz et al 2001). Sin embargo, estos modelos no presentan enfermedad preclínica ni forma obstructiva de CMH, aspecto importante para los ensayos terapéuticos en medicina humana. Es por ello que, el gato con aparición espontánea de la CMH que desarrolla fase preclínica y forma obstructiva puede resultar un modelo natural idóneo para los estudios traslacionales a los pacientes humanos (Maron et al 2013, Kittleson et al 2015, Ueda y Stern 2017, Freeman et al 2017).

VI. FISIOPATOLOGÍA DE LA CMH

En los últimos años muchos estudios sobre la CMH se han enfocado en el estudio de la fisiología/fisiopatología celular y molecular, indispensables para comprender mejor la razón por la que fallan las terapias actuales (un tanto empíricas) y poder enfocarse hacia una estrategia terapéutica racional (Watkins et al 2011, Marian et al 2017, Garfinkel et al 2018).

Existen muchos mecanismos que, reflejando la diversidad de los genes y de las mutaciones causales, pueden estar implicados en la patogénesis de la CMH tanto humana como felina. Los acontecimientos podrían clasificarse en 4 conjuntos de mecanismos entrelazados (Marian y Braunwald, 2017):

- a) Efecto primario o efecto de la mutación sobre la estructura y función de las proteínas sarcoméricas.
- b) Efectos secundarios, es decir los cambios moleculares en respuesta a las modificaciones en estructura y función.
- c) Efectos terciarios, incluyen los fenotipos histológicos y patológicos siguientes consecuencia de los fenómenos moleculares sobre el miocardio, tal como la activación de las de las vías de señalización hipertróficas.
- d) Los cambios moleculares e histológicos ocasionan los fenotipos clínicos de la CMH.

En base a ello, en la literatura hay consenso en que los defectos iniciales causados por las proteínas mutadas convergen en una ruta común de función cardíaca anormal (Marian y Braunwald, 2017):

- Incremento en el estrés de los miocitos
- Activación subsiguiente de señales intracelulares de las quinasas y de factores tróficos, los cuales activan la maquinaria transcripcional

induciendo la hipertrofia cardíaca

- Fibrosis intersticial y la desorganización de los miocitos, características patológicas de la CMH

Tres mecanismos son importantes a considerar y que influyen en los fenotipos clínicos:

- *Hipercontractilidad miocárdica*: Los estudios recientes indican que la mayor parte de las mutaciones, al contrario de lo que podría esperarse, causan una contractilidad miocárdica aumentada. Esta teoría está apoyada por el hecho de que la función contráctil sistólica está preservada en los pacientes con CMH y la habilidad de los sarcómeros para generar fuerza en respuesta a un nivel de Ca^{++} dado, está incrementado (Kittleson et al 2015, Ueda y Stern 2017, Marian y Braunwald, 2017). Un incremento en la tensión de la sensibilidad de Ca^{++} sería el denominador común que llevaría a la hipertrofia miocárdica (Kittleson et al 2015, Ueda y Stern 2017). Otro mecanismo implicado en la aparición de la hipertrofia sería el consumo anormalmente elevado de energía, debido al aumento compensador de la producción de fuerza por parte de la miosina “normal”. Así, el consumo excesivo daría lugar a un déficit de energía que sería detectado por los sensores metabólicos del ATP, respondiendo con el aumento del grosor ventricular, con el fin de normalizar el estrés parietal (la poscarga) y, por tanto, disminuir el consumo de energía por unidad de volumen del miocardio. El consumo excesivo puede conducir a la depleción energética, a la muerte del miocito y a la fibrosis de sustitución del miocardio y arritmias (Marian y Braunwald, 2017). Quizás las terapias orientadas a controlar estos aspectos fisiopatológicos desde los estadios iniciales podrían prevenir el desarrollo de la hipertrofia miocárdica (Green et al 2016).

- *Disfunción diastólica*: se trata de otra de las alteraciones hemodinámicas más notables y precoces en el curso de la enfermedad. Se caracteriza por la lentitud de la relajación causada por una dificultad en recaptación del Ca^{++} citosólico por la bomba de Ca^{++} del sistema

retículo sarcoplasmático (Marian y Braunwald, 2017). Esta disfunción es la que primero se detecta en los animales transgénicos, antes de que aparezcan la hipertrofia y la fibrosis. A medida que aumenta el tejido fibroso se produce pérdida de la distensibilidad del miocardio, contribuyendo de manera decisiva al deterioro de la función diastólica ya comprometida por el defecto de la relajación (Garfinkel et al 2018). El volumen del atrio izquierdo es un indicador indirecto de la presión diastólica y a menudo está aumentado en pacientes con CMH, siendo también un predictor del desarrollo de fibrilación atrial y fallo cardiaco (Payne et al 2013). La función miocárdica sistólica regional también está alterada según se ha determinado mediante el Doppler tisular, *speckle-tracking* ecocardiografía y resonancia magnética (Garfinkel et al 2018). Estudios recientes sugieren que la administración de terapias a base de bloqueantes de los canales del Ca^{++} , en estadios iniciales de la enfermedad podrían retrasar el remodelado miocárdico (Ho et al 2015).

- *Obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo*: Los cambios que ocurren dentro de la arquitectura del VI, tales como el estrechamiento septal del TSVI o aparato subvalvular mitral anormal, resultan en pacientes tanto humanos (70%) como felinos (67%) en movimiento sistólico anterior de la válvula mitral (SAM) y obstrucción dinámica del TSVI (gradiente de presión tracto de salida del ventrículo izquierdo ≥ 30 mmHg) en reposo o en ejercicio (Pelliccia et al 2017, Geske et al 2108). En pacientes humanos esta forma de CMH obstructiva está asociada a mayor mortalidad y morbilidad que la forma no obstructiva (Pelliccia et al 2017, Maron et al 2018). En los gatos la presencia de SAM al diagnóstico no se ha asociado con más riesgo de fallo cardiaco congestivo, pero tampoco con menos riesgo de muerte según los estudios publicados hasta el momento (Payne et al 2015, Fox et al 2018).

VII. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA CMH

La gran heterogeneidad genética ofrece una primera explicación a la diversidad de manifestaciones clínicas que presenta la enfermedad en pacientes humanos y gatos, desde pacientes asintomáticos, con una vida normal, hasta complicaciones importantes tales como muerte súbita, fallo cardiaco y fibrilación atrial (FA) (25%) (Oliva et al 2010, Elliot et al 2014, Luis Fuentes y Wilkie 2017).

En general, los signos clínicos son el resultado de las siguientes condiciones fisiopatológicas principales (Marian y Braunwald, 2017):

- Disfunción ventricular diastólica que ocasiona aumento de las presiones de llenado ventriculares, atrio izquierdo y venas pulmonares, ocasionando edema pulmonar e intolerancia al ejercicio
- Obstrucción del tracto de salida ventricular en 1/3 de los pacientes e insuficiencia mitral muy frecuente.
- Desequilibrio entre el aporte de oxígeno al miocardio y la demanda
- Arritmias cardiacas

La edad parece ser un factor que incide en los signos clínicos ya que la muerte súbita es más frecuente en humanos jóvenes y el fallo cardiaco y la fibrilación atrial (FA) en adultos y de edad avanzada (Ueda y Sternal 2017, Marian y Braunwald 2017). De hecho, en atletas jóvenes la CMH es la principal causa de muerte súbita secundaria a arritmias ventriculares (Adamczak et al 2018).

En gatos, las manifestaciones clínicas son también muy variables, desde ausentes (diagnóstico incidental cuando se detecta un soplo en una consulta de rutina) hasta síncope, signos de fallo cardiaco congestivo, muerte súbita o tromboembolismo (aórtico principalmente) (Kittleson et al 2015, Pyne et al 2015, Luis Fuentes et Wilkie 2017). Sin embargo, hay diferencias

con los humanos ya que en gatos la CMH está principalmente asociada a fallo cardíaco congestivo con edema de pulmón y efusión pleural y en menor proporción la muerte súbita y FA (Ueda y Stern al 2017, Kittleson et al 2015). La FA es infrecuente en gatos debido al reducido tamaño del atrio izquierdo. Estas diferencias clínicas pueden ser debidas también a los diferentes genes implicados en la CMH o también a la falta de protocolos de screening en gatos en los hospitales veterinarios (Ueda y Stern, 2017).

