

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**GENÉTICA CARDIOVASCULAR Y MIOCARDIOPATÍA
HIPERTRÓFICA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

AUTOR: MANCHEÑO POZUELO, CLAUDIA.

TUTOR: ARRARTE ESTEBAN, VICENTE IGNACIO

Departamento y Área: Medicina Clínica

Curso académico: 2023- 2024

Convocatoria de JUNIO 2024

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS	13
4. RESULTADOS	14
5. DISCUSIÓN	20
6. CONCLUSIONES.....	25
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
8. TABLAS Y FIGURAS.....	29
9. ANEXOS.....	42

INDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

1. Miocardiopatía hipertrófica.....	MCH
2. Ventrículo izquierdo.....	VI
3. Hipertrofia del ventrículo izquierdo.....	HVI
4. Obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo.....	OTSVI
5. Resonancia magnética nuclear.....	RMC
6. Patogénica/ probablemente patogénica.....	P/LP
7. Variante de significado incierto.....	VUS
8. Proteína C fijadora de miosina.....	MYBPC3
9. Cadena pesada de β -miosina.....	MYH7
10. Muerte súbita de origen cardíaco.....	MSC
11. Insuficiencia cardíaca.....	IC
12. Desfibrilador automático implantable.....	DAI
13. Sociedad Europea de Cardiología.....	ESC
14. American Heart Association/American College of Cardiology.....	AHA/ACC
15. Eventos cardiovasculares adversos mayores.....	MACE
16. New York Heart Association.....	NYHA
17. Fibrilación auricular.....	FA
18. Biobanco del Reino Unido.....	UKB
19. Hazard ratio.....	HR
20. Intervalo de confianza del 95%.....	IC95%
21. Realce tardío de gadolinio.....	RTG
22. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.....	FEVI
23. Troponina T cardíaca.....	TNNT2
24. Troponina I cardíaca.....	TNNI3
25. Tropomiosina 1.....	TPM1
26. α - actina cardíaca.....	ACTC1
27. Razón de probabilidad.....	LR
28. Número necesario para tratar.....	NNT

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

■ TABLAS

Tabla 1: Principales genes relacionados con la MCH primaria.....29

Tabla 2: Resumen de los estudios observacionales incluidos en la revisión.....30

Tabla 3: Resumen de los metaanálisis utilizados para la discusión.....37

■ FIGURAS

Figura 1: Indicaciones para la implantación de un DAI en pacientes con MCH, según la guía de la ESC de 2023..... 40

Figura 2: Criterios de implante de un DAI en pacientes con MCH, según la guía de la AHA/ACC de 2020..... 41



RESUMEN

Introducción. La miocardiopatía hipertrófica (MCH) primaria es la enfermedad cardíaca de origen genético más frecuente (1/500) y su diagnóstico se establece por exclusión de causas secundarias de hipertrofia ventricular. Se caracteriza por una penetrancia incompleta y una expresividad heterogénea. Hasta en un 60% de los casos, las mutaciones afectan a genes que codifican proteínas sarcoméricas, siendo MYBPC3 y MYH7 los más frecuentemente detectados. El genotipo sugiere tener implicación a nivel fenotípico y pronóstico en relación con la estratificación del riesgo de morbimortalidad, hipótesis en el que se basa la elaboración del presente trabajo.

Objetivo. Valorar la capacidad pronóstica del estudio genético en el manejo clínico de la MCH del adulto.

Metodología. Se realizó una revisión bibliográfica de la evidencia actual acerca de la relación genotipo-fenotipo en la MCH, así como de la estratificación pronóstica asociada, con resultados principalmente seleccionados de la base de datos MEDLINE, a través del buscador PubMed y de los siguientes términos MeSH: “*hypertrophic cardiomyopathy*”, “*genetics*”, “*genotype*” y “*prognosis*”. Tras aplicación de filtros y lectura de títulos y resúmenes, se recogió un total de 16 publicaciones. Como literatura complementaria, se recurrió a UpToDate, guías clínicas de las sociedades científicas europea (ESC 2023) y americana (AHA/ACC 2020), así como libros de texto.

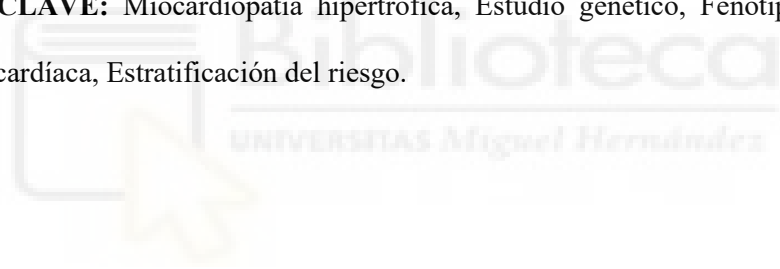
Resultados. Fueron seleccionados 8 estudios analíticos observacionales de tipo cohortes. En la mayoría, se obtuvieron resultados positivos para la existencia de una correlación genotipo-fenotipo característica, así como un riesgo incrementado estadísticamente significativo de morbimortalidad global y específica, en las cohortes de pacientes con variantes sarcoméricas patogénicas o probablemente patogénicas (P/LP).

Discusión. Comparando nuestros resultados con los de 4 metaanálisis de reciente publicación, se observó que existe disonancia a la hora de evaluar el papel de las mutaciones sarcoméricas como predictor de mortalidad. En efecto, en el metaanálisis de Christian *et al.*¹⁷, no se contemplaron

resultados estadísticamente significativos en cuanto al aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa, muerte súbita de origen cardíaco (MSC) o insuficiencia cardíaca (IC) grave.

Conclusiones. Con la literatura revisada, podemos concluir que, a pesar de existir hallazgos discordantes en relación con el objetivo principal, la mayoría de los resultados respaldan el aumento de la morbimortalidad cardiovascular global en pacientes con MCH portadores de mutaciones sarcoméricas; teniendo en cuenta otras variables pronósticas no genéticas que influyen en la estratificación del riesgo de la enfermedad. Con todo, son necesarios estudios aleatorizados y con seguimiento a largo plazo para mejorar el nivel de evidencia científica actual en este campo.

PALABRAS CLAVE: Miocardiopatía hipertrófica, Estudio genético, Fenotipo, Pronóstico, Muerte súbita cardíaca, Estratificación del riesgo.



ABSTRACT

Background. Primary hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common genetic heart disease (1/500), and its diagnosis is established by exclusion of secondary causes of ventricular hypertrophy. It is characterized by incomplete penetrance and heterogeneous expressivity. In up to 60% of cases, mutations affect genes encoding sarcomeric proteins, with MYBPC3 and MYH7 being the most frequently detected. The genotype suggests to have implications in the phenotypic expression and in prognosis, in relation to the stratification of the risk of morbidity and mortality, a hypothesis on which this work is based.

Objective. The goal of this study was to assess the prognostic capacity of genetic study in the clinical management of HCM in adults.

Methods. A literature review of the current evidence on genotype-phenotype relationship in HCM, as well as the associated prognostic stratification, was carried out with results mainly selected from the MEDLINE database, through the PubMed searcher and using the following MeSH terms: “*hypertrophic cardiomyopathy*”, “*genetics*”, “*genotype*” and “*prognosis*”. After applying filters and reading titles and abstracts, a total of 16 publications were collected. As complementary literature, we used the platform UpToDate, clinical guidelines of the European (ESC 2020) and American (AHA/ACC 2020) scientific societies, as well as textbooks.

Results. A total of 8 analytical and observational cohort studies were selected. In most cases, positive results were obtained for the existence of a characteristic genotype-phenotype correlation, as well as a statistically significant increased risk of global and specific morbidity and mortality in the cohorts of patients with pathogenic or probably pathogenic sarcomeric variants (P/LP).

Discussion. Comparing our results with those of 4 recently published meta-analyses, it was observed that dissonance exists when evaluating the role of sarcomeric mutations as a predictor of mortality. In fact, the meta-analyses by Christian *et al.*¹⁷, did not show statistically significant results in terms of increased risk of all-cause mortality, sudden cardiac death (SCD) or heart failure (HF).

Conclusions. With the reviewed literature, we can conclude that, despite discordant findings in relation to the main objective, most of the results support the increase in overall cardiovascular morbidity and mortality in HCM patients with sarcomeric mutations, along with other non-genetic prognostic variables to be considered when stratifying the risk of the disease. However, randomized studies and long-term follow-up are needed to improve the current level of scientific evidence in this field.

KEYWORDS: Hypertrophic cardiomyopathy, Genetic testing, Phenotype, Prognosis, Sudden cardiac death, Risk stratification.



1. INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (o MCH) supone la entidad nosológica más frecuente incluida en el grupo de enfermedades cardiovasculares conocidas como miocardiopatías o cardiopatías familiares. Comparten características comunes (alteraciones estructurales y funcionales a nivel del miocardio, no justificadas por algún trastorno cardíaco o sistémico) y, a su vez, cada una de ellas presenta rasgos distintivos que implican un manejo diagnóstico-terapéutico individualizado¹.

