

Artículo especial

Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación



Roberto Barriales-Villa^{a,*}, Juan Ramón Gimeno-Blanes^b, Esther Zorio-Grima^c, Tomás Ripoll-Vera^d,
Artur Evangelista-Masip^{e,f}, Àngel Moya-Mitjans^{e,g}, Luis Serratosa-Fernández^{h,i},
Dimpna C. Albert-Brotons^{j,k}, José Manuel García-Pinilla^{l,m} y Pablo García-Pavía^{n,o}

^a Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Universidade da Coruña, A Coruña, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB)-Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^c Servicio de Cardiología del Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Son Llàtzer e Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, Baleares, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^f Grupo de Trabajo de Patología Aórtica, Sociedad Española de Cardiología, Madrid, España

^g Sección de Electrofisiología y Arritmias, Sociedad Española de Cardiología, Madrid, España

^h Servicio de Rehabilitación, Fisioterapia y Medicina del Deporte, Unidad de Cardiología del Deporte, Hospital Universitario Quirón, Madrid, España

ⁱ Grupo de Trabajo de Cardiología del Deporte, Sociedad Española de Cardiología, Madrid, España

^j Unidad de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^k Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas, Madrid, España

^l Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^m Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Sociedad Española de Cardiología, Madrid, España

ⁿ Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^o Grupo de Trabajo de Cardiopatías Familiares, Sociedad Española de Cardiología, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 6 de febrero de 2016

Palabras clave:

Miocardiopatías
Canalopatías
Síndrome de Marfan
Muerte súbita

RESUMEN

Con el término cardiopatías familiares se designa un grupo de enfermedades cardiovasculares (miocardiopatías, canalopatías, algunas enfermedades aórticas y otros síndromes) que comparten una serie de características comunes: tienen una base genética, una presentación familiar, un curso clínico heterogéneo y, por último, todas pueden relacionarse con la muerte súbita. El presente documento recoge de forma resumida algunos conceptos importantes en relación con los avances recientes en las técnicas de secuenciación y el conocimiento de las bases genéticas de estas enfermedades. Se proponen algoritmos diagnósticos y recomendaciones prácticas y se debaten aspectos de interés clínico controvertidos y actuales. Se resalta el papel de las unidades de referencia multidisciplinarias para diagnosticarlas y tratarlas.

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Plan of Action for Inherited Cardiovascular Diseases: Synthesis of Recommendations and Action Algorithms

ABSTRACT

The term inherited cardiovascular disease encompasses a group of cardiovascular diseases (cardiomyopathies, channelopathies, certain aortic diseases, and other syndromes) with a number of common characteristics: they have a genetic basis, a familial presentation, a heterogeneous clinical course, and, finally, can all be associated with sudden cardiac death. The present document summarizes some important concepts related to recent advances in sequencing techniques and understanding of the genetic bases of these diseases. We propose diagnostic algorithms and clinical practice recommendations and discuss controversial aspects of current clinical interest. We highlight the role of multidisciplinary referral units in the diagnosis and treatment of these conditions.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Cardiomyopathies
Channelopathies
Marfan syndrome
Sudden cardiac death

* Autor para correspondencia: Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Edificio El Fortín, H. Marítimo de Oza, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, As Xuvias s/n, 15006 A Coruña, España.

Correo electrónico: rbarrialesv@gmail.com (R. Barriales-Villa).

Abreviaturas

CF: cardiopatía familiar
MCH: miocardiopatía hipertrófica

INTRODUCCIÓN

Con el término cardiopatías familiares (CF) se designa un grupo de enfermedades cardiovasculares (miocardiopatías, canalopatías, algunas enfermedades aórticas y otros síndromes) que comparten una serie de características comunes:

1. Tienen una presentación familiar. Cuando una persona está afectada, se debe estudiar a los demás miembros de la familia, ya que existe la posibilidad de que también hayan heredado la enfermedad. «Cuando se está ante un paciente con una cardiopatía familiar, no se está evaluando a un paciente, se está estudiando una familia»¹. Se estudian familias y, por lo tanto, se debe destacar la coordinación que debe haber con las unidades de cardiología pediátrica.
2. Tienen una base genética. Esto implica que hoy en día se puede hacer un diagnóstico genético de las mismas. Si bien no se logra identificar la mutación causal del 100% de las CF, el porcentaje de mutaciones identificadas ha ido aumentando en los últimos años hasta llegar a cifras superiores al 50% para algunas miocardiopatías y canalopatías, como la miocardiopatía hipertrófica (MCH), la arritmogénica y el síndrome de QT largo (SQTL) (tabla 1).
3. Pueden ser causa de muerte súbita, en ocasiones como forma de presentación de la enfermedad. La muerte súbita tiene un alto impacto social, económico y mediático. La cardiopatía isquémica es la causa más importante de muerte súbita en individuos de edad avanzada con factores de riesgo de enfermedad coronaria, mientras que las CF son causa frecuente en menores de 35 años (ya sean deportistas o no)^{7,8}.

En los últimos años se han publicado a nivel internacional diferentes documentos de consenso y guías clínicas sobre diagnóstico y tratamiento de las miocardiopatías, canalopatías y diversas enfermedades aórticas de origen genético. En todos ellos se incide en la necesidad (con diferentes niveles de recomendación y evidencia) de estudiar a los familiares de los pacientes afectados, así como en la realización de estudios genéticos (tabla 2).

También se hace mención a la creación de unidades especializadas, de referencia, para el diagnóstico y el tratamiento de estas CF. Estas unidades deben ser multidisciplinarias y mantener una estrecha relación con otros servicios y especialidades^{2,9}. Sin embargo, estas unidades de referencia no existen en todas las comunidades de España, por lo que en ocasiones se hace difícil el cumplimiento de muchas de las recomendaciones de estos documentos.

El presente documento surge desde el Grupo de Trabajo de Cardiopatías Familiares de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y cuenta con la colaboración del Grupo de Trabajo de Aorta (de la Sección de Cardiología Clínica), el Grupo de Trabajo de Cardiología del Deporte, la Sección de Electrofisiología y Arritmias, la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la SEC y la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. Además, se cuenta con un grupo de expertos nacionales e internacionales que han revisado el documento (anexo).