El examen físico en muchos pacientes puede ser normal. En pacientes asintomáticos a veces se detecta un soplo en un examen de rutina (generalmente asociado a la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y la regurgitación mitral) o un ritmo cardíaco irregular debido a arritmias supraventriculares o ventriculares. En gatos la auscultación de galope o arritmias está asociado con enfermedad en estado avanzado e incremento de la mortalidad (Payne et al 2013).

El electrocardiograma (ECG) es anormal en la mayor parte de los pacientes humanos con CMH. En los gatos el ECG es muy variable, utilizándose cuando se detectan alteraciones del ritmo durante la auscultación. Las arritmias ventriculares tipo taquicardia ventricular no sostenida se detectan en el 20-30 % de los pacientes humanos, siendo esta última el mayor factor de riesgo de muerte súbita porque estos episodios pueden ocasionar fibrilación ventricular, la causa más común de muerte súbita (Maron et al 2018). La monitorización Holter 24h o el monitor de eventos pueden ser necesarios para evaluar posibles alteraciones del ritmo en pacientes con episodios de debilidad o síncope.

La radiología torácica no es una técnica sensible para el diagnóstico de la CMH ya que en pacientes asintomáticos pueden ser normales (Luis Fuentes et al 2020). En casos avanzados de gatos sintomáticos se puede observar un alargamiento de la silueta cardíaca, la forma de corazón de “San Valentín” en la proyección dorsoventral y grados variables de edema pulmonar y efusión pleural. Sin embargo, estos signos son comunes a otros tipos de cardiomiopatías (Fries, 2023) por lo que la radiología no se debería usar como único examen complementario para el diagnóstico de la CMH.

El diagnóstico de CMH es clínico y anatomopatológico, especialmente este último en pacientes con muerte súbita, en los que es necesario el examen post mortem para alcanzar el diagnóstico (Fox et al 1995, Adamczak et al 2018).

El diagnóstico clínico de la CMH en medicina humana está basado en la ecocardiografía y la resonancia magnética (RM) una vez excluidas las enfermedades denominadas fenocopias (hipertensión arterial sistémica, estenosis aórtica, corazón de deportista, etc.). El diagnóstico en pacientes adultos se considera cuando el grosor diastólico del septo ventricular y/o de la pared libre del ventrículo izquierdo es $\geq 15\text{mm}$ (Maron et al 2013). La RM contribuye a determinar el grado de hipertrofia y de fibrosis miocárdica (Kirmany et al 2023).

En gatos, la técnica por excelencia para el diagnóstico de la enfermedad es la ecocardiografía 2D (Häggstrom et al 2015), de modo que muchos de los indicadores pronósticos más importantes son variables ecocardiográficas (Payne et al 2013). Se considera diagnóstico de CMH en un gato cuando el grosor de la pared libre del ventrículo izquierdo y/o la pared libre en diástole es igual o superior a 6 mm (Figura 3), una vez que se han excluido otras cardiopatías o afecciones sistémicas que pueden cursar con un fenotipo de hipertrofia miocárdica (Häggstrom et al 2015).

La RM en gatos con CMH no es una técnica muy utilizada aún para el diagnóstico y/o evaluación cardíaca debido, por una parte, a que es preciso anestesiarse al animal, hecho no bien aceptado por los tutores de los gatos y, por otra, a la escasez de equipos de RM de alto campo (necesarios para la exploración cardíaca) en los centros veterinarios.

Se han observado muchos patrones ecocardiográficos de hipertrofia del ventrículo izquierdo, tanto en personas como en gatos, incluyendo áreas no contiguas de hipertrofia, hipertrofia septal subaórtica, hipertrofia apical, etc. (Fox et al 1995, Maron et al 2013). La hipertrofia concéntrica simétrica es muy poco frecuente y se asocia más comúnmente con afecciones que cursan con sobrecarga de presión o las fenocopias (Maron et al 2013). La hipertrofia muy severa, dilatación del atrio izquierdo (AI), fracción de acortamiento del AI disminuida, y disfunción sistólica del VI se han descrito como factores independientes de mal pronóstico en gatos con CMH (Payne et al 2013). Asimismo, el contraste espontáneo en el AI, hipoquinesia o aquinesia de la pared libre ventricular (compatibles con áreas de isquemia miocárdica), flujo transmitral restrictivo y velocidades bajas del flujo auricular se consideran también signos de mal pronóstico. Sin embargo, la ecocardiografía es una técnica operador dependiente que requiere la realización de medidas muy

precisas, a veces difíciles de obtener, especialmente en la especie felina, por su difícil manejo (Häggstrom et al 2015, Luis Fuentes et al 2017). Incluso en manos expertas, el diagnóstico ecocardiográfico puede suponer un reto en las formas de CMH poco hipertróficas y en pacientes con enfermedades denominadas fenocopias. Este problema puede resultar controvertido en gatos destinados a la reproducción con hipertrofia miocárdica leve; por tanto, en estos animales dudosos los análisis genéticos con las nuevas técnicas NGS supondrían un avance importante.

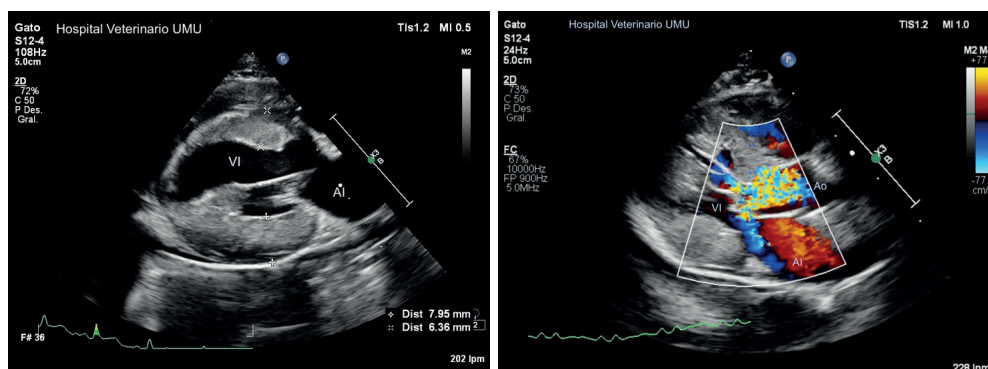


Figura 3. Ecocardiogramas 2D (imagen izquierda) y Doppler color (imagen derecha) (acceso paraesternal, derecho eje largo) de un gato con CMH mostrando la hipertrofia del septo ventricular y la pared libre del VI (imagen izquierda) y la obstrucción del tracto salida ventricular e insuficiencia mitral (derecha)

Estudios recientes han puesto de manifiesto resultados prometedores obtenidos mediante las nuevas modalidades ecocardiográficas tales como el Doppler titular y el *strain* basado en ecocardiografía 2D (Ho et al 2017, Huang et al 2018); éstas pueden ser superiores a las modalidades convencionales para predecir la remodelación ventricular en el estadio preclínico, principalmente en pacientes con genotipo positivo y fenotipo negativo (Suzuki et al 2016, Suzuki et al 2018). Son necesarios más estudios que correlacionen estos parámetros ecocardiográficos con las diferentes variantes causales de la CMH tanto en personas como en gatos.

