



# NOVETATS EN ARÍTMIES I ESTIMULACIÓ CARDÍACA

Paper de la genètica en l'estratificació de risc de la mort sobtada

Jose M Guerra

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

# Conflictes de interès

Col·laboració científica amb HealthinCode

# Paper de la genética en l'estratificació de risc de la mort sobtada

## Paper de la genètica en l'**estratificació** de risc de la mort sobtada

Relativament poc

# Paper de la genètica en les malalties cardiovasculars hereditàries

- 1.- Diagnòstic de la malaltia
- 2.- Identificació de familiars afectes
- 3.- (Maneig)
- 4.- En casos específics es capaç de distingir formes mes severes

# Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

## Genetics Primer for the General Cardiologist

### Genetic Testing for Potentially Lethal, Highly Treatable Inherited Cardiomyopathies/Channelopathies in Clinical Practice

David J. Tester, BS; Michael J. Ackerman, MD, PhD

Circulation 2011;123:1021



Europace (2011) 13, 1077–1109  
doi:10.1093/europace/eur245

## HRS/EHRA EXPERT CONSENSUS STATEMENT

# 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)**

**Michael J. Ackerman, MD, PhD<sup>1</sup>, Silvia G. Priori, MD, PhD<sup>2</sup>, Stephan Willems, MD, PhD<sup>3</sup>, Charles Berul, MD, FHRS, CCDS<sup>4</sup>, Ramon Brugada, MD, PhD<sup>5</sup>, Hugh Calkins, MD, FHRS, CCDS<sup>6</sup>, A. John Camm, MD, FHRS<sup>7</sup>, Patrick T. Ellinor, MD, PhD<sup>8</sup>, Michael Gollob, MD<sup>9</sup>, Robert Hamilton, MD, CCDS<sup>10</sup>, Ray E. Hershberger, MD<sup>11</sup>, Daniel P. Judge, MD<sup>6,12</sup>, Hervè Le Marec, MD<sup>13</sup>, William J. McKenna, MD<sup>14</sup>, Eric Schulze-Bahr, MD, PhD<sup>15</sup>, Chris Semsarian, MBBS, PhD<sup>16</sup>, Jeffrey A. Towbin, MD<sup>17</sup>, Hugh Watkins, MD, PhD<sup>18</sup>, Arthur Wilde, MD, PhD<sup>19</sup>, Christian Wolpert, MD<sup>20</sup>, and Douglas P. Zipes, MD, FHRS<sup>21</sup>**