Tabla 1

Porcentaje de pacientes en los que es posible detectar una mutación causal en función de la cardiopatía familiar

Cardiopatía familiar	Estudios genéticos positivos* (%)
Miocardiopatía hipertrófica	40-70 (Elliott et al ^{2,3})
Miocardiopatía dilatada	30 (Elliott et al ³ , Ackerman et al ⁴)
Miocardiopatía restrictiva	Desconocido (Elliott et al ³ , Ackerman et al ⁴)
Miocardiopatía no compactada	17-41 (Elliott et al ³ , Ackerman et al ⁴)
Miocardiopatía (displasia) arritmogénica	60 (Elliott et al ³ , Ackerman et al ⁴)
Síndrome de Brugada	20-30 (Ackerman et al ⁴)
TVCP	60-70 (Ackerman et al ⁴)
Síndrome de QT largo	70-80 (Ackerman et al ⁴)
Síndrome de QT corto	Desconocido (Ackerman et al ⁴)
Síndrome de Marfan	70-93 (Loeys et al ⁵)
Síndrome de Loeys-Dietz	Depende de la evaluación clínica/imagen (Arslan-Kirchner et al ⁶)

TVCP: taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica.

* La mayoría de estos porcentajes se basan en estudios genéticos realizados en pocos genes con técnica de Sanger; la utilización actual de técnicas de *next-generation sequencing* está mejorándolos.

Se ha creído conveniente explicar diversos aspectos de la atención a los pacientes con CF, con el fin de acercar las diferentes guías y recomendaciones a la práctica clínica española.

Actualmente existen en España varias unidades de referencia designadas por el Ministerio de Sanidad (Centros, Servicios y Unidades de Referencia en el Sistema Nacional de Salud) para el diagnóstico y el tratamiento de las CF¹⁰. Las unidades de referencia son muy necesarias para casos complejos, de difícil diagnóstico y/o tratamiento, pero es muy importante exportar la «manera de trabajar» de las unidades de CF a todos los profesionales sanitarios (cardiólogos, internistas, cirujanos cardiovasculares, genetistas, pediatras, enfermeras, psicólogos, etc.) que puedan verse implicados en el estudio y el tratamiento de estas enfermedades.

Además, se ha creído adecuado detenerse en determinados aspectos y terminologías que merecen una atención especial debido a su novedad o sus características multidisciplinarias. Por último, se destacan determinadas recomendaciones (tabla 3), consideradas básicas y que hay que tener en cuenta como punto de partida para avanzar en el conocimiento y el tratamiento de estas enfermedades.

ANTECEDENTES FAMILIARES (ÁRBOL FAMILIAR O PEDIGREE)

Un árbol familiar, árbol genealógico o *pedigree* médico es una representación gráfica del historial médico y los parentescos de una familia. Con los recientes avances de la genética y su aplicación cada vez más extendida, cualquier médico (o profesional de la salud) debería poder dibujar e interpretar un árbol familiar.

Se recomienda la realización de un árbol familiar detallado, de tres generaciones, como parte de la evaluación de un paciente con una CF (figura 1). Las preguntas deben estar dirigidas a extraer la información relevante relacionada con los antecedentes cardiológicos y síntomas que indiquen un origen cardíaco^{11,12}.

Así, es importante: a) identificar al sujeto índice (o probando), que es el primer caso valorado en la familia (puede estar vivo o haber fallecido); b) anotar nombres, fechas de nacimiento y las causas y edades de los fallecimientos (se incluyen los casos de muerte súbita del lactante), siempre respetando las leyes de protección de datos vigentes; c) es importante descartar la existencia de consanguinidad y preguntar por los orígenes

Tabla 2
Recomendaciones y nivel de evidencia de los estudios genéticos en las guías y los documentos de consenso publicados

Estudio genético	Nivel de recomendación ^a	Nivel de evidencia
Miocardiopatía hipertrófica (Elliott et al ² , Ackerman et al ⁴)	I	B
	I	C
Miocardiopatía dilatada (Ackerman et al ⁴)	I ^b	C
	Ila ^c	
Miocardiopatía restrictiva (Ackerman et al ⁴)	IIb	C
Miocardiopatía no compactada (Ackerman et al ⁴)	Ila	C
Miocardiopatía arritmogénica (Ackerman et al ⁴)	Ila (incluido en los criterios diagnósticos)	C
Síndrome de Brugada (Ackerman et al ⁴)	Ila	C
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (Ackerman et al ⁴)	I (incluido en los criterios diagnósticos)	C
Síndrome de QT largo (Ackerman et al ⁴)	I (incluido en los criterios diagnósticos)	C
Síndrome de QT corto (Ackerman et al ⁴)	IIb (incluido en los criterios diagnósticos)	C
Síndrome de Marfan (Loeys et al ⁵)	Incluido en los criterios diagnósticos	
Síndrome de Loeys-Dietz (Arslan-Kirchner et al ⁶)	Incluido en los criterios diagnósticos	

I: se recomienda; IIa: puede ser útil; IIb: se puede considerar.

^a Es recomendable la lectura detallada de las guías, ya que contienen recomendaciones específicas que deben tenerse en cuenta.

^b En presencia de bloqueos auriculoventriculares de primer, segundo o tercer grado y/o historia familiar de muerte súbita inesperada.

^c En casos familiares.

geográficos de la familia; *d*) indagar sobre síntomas, signos, complicaciones, tratamientos (desfibriladores, marcapasos, trasplante cardiaco/renal, etc.) que puedan relacionarse con la CF en estudio, y *e*) la investigación familiar incluye una revisión de toda la documentación disponible (historias clínicas, electrocardiogramas antiguos, etc.). En este sentido es fundamental localizar los informes de autopsias, en su caso.

TIPOS DE HERENCIA

La mayoría de las CF son de transmisión autosómica dominante, es decir, el paciente puede transmitir la enfermedad tanto a

varones como a mujeres y sus descendientes tienen un 50% de probabilidades de heredar el defecto genético que causa la enfermedad. Si se observa una «transmisión de la enfermedad de varón a varón» dentro del árbol familiar, se confirma la herencia autosómica dominante.

Cuando hay antecedentes de consanguinidad, es más probable la herencia autosómica recesiva, y en ese contexto cada descendiente tiene un 25% de posibilidades de heredar los dos alelos mutados. Una transmisión de mujer a varón con la madre sana y el varón afectado es altamente indicativa de enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. Una transmisión de mujer a mujer o varón sin transmisión del varón a la descendencia indica herencia matrilineal (típica de las enfermedades mitocondriales). En