El diagnóstico anatomopatológico puede ser necesario en pacientes cuyo único signo es la muerte súbita (Davies 1984, Biasato et al 2015) o aquellos que fallecen con diagnósticos dudosos. En gatos se considera que la gran variabilidad fenotípica sugiere el uso del examen macroscópico, puesto

que la CMH cursa con patrones de hipertrofia ventricular difusos, asimétricos o segmentales (Fox et al 1995). Además, la cavidad ventricular está reducida, los músculos papilares hipertróficos y el atrio izquierdo con dilatación moderada o severa. El ventrículo derecho rara vez se afecta por la hipertrofia, apareciendo a veces leve obstrucción del tracto de salida ventricular (Ueda y Stern, 2017). El sello característico y único de la CMH a nivel microscópico es la desorientación y desorganización miofibrilar (Fox et al 1995 y Biasato et al 2015) junto con la fibrosis y la arterioesclerosis de arterias intramurales (Davies 1984, Biasato et al 2015) (Figura 4). La desorientación miofibrilar se caracteriza por la pérdida de alineación paralela normal de las fibras miocárdicas debido a la orientación al azar de los miocitos hipertróficos, que dan un aspecto de remolino a la arquitectura del miocardio (Davies 1984). En un estudio reciente efectuado en gatos la desorientación miofibrilar estaba presente en el 95% de los gatos, la arteriosclerosis en el 81%, los depósitos de fibrosis en el 67% y la fibrosis de sustitución en el 24% de los gatos (Biasato et al 2015). Estas lesiones son las responsables de la disfunción diastólica, isquemia miocárdica y arritmias y en último estadio la disfunción sistólica.

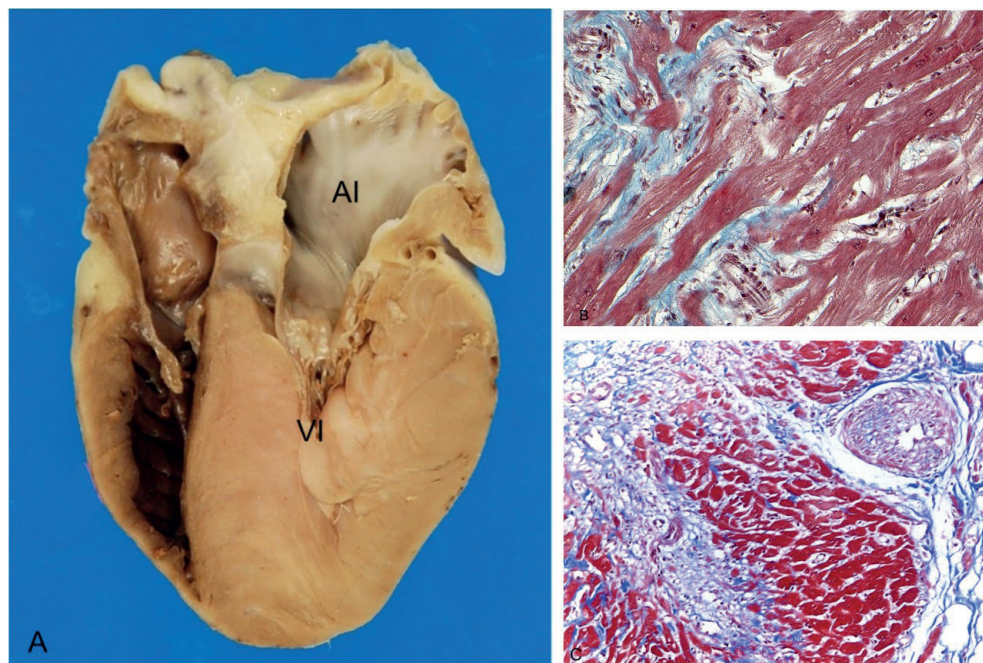


Figura. 4. A. Especimen post mortem de un gato con CMH donde se puede observar la hipertrofia tan grave del septo y pared libre del ventrículo izquierdo (VI) así como la reducción de la cavidad ventricular y la dilatación de la aurícula izquierda (AI). B y C. Secciones histopatológicas de 2 gatos con CMH donde se puede observar la desorganizada estructura de las fibras miocárdicas, la fibrosis intersticial y la arteriosclerosis de arterias coronarias intramurales. B. Tricrómico de Masson, 20A; cortesía Dr. M. Tursi Univ Torino. C.

Tricrómico de Masson, 10A; cortesía de los Drs. A. Bernabé y MA Gómez, Universidad de Murcia.

Los principales biomarcadores utilizados en el diagnóstico y la monitorización de los pacientes con CMH son el NTpro-BNP y las troponinas cardíacas, especialmente la cTN (Borgeat et al 2014, Hori et al 2018, Wess et al 2011, Oh et al 2020). En pacientes con MCH, los miocitos liberan NT-proBNP como resultado de cardiomegalia y distensión parietal. Algunos estudios han informado que un valor de corte de NT-proBNP de >270 pmol/l en un gato con disnea puede usarse para diferenciar entre insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad respiratoria como causa de dificultad respiratoria. Como valor de detección, estudios recientes han revelado que un valor de corte de NT-proBNP >100 pmol/l tenía una sensibilidad del 93,9 % y una especificidad del 92,4 % para detectar gatos con MCH; si el valor de corte aumenta a >150 pmol/l, la especificidad aumenta al 100%. En entornos de emergencia, una prueba rápida

comercial puede ayudar a diferenciar pacientes con alto riesgo de aquellos con bajo riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y debe considerarse cuando no se dispone de ultrasonido en el lugar de atención.

La troponina cardíaca I (cTnI) se libera al torrente sanguíneo como resultado del daño miocárdico (Borgeat et al 2014, Hori et al 2018). Un estudio reciente ha demostrado que un valor de corte de 0,06 ng/ml proporcionaba una buena discriminación entre gatos sanos y gatos con MCH (sensibilidad 91,7 %; especificidad 95,4 %). Sin embargo, se necesita una ecocardiografía para confirmar el diagnóstico. Un valor de corte de cTnI de 0,234 ng/ml ha mostrado una sensibilidad del 95,0 % y una especificidad del 77,8 % en la detección de insuficiencia cardíaca congestiva en gatos con MCH. Otro estudio ha concluido que el aumento de las concentraciones de cTnI refleja la gravedad de la MCH en gatos y los valores de corte $>0,7$ ng/l se asocian con una mayor mortalidad cardíaca. A pesar de las ventajas de estas pruebas, hay que tener en cuenta que la determinación de biomarcadores cardíacos puede no detectar gatos con MCH leve o moderada, especialmente animales jóvenes. Por lo tanto, estas pruebas no deben usarse solas, sino en combinación con la ecocardiografía.

VIII. TEST GENÉTICOS

La combinación de una comprensión creciente de la base genética molecular de HCM y de una variedad de innovaciones técnicas para detectar mutaciones en genes causales ha introducido en la era de la prueba genética. Las técnicas actualmente disponibles, basadas principalmente en la secuenciación exoma seguida del análisis de un panel de los genes del candidato de ≈ 100 implicados en cardiomiopatías, podrán identificar tales variantes causales en el $\approx 30\%$ a 50% de probandos con CMH. El desafío principal está en la interpretación de los resultados, particularmente en un individuo afectado único. Esto es debido a la plétora de las variantes genéticas en cada gen en el genoma humano y la evidencia incierta de causalidad para muchos genes implicados en HCM (Sabater et al 2018).

En consecuencia, la averiguación inequívoca de la causalidad en el caso de una única familia o en las familias pequeñas es casi imposible. Para evitar la sobreinterpretación de los hallazgos de las pruebas genéticas, algunos han recomendado restringir las pruebas a los genes causal bien establecidos en HCM.

Un test genético si es positivo podrá apoyar el diagnóstico en un individuo positivo, pero si es negativo, no lo excluye. Si se identifica un probando con una prueba positiva, se debe escanear a los miembros de la familia. Un cribado positivo, esto es, un pariente portador de la mutación de un paciente con CMH, debe conducir a un examen detallado para la presencia del fenotipo de CMH. Si se expresa el fenotipo, se puede considerar que el pariente tiene HCM y debe ser manejado como se describe a continuación. Los parientes que son portadores de la mutación, pero con fenotipo negativo, deben evaluarse con la evaluación clínica (historia, examinación física, ECG, y ecocardiograma) en intervalos anuales o con más frecuencia si los síntomas aparecen (Maron et al 2012).