El presente trabajo pretende focalizar la atención en la MCH primaria, excluyendo las formas sindrómicas y las secundarias a enfermedades de depósito, hipertensión arterial o estenosis aórtica. Se trata de la enfermedad cardíaca genética más frecuente (prevalencia aproximada de 1/500, afectando por igual a hombres y mujeres¹). Tradicionalmente, se ha caracterizado por presentar un carácter monogénico y un comportamiento mendeliano, transmitiéndose de forma autosómica dominante en la mayoría de los casos, con penetrancia incompleta y expresividad fenotípica variable, derivando en una presentación clínica heterogénea (desde formas asintomáticas en la mayoría de los casos, hasta episodios de muerte súbita)^{1,2}.

La MCH se caracteriza por una hipertrofia parietal del ventrículo izquierdo (HVI) asimétrica, sin dilatación de la cavidad ventricular asociada. La hipertrofia suele afectar al tabique interventricular y puede asociar obstrucción dinámica del tracto de salida del VI (OTSVI), en la mayoría de los casos debida a un movimiento anterior sistólico de la valva septal de la válvula mitral, aunque existe diversidad en relación con la presentación morfológica. Frecuentemente, la HVI aparece de forma más tardía a las manifestaciones electrocardiográficas y/o alteraciones funcionales, suponiendo uno de los principales determinantes de las manifestaciones de la enfermedad puesto que se relaciona con desorganización celular, mala alineación de las miofibrillas y presencia de fibrosis miocárdica. Consecuentemente, se produce enfermedad microvascular, isquemia miocárdica, disminución de la distensibilidad ventricular y alteración de

los impulsos electrofisiológicos, generando un riesgo arritmogénico aumentado. En efecto, la MCH supone la causa más frecuente de muerte súbita en adultos jóvenes^{1,3}.

En cuanto al diagnóstico, se establece por exclusión de causas secundarias de HVI y, en adultos, el espesor de la pared del VI debe ser superior o igual a 15mm, mientras que en los familiares se considerará patológico a partir de 13mm. El abordaje inicial comprende: recopilación de los antecedentes personales y familiares, exploración física, electrocardiograma, pruebas analíticas rutinarias y de imagen (ecocardiografía transtorácica y resonancia magnética nuclear cardíaca, o RMC), prueba de esfuerzo para valorar la respuesta de la presión arterial y estudio Holter para detectar posibles arritmias ventriculares^{1,2,4,5}.

1.1. Base genética

Entre un 40-60% de los casos, es posible detectar una mutación genética en las proteínas del aparato contráctil, o sarcoméricas, del músculo cardíaco, distinguiéndose las que codifican a filamentos gruesos o finos^{3,5}. Con la implementación de la secuenciación masiva de ADN (NGS), se han identificado más de 1500 mutaciones en alrededor de 25 genes asociados a la enfermedad⁶. Se distinguen variantes genéticas patogénicas (P), probablemente patogénicas (LP), de significado incierto (VUS) y benignas. Los genes que codifican a la proteína C fijadora de miosina (MYBPC3) y a la cadena pesada de β -miosina (MYH7), involucran a filamentos gruesos y suponen hasta un 70% de los casos genéticamente positivos de MCH (tabla 1)⁴.

En los últimos años y, debido a la amplia heterogeneidad fenotípica, se ha intentado replantear el papel de la genética en el manejo de la MCH, con el fin de demostrar que la presencia de una mutación genética tiene implicación en el desarrollo de un fenotipo determinado de la enfermedad, definiéndose así el concepto de correlación genotipo-fenotipo⁷.

1.2. Estratificación del riesgo de muerte súbita cardíaca

La mortalidad anual asociada a la MCH es de entre 1-2% en adultos, debida principalmente a muerte súbita cardíaca (MSC), insuficiencia cardíaca (IC) e ictus tromboembólico^{2,5}.

La identificación precoz de los grupos con mayor riesgo de MSC resulta de vital importancia. Por ello, las dos principales guías de manejo clínico de las miocardiopatías han establecido unos criterios para la estratificación de dicho riesgo y la indicación de un desfibrilador automático implantable (DAI) como prevención primaria o secundaria^{4,5,8}. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), actualizada en 2023, establece como indicación primaria de implante de un DAI, obtener un riesgo superior o igual al 6% (figura 1) en la escala HCM Risk-SCD (anexo 1), validada en pacientes a partir de los 16 años^{4,5}. En cambio, la guía establecida en 2020 por la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC), incorpora diferentes criterios de riesgo, considerándose la indicación profiláctica de DAI con la presencia de al menos uno de los factores de riesgo^{5,8} (figura 2).

La presente revisión pretende analizar si los avances en genética cardiovascular influyen en el manejo de la MCH a nivel diagnóstico-terapéutico, suponiendo el genotipo una nueva variable pronóstica de la enfermedad.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La presencia de mutaciones sarcoméricas patogénicas influye en el pronóstico de la MCH en el adulto*, aumentando el riesgo de morbimortalidad.

*Consideramos adulto a partir de 16 años.

OBJETIVOS

Objetivo principal: Valorar la capacidad pronóstica del estudio genético en el manejo clínico de la MCH del adulto, en relación con la estratificación del riesgo de morbimortalidad y la toma de decisiones clínicas, mediante una revisión de la evidencia bibliográfica actual.

Objetivos secundarios:

- Valorar la relación genotipo-fenotipo y estudiar su impacto pronóstico a nivel de mortalidad por cualquier causa y riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE*¹).
- Conocer las variables pronósticas no genéticas de la MCH, su relación con el genotipo y los resultados clínicos asociados.

*¹ En esta revisión, MACE se definirá como objetivo combinado de mortalidad por causa cardiovascular, IC grave (incluyendo disfunción sistólica, grado III/IV clasificación funcional New York Heart Association [NYHA, anexo 2], hospitalización por IC, trasplante cardíaco, implante de dispositivo de asistencia ventricular y mortalidad por IC), fibrilación auricular (o FA) y MSC.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica, se ha utilizado como base de datos principal MEDLINE. A través del buscador PubMed, se emplearon los siguientes descriptores (términos MeSH establecidos en el tesauro): “*hypertrophic cardiomyopathy*”, “*genetics*”, “*genotype*”, “*prognosis*”. Tras definir los descriptores, se estableció la siguiente fórmula de búsqueda: “*Cardiomyopathy, Hypertrophic*”[Mesh] AND “*Genetics*”[Mesh]. Se obtuvieron un total de 184 resultados. Aplicando los filtros de texto completo de acceso libre, fecha de publicación en los últimos 10 años y, restringiendo las lenguas al castellano, francés e inglés, se acotó a 43 publicaciones. Tras lectura de títulos y resúmenes, se seleccionaron un total de 7 artículos, considerados como más relevantes en relación con los objetivos expuestos. Aplicando los mismos filtros, se realizó una segunda ecuación de búsqueda para incluir toda la literatura relacionada con el tema que atañe la realización de nuestro trabajo: “*Prognosis*”[Mesh] AND “*Genotype*”[Mesh] AND “*Cardiomyopathy, Hypertrophic*”[Mesh], obteniendo un total de 31 resultados, de los cuales se escogieron 7.

También se consultaron las referencias bibliográficas propias de los artículos seleccionados, quedando en 16, el número total de publicaciones utilizadas para la contextualización del tema, resultados (fundamentados por 8 estudios analíticos observacionales de cohortes tanto para el análisis de la correlación genotipo-fenotipo como de las variables pronósticas) y discusión del trabajo (basada en la confrontación de los resultados previamente enunciados y los de 4 metaanálisis de reciente publicación).

Asimismo, se ha recurrido al uso de otras herramientas de apoyo para la búsqueda de literatura basada en la evidencia médica actualizada, como la plataforma UpToDate.

Por último, para la ampliación de información y discusión de la evidencia obtenida, se ha consultado la página web oficial de la Sociedad Española de Cardiología, así como las guías clínicas de la ESC (2014 y 2020) y AHA/ACC (2020) sobre el manejo de las miocardiopatías y dos libros de texto, para el abordaje general de la patología.

4. RESULTADOS

4.1. Correlación genotipo – fenotipo

Curran *et al.*⁹ evaluaron la asociación genotipo-fenotipo en la MCH. Se establecieron 2 cohortes de pacientes: 436 pacientes con MCH y datos clínicos, de imagen y genéticos (288 con estudio genético negativo para variantes sarcoméricas o SARC-NEG, 107 portadores de mutaciones sarcoméricas SARC-P/LP y 41 con variantes SARC-VUS) y 16 661 pacientes sanos procedentes del biobanco del Reino Unido (UKB), representando el grupo control. De forma estadísticamente significativa, los pacientes que presentaron variantes SARC-P/PL obtuvieron, en comparación con el grupo SARC-NEG, menor prevalencia de hipertensión arterial y menor porcentaje de OTSVI. Por contra, presentaron una edad más precoz al diagnóstico, mayor porcentaje de antecedentes familiares de MCH, mayor grado de trabeculación ventricular y de HVI asimétrica, afectando predominantemente a nivel del septo con una morfología de curvatura inversa. Tras análisis multivariante y test de regresión de Cox, se calculó el riesgo de mortalidad por cualquier causa asociado a un genotipo positivo, el cual resultó casi triplicado en comparación con un genotipo negativo (HR:2,66; $p=0,002$).