Tabla 3
Recomendaciones para el manejo de las cardiopatías familiares

I	Se debe dibujar un árbol familiar de al menos tres generaciones, preguntando una a una por posibles enfermedades relacionadas con la CF en estudio. El esfuerzo por recordar síntomas y signos de los parientes no solo permite detectar en ocasiones a otros miembros afectados o posiblemente afectados, sino que también facilita el reconocimiento del patrón de herencia
II	Ante un paciente con una CF, es necesario evaluar a sus familiares. La evaluación de los diferentes miembros de una familia debe realizarla un especialista o una unidad con experiencia integrando los resultados de todos sus miembros. Se debe ofrecer seguimiento a los familiares en riesgo de presentar la enfermedad. El estudio genético puede facilitar el estudio familiar en caso de que se haya identificado una mutación patogénica en la familia
III	Los estudios genéticos deben incluirse en el arsenal diagnóstico clínico habitual en las CF. Las indicaciones para realizarlo dependen de la rentabilidad en la patología (porcentaje de positivos) y el valor de su resultado en el diagnóstico y el pronóstico de los afectados y sus familiares
IV	En la atención a pacientes con CF, se debe excluir específicamente una cardiopatía causada por fenocopia, ya que estas entidades tienen habitualmente un curso clínico y un tratamiento diferenciados
V	Es recomendable comenzar el estudio clínico de los familiares de pacientes con CF independientemente de la edad. En cuanto al estudio genético de los familiares de pacientes con miocardiopatías o enfermedades aórticas hereditarias, se recomienda a los 10 años de edad (en el momento del diagnóstico en el caso de las canalopatías). Esta edad es orientativa y se debe modificar según la gravedad del fenotipo familiar y las particularidades de cada familia y cada centro de estudio
VI	Se debe dar asesoramiento reproductivo a los pacientes que deseen tener descendencia. El asesoramiento debe brindarlo unidades expertas en la patología, la legislación y las técnicas de reproducción. La legislación española debería realizar un esfuerzo para adaptarse a la nueva realidad de las CF y en este documento se propone la creación de grupos de trabajo para avanzar en este campo y facilitar la tarea
VII	Se debe recoger y almacenar muestras de sangre y/o tejido de los fallecidos súbitamente con CF sospechada o confirmada que permitan la realización de un estudio genético («autopsia molecular»). Sería deseable que en cada comunidad autónoma se facilitaran los medios para la creación de centros de referencia para el estudio macroscópico y microscópico de los corazones y las aortas de los pacientes jóvenes con sospecha de CF fallecidos súbitamente. Estas unidades deberían trabajar de manera coordinada con las unidades de CF. Es recomendable que a su vez se establezcan lazos de colaboración estables entre las administraciones de justicia (de las que dependen forenses y patólogos forenses) y sanidad (de la que dependen las unidades de CF)
VIII	Sería deseable la incorporación de psicólogos o personal especializado en atención psicológica en las unidades de CF
IX	Se debe fomentar y ayudar a los pacientes con CF en la creación de asociaciones de pacientes que den apoyo adicional no solo a los afectados, sino también a los familiares sanos que conviven con ellos

CF: cardiopatía familiar.

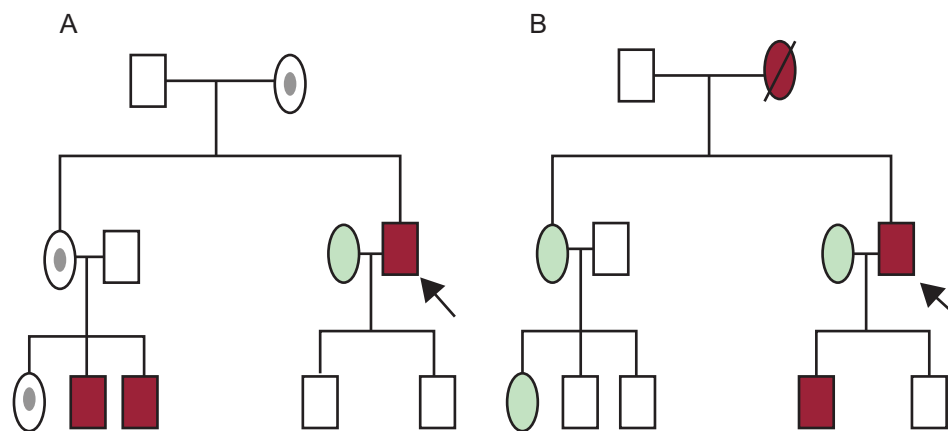


Figura 1. Árboles familiares o *pedigrees* de dos familias con una cardiopatía familiar. A: transmisión ligada al cromosoma X. B: transmisión autosómica dominante. Rectángulo: varón; óvalo: mujer; rectángulo u óvalo en granate: varón o mujer fenotípicamente afectados; rectángulo u óvalo sin relleno: varón o mujer sanos; punto negro en interior de óvalo: portadora sana; flecha: probando o caso índice; línea diagonal que tacha un símbolo: persona fallecida. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

ocasiones, la mutación puede aparecer *de novo* en el caso índice, de modo que no la tienen los padres de este, que sí puede transmitirla a los descendientes^{11,13}.

Recomendación I: se debe dibujar un árbol familiar de al menos tres generaciones, preguntando una a una por posibles enfermedades relacionadas con la CF en estudio. El esfuerzo de recordar síntomas y signos de los parientes no solo permite detectar en ocasiones a miembros afectados o posiblemente afectados, sino que también facilita el reconocimiento del patrón de herencia.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: PARA CASOS ÍNDICES Y PARA FAMILIARES

En la *tabla 4* se recoge los documentos de consenso o guías que describen los criterios diagnósticos de las principales CF.

En algunas CF se distinguen criterios que se deben aplicar al caso índice y criterios, en general menos estrictos, que deben aplicarse a los familiares, que en definitiva facilitan el diagnóstico de la enfermedad en estadios más iniciales. El diagnóstico

Tabla 4

Documentos de consenso o guías en los que se describen los criterios diagnósticos de las principales cardiopatías familiares

Cardiopatía familiar	Documento
Miocardopatía hipertrófica	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 (Elliott et al ²) Comentarios a la guía de práctica clínica de la European Society of Cardiology 2014 sobre el diagnóstico y manejo de la miocardopatía hipertrófica. Una visión crítica desde la cardiología española (Grupo de Trabajo de la SEC ¹⁴)
Miocardopatías	Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases (Charron et al ¹¹)
Canalopatías	HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes (Priori et al ⁹)
Miocardopatía dilatada*	Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy (Mestroni et al ¹⁵)
Miocardopatías y canalopatías	HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies (Ackerman et al ⁴)
Miocardopatías	Genetic Evaluation of Cardiomyopathy: A Heart Failure Society of America Practice Guideline (Hershberger et al ¹⁶)
Miocardopatía arritmogénica	Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria (Marcus et al ¹⁷)
Enfermedad de la aorta torácica	2010 CCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine (Hiratzka et al ¹⁸)
Síndrome de Marfan	The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome (Loeys et al ⁵)
Enfermedad aórtica	2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (Erbel et al ¹⁹) Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre diagnóstico y tratamiento de la patología de la aorta (Grupo de Trabajo de la SEC ²⁰)

AATS: American Association for Thoracic Surgery; ACCF: American College of Cardiology Foundation; ACR: American College of Radiology; AHA: American Heart Association; APHS: Asia Pacific Heart Rhythm Society; ASA: American Stroke Association; EHRA: European Heart Rhythm Association; ESC: European Society of Cardiology; HRS: Heart Rhythm Society; SCA: Society of Cardiovascular Anesthesiologists; SCAI: Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SIR: Society of Interventional Radiology; STS: Society of Thoracic Surgeons; SVM: Society for Vascular Medicine.