Un examen detallado de los portadores de la mutación puede detectar anomalías clínicas y ecocardiografía, tales como velocidades reducidas de Doppler tisular, y los biomarcadores elevados del suero (troponinas, NT

proBNP). Dada la relación de penetrancia de la mutación con la edad, muchos portadores de la mutación/los parientes fenotipo-negativos, especialmente aquellos con 25 a 30 años pueden expresar eventualmente el fenotipo. Sin embargo, con la edad de tales individuos, la probabilidad de su conversión a la positividad del fenotipo disminuye progresivamente, y los intervalos de examen pueden ser más largos (por ejemplo, cada 3-5 años). Algunos portadores, debido a la incompleta penetrancia pueden no expresar el fenotipo en su vida, pero deben estar informados de que pueden transmitirlo a la descendencia. Los familiares que no tengan la mutación causal es muy improbable que desarrollen la enfermedad (Sabater et al 2018).

Una limitación de las pruebas genéticas actuales para HCM en humanos es su incapacidad para identificar $\approx$ 50% a 60% de los pacientes con HCM. Esto está sobre todo debido a los genes causales perdidos. En las familias grandes en las cuales el gene causal y su mutación patógena no se han identificado, el análisis del acoplamiento puede ser útil. En familias pequeñas o casos esporádicos, se puede requerir la secuenciación exoma o el enfoque génico del candidato (Maron et al 2012).

Otra limitación de los resultados de las pruebas genéticas es la gran heterogeneidad genética de HCM (> 1500 se han descrito las mutaciones individuales), lo que ha impedido que el análisis genético prediga la severidad de la hipertrofia o el riesgo de complicaciones incluyendo la SCD y la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, según lo mencionado ya, la detección poco frecuente de mutaciones múltiples (heterocigoto compuesto) por los tests genéticos se ha asociado a la hipertrofia severa.

En gatos existen test genéticos comerciales para la mutación MYBPC3 que afecta a gatos Maine Coon y Ragdoll. En estas razas, los test genéticos pueden tener cierto interés en criadores, pero escaso para gatos a nivel individual ya que un resultado positivo no necesariamente significa que el individuo vaya a desarrollar la enfermedad; y que un resultado negativo suponga que no la vaya a desarrollar. Además, como se ha indicado anteriormente, solamente un 30% de los gatos Maine Coon y Ragdoll diagnosticados con CMH presentan resultados positivos en los test genéticos (Mary et al 2010).

Recientemente, Boeykes et al (2004) publicaron un estudio en gatos encaminado a la evaluación de la patogenicidad de las seis variantes asociadas con CMH en humanos utilizando las pautas existentes del *American College*

of Medical Genetics con el fin de explorar un criterio modificado que podría ayudar a distinguir futuras variantes en cardiología felina. La conclusión más importante ha sido las asociaciones significativas con dos de las variantes solamente (MYBPC3:c.91G > C [A31P], MYBPC3:c.2453C > T [R818W]), mientras que no se ha encontrado asociación con la CMH de los gatos para las otras tres variantes (MYBPC3:c.220G > A [A74T], TNNT2:c.95108G > A, and ALMS1:c.7384G > C [G2462R]). Por tanto, como no hay criterios estandarizados en genética veterinaria para evaluar si hay suficiente evidencia para considerar si una variante es la causante de la enfermedad o no, la decisión sobre cuando se alcanza el umbral sigue siendo subjetiva.

IX. CORRELACIÓN ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO

La complejidad y heterogeneidad de la CMH se considera debida no solo a la variedad de mutaciones asociadas, sino también a la variabilidad de la hipertrofia miocárdica, los signos clínicos y el riesgo de muerte súbita o fallo cardiaco congestivo (Maron et al 2018). A día de hoy las vías moleculares que ocasionan los fenotipos tan variados siguen sin esclarecerse (Ueda y Ster 2017, Ho et al 2017).

Los fenotipos morfológicos, histológicos y clínicos de la CMH son la consecuencia de interacciones complejas entre un gran número de determinantes, que van desde la mutación genética causal a factores ambientales. La mutación causal produce el efecto principal y varios otros tales como otras variantes genéticas patógenas (modificadores), la genómica (como la no codificación de RNAs), la proteómica (como las modificaciones post-traductivas) y los factores ambientales (como los ejercicios isométricos) contribuyen a la expresión del fenotipo (Marian y Braunwald, 2017).

En algunos estudios sobre familias con CMH se ha puesto de manifiesto que la misma mutación ha ocasionado CMH a distintas edades y con fenotipos ecocardiográficos y clínicos muy diferentes (Sabater et al 2018). A nivel de genes, las mutaciones MYBPC3 se han asociado a un comienzo de la CMH a mayor edad y con menor penetrancia que las mutaciones MYH7, aunque en algunos casos la mutación MYBPC3 ha ocasionado también CMH en adolescentes. Sin embargo, en personas algunas mutaciones en MYH7 (R403Q, R453C y R719W) tienden a producir la enfermedad más severa que las mutaciones en el gen MYBPC3 (Green et al 2016, Marian and Braunwald, 2017). Algunos estudios han puesto de manifiesto que en MYBPC3 las mutaciones de tipo *missense* son más frecuentes en niños mientras que los truncamientos predominan en adultos (Sabater et al 2018). Actualmente no se conoce si los individuos genotipo positivo y fenotipo negativo están en riesgo de muerte súbita o cuántos de ellos desarrollan el fenotipo positivo (Maron et al 2013, Oh et al 2017).

En gatos existen muy pocos estudios sobre la relación genotipo-fenotipo ya que, hasta el momento, solamente se han determinado dos mutaciones en el

mismo gen y en dos razas diferentes (Borgeat et al 2015). Recientemente se ha puesto de manifiesto en la raza Maine Coon que la homocigosis para el A31P se ha asociado con mayor penetrancia de CMH y mayor riesgo de muerte cardíaca que en la población estudiada (Borgeat et al 2014, Granström et al 2015). En un estudio efectuado en gatos Ragdoll con mutación MYBPC3:R820W se ha proporcionado evidencia de que la mutación se asocia de forma independiente con el grosor de la pared del ventrículo izquierdo. También, el peso corporal se ha asociado, de forma independiente, con el espesor máximo de la pared del VI, aunque también consideran que otros modificadores genéticos pueden estar asociados con la variación en el grosor de la pared del ventrículo izquierdo en Ragdolls (Borgeat et al 2015).

Es por ello que, son necesarios más estudios genéticos en gatos con el fin de poder evaluar las relaciones entre el fenotipo y las variantes potenciales asociadas en gatos con CMH.

X. FACTORES DE RIEGO ASOCIADOS CON LA CMH

Han sido muchos los estudios orientados a estratificar el riesgo de los pacientes con CMH, con el fin de prevenir la muerte súbita, el fallo cardiaco congestivo y, en gatos también la complicación tromboembólica (Borgeat et al 2014, Hori et al 2018, Maron et al 2018). Entre ellos se encuentran el estilo de vida, la hipertensión arterial sistémica, ejercicio intenso, arritmias, parámetros ecocardiográficos (dilatación AI) y los biomarcadores cardiacos. En efecto, el péptido natriurético NTproBNP y la troponina cTnI se han asociado con la severidad de la CMH, pero no han demostrado especificidad y sensibilidad suficientes como herramientas clínicas fiables para calificar la enfermedad y guiar el tratamiento en pacientes humanos (Maron et al 2018). En gatos solo la cTnI plasmática con un valor de corte >0.7 ng/mL es un predictor de muerte en gatos con CMH, independientemente de la presencia o ausencia de fallo cardiaco o dilatación del AI (Borgeat et al 2014). Un estudio más reciente ha mostrado que un valor de corte de cTnI de 0.234 ng/mL tiene una sensibilidad del 95.0% y especificidad del 77.8% para determinar el fallo cardiaco (Hori et al 2018). Sin embargo, aún no se han publicado estudios que correlacionen biomarcadores con genotipo en gatos.

Recientemente, se ha publicado un amplio estudio multicéntrico en gatos ($n=1730$) con CMH preclínica obstructiva y no obstructiva, en el que he participado cuyo objetivo era identificar y comparar la incidencia de los factores de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular con las características de supervivencia entre estas poblaciones (Fox et al 2018). Los resultados han indicado que 1/3 de los gatos desarrollaron fallo cardiaco congestivo, tromboembolismo aórtico o ambos y algo más de $\frac{1}{4}$ murieron por causa cardiaca. En los gatos que desarrollaron morbilidad la supervivencia fue muy corta (1.3 ± 1.7 años). No hubo relación entre la forma obstructiva o no obstructiva de la CMH con la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En general, pocos gatos (10%) con CMH/CMHO preclínica alcanzaron los 9-15 años de edad.