El estudio observacional de cohortes de Marvao *et al.*¹⁰ analizó la presencia de variantes alélicas raras (frecuencia alélica $<0,00004$) de 8 genes sarcoméricos asociados a MCH, en 200 584 participantes seleccionados al azar del UKB. Se realizó una secuenciación completa del exoma y se estratificó a los individuos en: SARC-NEG (ausencia de mutaciones sarcoméricas, $n=157\ 922$), SARC-VUS ($n=5219$) y SARC-P/LP ($n=493$). Asimismo, se recogieron datos de RMC de 39 551 participantes para describir la morfología del VI, entre los cuales 21 322 tenían estudio genético realizado: 16 844 eran SARC-NEG; 513, SARC-VUS y 49, SARC- P/LP. La prevalencia de variantes alélicas raras fue del 2,9%, siendo SARC-P/LP un 0,25%. El grupo SARC-LP/P presentó de forma estadísticamente significativa, en comparación con el grupo SARC-NEG, un

grosor de la pared ventricular mayor ($p<0,001$), un volumen aumentado de la aurícula izquierda (AI) tanto telediastólico ($p=0,004$) como telesistólico ($p=0,03$) y un mayor grado de trabeculación ventricular ($p<0,002$); no obstante, solo se observó HVI en 9 de los 49 sujetos SARC-LP/P (18,4%), cumpliendo el criterio de HVI en MCH (al menos 15mm) únicamente 3 de ellos (6,1%).

Neubauer *et al.*¹¹ realizaron un estudio de cohortes retrospectivo con 2 755 pacientes con MCH, recogiendo datos demográficos, ecocardiográficos, genéticos y evaluando el grado de fibrosis establecido por RMC (mediante realce tardío de gadolinio o RTG). Los sujetos con mutaciones sarcoméricas y variantes P/LP y VUS ($n=943$; 18,5% en MYBPC3 y 8% en MYH7; 2% portadores de varias mutaciones concomitantes) presentaron mayor grado de HVI septal con morfología de curvatura inversa (58,1%). Esta variante morfológica, en relación con la HVI septal aislada (presente en un 33,8% de los sujetos portadores), asoció de forma estadísticamente significativa menor porcentaje de OTSVI y de hipertensión arterial, pero edad más precoz al diagnóstico, mayor porcentaje de arritmias, antecedentes familiares de MCH y casos con fracción de eyección del VI (FEVI) menor al 55%, así como mayor grado de grosor parietal y fibrosis.

4.2. Mortalidad y eventos clínicos mayores

En el estudio de Asatryan *et al.*¹², se seleccionaron 200 619 participantes sanos del UKB. 5 292 presentaron al menos una variante genética asociada a alguna de las tres miocardiopatías estudiadas (MCH, miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho y miocardiopatía dilatada), formando así la cohorte a estudio (CMP-G+). 2 100 individuos de esta cohorte (1,05%) presentaron variantes genéticas relacionadas con MCH. El grupo control comparativo estaba formado por los sujetos con estudio genético negativo para estas variantes (CMP-G-; $n=195\ 327$). Se observó que la cohorte CMP-G+ presentó un riesgo mayor de mortalidad (HR:1,13; $p= 0.027$); no obstante, las variantes asociadas a

MCH no mostraron resultados estadísticamente significativos para dicha variable ($p=0.441$). En cuanto a la probabilidad de desarrollar una miocardiopatía en presencia de variables genéticas de riesgo, las asociadas a MCH presentaron resultados estadísticamente significativos (HR:4,50; $p < 0.0001$). Asimismo, el riesgo de eventos clínicos adversos estudiados (implante de dispositivo cardiovascular electrónico, FA, arritmias ventriculares, IC y muerte de causa cardiovascular) fue mayor en el grupo CMP-G+ (HR:1,29; $p < 0.0001$), presentando el subgrupo de variantes asociadas a MCH un HR de 1.14 ($p=0.036$). Se estudiaron las mismas variables aplicando criterios con mayor grado de evidencia en cuanto a la predicción de patogenicidad de una variante genética (al menos 2 estrellas doradas en ClinVar). Centrándonos en el caso de la MCH, se objetivó de manera estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), un mayor grado de mortalidad (HR:1,7), progresión hacia enfermedad clínica (HR:11,38) y eventos cardiológicos adversos (HR:1,64).

El estudio de Marvao *et al.*¹⁰, mencionado anteriormente, también analizó el riesgo de mortalidad por cualquier causa y de eventos cardiovasculares adversos mayores o MACE (definidos en el estudio por IC, accidente cerebrovascular, paro cardíaco y arritmias), en relación con la presencia de variantes alélicas raras en genes sarcoméricos. En el grupo con variantes SARC- P/LP, en comparación con las variantes SARC-NEG, se objetivó de forma estadísticamente significativa un mayor riesgo de mortalidad (HR:1,45), MACE (HR:1,83), IC (HR:4,23), arritmias (HR:1,59) y MSC (HR:2,95). No figuraron diferencias estadísticamente significativas comparando las variables previamente citadas, entre los grupos SARC-VUS y SARC-NEG.

El estudio realizado por Marstrand *et al.*¹³ analizó los factores relacionados con el desarrollo de disfunción sistólica (definida en el estudio por una FEVI<50%) en pacientes con MCH e IC, así como el pronóstico asociado (las variables estudiadas en relación con este objetivo fueron: mortalidad por cualquier causa, trasplante cardíaco,

síntomas grado III/IV [NYHA], implante de dispositivo de asistencia ventricular, MSC, FA e ictus). La cohorte a estudio estaba formada por un total de 6 793 pacientes con MCH, siendo la prevalencia de disfunción sistólica del 8,1% (n=533); 350 de ellos la desarrollaron durante el seguimiento (incidencia acumulada: 7,5%). En lo que respecta a los pacientes con disfunción sistólica, se observó que la presencia de variantes sarcoméricas fue mayor con respecto a un estudio genético negativo ($p<0,001$), obteniéndose un riesgo aumentado significativamente estadístico; en concreto, a nivel de genes que codifican filamentos delgados (TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC1): HR 2,48 ($p=0,014$). Otras variables que mostraron un incremento significativo del riesgo fueron: grosor aumentado de la pared ventricular, FEVI comprendida entre el 50-60% al inicio del estudio y presencia de RTG. Por otro lado, se demostró que la MCH asociada a disfunción sistólica se relaciona con un peor pronóstico, al presentar todos los eventos estudiados resultados estadísticamente significativos en cuanto a aumento de su riesgo.

El estudio de cohortes prospectivo de Ho *et al.*¹⁴ incluyó 2 763 participantes genotipados. Su objetivo principal consistió en demostrar el papel pronóstico de la presencia de variantes sarcoméricas en la MCH, mediante el estudio del riesgo arritmogénico ventricular (primer episodio de MSC, resucitación de un paro cardíaco, implante y descarga apropiada de DAI); IC (trasplante cardíaco, implante de dispositivo de asistencia ventricular, síntomas graves de IC [grado III/IV NYHA] y FEVI<35 %); mortalidad global y FA. Se identificaron 1 279 individuos con mutaciones sarcoméricas patogénicas (SARC+), 34 de ellos con 2 o más mutaciones concomitantes (SARC2+). 253 participantes presentaron variantes VUS. El grupo SARC+ presentó la enfermedad a una edad más precoz que el grupo SARC- ($p<0.001$), asociando una mayor incidencia de los eventos estudiados los pacientes con diagnóstico precoz (<40 años: incidencia del 77% a los 60 años) respecto a los de diagnóstico más tardío (>60 años: incidencia del 32% a los 70 años). Por ello, se decidió analizar, de forma ajustada a la edad de diagnóstico, la asociación entre la presencia de mutaciones sarcoméricas y la

incidencia de eventos clínicos adversos. Los pacientes SARC+, tanto para variantes P/LP como VUS, en comparación con los SARC-, obtuvieron un riesgo aumentado estadísticamente significativo para desarrollar cualquiera de las variables estudiadas. Comparando de forma más detallada los grupos SARC+ (n=1279) y SARC- (n=1231), se objetivaron resultados estadísticamente significativos en cuanto a un incremento del riesgo de mortalidad (HR:2,41), MSC (HR:2,76), IC (HR:1,87), disfunción sistólica con FEVI<35% (HR:3,93), trasplante cardíaco (HR:4,6) y FA (HR:2,2). Por último, resulta reseñable destacar que el grupo SARC2+, en contraposición con el SARC+, tuvo un riesgo de hasta 7 veces mayor de trasplante cardíaco o implante de dispositivo de asistencia ventricular.

Van Velzen *et al.*¹⁵ analizaron el pronóstico a largo plazo de pacientes con MCH y variantes sarcoméricas P/LP (cohorte G+) frente a los que no las presentaban (cohorte G-). Se basó en 626 sujetos (512 probandos y 114 familiares; siendo 327 G+) y las variables a estudio fueron: mortalidad por cualquier causa, de origen cardiovascular, por IC y MSC. En la misma línea que los estudios anteriores, los probandos G+ presentaron la enfermedad a una edad más precoz ($p<0,001$), así como mayor grado de HVI ($p<0,001$), objetivando HVI grave (>30mm) un 7% de los sujetos G+ frente a 1% en los probandos G- ($p<0,001$), mayor porcentaje de antecedentes familiares de MCH y de MSC ($p<0,001$), mayor riesgo de taquicardia ventricular no sostenida ($p<0,001$) y de síncope no vasovagales ($p=0,016$). Además, los probandos G-, en comparación con los G+, mostraron mayor riesgo de OTSVI ($p=0,001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de familiares G- y G+.