* Nueva guía de la European Society of Cardiology en preparación.

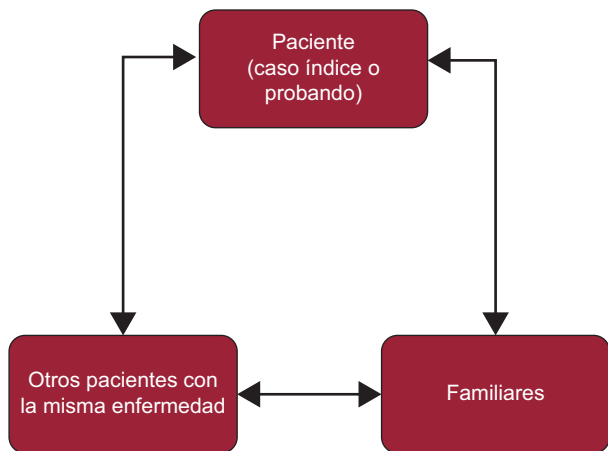


Figura 2. Esquema de trabajo que se debe seguir ante una cardiopatía familiar.

temprano en familiares puede implicar cambios de hábitos de vida e inicio de tratamientos e incidir positivamente en el pronóstico de la enfermedad.

PROTOCOLOS Y ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS

En las CF se debe estudiar no solo al caso índice o probando (afectado), sino también a sus familiares (que pueden estar afectados o no). La información que se obtenga del caso índice va a ser vital para el estudio de los familiares. Del mismo modo, la

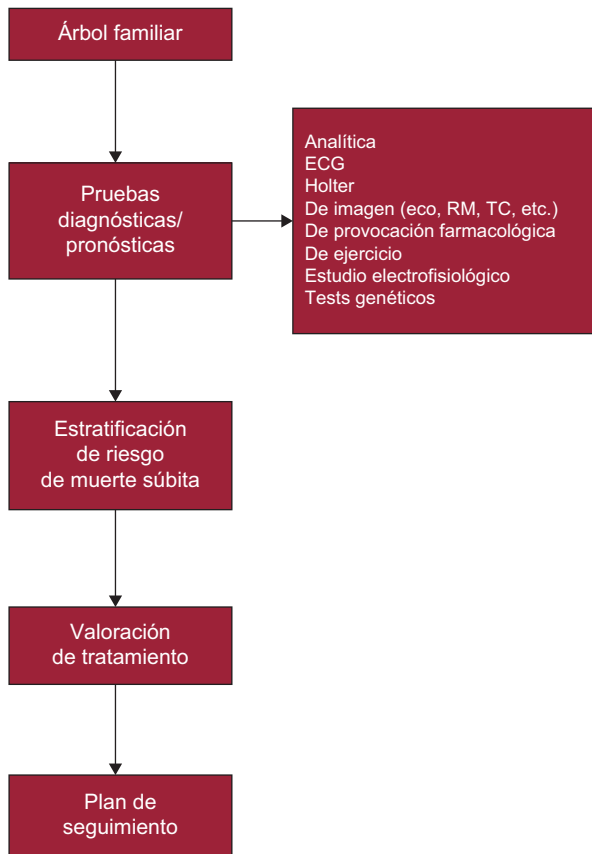


Figura 3. Algoritmo en el que se esquematiza la actuación con el probando o caso índice con diagnóstico o sospecha diagnóstica de una cardiopatía familiar. ECG: electrocardiograma; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

información de los familiares puede ser fundamental para establecer un diagnóstico definitivo en el caso índice (figura 2).

En el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades poco frecuentes como las CF, se hacen imprescindibles los registros tanto locales como nacionales o internacionales.

A continuación se proponen algoritmos diagnósticos generales para las dos situaciones más frecuentes en la consulta de CF:

1. Paciente con sospecha diagnóstica de CF (miocardiopatía, canalopatía, enfermedad aórtica, etc.) (figura 3).
2. Familiar de paciente con determinada CF (figura 4).

Con el fin de completar el diagnóstico y establecer el pronóstico de la familia, el médico responsable de la consulta o la unidad de CF deben integrar toda la información recogida de las dos partes.

Recomendación II: ante un paciente con una CF, es necesario evaluar a sus familiares. Un especialista o una unidad con experiencia deben evaluar a los diferentes miembros de una familia integrando los resultados de todos sus miembros. Se debe ofrecer seguimiento a los familiares en riesgo de presentar la enfermedad. El estudio genético puede facilitar el estudio familiar en caso de que se haya identificado una mutación patogénica en la familia.

GENÉTICA

Los estudios genéticos han cambiado radicalmente la actitud ante las CF y son una herramienta fundamental en los algoritmos diagnósticos. Hasta hace unos años, el estudio se limitaba a unos pocos genes y con un coste muy elevado (método Sanger). Actualmente, con el desarrollo de técnicas de secuenciación masiva (*next-generation sequencing* [NGS]), es posible estudiar cientos de genes o incluso todo el genoma (o la parte codificante, conocida como exoma) a precios razonables y rápidamente. El principal problema de la NGS estriba en que, al estudiar tantos genes, se puede detectar múltiples variantes cuya patogenicidad es difícil de evaluar²¹.

Todas las guías o documentos de consenso recientes sobre las CF ya incluyen los estudios genéticos con los más altos niveles de recomendación (tabla 2).

Los estudios genéticos en las CF tienen utilidad diagnóstica y aplicación directa en cuanto a la posibilidad de ofrecer consejo reproductivo/profesional y organizar el seguimiento de familiares. En algunos casos, el estudio genético tiene también implicaciones en el tratamiento y el pronóstico de los pacientes^{4,22,23}.

Recomendación III: los estudios genéticos deben estar incluidos en el arsenal diagnóstico clínico habitual de las CF. Las indicaciones para realizarlos dependen de la rentabilidad en la patología (porcentaje de positivos) y el valor de su resultado en el diagnóstico y el pronóstico de los afectados y sus familiares.

FENOCOPIAS

Con el término fenocopia se designa a pacientes que presentan el mismo fenotipo (rasgos característicos de una enfermedad) que otros individuos que tienen una alteración genética conocida que ellos no presentan³. Existen fenocopias tanto de miocardiopatías como de canalopatías y enfermedades aórticas.