## **AHA Scientific Statement**

# **Enhancing Literacy in Cardiovascular Genetics**

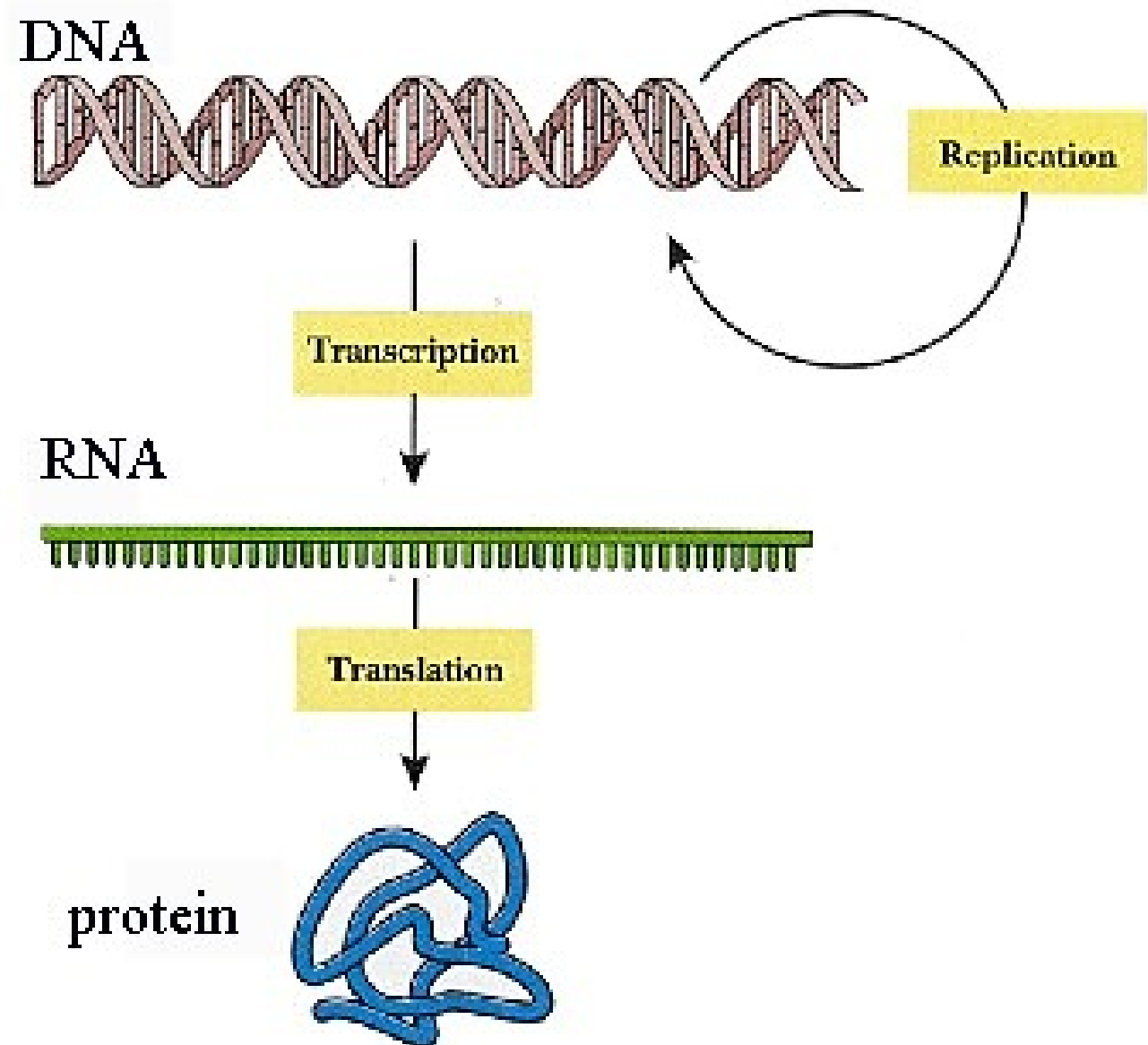
## **A Scientific Statement From the American Heart Association**

Seema Mital, MD, FAHA, Chair; Kiran Musunuru, MD, PhD, MPH, FAHA, Vice Chair;  
Vidu Garg, MD, FAHA; Mark W. Russell, MD; David E. Lanfear, MD, MS, FAHA;  
Rajat M. Gupta, MD; Kathleen T. Hickey, RN, APNG, EdD, FAHA;  
Michael J. Ackerman, MD, PhD; Marco V. Perez, MD; Dan M. Roden, MD, FAHA;  
Daniel Woo, MD, MS, FAHA; Caroline S. Fox, MD, MPH, FAHA\*; Stephanie Ware, MD, PhD; on behalf  
of the American Heart Association Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council  
on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing;  
Stroke Council; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Quality  
of Care and Outcomes Research