XI. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CMH Y DIRECCIONES FUTURAS

Los protocolos terapéuticos llevados a cabo durante los últimos cincuenta años en los pacientes humanos con CMH no han conseguido resultados favorables concluyentes, más allá de tratar el fallo cardiaco congestivo, realizar miectomía del septo interventricular para disminuir la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, implantar un desfibrilador que evite la fibrilación ventricular y la muerte súbita y el trasplante cardiaco, en casos muy avanzados (Marian y Braunwald 2017, Maron et al 2018).

Las investigaciones terapéuticas actuales están focalizadas sobre la terapia de los pacientes en fase preclínica con el fin de evitar el desarrollo de la remodelación cardiaca (Stern et al 2016, Green et al 2016, Ueda et al 2017, Maron et al 2018). Aún no hay consenso sobre los fármacos a utilizar en la forma asintomática (genotipo positivo/fenotipo positivo, genotipo positivo/fenotipo negativo o genotipo negativo/fenotipo positivo). El desarrollo de nuevos tratamientos en estos pacientes ha estado limitado, en parte, por la falta de modelos experimentales preclínicos de CMH obstructiva. Los modelos en ratón han sido cruciales para estudiar la biología y las bases biofísicas de la CMH, pero ninguno de ellos desarrolla obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, posiblemente debido a las grandes diferencias entre las isoformas de la miosina sarcomérica de ratones y humanos (Marian and Braunwald, 2017).

Respecto a los fármacos, hasta el momento ninguno de los utilizados tradicionalmente en pacientes humanos y felinos (β -bloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio, disopiramida, IECAs, ARAs, ivabradina, etc.) ha demostrado modular la hipertrofia miocárdica, retrasar la aparición de los signos clínicos o prolongar la supervivencia, en los escasos estudios publicados (Blass et al 2014, Schober et al 2014, Maron et al 2018). Aunque empíricamente se han utilizado B-bloqueantes para tratar gatos con CMH obstructiva con el fin de disminuir las velocidades del tracto ventricular izquierdo y la hipertrofia asociada del VI, en muchos gatos el gradiente de presión del VI no disminuye.

Varios estudios no lograron identificar efecto positivo del atenolol en la supervivencia a 5 años en gatos con MCH preclínica (Schober et al 2013).

La administración de diltiazem a una serie de portadores genéticos humanos de mutaciones en MYH7 y MYBPC3 con fenotipo negativo han puesto de manifiesto un beneficio del fármaco particularmente en los portadores de mutaciones en MYBPC3 que evitaron el remodelado cardíaco característico de las primeras fases de la enfermedad (Ho et al 2015).

Los resultados de un estudio reciente en gatos con CMH subclínica demuestran que la rapamicina de liberación retardada fue bien tolerada y puede prevenir o retrasar la hipertrofia progresiva del ventrículo izquierdo. Se necesitan estudios adicionales para confirmar y caracterizar mejor estos resultados (Kaplan et al 2023).

Según el mecanismo fisiopatológico, el fármaco ideal para el tratamiento de pacientes con MCH debería centrarse no sólo en aliviar los signos clínicos sino también en reducir la contractilidad a nivel de las proteínas del miocardio. Se ha demostrado que las mutaciones asociadas a la MCH que afectan los genes de la proteína sarcomérica causan hipercontractilidad miocárdica, debido a la disponibilidad excesiva de cabezas de miosina listas para formar puentes cruzados con actina, con una proporción reducida que permanece en el estado súper relajado con ahorro de energía no disponible. para el compromiso. Se cree que esto representa la anomalía fisiopatológica central que en última instancia genera los fenotipos de MCH, desde hipertrofia compensatoria hasta deterioro diastólico, desde obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo hasta arritmias y, desde agotamiento de energía, hasta fibrosis. La inhibición de la miosina ATPasa mediante inhibidores selectivos de la miosina cardíaca contrarresta este estado de cosas al reducir el número de cabezas de miosina disponibles para su interacción con el retorno resultante a un estado contráctil normal o casi normal, alivio de la obstrucción del TSVI, disminución de la tensión de la pared, y mejora de la lusitropía (Olivotto et al 2020).

Actualmente, existen dos inhibidores principales de la miosina en diversas etapas de evaluación según los resultados de ensayos clínicos: Mavacamten y Aficamten. Los resultados de los ensayos de fase 2 y 3 sugieren que Mavacamten representa una nueva terapia muy prometedora para el tratamiento de pacientes sintomáticos con CMH obstructiva (Olivotto et al 2020). El tratamiento conduce a una mejora en las métricas sintomáticas y

fisiológicas para pacientes sintomáticos con MCH con eventos adversos mínimos. Los pacientes con CMH obstructiva demostraron una mejoría significativa en el gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo, la clase funcional de la NYHA, el cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (KCCQ), la puntuación general resumida (OSS) y las puntuaciones de disnea de la escala de calificación numérica (NRS); y los pacientes con MCH obstructiva y no obstructiva tuvieron una mejora significativa en las concentraciones séricas del péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) (Oh et al 2017). El ensayo clínico más reciente efectuado con Aficamten en pacientes con CMH obstructiva sintomática, ha concluido en una mejoría significativamente mayor en el consumo máximo de oxígeno que en los pacientes del grupo placebo (Maron et al 2024).

En gatos sólo se ha realizado un estudio utilizando Mavacamten (Stern et al 2016); la conclusión fue que la administración de una dosis de Mavacamten intravenoso redujo la contractilidad, eliminó el movimiento anterior sistólico de la válvula mitral y alivió los gradientes de presión del TSVI de una manera dependiente de la exposición. Asimismo, en otro estudio reciente una dosis única de Aficamten ha mostrado una reducción significativa de la función sistólica del ventrículo izquierdo, mejorando la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, los cuales son aspectos dañinos del proceso de esta enfermedad y que contribuyen a la patogénesis (Sharpe et al 2023). Sin embargo, hasta el momento de escribir este capítulo no se han publicado estudios que utilicen a los inhibidores de la miosina como terapia oral de forma crónica en gatos con CMH.

Nos encontramos, portanto, en un nuevo escenario clínico y terapéutico. En los próximos años se asistirá previsiblemente a la puesta en marcha de ensayos clínicos con el objetivo de prevenir el desarrollo de esta enfermedad en los portadores genéticos. En este sentido, ensayos terapéuticos en la especie felina podrán aportar nuevos datos de forma más rápida y fácilmente trasladables a los humanos con CMH.

XII. CONCLUSIONES

La CMH es una enfermedad hereditaria importante en humanos que frecuentemente conduce a muerte súbita en atletas jóvenes e insuficiencia cardíaca en personas mayores. Muchos de los estudios genéticos, fisiopatológicos y terapéuticos sobre la CMH han requerido el uso de modelos experimentales tales como ratones y conejos, principalmente (Daloz et al 2001, Wang et al 2017). Sin embargo, estos estudios son laboriosos y caros ya que la mayor parte de ellos solamente pueden reproducir una mutación genética por experimento, con resultados traslacionales limitados y no siempre fiables, debido a las diferencias fenotípicas de la enfermedad reproducida en ellos.

Sin embargo, la forma natural de CMH que ocurre en los gatos es morfológicamente e histológicamente, similar a la humana. Además, ambas especies comparten varias de las mutaciones asociadas a la enfermedad. Además, la prevalencia tan elevada de la CMH en los gatos, la rápida progresión de la enfermedad y la esperanza de vida más corta (15 años) en estos animales, hacen que la investigación sobre la CMH felina puede resultar en mejores avances traslacionales para definir las complejas relaciones genotipo-fenotipo que limitan los avances clínicos en la terapia de la CMH humana. Del mismo modo, los Veterinarios y los pacientes felinos se pueden beneficiar de las nuevas técnicas genéticas de NSG aplicadas en la investigación de nuevas variantes en la CMH humana.