Sin embargo, se cree que este concepto es confuso. Por ejemplo, se considera fenocopias de la MCH a las «hipertrofias ventriculares» producidas por mutaciones en el gen *GLA* (enfermedad de Fabry) o en *LAMP2* (enfermedad de Danon), entre otras muchas. Sin embargo, de acuerdo con la clasificación europea de miocardiopatías de 2008³, que las agrupa según la morfología y la función

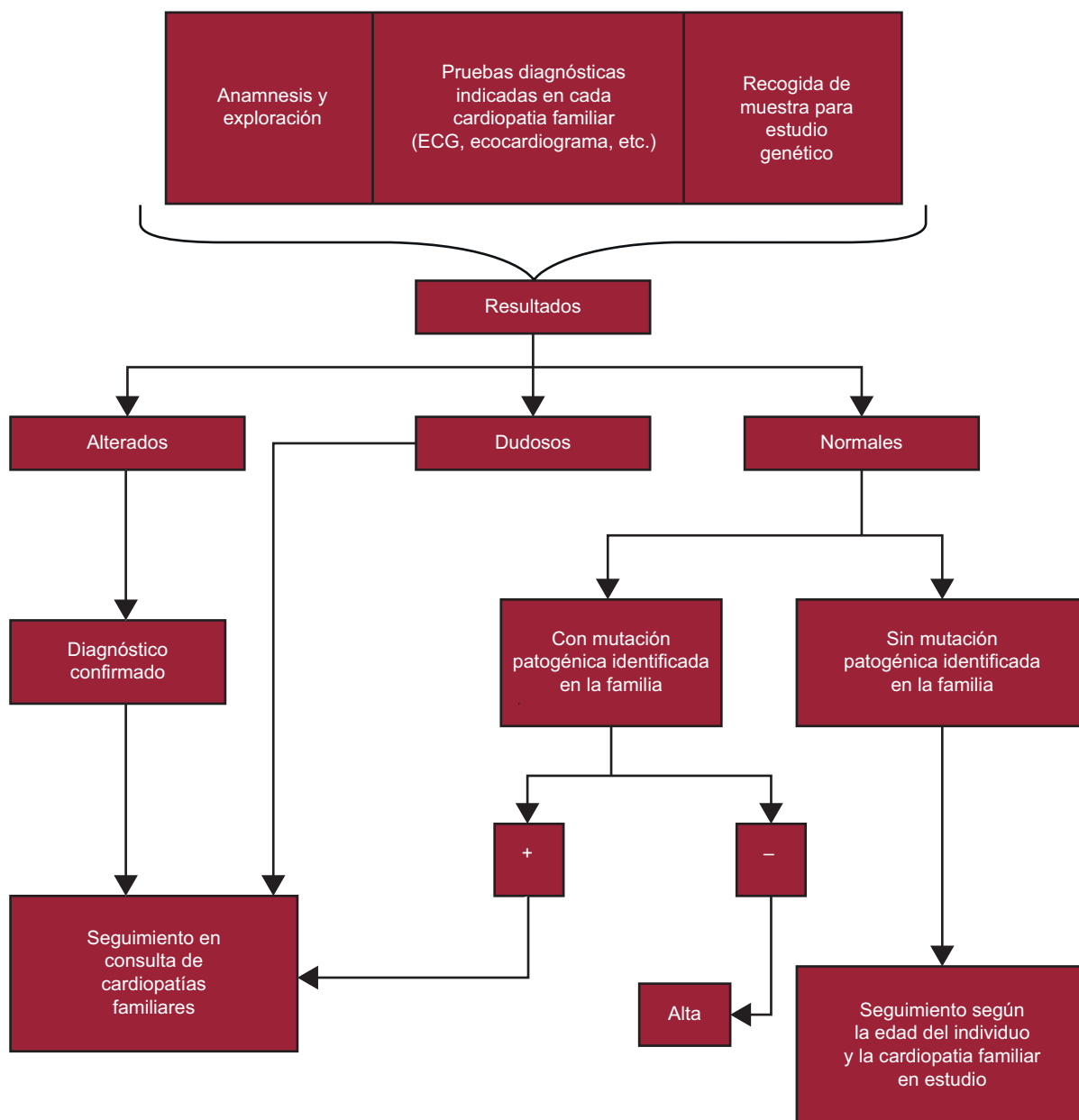


Figura 4. Algoritmo en el que se esquematiza la actuación con los familiares de un paciente diagnosticado de una cardiopatía familiar. Según las recomendaciones de la guía para el diagnóstico y el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2014, se puede dar el alta al paciente sin haberle hecho una valoración clínica con ecocardiograma y electrocardiograma si no es portador de la mutación familiar. El Grupo de Trabajo de Cardiopatías Familiares de la Sociedad Española de Cardiología opina que no se debe dar el alta a ningún familiar de un paciente con una miocardiopatía sin previamente realizarle una ecocardiografía y un electrocardiograma, por la utilidad de estas exploraciones para establecer la cosegregación de la mutación en cada familia que respalde su patogenicidad (con mutaciones muchas veces *de novo*, sin experiencia publicada en la bibliografía) y por la posibilidad de que en la familia haya más de una mutación (p. ej., podría haber un familiar afectado que sea portador de la mutación no identificada en el estudio genético realizado). Se debería mantener esta actitud con todos los estudios familiares de las diferentes cardiopatías. ECG: electrocardiograma.

ventricular, todas ellas son MCH. El término fenocopia en la MCH se basa en considerar MCH solo a las hipertrofias debidas a mutaciones en genes sarcoméricos. En sentido estricto, se podría emplear el término fenocopia en la hipertrofia debida al «corazón de deportista»²⁴.

Otro ejemplo es la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica, que se diagnostica por un corazón estructuralmente normal con electrocardiograma normal y arritmias ventriculares polimórficas en ejercicio o en el test de adrenalina. La taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica se debe, en su mayor parte, a mutaciones en *RYR2* y *CASQ2*. Sin embargo, mutaciones en otros genes relacionados con distintos tipos de síndrome de QT

largo también pueden producir arritmias que recuerdan la descripción clásica de la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, como en el síndrome de Andersen-Tawil (por mutaciones en *KCNJ2* y síndrome de QT largo tipo 7) o las mutaciones en *ANK2* (síndrome de QT largo tipo 4)⁴.

También puede ocurrir en el síndrome de Marfan, que se produce por mutaciones *FBN1* (gen de la fibrilina 1). Hace unos años se distinguían dos tipos de síndrome de Marfan: el tipo 1 debido a mutaciones en *FBN1* y el tipo 2 debido a mutaciones en *TGFBR1* y *TGFBR2*. Posteriormente, se agrupó a estos pacientes con características marfanoides, pero con enfermedad vascular agresiva y presencia de otras características morfológicas como

hipertelorismo, úvula bífida, tortuosidad arterial, etc., en el síndrome de Loey-Dietz¹³.