Entre los G+ a los que se les realizó NGS (n=161), los genes más frecuentemente afectados fueron MYBPC3 (73%), MYH7 (14%) y seguidamente los que codifican filamentos finos (6%). La mortalidad por IC analizada en las curvas de Kaplan-Meier mostró una incidencia del 16% en los portadores de mutaciones en los genes que codifican filamentos delgados, frente a un 5% en los que codifican filamentos gruesos

($p=0,06$). De los fallecidos por MSC, 33% eran portadores de más de una mutación sarcomérica. Durante el periodo de seguimiento del estudio, los probandos G+ presentaron un riesgo incrementado de mortalidad por cualquier causa (HR:1,9; $p=0,014$); mortalidad por causa cardiovascular (HR:2,82; $p=0,002$); mortalidad por IC (HR:6,33; $p=0,004$) y MSC (HR:2,88; $p=0,015$).

Amr *et al.*¹⁶ se propusieron demostrar que el estudio genético mejora la estratificación del riesgo de MSC en 283 pacientes con MCH, en comparación con los algoritmos propuestos por las guías de la ESC (2023) y de la AHA/ACC (2020). La variable principal a estudio se definió como la presentación de un episodio de MSC, o equivalente, y se presentó en 14 pacientes, de los cuales 10 (71%) eran portadores de una variante patogénica en un gen sarcomérico. En comparación con los no portadores de variantes sarcoméricas, en los pacientes con genotipo positivo se objetivó una disminución de la supervivencia estadísticamente significativa (HR: 3,13; $p=0,03$). Asimismo, se estableció un hipotético score de riesgo implementando al genotipo y se evaluó la sensibilidad y especificidad asociadas, así como el número necesario a tratar (NNT) para evitar un caso de MSC. El área bajo la curva del modelo modificado fue de 0,76 ($p<0,001$), mayor que la de los modelos de la ESC (0,735) y AHA/ACC (0,7), evidenciando así mayor capacidad de discriminación. La sensibilidad fue del 85,7% en el modelo modificado por el genotipo, mayor que la del modelo ESC (28,6%), mientras que la especificidad (69,1%) fue inferior (modelo ESC: 83,3%). En comparación con los dos modelos vigentes actualmente, el score con la inclusión del genotipo mostró un valor menor de NNT (9), mostrando relevancia clínica la inclusión del estudio genético a la hora de pautar un DAI en un paciente con MCH.

5. DISCUSIÓN

A pesar de la heterogeneidad clínica característica de la MCH, hemos observado de forma uniforme que los casos de MCH con variantes sarcoméricas patogénicas se asocian con un fenotipo común, descrito en los estudios de cohortes de Curran *et al.*⁹, Marvao *et al.*¹⁰ y Neubauer *et al.*¹¹ y Van Velzen *et al.*¹⁵: mayor grado de antecedentes familiares de MCH y MSC, edad de presentación más precoz, ausencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, mayor prevalencia de IC y FA. En sintonía con estos hallazgos, el metaanálisis de Christian *et al.*¹⁷ demostró que, en pacientes con genotipo positivo, se diagnostica una media de 8,3 años antes la enfermedad en comparación con los que no son portadores de las mutaciones sarcoméricas patológicas ($p < 0,0001$), siendo la edad media al diagnóstico de 37,7 años según el metaanálisis de Topriceanu *et al.*¹⁸ El metaanálisis realizado por Sedaghat-Hamedani *et al.*¹⁹ puso de manifiesto que las mutaciones localizadas en el gen MYH7 son las que se relacionan con un inicio más precoz de la enfermedad (35 años; $p = 0,024$ en comparación con un genotipo negativo). Asimismo, en el estudio observacional encabezado por Ho *et al.*¹⁴, se demostró que dicha precocidad de expresión de la enfermedad se asocia con un peor pronóstico, en relación con un aumento significativo del riesgo arritmogénico.

Siguiendo con el análisis de la relación genotipo-fenotipo, los estudios revisados coinciden en la asociación estadísticamente significativa de la presencia de variantes sarcoméricas y determinados hallazgos ecocardiográficos, en comparación con pacientes con MCH y genotipo negativo: HVI asimétrica medioventricular en forma de curvatura reversa, mayor grado de espesor máximo de la pared ventricular, dimensiones de la AI aumentadas y menor porcentaje de casos de OTSVI^{9,10,11}. Neubauer *et al.*¹¹ constataron un mayor riesgo de fibrosis miocárdica extensa (RTG > 15%) en los pacientes con variantes sarcoméricas patológicas. En relación con este último punto, un RTG incrementado se asocia a un peor pronóstico, hecho reflejado en el metaanálisis de Georgiopoulos *et al.*²⁰, donde se define como el mejor factor pronóstico individual para la estratificación del riesgo de mortalidad global (HR: 1,43; IC95%: 0,81-2,05). Sin embargo,

no se obtuvo una asociación estadísticamente significativa para la determinación del riesgo arritmogénico.

De hecho, el RTG supone un criterio de indicación de DAI a considerar según las guías AHA/ACC 2020 y ESC 2023 (esta última lo recomienda en casos dudosos).^{5,8,20}

Ha quedado demostrado que la expresividad fenotípica de la MCH está determinada por el genotipo. No obstante, este no supone el único factor asociado puesto que la prevalencia de variantes sarcoméricas patológicas calculada en el metaanálisis de Topriceanu *et al.*¹⁸ se reduce al 34% de pacientes con MCH y a un 42%, según Christian *et al.*¹⁷; siendo la penetrancia de entre un 57% y un 62%^{17,18}

En comparación con la población global, la prevalencia se reduce al 0,7% y la penetrancia al 11%¹⁷. Entrarían por tanto en juego otros factores, tanto genéticos como ambientales, en la diferenciación del fenotipo de la enfermedad.

Por otro lado, en cuanto a la evaluación de las implicaciones pronósticas, se pretende demostrar que el genotipo influye en la predicción del riesgo de morbimortalidad de la enfermedad. En el estudio de Van Velzen *et al.*¹⁵ se verifica que, en un seguimiento a largo plazo, la presencia de variantes sarcoméricas patogénicas supone un factor de riesgo independiente que influye en el pronóstico, aumentando el riesgo de mortalidad global, cardiovascular y por IC, así como el riesgo de MSC. En esta misma línea, los estudios de Curran *et al.*⁹, Marvao *et al.*¹⁰, Asatryan *et al.*¹², Marstrand *et al.*¹³, Ho *et al.*¹⁴ y Amr *et al.*¹⁶ apoyaron la hipótesis del incremento del riesgo de eventos clínicos adversos en relación con ser portador de una mutación sarcomérica patogénica. Cabe resaltar que el estudio de Ho *et al.*¹⁴ mostró que la incidencia de IC y FA aumenta con la edad, suponiendo la principal fuente de morbilidad en los pacientes con MCH.

Al comparar estos resultados con los metaanálisis seleccionados, se obtienen hallazgos contradictorios. Desglosando las variables pronósticas relacionadas con los objetivos marcados

en esta revisión, Christian *et al.*¹⁷ postularon que la mortalidad global no fue significativamente mayor en la cohorte con genotipo positivo en comparación con la de genotipo negativo (tras análisis de 7 estudios que revisaron esta variable; n=2 496). Por contra, Georgiopoulos *et al.*²⁰ sustentan la hipótesis principal de forma estadísticamente significativa, en relación con el incremento de mortalidad global (HR:1,7; IC95%:1,04-2,89).

En lo que respecta el riesgo arritmogénico y de MSC, Marvao *et al.*¹⁰, Asatryan *et al.*¹², Marstrand *et al.*¹³, Ho *et al.*¹⁴, Van Velzen *et al.*¹⁵ y Amr *et al.*¹⁶, se posicionan a favor del riesgo aumentado, tanto de FA como de arritmias ventriculares y MSC, en presencia de variantes sarcoméricas patológicas. En consonancia con estos hallazgos, Georgiopoulos *et al.*²⁰, en su metaanálisis relacionan un genotipo positivo con un incremento del riesgo estadísticamente significativo de la variable combinada arritmogénica, que engloba MSC, taquicardia y fibrilación ventricular (HR:2,84; IC95%:2,11-3,82). Asimismo, Sedaghat-Hamedani *et al.*¹⁹ reportan un riesgo aumentado de MSC ante la presencia de MYH7, MYBPC3 y TNNT2 en comparación un genotipo negativo ($p < 0,01$). De hecho, este último metaanálisis comunica un riesgo más incrementado, tanto de taquicardia ventricular como de MSC, en los pacientes con mutaciones a nivel de MYH7 y TNNT2, en comparación con el resto de los genes sarcoméricos. No obstante, resulta un punto de controversia puesto que en el metaanálisis de Christian *et al.*¹⁷, en el que se compararon 5 estudios con la MSC como variable principal, no se obtuvo un aumento estadísticamente significativo (OR:1,4; $p=0,1$).