Juntos, llegaremos más lejos en la comprensión de la CMH: ***ONE HEALTH.***

HE DICHO

XIII. REFERENCIAS

- Adamczak DM, Oko-Sarnowska Z. Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2018;26:145–151.
- Biasato I, Francescone L, La Rosa G, et al. Anatomopathological staging of feline hypertrophic cardiomyopathy through quantitative evaluation based on morphometric and histopathological data. *Res Vet Sci* 2015;102: 136–141.
- Blass KA, Schober KE, Li X, et al. Acute Effects of Ivabradine on Dynamic Obstruction of the Left Ventricular Outflow Tract in Cats with Preclinical Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2014;28:838–846.
- Boeykens F, Abitbol M, Anderson H, et al. Classification of feline hypertrophic cardiomyopathy-associated gene variants according to the American College of Medical Genetics and Genomics guidelines. *Front Vet Sci.* 2024 Feb 2;11:
- Borgeat K, Casamian-Sorrosal D, Helps C et al. Association of the myosin binding protein C3 mutation (MYBPC3 R820W) with cardiac death in a survey of 236 Ragdoll cats. *J Vet Cardiol.* 2014;16:73-80.
- Borgeat K, Sherwood K, Payne JR, et al. Plasma cardiac troponin I concentration and cardiac death in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Intern Med.* 2014;28:1731-7.
- Borgeat K, Stern J, Meurs KM, et al. The influence of clinical and genetic factors on left ventricular wall thickness in Ragdoll cats. *J Vet Cardiol* 2015; 17: S258-S267.
- Dalloz F, Osinska H, Robbins J. Genetically modified animal models in cardiovascular research. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 764-89.
- Davies MJ. The current status of myocardial disarray in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1984;51:361–363.
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–276
- Forleo C, D'Erchia AM, Sorrentino S et al. Targeted next-generation sequencing detects novel gene ± phenotype associations and expands the mutational spectrum in cardiomyopathies. *PLoS ONE* 2017;12:e0181842.
- Fonfara S, Kitz S, Monteith G et al. A Myocardial Transcription of Inflammatory and Remodeling Markers in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy and Systemic Diseases Associated with an Inflammatory Phenotype. *Res. Vet. Sci.* 2021, 136, 484–494.
- Fox PR, Keene BW, Lamb K, Fernández-Del Palacio MJ, et al. International collaborative study to assess cardiovascular risk and evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and apparently healthy cats: The REVEAL Study. *J Vet Intern Med* 2018;32:930-943.
- Fox PR, Liu SK, Maron BJ. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease *Circulation* 1995;92:2645-51.
- Freeman LM, Rush JE, Meurs KM et al. Body size and metabolic differences in Maine Coon cats with and without hypertrophic cardiomyopathy. *J Feline Med Surg.* 2013;15:74-80.
- Freeman LM, Rush JE, Sternb JA et al. Feline Hypertrophic Cardiomyopathy: A Spontaneous Large Animal Model of Human HCM. *Cardiol Res* 2017;8:139-142.
- Fries R. Hypertrophic Cardiomyopathy-Advances in Imaging and Diagnostic Strategies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2023 Nov;53(6):1325-1342
- Garfinkel AC, Seidman JG, Seidman CE. Genetic pathogenesis of hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Heart Failure Clin* 2018;14:139-146.
- Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999-1006.
- Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *J Am Coll Cardiol HF* 2018;6:364-375.
- Gil-Ortuño C, Sebastián-Marcos P, Sabater-Molina M et al. Genetics of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Genetics.* 2020;98:203–214.

- Gil-Ortuño C. Estudio genético mediante “*Next Generation Sequencing*” de la miocardiopatía hipertrófica felina. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia. 2024.
- Granström S, Godiksen MT, Christiansen M et al. Genotype-phenotype correlation between the cardiac myosin binding protein C mutation A31P and hypertrophic cardiomyopathy in a cohort of Maine Coon cats: a longitudinal study. *J Vet Cardiol* 2015;17 Suppl 1: S268-S281
- Granström S, Godiksen MT, Christiansen M et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a cohort of British Shorthair cats in Denmark. *J Vet Intern Med* 2011;25:866-71.
- Green EM, Wakimoto H, Anderson RL. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science* 2016;351:617- 621.
- Grzeczka A, Graczyk S, Paślowski R, et al. Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy in Cats. *Curr. Issues Mol Biol* 2024, 46: 8752- 8766
- Häggström J, Luis Fuentes V, Wess G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in cats. *J Vet Cardiol* 2015;17Suppl 1:S134-S149.
- Hollman A, Goodwin JF, Teare D et al. A family with obstructive cardiomyopathy (asymmetrical hypertrophy). *J Br Heart j.* 1960; 22: 449–456.
- Ho CY, Day SM, Colan SD, et al. The Burden of Early Phenotypes and the Influence of Wall Thickness in Hypertrophic Cardiomyopathy Mutation Carriers: Findings From the HCM Net Study. *J Am Med Assoc Cardiol* 2017;2:419-428
- Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, et al. Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression. *J Am Coll Card Heart Fail* 2015;3:180-188.
- Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG et al. Evaluation of Mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2649-2660.
- Hori Y, Iguchi M, Heishima Y et al. Diagnostic utility of cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2018;32:922-929.
- Huang J, Yan ZN, Rui YF et al. Left ventricular short-axis systolic function changes in patients with hypertrophic cardiomyopathy detected by two-dimensional speckle tracking imaging. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18: 1

- Kaplan JL, Rivas VN, Walker AL. Delayed-release rapamycin halts progression of left ventricular hypertrophy in subclinical feline hypertrophic cardiomyopathy: results of the RAPACAT trial. *J Am Vet Med Assoc.* 2023;261:1628-1637.
- Kirmani S, Woodard PK, Shi L et al. Cardiac imaging and biomarkers for assessing myocardial fibrosis in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2023;264:153-162.
- Kittleson MD, Meurs KM, Harris SP. The Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy in Cats and Humans. *J Vet Cardiol* 2015; 17 (Suppl 1):S53-S57 .
- Kittleson MD, Meurs KM, Munro MJ, et al. Familial Hypertrophic Cardiomyopathy in Maine Coon Cats An Animal Model of Human Disease. *Circulation* 1999;99:3172-3180.
- Liew AC, Vassiliou VS, Cooper R et al. Hypertrophic Cardiomyopathy—Past, Present and Future Alphonso C. *J Clin Med* 2017;6:118-39
- Luis Fuentes V, Wilkie LJ. Asymptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis and Therapy. *Vet Clin Small Anim* 2017;47:1041–1054.
- Luis Fuentes V, Abbott J, Chetboul V et al. ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *J Vet Intern Med.* 2020;34:1062-1077.
- Marian AJ, Robert Roberts. The Molecular Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33:655–670.
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res* 2017;121:749-770.
- Maron BJ, Fox PR. Hypertrophic cardiomyopathy in man and cats. *J Vet Cardiol.* 2015;17 Suppl 1:S6-9.
- Maron BJ, Maron MS, Sensarian C. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years. Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:705-715.
- Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013; 381: 242–55.
- Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol HF* 2018;6:376-78.
- Maron BJ, Rowin EJ, James E et al. Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol HF* 2018;6:353-63.