Es importante conocer estas «fenocopias», porque algunas pueden tener un comportamiento más agresivo que la enfermedad que «imitan» y porque para muchas de ellas existen tratamientos específicos (tratamiento enzimático sustitutivo en el Fabry) o hay que tomar medidas terapéuticas más agresivas (cirugía más precoz en el síndrome de Loey-Dietz). Así, los protocolos diagnósticos en las CF deben incluir todas las pruebas de imagen o de laboratorio que descarten una posible fenocopia.

FENOTIPOS SOLAPADOS

Entre las miocardiopatías, se puede encontrar los siguientes fenotipos: MCH, restrictiva, dilatada, arritmogénica y no compactada⁴. Clásicamente se las consideró enfermedades diferentes e independientes, pero hoy se sabe que se puede encontrar a pacientes que evolucionan de un fenotipo a otro (p. ej., paciente con MCH que evoluciona a miocardiopatía dilatada) o que en una misma familia hay varios fenotipos todos ellos asociados a una misma mutación (paciente con miocardiopatía no compactada y familiares con MCH). En las canalopatías también se produce un fenómeno similar, ya que, por ejemplo, se han descrito mutaciones en *SCN5A* que pueden causar síndrome de QT largo o síndrome de Brugada²⁵.

La genética tiene un papel fundamental en el conocimiento de estas enfermedades. Estos «fenotipos solapados» pueden deberse a que mutaciones en diferentes regiones de un mismo gen pueden tener diferentes efectos, pero también hay que considerar la posibilidad de que, aun con un fenotipo distinto, se esté hablando de la misma enfermedad.

Recomendación IV: en la atención a pacientes con CF, se debe excluir específicamente una cardiopatía causada por una fenocopia, ya que estas entidades habitualmente tienen un curso clínico y un tratamiento diferenciales.

INTERPRETACIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO

De manera simplificada, se considera²⁵:

1. Clasificación por frecuencia:
 - a. Polimorfismo: se trata de un cambio en la secuencia de nucleótidos que está presente también en la población general sana (al menos en un 0,5-1,0%).
 - b. Variantes raras: cuando estos cambios aparecen en un porcentaje muy bajo de la población general sana (< 0,5%).
 - c. Mutaciones: cambios que no aparecen en la población sana.
2. Clasificación por patogenidad: las enfermedades monogénicas, como la mayoría de las CF, están causadas por mutaciones o variantes raras; la mayoría de los polimorfismos no son patogénicos, pero en algunos casos pueden existir algunos polimorfismos que actúen como moduladores o modificadores que, en presencia de determinados factores ambientales (p. ej., medicamentos), podrían producir enfermedad. Así:
 - a. La presencia de una variante patogénica (habitualmente una mutación) sirve para confirmar el diagnóstico en el caso índice, completar el estudio y el seguimiento de los familiares portadores y, en ocasiones, conocer el pronóstico y dar el alta de la consulta a los familiares no portadores.
 - b. La identificación de una variante benigna (habitualmente un polimorfismo) en el caso índice no sirve para confirmar el diagnóstico ni para el estudio de los familiares, salvo que se haya demostrado su acción como modificador o modulador.
 - c. Variantes de patogenidad desconocida o de significado incierto (VUS [*variants of unknown significance*]). Son cambios

en la secuencia de nucleótidos de los que actualmente, con el conocimiento disponible, se desconoce si producen enfermedad o no. No se puede utilizar las VUS ni para confirmar el diagnóstico ni para el estudio de los familiares. Se podría estudiar algunas de estas variantes en la familia, pero con fines de investigación. En un reciente documento de consenso, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda mantener contacto con los pacientes portadores de VUS, por si en un futuro se establece su patogenidad^{11,21}.

Por lo tanto, la realización de un estudio genético en una CF no significa que siempre se detecte la mutación patogénica causante de la enfermedad. El porcentaje de positividad del estudio genético oscila entre el 20 y el 90%, dependiendo de la enfermedad (tabla 1). No encontrar una mutación patogénica en una familia diagnosticada por criterios clínicos de CF no significa que no presente la enfermedad. Dado que no se conoce la totalidad de los genes implicados en todas las CF, se debe considerar afectada a esa familia y se debe evaluar a sus integrantes de manera acorde con los criterios clínicos.

¿A QUÉ EDAD SE RECOMIENDA COMENZAR EL ESTUDIO CLÍNICO Y GENÉTICO DE FAMILIARES DE PACIENTES CON CARDIOPATÍAS FAMILIARES?

Este es un aspecto muy controvertido. Los documentos de consenso y guías realizan recomendaciones que, en ocasiones, son poco concretas, lo que deja al médico y la familia la última decisión. La Sociedad Europea de Genética recomienda retrasar el momento de realizar los estudios genéticos de los niños y argumenta que el diagnóstico puede añadir fuertes cargas de ansiedad no justificadas, así como actitudes de sobreprotección²⁶. Por otro lado, un gran número de cardiólogos (incluidos los cardiólogos infantiles) esgrimen que las CF se viven con mayor ansiedad por la incertidumbre del diagnóstico, más que por el conocimiento del estado de portador o afectado.

Considerando que lo más frecuente es que el patrón de herencia sea autosómica dominante, el 50% de la descendencia no heredará el defecto genético y no precisaría revisiones periódicas ni restricciones físicas o farmacológicas (caso de las canalopatías).

Las muertes súbitas a edades tempranas en la familia, el deseo de practicar deporte o iniciarse en el deporte de competición o el deseo irrefrenable de la familia de saber si su hijo tiene la mutación familiar o no pueden justificar un estudio genético antes de lo idealmente recomendado^{2,4,6,11,13}. El debate sobre el momento de realizar los estudios genéticos sigue abierto.

Los autores de este documento consideran que los familiares deben pasar por una evaluación clínica independientemente de la edad, tanto por miocardiopatías como por canalopatías o enfermedades aórticas y, tras la evaluación inicial, deben mantenerse las revisiones periódicas según la enfermedad y la gravedad del fenotipo.

Ahora bien, en cuanto al estudio genético, hay una clara diferenciación entre las enfermedades estructurales (miocardiopatías y enfermedades genéticas de la aorta) y las no estructurales (canalopatías). En las primeras, el riesgo de complicaciones suele ir ligado a la presencia y la gravedad del fenotipo, por lo que, si se decide una actitud conservadora, es posible esperar hasta la mayoría de edad para que el paciente decida si se somete a estudio genético, ya que, en ausencia de expresión fenotípica, la actitud terapéutica va a cambiar poco o nada. De todos modos, se reconoce que una actitud «intervencionista» con diagnóstico genético precoz también es posible siempre que el equipo médico interprete correctamente los resultados y los explique a la familia convenientemente.

Sin embargo, ante las canalopatías, se cree indicada la realización temprana del estudio genético, ya que sus resultados conllevan cambios en hábitos de vida dirigidos a prevenir complicaciones arrítmicas importantes.