Por último, centrándonos en la gravedad de la IC, el estudio de Marstrand *et al.*¹³ puso de manifiesto la asociación entre variantes sarcoméricas (particularmente en genes que codifican filamentos delgados) y una mayor prevalencia de disfunción sistólica, así como de peor pronóstico en caso de desarrollarla. Esta variable también fue estudiada por Marvao *et al.*¹⁰, Asatryan *et al.*¹², Ho *et al.*¹⁴ y Van Velzen *et al.*¹⁵, coincidiendo en un incremento del riesgo de IC en pacientes con genotipo positivo, así como de las complicaciones derivadas (sintomatología grave, FEVI deprimida, ingreso hospitalario, trasplante cardíaco, implante de dispositivo de asistencia

ventricular, muerte). Contrastando con los resultados de los metaanálisis ya mencionados, se obtiene de nuevo disonancia. Por una parte, Georgiopoulos *et al.*²⁰ estimaron un mayor riesgo de trasplante cardíaco y de ingreso por descompensación de la IC en los pacientes portadores de variantes sarcoméricas (HR:1,73; IC95%:1,34-2,24), así como Sedaghat-Hamedani *et al.*¹⁹, que reportaron un aumento del riesgo de trasplante cardíaco en portadores de mutaciones en MYH7 en comparación con MYBPC3 ($p=0,006$). Por otra parte, Christian *et al.*¹⁷ no obtuvieron diferencias significativas en el riesgo de presentar síntomas graves de IC (clase III/IV [NYHA]) ni de trasplante cardíaco, al comparar pacientes con MCH con y sin variantes genéticas patológicas asociadas (OR:1, $p=0,81$; OR:1,5, $p=0,54$, respectivamente) ni tampoco al comparar pacientes con mutaciones a nivel de MYBPC3 frente MYH7 (OR:1, $p=0,06$).

5.1. Limitaciones

Los estudios utilizados para esta revisión son de tipo observacional tanto de carácter prospectivo como retrospectivo, suponiendo una limitación inherente al diseño del estudio per se, en cuanto al nivel de evidencia científica causal que se puede inferir. Asimismo, la definición de las variables a estudio, la metodología (son de tipo monocéntrico la mayoría) y el tipo de seguimiento difiere entre estudios, lo que hace que su comparación no tenga la máxima validez. En lo que refiere a los metaanálisis, su principal sesgo concierne el grado de heterogeneidad elevado, con la consecuente variabilidad entre estudios que puede existir y la disminución de la potencia estadística. Además, dada la baja prevalencia de la MCH y la posible afectación en la infancia, resulta difícil realizar ensayos clínicos aleatorizados, los cuales podrían mejorar la calidad de la evidencia científica actual.

Por otro lado, conviene destacar que las mutaciones sarcoméricas definidas actualmente como patogénicas afectan únicamente a 8 genes (MYBPC3, MYH7, MYL2/3, TNNT2, TNNT3, TPM1, ACTC1). Muchas de las variantes detectadas en los estudios genéticos de secuenciación masiva resultan de patogenicidad incierta, con poca evidencia acerca de su

poder pronóstico. Asimismo, queda por analizar de forma específica el posible incremento de riesgo ante la presencia de múltiples mutaciones sarcoméricas.

Finalmente, se ha de recalcar que en la expresividad fenotípica de la MCH influyen otros factores de tipo demográfico (raza, sexo, edad, país de origen), a tener en cuenta a la hora de valorar el poder predictivo del genotipo.



6. CONCLUSIONES

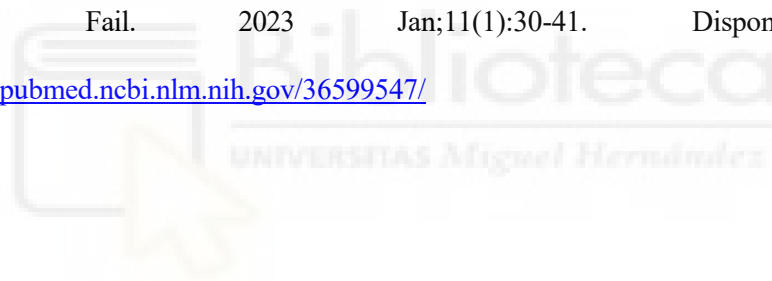
1. Con la literatura revisada, podemos concluir que existen hallazgos discordantes en relación con el objetivo principal del trabajo; no obstante, la mayoría de los resultados respaldan el aumento de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con MCH portadores de mutaciones sarcoméricas.
2. Se ha establecido una relación genotipo-fenotipo con impacto pronóstico. El riesgo específico asociado a cada evento cardiovascular necesita ser definido con un grado de evidencia científica mayor al actual, mediante aleatorización y seguimiento a largo plazo.
3. El pronóstico de la MCH también depende de variables demográficas, clínicas, bioquímicas y de hallazgos en pruebas de imagen.
4. Actualmente, el estudio genético se recomienda para el cribado de los familiares de un caso índice diagnosticado de MCH. En un futuro próximo, se espera que forme parte del algoritmo multiparamétrico para estratificar el riesgo asociado a la MCH, en particular en la prevención de la MSC.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Capítulo 65: Miocardiopatía hipertrófica. En: Tratado de Cardiología (versión en español de la 8ª edición de la obra en inglés *Braunwald's Heart Disease*). 8ª edición: Elsevier España; 2009. p.1763-72.
2. Farreras P, Rozman C. Capítulo 56: Miocardiopatías. En: Medicina interna. XIX edición: Elsevier España; 2020. p.511-14
3. Teekakirikul P, Zhu W, Huang HC, Fung E. Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules*. 2019 Dec 16;9(12):878. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31888115/>
4. Gartzonikas IK, Naka KK, Anastasakis A. Current and emerging perspectives on pathophysiology, diagnosis, and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2023 Mar-Apr;70:65-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36403865/>
5. Arbelo E et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622657/>
6. Herrera D et al. Genes frequently associated with sudden death in primary hypertrophic cardiomyopathy. *Arch. Cardiol. Méx.* [revista de Internet]. 2020 Mar; 90(1): 59-68. Disponible en: https://www.archivoscardiologia.com/frame_eng.php?id=116.
7. Yamada T, Nomura S. Recent Findings Related to Cardiomyopathy and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 20;22(22):12522. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8623065/>
8. Ommen SR et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25):e533-e557. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33215938/>

9. Curran L et al. Genotype-Phenotype Taxonomy of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2023 Dec;16(6):e004200. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38014537/>
10. De Marvao A et al. Phenotypic Expression and Outcomes in Individuals With Rare Genetic Variants of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Sep 14;78(11):1097-1110. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503678/>
11. Neubauer S et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Nov 12;74(19):2333-2345. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31699273/>
12. Asatryan B et al. Genotype-First Approach Investigators. Predicted Deleterious Variants in Cardiomyopathy Genes Prognosticate Mortality and Composite Outcomes in UK Biobank. *JACC Heart Fail.* 2023 Sep ;S2213-1779(23)00492-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37715771/>
13. Marstrand P et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic Dysfunction: Insights From the SHaRe Registry. *Circulation.* 2020 Apr 28;141(17):1371-1383. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228044/>
14. Ho CY et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation.* 2018 Oct 2;138(14):1387-1398. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30297972/>
15. Van Velzen HG et al. Value of Genetic Testing for the Prediction of Long-Term Outcome in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016 Sep 15;118(6):881-887. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27476098/>
16. Amr A et al. Improving sudden cardiac death risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy using established clinical variables and genetic information. *Clin Res Cardiol.* 2024 May;113(5):728-736. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11026183/>

17. Christian S et al. Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2022 Apr;9(1):e001815. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35387861/>
18. Topriceanu CC, Pereira AC, Moon JC, Captur G, Ho CY. Meta-Analysis of Penetrance and Systematic Review on Transition to Disease in Genetic Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2024 Jan 9;149(2):107-123. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37929589/>
19. Sedaghat-Hamedani F et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2018 Jan;107(1):30-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28840316/>
20. Georgiopoulos G et al. Comparison of Demographic, Clinical, Biochemical, and Imaging Findings in Hypertrophic Cardiomyopathy Prognosis: A Network Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2023 Jan;11(1):30-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36599547/>



8. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Principales genes relacionados con la MCH primaria⁷.

Functional Group	Gene	Protein
Sarcomere (Thick Filament)	<i>MYBPC3</i>	Myosin-binding protein C
	<i>MYH7</i>	β -Myosin heavy chain
	<i>MYL2</i>	Myosin light chain 2
	<i>MYL3</i>	Myosin light chain 3
	<i>TTN</i>	Titin
Sarcomere (Thin Filament)	<i>TNNC1</i>	Cardiac troponin C
	<i>TNNT2</i>	Cardiac troponin T
	<i>TNNI3</i>	Cardiac troponin I
	<i>TPM1</i>	Tropomyosin α -1
	<i>ACTC1</i>	α -Cardiac actin
Others	<i>ACTN2</i>	α -Actinin 2
	<i>CSRP3</i>	Muscle LIM protein
	<i>FLNC</i>	Filamin C
	<i>PLN</i>	Phospholamban
	<i>ALPK3</i>	α -Protein kinase 3

Tabla 2: Resumen de los estudios observacionales incluidos en la revisión.