- Maron MS, Masri A, Nassif ME, et al. Aficamten for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 May 30;390(20):1849-1861.
- Mary J, Chetboul V, Sampedrano CC, et al. Prevalence of the MYBPC3-A31P mutation in a large European feline population and association with hypertrophic cardiomyopathy in the Maine Coon breed. *J Vet Cardiol* 2010;12:155-61.
- Marston S, Copeland O, Gehmlich K, et al. How Do MYBPC3 Mutations Cause Hypertrophic Cardiomyopathy? *J. Muscle Res. Cell Motil*. 2012;33:75-80.
- März I, Wilkie LJ, Harrington N, et al. Familial cardiomyopathy in Norwegian Forest cats. *J Feline Med Surg* 2015;17:681-691.
- Meurs KM, Kuan NM, Haggstrom J, et al. Analysis of 8 Sarcomeric Candidate Genes for Feline Hypertrophic Cardiomyopathy Mutations in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2009;23:840-843.
- Meurs KM Norgard MM, Ederer MM. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics* 2007;90:261-264.
- Meurs KM, Sanchez X, David RM, et al. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 2005;14:3587-3593.
- Novo Matos J, Sargent J, Silva J et al. Thin and hypokinetic myocardial segments in cats with cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2023;46:5-17.
- O'Donnell K, Adin D, Atkins CE, et al. Absence of Known feline MYH7 and MYBPC3 in a diverse cohort of cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Anim Genet*. 2021;52:542-544.
- Oliva MJ, Ruiz Espejo F, Monserrat L, et al. Insights into Genotype-Phenotype correlation in Hypertrophic Cardiomyopathy. Findings from 18 Spanish families with a single mutation in MYBPC3. *Heart* 2010; 96: 1980-19844.
- Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:480-487.
- Olivotto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:759-769.

- Paige CF. Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats J Vet Med Assoc 2009;234:1398-1403.
- Payne JR, Borgeat K, Brodbelt DC, et al. Risk factors associated with sudden death vs. congestive heart failure or arterial thromboembolism in cats with hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Cardiol 2015;17 Suppl 1:S318-28.
- Payne JR, Borgeat K, Connolly DJ, et al. Prognostic Indicators in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy. J Vet Intern Med 2013;27:1427–1436
- Payne JR, Brodbelt DC, et al. Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). J Vet Cardiol 2015;17 Suppl 1:S244-57.
- Pelliccia F, Pasceri V, Limongelli G et al. Long-term outcome of nonobstructive versus obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2017;243:379–384.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015;17: 405–424.
- Rush JE, Freeman LM, Fenollosa N, et al. Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990-1999). J Am Vet Med Assoc 2002;15:202-207.
- Sabater M, Pérez-Sánchez I, Hernández del Rincón JP, et al. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a review of current state. Clin Genetics 2018;93: 3-14.
- Schipper T, van Poucke M, Sonck L, et al. A feline orthologue of the human MYH7 c.5647G>A (p.(Glu1883Lys)) variant causes hypertrophic cardiomyopathy in a domestic shorthair cat. Eur J Hum Genet. 2019;27:1724-1730.
- Schober KE, Zientek J, Li X, et al. Effect of treatment with atenolol on 5-year survival in cats with preclinical (asymptomatic) hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Intern Med 2014;28:838-846.
- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. .New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2015 31;65:1249-1254.
- Sharpe AN, Oldach MS, Rivas VN et al. Effects of *Aficamten* on cardiac contractility in a feline translational model of hypertrophic cardiomyopathy. Scientific Rep 2023;13:32

- Silverman SJ. Hypertrophic cardiomyopathy in the Sphynx cat: a retrospective evaluation of clinical presentation and heritable etiology. *J Feline Med Surg*. 2012;14:246-249.
- Stern JA, Markova S, Ueda Y, et al. A Small Molecule Inhibitor of Sarcomere Contractility Acutely Relieves Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLoS One* 2016 14;11:e0168407
- Suzuki R, Mochizuki Y, Yoshimatsu H, et al. Early detection of myocardial dysfunction using two-dimensional speckle tracking echocardiography in a young cat with hypertrophic cardiomyopathy. *J Feline Med Surg Open Rep* 2018;4:1-7
- Suzuki R, Mochizuki Y, Yoshimatsu H, et al. Myocardial torsional deformations in cats with hypertrophic cardiomyopathy using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Vet Cardiol*. 2016;18:350-357.
- Teare D. Asymmetrical Hypertrophy cardiomyopathy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-8.
- Ueda Y, Stern J. A One Health Approach to Hypertrophic Cardiomyopathy. *Yale J Biol Med* 2017;90:433-448.
- Wang L, Bai F, Zhang Q, et al. Development of apical hypertrophic cardiomyopathy with age in a transgenic mouse model carrying the cardiac actin E99K mutation. *J Muscle Res Cell Motil* 2017;38:421-435.
- Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited Cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011; 28;364:1643-1656.
- Wehling M. Translational medicine: can it really facilitate the transition of research “from bench to bedside”? *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62:91-95.
- Wess G, Daisenberger P, Mahling M et al. Utility of measuring plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting hypertrophic cardiomyopathy and differentiating grades of severity in cats. *Vet Clin Pathol*. 2011;40:237-44.

***DISCURSO DE CONTESTACIÓN A CARGO DE LA
ACADÉMICA DE NÚMERO
ILMA. SRA. DÑA. ANA MARÍA MONTES CEPEDA***

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Ciencias Veterinarias
Excmos. e Ilmos Sres. Académicos
Excmas e Ilmas. Autoridades
Compañeros, Amigos
Señoras y Señoras

Los Ilustrísimos Señoras y Señores compañeros de nuestra querida y Docta Academia de Ciencias Veterinarias, me han encomendado la tarea de hacer la contestación al discurso de entrada de una nueva Académica de Número, de la Doctora Doña María Josefa Fernández del Palacio. Pueden ustedes imaginar mi satisfacción no solo por tan alta responsabilidad, sino también por tratarse por un lado de una mujer, por otro de una compañera de trabajo durante más de 40 años y finalmente porque voy a hablar de una querida amiga.

Dada la amistad y los años que llevamos juntas, quiero iniciar el discurso exponiendo el trabajo intenso y de muchos años, que hay detrás de la Doctora Fernández del Palacio, para que no haya equívocos sobre los excelentes méritos que aporta y que la hacen merecedora de ser Miembro de Número de esta Ilustre Corporación.

La Doctora Fernández del Palacio, nació en Cabañeros, un pueblo de la provincia de León, en 1958 y tras realizar el bachillerato en la Capital Leonesa, inició sus estudios universitarios en la Facultad de Ciencias Biológicas de la ciudad, terminando la licenciatura en 1980. Pero su vocación por Veterinaria no se hizo esperar pues continuó sus estudios en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León, donde se licenció 4 años más tarde.

En ese mismo año se trasladó a la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia con un puesto de Colaboradora, hasta que en 1986 y tras la realización de su Tesis Doctoral, pasó a ser Profesora Ayudante de la LRU. Posteriormente en 1988 aprobó las oposiciones de Profesora Titular y

hoy en día ostenta el puesto de Catedrática de Universidad, cargo que obtuvo en el año 2018.

Aunque su actividad docente comenzó en 1984 en la asignatura de Parasitología y Enfermedades Parasitarias, pronto centró su docencia en las labores del Departamento de Medicina y Cirugía Animal y se dedicó de lleno en 1986 a las asignaturas troncales de Patología Médica y de la Nutrición y continuó con la de Clínica de Animales de Abasto, así como a la docencia de asignaturas de Master como son las de Análisis Clínicos Veterinarios, Técnicas y Protocolos de Diagnóstico en Medicina Cardiorrespiratoria, Ecocardiografía, Cardiología Veterinaria, Medicina Cardiorrespiratoria, Nefrología, Estancias, Prácticas Tuteladas, entre otras disciplinas.

Esta docencia siempre ha estado compaginada con una actividad asistencial realizada primero en Los Servicios Clínicos de la Facultad de Veterinaria y seguido en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Murcia, al mismo tiempo que mantenía su trabajo de investigación, centrado en su mayor parte en “Cardiología Clínica y Experimental y Medicina Interna Veterinaria”.

De esta actividad docente, asistencial y de investigación mantenida durante todos estos años de universidad y que continúa en la actualidad, ha dado como resultado un productivo currículum, que refleja el intenso trabajo realizado, el empeño y el esfuerzo de una persona con tesón, con capacidad e inteligencia.

Paso a enumerar de forma resumida, las aportaciones de su currículum, observando un total de 39 direcciones de trabajos entre Tesis Doctorales, Tesinas y Proyectos Fin de Curso.

Siguiendo con las aportaciones dentro de la docencia, ha realizado 8 proyectos de Innovación Docente y 7 Monografías, 17 capítulos de libros, relacionados con las materias de Patología Médica Veterinaria, Exploración Cardíaca y Medicina Veterinaria.