Recomendación V: es recomendable comenzar el estudio clínico de los familiares de pacientes con CF independientemente de la edad.

En cuanto al estudio genético de los familiares de pacientes con miocardiopatías o enfermedades aórticas hereditarias, se recomienda a los 10 años de edad (o en el momento del diagnóstico en caso de canalopatías). Esta edad es orientativa y se debe modificar de acuerdo con la gravedad del fenotipo familiar y las particularidades de cada familia y cada centro de estudio.

ASESORAMIENTO REPRODUCTIVO

Una de las consecuencias derivadas de la realización de estudios genéticos en las CF es su repercusión sobre la reproducción. El objetivo debe ser que el paciente conozca las posibilidades de transmitir la alteración genética a la descendencia, las implicaciones de esta transmisión y qué alternativas reproductivas tiene.

Muchas parejas consultan por la posibilidad de tener descendencia que esté libre de la enfermedad familiar. Existen diferentes posibilidades para evitar la transmisión del defecto genético, pero todas ellas están sujetas a aspectos éticos y legales importantes que se debe tener en cuenta:

1. El diagnóstico prenatal analiza el ADN extraído de células fetales obtenidas de las vellosidades coriónicas (entre las semanas 10 y 12) o de células del líquido amniótico (entre las semanas 14 y 16 de gestación). Podría realizarse si previamente se ha identificado una mutación causal en la familia, siempre que esa mutación tenga una patogenicidad claramente demostrada, se espere discapacidad o haya alto riesgo de muerte precoz y no existan posibilidades de tratamiento eficaces. Dado que las técnicas de diagnóstico prenatal implican riesgo de aborto, solo estarían justificadas si se pretende interrumpir el embarazo en caso de que se demuestre que el feto es portador del defecto genético.
2. El diagnóstico preimplantacional se realiza asociado a técnicas de fecundación *in vitro*. Permite estudiar si los embriones fecundados *in vitro* son portadores de la mutación patogénica o no, de modo que solo se implantarán los que no la tengan. La legislación española permite realizar estas técnicas para detectar enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo²⁷. Sin embargo, la ausencia de mención explícita de qué enfermedades pueden beneficiarse de estos procedimientos en esta ley es fuente de confusión. Estas técnicas están plenamente aceptadas para algunas CF como la enfermedad de Marfan o la enfermedad de Fabry. Para las demás CF, es necesario solicitar la autorización individual de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida^{13,27}.
3. Otras posibilidades que aseguran la ausencia de transmisión del defecto genético familiar son el empleo de ovocitos o espermatozoides de donante (dependiendo del progenitor afectado) y la adopción.

Recomendación VI: se debe dar asesoramiento reproductivo a los pacientes que deseen tener descendencia. Deben brindar el asesoramiento unidades expertas en la patología, la legislación y las técnicas de reproducción. La legislación española debería realizar un esfuerzo para adaptarse a la nueva realidad de las CF, y en este documento se propone la creación de grupos de trabajo para avanzar en este campo y facilitar esta tarea.

ESTUDIO DE LA MUERTE SÚBITA

La muerte súbita, particularmente cuando ocurre en una persona joven (menor de 40 años), puede deberse a una CF^{7,8}. El diagnóstico correcto de la causa del fallecimiento puede evitar que se repita un desenlace fatal en otros miembros de la familia.

Tras la muerte súbita de una persona joven, debe realizarse una autopsia completa siguiendo protocolos específicos para conocer la causa en profundidad²⁸⁻³⁰. Esta autopsia debería prestar especial atención al corazón y la aorta, y es recomendable el estudio por forenses y/o patólogos expertos en CF. Incluso en manos expertas, en una porción variable de los casos no se identifica la causa de la muerte (entre el 4 y el 50% de las autopsias medicolegales; los mayores porcentajes corresponden a series forenses de niños y adolescentes³⁰⁻³²).

Es fundamental conservar muestras de tejidos del fallecido que permitan revisar el caso desde el punto de vista patológico con diferentes técnicas o tinciones. Para el estudio molecular o genético, es preciso conservar muestras de sangre o tejido (sin fijar). El estudio genético, lo que se conoce como «autopsia molecular», puede facilitar el diagnóstico de la causa de muerte en más del 35% de los casos en que la autopsia es negativa³³.

Se consiga o no un diagnóstico definitivo en la autopsia, y tras descartar una enfermedad cardíaca no hereditaria (fundamentalmente isquémica o valvular), se recomienda realizar un estudio cardiológico de los familiares de primer grado (más o menos extenso dependiendo de la enfermedad que se sospecha).

En los documentos de expertos y en las guías^{9,34} se recomienda específicamente el desarrollo de consultas de CF (o de «arritmias familiares») para el estudio de las causas de muerte súbita.

Recomendación VII: se debe recoger y almacenar muestras de sangre y/o tejido de los fallecidos de muerte súbita con CF sospechada o confirmada que permitan el estudio genético («autopsia molecular»). Sería deseable que en cada comunidad autónoma se facilitaran los medios para la creación de centros de referencia para el estudio macroscópico y microscópico de los corazones y las aortas de los pacientes jóvenes con sospecha de CF fallecidos súbitamente. Estas unidades deberían trabajar de manera coordinada con las unidades de CF. Es recomendable que a su vez se establezcan lazos de colaboración estables entre las administraciones de justicia (de las que dependen forenses y patólogos forenses) y sanidad (de la que dependen las unidades de CF).

APOYO AL PACIENTE Y A LAS FAMILIAS

Aunque una gran mayoría de los pacientes afectados de una CF pueden llevar una vida normal, un pequeño porcentaje presenta discapacidades importantes o muertes prematuras. Afrontar el fallecimiento repentino de un familiar, particularmente cuando se trata de un niño o un joven, no es tarea fácil.

En España salvo excepciones, la sanidad pública no cuenta con unidades de psicología especializadas para estas situaciones. En otras áreas de la medicina, como la oncología, sí hay larga experiencia en programas de apoyo psicológico.

En otros países del entorno, como Reino Unido^{35,36}, existen asociaciones de pacientes que desempeñan una labor encomiable en el apoyo, el seguimiento, la formación (p. ej., en técnicas de reanimación cardiopulmonar básica) y la información de estos pacientes. En España, aunque existen algunas asociaciones^{37,38}, no son suficientes y se echa en falta este elemento asociativo que tantos beneficios puede aportar al paciente. La información que los médicos pueden dar a los pacientes es

importante, pero nadie como un paciente que tiene la misma enfermedad para explicar a otro paciente cómo son las sensaciones y vivencias de esta.

Recomendación VIII: sería deseable la incorporación de psicólogos o personal especializado en atención psicológica en las unidades de CF.