Autor del estudio (año de publicación)	Metodología: tipo de estudio y tamaño muestral (n)	Objetivo(s)	Duración	Resultados principales
Curran <i>et al.</i> ⁹ (2023)	Estudio de cohortes prospectivo n= 17 097	1- Estudio de la asociación genotipo-fenotipo en la MCH. 2- Elaborar un sistema de clasificación multiparamétrico para la estratificación del riesgo.	12,2 años	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>SARC-P/PL vs SARC-NEG</u>: menor prevalencia de HTA (21,5% vs 48,3%; $p<0,001$), menor porcentaje de OTSVI ($p<0,001$), edad más precoz al diagnóstico (47,9+/-14,2 vs 60,5+/-13,4 años; $p<0,001$), mayor porcentaje de AF de MCH ($p>0,01$) y mayor grado de trabeculación ventricular (1,22+/-0,04 vs 1,20+/-0,04; $p=0,001$). ▪ <u>Riesgo de mortalidad por cualquier causa asociado a SARC-P/LP</u>: HR 2,66 (IC95% 1,42-4,96; $p=0,002$)
Marvao <i>et al.</i> ¹⁰ (2021)	Estudio de cohortes prospectivo n=200 584	1- Estudio del fenotipo de variantes alélicas de frecuencia rara en genes sarcoméricos relacionados con la MCH. 2- Analizar la mortalidad y eventos cardiovasculares	10,8 años	<ul style="list-style-type: none"> - FENOTIPO: ▪ <u>SARC-LP/P vs SARC-NEG</u>: grosor de la pared ventricular mayor (10,9+/-2,7 mm vs 9,4+/-1,6 mm; $p<0,001$), volumen aumentado de la AI tanto telediastólico (81,8 vs 72,7mL, $p=0,004$) como telesistólico (34,4 vs 29,2mL, $p=0,03$) y un mayor grado de trabeculación ventricular (1,18+/-0,03 vs 1,17+/-0,03, $p<0,002$).

		mayores asociados con estas variantes.		<ul style="list-style-type: none"> - PRONÓSTICO: ▪ SARC-P/LP vs SARC-NEG: - <u>Mortalidad o MACE</u>: HR 1,69 (IC95%: 1,38-2,07; $p<0,001$) - <u>Mortalidad</u>: HR 1,45 (IC95%:0,99-2,13) - <u>MACE</u>: HR 1,83 (IC95%:1,47-2,27) - <u>IC</u>: HR 4,23 (IC95%: 3,07-5,83; $p<0,001$) - <u>Arritmias</u>: HR 1,59(IC95%: 1,22-2,09; $p<0,001$) - <u>MSC</u>: HR 2,95 (IC95%: 1,1-7,9; $p=0,03$) ▪ SARC VUS vs SARC-NEG: - <u>Mortalidad o MACE</u>: HR 1,0 (IC95%: 0,92-1,09) - <u>IC</u>: HR 1,08 (IC95%: 0,89-1,31) - <u>Arritmias</u>: HR 1,03 (IC95%: 0,93-1,14) - <u>MSC</u>: HR 0,62 (IC95%:0,32-1,19)
Neubauer <i>et al.</i> ¹¹ (2019)	Estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico n=2 755	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluar la estratificación del riesgo en la MCH con datos genéticos, bioquímicos y de RMC. 2. Estudio de la relación genotipo-fenotipo 	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>SARC P/LP</u>: HVI septal con morfología curvatura inversa (58,1%); HVI septal aislada (33,8%). ▪ <u>HVI curvatura reversa vs septal</u>: menor porcentaje de OTSVI (20,8% vs 30,4%; $p<0,001$) y de HTA(29,3% vs 42,2%; $p<0,001$); mayor porcentaje de arritmias (21,3% vs 13,5%; $p<0,001$), mayor grosor parietal (20 vs 17,4mm; $p<0,001$), mayor grado de fibrosis (17,8% presentaron un RTG de al menos un 5% vs 7,6%;

				4,2% presentaron un grado de fibrosis extensa, definida por RTG>15%, vs 0%; $p<0,001$), edad más precoz al diagnóstico (46,2 vs 51,3 años; $p<0,001$), más frecuencia de AF de MCH (54,7% vs 22,3%; $p<0,001$) y más casos de FEVI reducida (16,3% vs 12,4% $p=0,002$).
Asatryan <i>et al.</i> ¹² (2023)	Estudio de cohortes prospectivo n=200 619	<ol style="list-style-type: none"> 1- Determinar el riesgo de mortalidad global asociada a variantes patogénicas relacionadas con miocardiopatías. 2- Probabilidad de desarrollar una miocardiopatía en presencia de un genotipo particular. 3- Pronóstico en caso de desarrollar la enfermedad (eventos clínicos adversos: implante de dispositivo cardiovascular electrónico, FA, arritmias ventriculares, ictus, IC y mortalidad de causa cardiovascular). 	12,2 años	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>CMP-G+ vs CMP-G-</u>: riesgo mayor de mortalidad (HR1,13; IC95%: 1.01-1.25; $p= 0.027$) y de eventos clínicos adversos (HR:1,29; IC95%: 1,20-1,39; $p< 0.0001$). ▪ <u>MCH-G+ vs MCH-G-</u>: aumento de mortalidad no significativo (HR 1,07; IC95%: 0,9-1,27; $p=0,441$); riesgo aumentado significativo a favor de desarrollar la enfermedad (HR:4,50; IC95%: 3,04-6,67; $p< 0.0001$). ▪ Tras estratificación ClinVar (MCH-G+ vs MCH-G-): <ul style="list-style-type: none"> - <u>Mortalidad global</u>: HR 1,7 (IC95%:1,01-1,71; $p<0,0001$) - <u>Progresión hacia enfermedad clínica</u>: HR 11,38 (IC95%: 6,70-10,32; $p<0,0001$) - <u>Eventos cardíacos adversos</u>: HR 1,64 (IC95%: 1,32-2,05; $p<0,0001$).

<p>Marstrand <i>et al.</i>¹³ (2020)</p>	<p>Estudio de cohortes prospectivo multicéntrico</p> <p>n=6 793</p>	<p>1- Describir los factores asociados a progresión hacia disfunción sistólica en la MCH.</p> <p>2- Analizar el pronóstico de la MCH con disfunción sistólica.</p>	<p>15 años</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Prevalencia de disfunción sistólica:</u> 8,1% (n=533); <u>incidencia acumulada:</u> 7,5% (n=350). ▪ <u>Disfunción sistólica:</u> <ul style="list-style-type: none"> - SARC-P/LP vs SARC-NEG: prevalencia 61,22% vs 46,2% ($p<0,001$); HR 1,5 (IC95%: 1,1-2,1) - TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC1 vs filamentos gruesos: HR 2,48 (IC95%:1,2-5,1; $p=0,014$). ▪ <u>Otras variables asociadas a disfunción sistólica:</u> grosor aumentado de la pared ventricular (HR 1,3; IC95%:1,1-1,4) , FEVI comprendida entre el 50-60% al inicio del estudio (HR 1,8[IC95%:1,2-2,8]-2,8[IC95%:1,8-4,2]) y presencia de RTG (HR 2,3; IC95%: 1-4,9). ▪ <u>Pronóstico</u> (MCH con disfunción sistólica vs MCH sin disfunción sistólica): mortalidad global (HR 1,8; IC95%:1,5-2,2); trasplante cardíaco (HR 11; IC95%: 7,5-16,2); síntomas grado III/IV NYHA (HR 2; ic95%:1,7-2,4); implante de dispositivo de asistencia ventricular (HR 26,5; IC95%:8,2-85,7); MSC (HR 3,9; IC95%: 2,4-6,2); FA (HR 2,1; IC95%: 1,8-2,4) → $p<0,001$ en todas las comparaciones.
--	---	--	----------------	---

<p>Ho <i>et al.</i>¹⁴ (2018)</p>	<p>Estudio de cohortes prospectivo multicéntrico</p> <p>n=4 591</p>	<p>1- Estudio del pronóstico de la MCH asociada a variantes sarcoméricas.</p>	<p>5,4+/-6,9 años</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>SARC+</u>: diagnóstico a una edad más precoz que SARC- (37.5 vs 51.1 años; $p < 0.001$). ▪ <u>SARC+ vs SARC-</u>: <ul style="list-style-type: none"> - <u>Riesgo de presentar cualquier variable</u>: SARC P/LP vs NEG HR 1,98 (IC95%: 1,72-2,28); SARC VUS vs NEG HR 1,3 (IC95%:1,02-1,67) - <u>SARC P/LP vs NEG</u>: riesgo de mortalidad (HR 2,41; IC95%: 1,73-3,35); MSC (HR 2,76; IC95%: 1,37-5,58); IC (HR 1,87; IC95%: 1,55-2,25), disfunción sistólica (HR 3,93; IC95%: 2,32-6,64); trasplante cardíaco (HR 4,6; IC95%:2,3-9,4) y FA (HR 2,2; IC95%: 1,82-2,66). - <u>SARC2+ vs SARC+</u>: trasplante cardíaco o dispositivo ventricular (HR 7,5; IC95%: 2,7-20,5).
<p>Van Velzen <i>et al.</i>¹⁵ (2016)</p>	<p>Estudio de cohortes prospectivo</p> <p>n=626</p>	<p>1- Fenotipo y pronóstico a largo plazo en pacientes con MCH y mutaciones sarcoméricas patogénicas</p>	<p>12+/-9 años</p>	<ul style="list-style-type: none"> - FENOTIPO ▪ <u>Probandos SARC+ vs SARC-</u>: enfermedad a una edad más precoz (46+/-15 vs 55+/-15 años; $p < 0,001$); mayor grado de HVI (20+/-5 vs 18+/-4mm; $p < 0,001$); HVI grave (>30 mm) 7% vs 1% ($p < 0,001$); mayor porcentaje de AF de MCH (26% vs 15%; $p < 0,001$) y de MSC (20% vs 6%; $p < 0,001$); mayor riesgo de TVNS (34% vs 13%;