Ha participado en 10 proyectos científicos y 10 contratos de investigación de los cuales 7 son de asesoría e investigación en Cardiología y Clínica Veterinaria.

De los estudios realizados en su investigación, ha dado como resultado 84 artículos científicos, publicados en revistas de gran impacto, tanto a nivel Internacional como Nacional. Decir que sus trabajos clínicos en Cardiología

Veterinaria son de gran relevancia a nivel Nacional e internacional, siendo punteros en los estudios sobre Cardiomiopatías, Malformaciones Cardíacas, Arritmias Cardíacas y Marcapasos Cardíacos, los cuales la hacen ser una referencia nacional sobre estos temas.

De las 31 conferencias impartidas, han sido presentadas en diferentes centros de investigación del territorio nacional como Lugo, La Coruña, Valencia, Barcelona, Madrid, Zaragoza, Bilbao, Palma de Mallorca, etc., así como en centros extranjeros como en Holanda, Reino Unido, Bélgica, Italia, Francia, Suiza, Alemania y Estados Unidos de América, realizando estancias de investigación en centros de reconocido prestigio de Madrid, Lyon, Londres, Columbia-Missouri, Edimburgo y Nantes.

La Doctora Fernández es miembro de varios comités científicos, actuando como asesora de Novartis Animal Health (Suiza) y Boehringer Ingelheim (Alemania).

La principal línea de investigación de los último 10 años, se ha centrado en la cardiología clínica y experimental.

De la Cardiología experimental se destacan los siguientes trabajos:

Desarrollo de un modelo de infarto de miocardio en la Región de Murcia, Estudio ecocardiográfico del infarto de miocardio en ratas, Estudio de marcadores de remodelado cardíaco: IL-33, galectina, TBX1Y, Evaluación de la metformina y serelaxina en infarto agudo y crónico, Desarrollo de un modelo de cardiomiopatía no isquémica en conejo mediante daunorrubicina.

De la Cardiología Clínica podemos señalar: Estudio comparativo de la clínica y genética de la cardiomiopatía hipertrófica humana y felina, Tecnología ecocardiográfica, participación en trial a nivel internacional sobre cardiopatías caninas y felinas.

Podemos decir que la Doctora Fernández del Palacio es una gran Universitaria pues no en vano ha formado parte de puestos de gestión. Ha sido varios años secretaria del Departamento de Patología Animal además de Administradora y Administradora-Gerente y Directora del “Hospital Clínico Veterinario”, hoy en día “Fundación Veterinaria Clínica de la Universidad de Murcia” durante 20 años.

Es Diplomada Europea en Cardiología por el European College of Veterinary Internal Medicine y ha sido Presidente durante 3 años del European Society Veterinary Cardiology.

Desde el año 2022 tiene 5 periodos de investigación reconocidos por la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación.

En su discurso de entrada **“La cardiomiopatía hipertrófica en pacientes humanos y felinos: *one health*”**, nos indica que se trata de una anormalidad estructural y funcional del músculo cardíaco, que es la cardiomiopatía más frecuente heredable tanto en humana como en gatos que se sepa de momento y que se trata de una cardiomiopatía sarcomérica, cuya imagen macroscópica presenta un engrosamiento de las paredes del ventrículo izquierdo y la imagen microscópica se trata de una desorganización de miofibrillas y fibrosis miocárdica.

También indica qué gracias a los estudios avanzados en técnicas diagnósticas tanto en la genética molecular como de la ecocardiografía, se sabe que es una enfermedad de distribución mundial, causada por mutaciones que vienen de la antigüedad, en el gen que codifica la proteína β miosina, principal proteína contráctil del sarcómero.

Nos describe, como estos test genéticos avanzados como es la secuenciación de alto rendimiento, ha puesto de manifiesto la identificación de numerosas mutaciones en los genes asociados a la enfermedad y que se trata de una herencia autosómica dominante con penetrancia variable. Algunos pacientes con diagnóstico clínico de cardiomiopatía hipertrófica, los estudios de los genes sarcoméricos no permiten identificar una mutación y en cambio en otros sí se identifican mutaciones, pero en otros genes. Otros pacientes con fenotipo negativo de hipertrofia miocárdica, tienen identificado una mutación y por el contrario en otros no se identifica la mutación anterior.

A pesar de que muchos individuos afectados son asintomáticos y no desarrollan la enfermedad, otros presentan síncope, fallo cardíaco congestivo o muerte súbita por arritmias graves, esta última más frecuente en atletas jóvenes.

Todo ello hace que se sigan realizando estudios sobre los factores que afectan a las mutaciones de genes no descritos o que se trate de otros moduladores de remodelación genética como son: los marcadores inflamatorios, los polimorfismos en enzima convertidora de angiotensina, la hipertensión, la obesidad, el ejercicio intenso en jóvenes o en pacientes de edad avanzada.

El incremento en la tensión de la sensibilidad de Ca^{++} sería el denominador común que lleva a la hipertrofia miocárdica, hay un consumo

anormalmente elevado de energía con: captación de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico, estrechamiento septal y finalmente anomalías valvulares.

Al presentar los gatos la cardiomiopatía hipertrófica de forma espontánea, pueden ser un modelo ideal para los estudios avanzados de esta enfermedad y poder llegar a determinar los mejores tratamientos posibles, dado que hoy en día no hay un tratamiento concreto.

Como vemos, La Doctora Fernández del Palacio, es una persona con una trayectoria docente, clínica e investigadora impecable. Esto no es nada fácil de llevar, pues para llegar a tener éxito en estas tres facetas como ocurre en su persona, hay que trabajar mucho y requiere de gran esfuerzo y sacrificio, pero conociendo a Doña Josefa, Pepa entre los amigos, no es de extrañar, pues nació en el seno de una familia muy seria y trabajadora, con fuertes principios, como son la gente de la tierra de Cabañeros. Su padre Ramiro y su madre Carmen, junto con su hermana Mari Carmen, le inculcaron que con el trabajo se pueden obtener grandes logros y donde se encuentren, estarán muy orgullosos de ver que su hija y hermana, ha sabido aprovechar bien el tiempo y organizar su vida no solamente la laboral, sino que también la personal, formando una familia como madre de dos estupendas hijas, Carmen y Clara que son el amor de su vida.

Particularmente conocí a Pepa en el año 1983 como alumna, terminando su carrera de Veterinaria y enseguida pasó a integrarse en el equipo de investigación de nuestro común MAESTRO el Ilustrísimo Doctor Don Paulino García Partida, el cual nos inculcó también, que del trabajo y el esfuerzo personal se obtienen muchas satisfacciones, pues no en vano estamos hablando de una mujer trabajadora incansable y emprendedora.

Con gran ilusión vinimos juntas a Murcia en el año 1984, a trabajar en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia, y hemos podido continuar juntas en el trabajo y en la vida cotidiana y siempre obteniendo de ello la parte positiva de una amistad. Hemos realizado viajes y estancias en el extranjero y hemos sufrido algunos avatares de la vida también juntas. La vida nos ha llevado por infinidad de situaciones y siempre hemos sabido de nuestro cariño y amistad.

Por ello, para mí es un día especial que la Doctora Fernández del Palacio entre a formar parte de esta Academia de Ciencias Veterinarias de la Región

de Murcia, a la cual aportara sin reservas, sus conocimientos y sabiduría, realizando cuantas encomiendas se le asigne, con todo rigor y certeza.

Finalmente quiero expresar mis más sinceras felicitaciones por la entrada en esta Ilustre Corporación, a la Profesora Fernández del Palacio como Académica de Número y felicitarnos a todos los Académicos por esta acertada y valiosa incorporación. También como no, felicitar a sus familiares, sobre todo a sus hijas Carmen y Clara que son su tesoro, a su yerno José Antonio, a su otro casi yerno Álvaro y como no a su nieto Martín, que es su alegría y desear seguir teniendo con la nueva Académica una fructífera colaboración en los años venideros. Muchas gracias a todos.

HE DICHO