Recomendación IX: se debe fomentar y ayudar a los pacientes con CF en la creación de asociaciones de pacientes que den apoyo adicional no solo a los afectados, sino también a los familiares sanos que conviven con ellos.

CONCLUSIONES

Con este documento se trata de exportar la «manera de trabajar» de las unidades de CF a todos los profesionales sanitarios (cardiólogos, internistas, cirujanos cardiovasculares, genetistas, pediatras, enfermeras, psicólogos, etc.) que puedan verse implicados en el estudio y el tratamiento de estas enfermedades. Se proponen algoritmos diagnósticos, se debaten aspectos actuales de interés clínico controvertidos y se destacan nueve recomendaciones básicas que tener en cuenta como punto de partida para avanzar en el conocimiento y el tratamiento de estas enfermedades. Además de su indudable valor como documento de síntesis del estado actual del manejo de las CF, este documento puede ayudar a homogenizar el proceso asistencial de estos pacientes en España, lo que sin duda redundará en una mejora de la calidad asistencial.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Red de Investigación Cardiovascular del Instituto de Salud Carlos III (RD12/0042/0069, RD12/0042/0049, RD12/0042/0029, RD12/0042/0069, RD12/0042/0021, RD12/0042/0021 RD12/0042/0066) y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (Una manera de hacer Europa).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

ANEXO. REVISORES EXTERNOS DEL DOCUMENTO

María Teresa Tomé-Esteban; St. George's, University of London, Londres, Reino Unido

Andrea Mazzanti; Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Italia

Luis Rocha-Lopes; Hospital García de Orta, Almada, Portugal

Adrián Fernández; Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

Ricardo Stein; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Cardiología, Porto Alegre, Brasil

Ivonne J. Cárdenas-Reyes; Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Alicia Beatriz Aguilera-Tapia; Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Madrid, España

María Paz Suárez-Mier; Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Madrid, España

Lorenzo Monserrat-Iglesias; Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, A Coruña, España

BIBLIOGRAFÍA

- Taylor J. European perspectives in cardiology. *Circulation*. 2009;120:f109–14.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, 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;35:2733–79.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, 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;29:270–6.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13:1077–109.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476–85.
- Arslan-Kirchner M, Epplen JT, Faivre L, Jondeau G, Schmidtke J, De Paepe A, et al. Clinical utility gene card for: Loeys-Dietz syndrome (*TGFBR1/2*) and related phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2011. Disponible en: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v19/n10/full/ejhg201168a.html>
- Suárez-Mier MP, Aguilera B, Mosquera RM, Sánchez-de-León MS. Pathology of sudden death during recreational sports in Spain. *Forensic Sci Int*. 2013;226:188–96.
- Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1–35 years. *Eur Heart J*. 2011;32:983–90.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2013;15:1389–406.
- Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015 [citado 12 Nov 2015]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/CentrosCSUR.htm>
- Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31:2715–26.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:1448–58.
- Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, Child A, Colod-Beroud G, De Paepe A, et al. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [*FBN1*]. *Eur J Hum Genet*. 2010. Disponible en: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v18/n9/full/ejhg201042a.html>
- Grupo de Trabajo de la SEC para la guía de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica, revisores expertos para la guía de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica, Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y manejo de la miocardiopatía hipertrófica. Una visión crítica desde la cardiología española. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:4–9.
- Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1999;20:93–102.
- Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA. Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Cardiac Fail*. 2009;15:83–97.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31:806–14.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey Jr DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121:e266–369.
- Erbil R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873–926.
- Grupo de Trabajo de la SEC para la guía de la ESC 2014 sobre diagnóstico y tratamiento de la patología de la aorta, revisores expertos para la guía de la ESC 2014 sobre diagnóstico y tratamiento de la patología de la aorta, Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre

- diagnóstico y tratamiento de la patología de la aorta. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:179–84.
21. Mogensen J, Van Tintelen JP, Fokstuen S, Elliott P, Van Langen IM, Meder B, et al. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J.* 2015;36:1367–70.
 22. Muñoz-Esparza C, García-Molina E, Salar-Alcaraz M, Peñafiel-Verdú P, Sánchez-Muñoz JJ, Martínez Sánchez J, et al. Fenotipo heterogéneo del síndrome de QT largo causado por la mutación *KCNH2-H562R*: importancia del estudio genético familiar. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:861–8.
 23. Villacorta E, Zatarain-Nicolás E, Fernández-Pena L, Pérez-Milán F, Sánchez PL, Fernández-Avilés F. Utilidad del diagnóstico genético en la miocardiopatía hipertrofica de una mujer que desea ser madre. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:148–50.
 24. Jacoby DL, DePasquale EC, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis, risk stratification and treatment. *CMAJ.* 2013;185:127–34.
 25. Monserrat L, Ortiz-Genga M, Lesende I, García-Giustiniani D, Barriales-Villa R, De Una-Iglesias D, et al. Genetics of cardiomyopathies: novel perspectives with next generation sequencing. *Curr Pharm Des.* 2015;21:418–30.
 26. Cornel M, Evers-Kiebooms G, Ayme S, Braga S, Bricarelli FD, Hodgson S, et al. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:720–1.
 27. Ley 14/2006, de 26 de Mayo, sobre técnicas de Reproducción Asistida. BOE núm. 126 de 27 de Mayo de 2006 [citado 9 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/05/27/pdfs/A19947-19956.pdf>
 28. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, De Gouveia RH, Sheppard M, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch.* 2008;452:11–8.
 29. Oliva A, Brugada R, D'Aloja E, Boschi I, Partemi S, Brugada J, et al. State of the art in forensic investigation of sudden cardiac death. *Am J Forensic Med Pathol.* 2011;32:1–16.
 30. Solberg EE, Borjesson M, Sharma S, Papadakis M, Wilhelm M, Drezner JA, et al. Sudden cardiac arrest in sports – need for uniform registration: a position paper from the Sport Cardiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487315599891>
 31. Bowker TJ, Wood DA, Davies MJ, Sheppard MN, Cary NR, Burton JD, et al. Sudden, unexpected cardiac or unexplained death in England: a national survey. *QJM.* 2003;96:269–79.
 32. Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexpected death in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(6 Suppl):118B–21B.
 33. Gollob MH, Blier L, Brugada R, Champagne J, Chauhan V, Connors S, et al. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position paper. *Can J Cardiol.* 2011;27:232–45.
 34. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36:2793–867.
 35. Cardiomyopathy UK [citado 12 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.cardiomyopathy.org>
 36. Cardiac Risk in the Young [citado 12 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.c-r-y.org.uk/bereavement/>
 37. Asociación Síndrome de Marfan [citado 12 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.marfan.es>
 38. Asociación de familiares y afectados por cardiopatías y muerte súbita [citado 12 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.d-corazon.org/index.php?page=inicio>