				<p>$p < 0,001$) y mayor incidencia de episodios sincopales (14% vs 7%; $p = 0,016$).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Probandos SARC- vs SARC+</u>: mayor gradiente de obstrucción ventricular asociado a OTSVI (42+/-39 vs 29+/-33mmHg; $p = 0,001$) <p>- PRONÓSTICO</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Probandos SARC+ vs SARC-</u>: mortalidad por cualquier causa (HR 1,9; IC95%:1,14-3,15; $p = 0,014$); mortalidad por causa cardiovascular (HR 2,82; IC95%:1,49-5,36; $p = 0,002$); mortalidad por IC (HR 6,33; IC95%: 1,79-22,41; $p = 0,004$) y MSC (HR 2,88; IC95%: 1,23-1,76; $p = 0,015$).
Amr <i>et al.</i> ¹⁶ (2024)	Estudio de cohortes prospectivo monocéntrico n=283	<ol style="list-style-type: none"> 1- Estudio de la prevalencia de MSC o equivalente* en pacientes con MCH 2- Analizar el valor pronóstico del genotipo en comparación con los modelos actuales de estratificación del riesgo de MSC en la MCH propuestos en las guías ESC2023 y AHA/ACC2020. 	5,8 años	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>SARC+ vs SARC-</u>: disminución de la supervivencia estadísticamente significativa (HR 3,13; IC95%: 1,08-7,38; $p = 0,03$). ▪ <u>Curvas de características operativas para el receptor</u>: AUC ESC score (0,735; IC95%:0,679-0,785; $p < 0,001$); AUC AHA/ACC score (0,704; IC95%: 0,647-0,757; $p = 0,003$); AUC modelo modificado con genotipo (0,76; IC95%: 0,706-0,809; $p < 0,001$).

		*Equivalente de MSC: terapia de choque con DAI apropiada, TVS, flutter o fibrilación ventricular.		<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Sensibilidad:</u> 28,6% (ESC score), 92,9% (AHA/ACC score), 85,7% (modelo modificado con genotipo) ▪ <u>Especificidad:</u> 83,3% (ESC score), 27,9% (AHA/ACC score), 69,1% (modelo modificado con genotipo) ▪ <u>NNT:</u> 13 (ESC score), 28 (AHA/ACC score), 9 (modelo modificado con genotipo).
--	--	---	--	--

SARC P/LP: variantes sarcoméricas patogénicas/probablemente patogénicas; SARC-NEG: ausencia de variantes sarcoméricas; HTA: hipertensión arterial; OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; AF: antecedentes familiares; MCH: miocardiopatía hipertrófica; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; AI: aurícula izquierda; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; IC: insuficiencia cardíaca; MSC: muerte súbita cardíaca; RMC: resonancia magnética nuclear cardíaca; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; RTG: realce tardío de gadolinio; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; CMP-G+/-: genotipo positivo/negativo en relación con alguna miocardiopatía; MCH-G+/G- :genotipo positivo/negativo para variantes sarcoméricas relacionadas con miocardiopatía hipertrófica; SARC+/-: cohorte con genotipo positivo/negativo; VUS: variante de significado incierto; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; DAI: desfibrilador automático implantable; TVS: taquicardia ventricular sostenida; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; AHA/ACC: American Heart Association/ American College of Cardiology; AUC: área bajo la curva; NNT: número necesario a tratar.

Tabla 3: Resumen de los metaanálisis utilizados para la discusión.

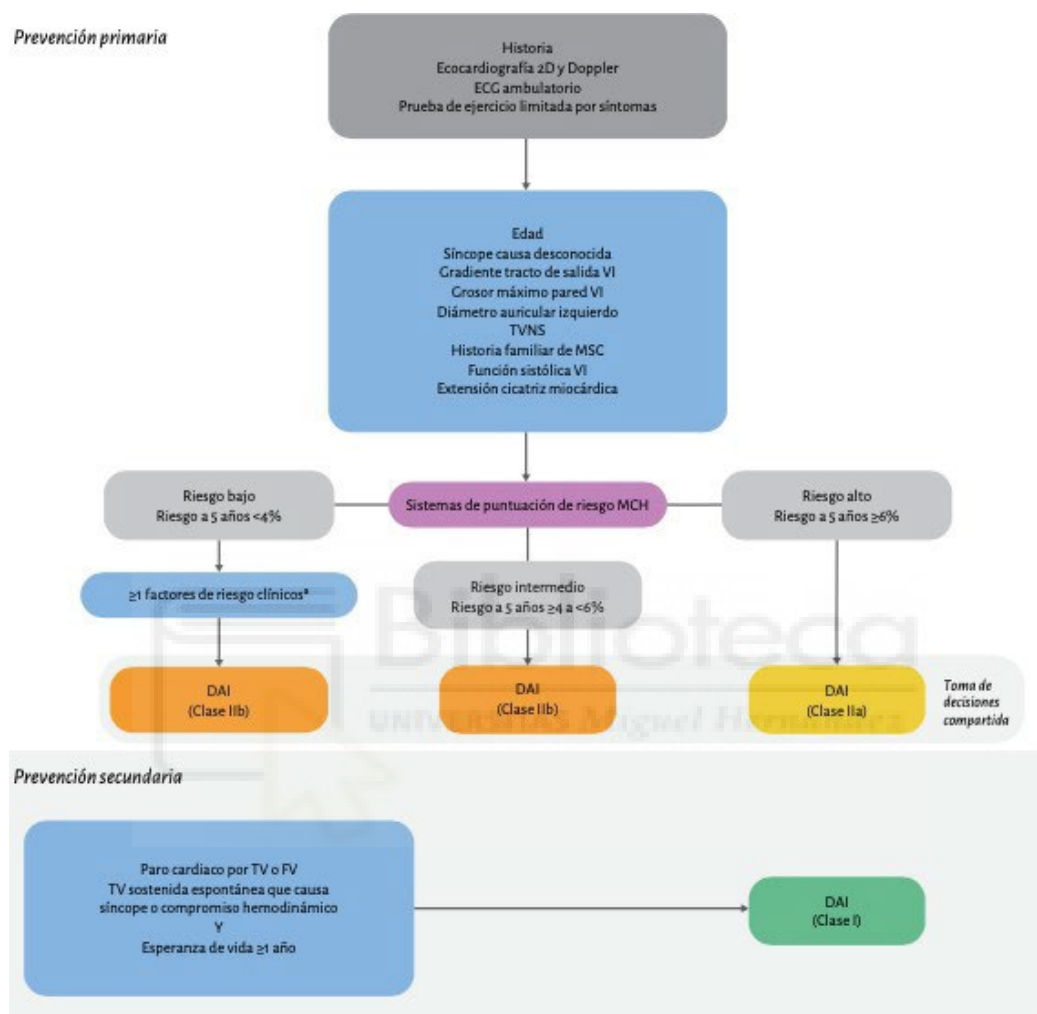
Autor del estudio (año de publicación)	Metodología	Objetivo(s)	Resultados principales
Christian <i>et al.</i> ¹⁷ (2022)	Revisión sistemática y metaanálisis 132 artículos (PubMed, Embase, CINAHL, Cochrane Library)	Evaluar la validez diagnóstica y la utilidad clínica del estudio genético en el manejo de pacientes con MCH.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tasa de detección de variantes genéticas sarcoméricas en adultos con AF de MCH, MSC u otra miocardiopatía (56%) vs casos esporádicos (42%), $p=0,01$. ▪ Prevalencia de variantes sarcoméricas: 42% ▪ Penetrancia en adultos: 62% ▪ Edad precoz de diagnóstico si genotipo positivo vs negativo (-8,3 años; $p<0,0001$); MYH7 vs MYBPC3 (-8,2 años; $p<0,0001$) y mutaciones múltiples vs únicas (-7 años; $p<0,0002$). ▪ Pronóstico y asociación genotipo-fenotipo: <ul style="list-style-type: none"> - <u>Mortalidad</u>: genotipo positivo vs negativo (no se encuentran diferencias significativas en 5/7 estudios; $n=2496$); MYBPC3 vs MYH7 (no se encuentran diferencias significativas en 6/7 estudios; $n=1654$). - <u>MSC</u>: genotipo positivo vs negativo (OR:1,4; IC95%:0,9-2,2; $p=0,1$; $n=2184$); MYBPC3 vs MYH7 (OR:0,9; IC95%: 0,4-1,9; $p=0,7$). - <u>Trasplante cardíaco</u>: genotipo positivo vs negativo (OR:1,5; IC95%: 0,4-5,2; $p=0,54$).

			<ul style="list-style-type: none"> - <u>Clase NYHA</u>: genotipo positivo vs negativo (OR=1; IC95%:0,7-1,5; $p=0,81$); MYBPC3 vs MYH7 (OR=1; IC95%:0,6-1,9; $p=0,96$) - <u>Implante de DAI</u>: genotipo positivo vs negativo (OR=1,9; IC95%: 1,5-2,5; $p<0,0001$).
Topriceanu <i>et al.</i> ¹⁸ (2024)	Revisión sistemática y metaanálisis 455 artículos (PubMed, Scopus, Embase, Google Scholar, MedRxiv, BioRxiv)	Estudio de la prevalencia y penetrancia de las mutaciones genéticas patológicas a nivel del sarcómero (variantes P/LP).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Prevalencia de variantes sarcoméricas</u> 34% ▪ <u>Penetrancia</u>: 57% ▪ <u>Edad media al diagnóstico</u>: 37,7 años ▪ <u>Población global</u>: prevalencia del 0,7%; penetrancia 11% (portadores de variantes incidentalmente identificados) ▪ <u>Conversión fenotípica</u>: media de 8 años ▪ No se evaluó el riesgo de eventos adversos cardíacos.
Sedaghat-Hamedani <i>et al.</i> ¹⁹ (2018)	Revisión sistemática y metaanálisis 51 artículos (PubMed/Medline)	Estudio de la relación genotipo-fenotipo y los resultados clínicos asociados.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Frecuencia de genes sarcoméricos</u>: MYBPC3 (24%), MYH7 (14%), TNNT2 (4%), TNNI3 (2%). ▪ <u>Edad de inicio</u> (media): MYH7 (35 años), MYBPC3 y TNNT2 (39 años), TNNI3 (44 años), genotipo negativo (44 años). ▪ <u>Trasplante cardíaco</u>: más frecuente en portadores de MYH7 (MYH7 vs MYBPC3; $p=0,006$). ▪ <u>Arritmias</u>: TV más frecuente en portadores de MYH7 (33%) vs MYBPC3/genotipo negativo ($p<0,01$; $p<0,05$); resultados no estadísticamente significativos para FA. ▪ <u>MSC</u>: más frecuente en genotipo positivo vs negativo ($p<0,01$); MYBPC3 (5%); MYH7 (11%); TNNT2 (17%); genotipo negativo (0,4%).

<p>Georgiopoulos <i>et al.</i>²⁰ (2023)</p>	<p>Metaanálisis 112 estudios (PubMed, Embase, Cochrane Library)</p>	<p>Comparar el valor pronóstico de los factores de riesgo asociados a la MCH.</p> <p>VARIABLES A ESTUDIO:</p> <p>1- Mortalidad por cualquier causa 2- Variable de riesgo arritmogénico (MSC, TV, FV) 3- Variable combinada: 1 + 2 + hospitalización por IC + trasplante cardíaco</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Genotipo positivo vs negativo <ul style="list-style-type: none"> - <u>Variable combinada</u>: HR 1,73 (IC95%: 1.34-2.24) - <u>Mortalidad global</u>: HR 1,73 (IC95%: 1,04-2,89) - <u>Riesgo arritmogénico</u>: HR 2,84 (IC95%: 2,11-3,82). ▪ El RTG supone el mejor factor pronóstico individual para estratificar el riesgo de mortalidad por todas las causas y de la variable combinada. ▪ Un modelo multiparamétrico basado en RTG, E/e', diámetro de la AI y diámetro telediastólico del VI, resultó superior para la estratificación del riesgo de eventos adversos a largo plazo en pacientes con MCH en comparación con los factores de riesgo clásicamente utilizados (OTSVI, clasificación funcional de la IC [NYHA], antecedente de síncope no filiado y TVNS)
--	--	--	---

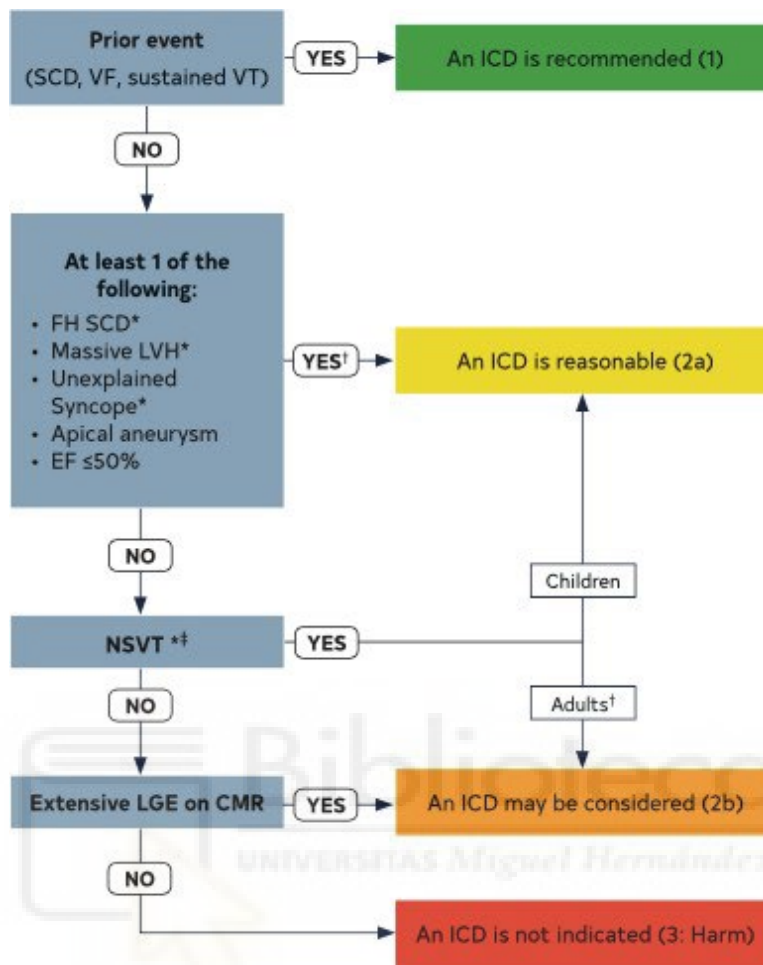
MCH: miocardiopatía hipertrófica; MSC: muerte súbita cardíaca; AF: antecedentes familiares; P/LP: variantes patogénicas/probablemente patogénicas; MYH7: Cadena pesada de β-miosina ; MYBPC3: Proteína C fijadora de miosina; OR: odd ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NYHA: clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca según la New York Heart Association; DAI: desfibrilador automático implantable; TNNT2: Troponina T cardíaca ; TNNI3: Troponina I cardíaca; TV: taquicardia ventricular; FA: fibrilación auricular; RTG: realce tardío de gadolinio; E/e': presión de llenado del ventrículo izquierdo ;AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; OTSVI: obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

Figura 1: Indicaciones para la implantación de un DAI en pacientes con MCH, según la guía de la European Society of Cardiology (ESC) de 2023 ⁴.



TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; MSC: muerte súbita cardíaca; VI: ventrículo izquierdo; DAI: desfibrilador automático implantable; TV: taquicardia ventricular; FV: fibrilación ventricular; factores de riesgo clínicos: RTG>15% en RMC; FEVI<50%.

Figura 2: Criterios de implante de un DAI en pacientes con MCH, según la guía de la American Heart Association (AHA/ACC) de 2020 ⁸.



ICD: desfibrilador automático implantable; SCD: muerte súbita cardíaca; VF: fibrilación ventricular; sustained VT: taquicardia ventricular sostenida; FH SCD: antecedente familiar de muerte súbita cardíaca; LVH: hipertrofia ventricular izquierda; EF: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NSVT: taquicardia ventricular no sostenida; LGE: realce tardío de gadolinio; CMR: resonancia magnética cardíaca

9. ANEXOS

Anexo 1: Escala HCM Risk-SCD (utilizada en las últimas guías de la ESC de 2014 y 2023).

HCM Risk-SCD Calculator

Age **Years** Age at evaluation

Maximum LV wall thickness **mm** Transthoracic Echocardiographic measurement

Left atrial size **mm** Left atrial diameter determined by M-Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation

Max LVOT gradient **mmHg** The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: Gradient= 4V², where V is the peak aortic outflow velocity

Family History of SCD No Yes History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis).

Non-sustained VT No Yes 3 consecutive ventricular beats at a rate of 120 beats per minute and <30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation.

Unexplained syncope No Yes History of unexplained syncope at or prior to evaluation.

Risk of SCD at 5 years (%):

ESC recommendation:

HCM: miocardiopatía hipertrófica; SCD: muerte súbita cardíaca; LV: ventrículo izquierdo; LVOT: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; VT: taquicardia ventricular

Anexo 2: Clasificación funcional de la IC según la New York Heart Association (NYHA)

Clase	Síntomas
I	Enfermedad cardíaca, pero sin síntomas ni limitación de actividad física normal
II	Limitación leve de actividad física. La actividad física normal resulta en fatiga, palpitaciones o disnea
III	Limitación marcada de actividad física, incluso la actividad física menor que la ordinaria le provoca fatiga, palpitaciones o disnea. Cómodos solo en reposo
IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin incomodidad. Presentan síntomas como palpitaciones, disnea y fatiga en reposo

Anexo 3: COIR



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 13/11/2023

Nombre del tutor/a	Vicente Ignacio Arrarte Esteban
Nombre del alumno/a	Claudia Mancheño Pozuelo
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Genética cardiovascular y miocardiopatía hipertrófica.
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231112034832
Código de autorización COIR	TFG.GME.VIAE.CMP.231112
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Genética cardiovascular y miocardiopatía hipertrófica**, ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