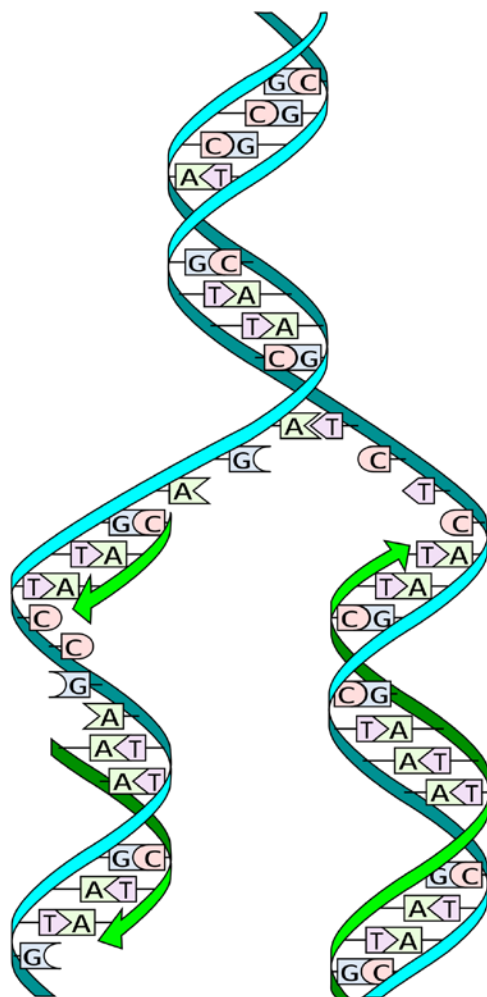


# Principis de Genètica

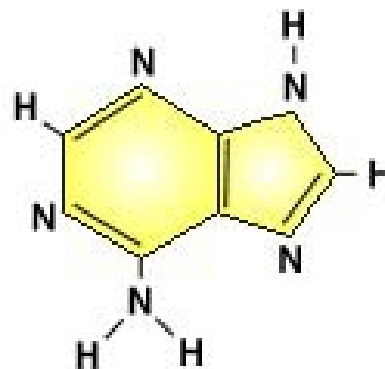
# Proteïnes / DNA



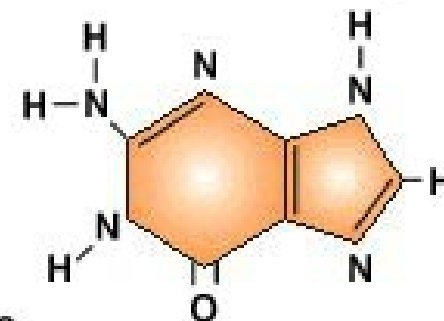
# Proteïnes / DNA



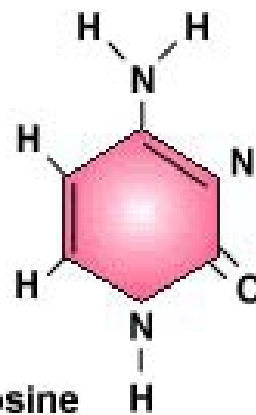
adenine



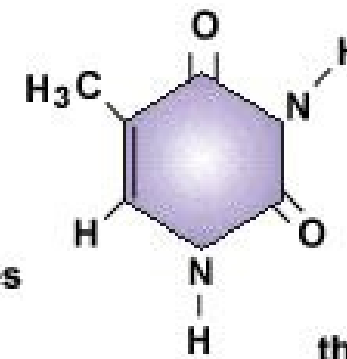
guanine



purines



cytosine

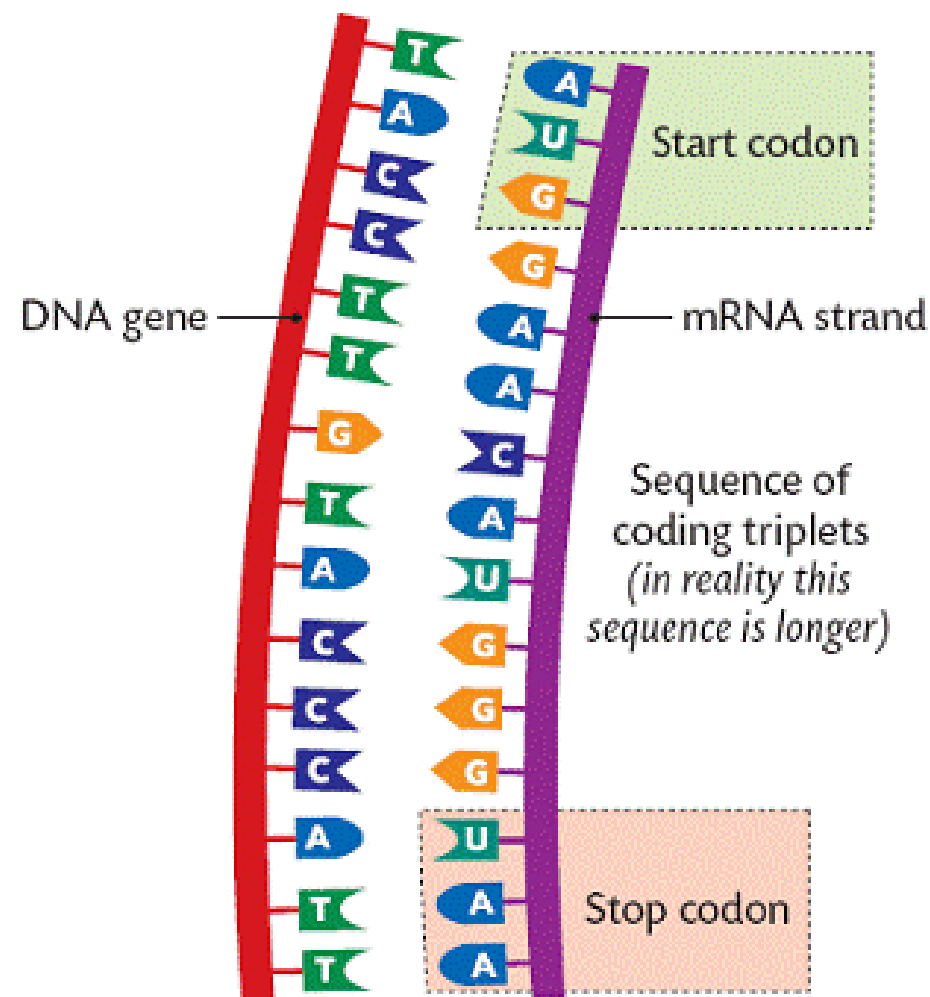


pyrimidines

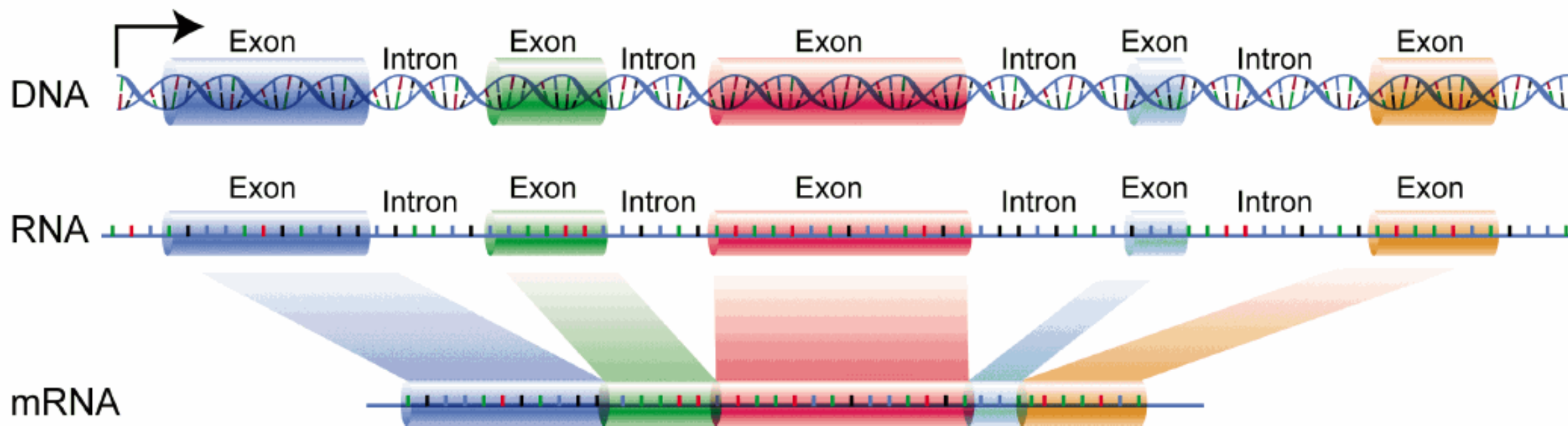
thymine

# Proteïnes / DNA

		Second base					
		U	C	A	G		
First base	U	UUU } Phenyl- UUC } alanine <b>F</b> UUA } Leucine <b>L</b> UUG }	UCU } UCC } Serine <b>S</b> UCA } UCG }	UAU } Tyrosine <b>Y</b> UAC } UAA } Stop codon UAG } Stop codon	UGU } Cysteine <b>C</b> UGC } UGA } Stop codon UGG } Tryptophan <b>W</b>	U	C
	C	CUU } CUC } Leucine <b>L</b> CUA } CUG }	CCU } CCC } Proline <b>P</b> CCA } CCG }	CAU } Histidine <b>H</b> CAC } CAA } Glutamine <b>Q</b> CAG }	CGU } CGC } Arginine <b>R</b> CGA } CGG }	U	C
	A	AUU } Isoleucine <b>I</b> AUC } AUA } AUG } Methionine <b>M</b> start codon	ACU } ACC } Threonine <b>T</b> ACA } ACG }	AAU } Asparagine <b>N</b> AAC } AAA } Lysine <b>K</b> AAG }	AGU } Serine <b>S</b> AGC } AGA } Arginine <b>R</b> AGG }	U	C
	G	GUU } GUC } Valine <b>V</b> GUA } GUG }	GCU } GCC } Alanine <b>A</b> GCA } GCG }	GAU } Aspartic GAC } acid <b>D</b> GAA } Glutamic GAG } acid <b>E</b>	GGU } GGC } Glycine <b>G</b> GGA } GGG }	U	C
						G	A

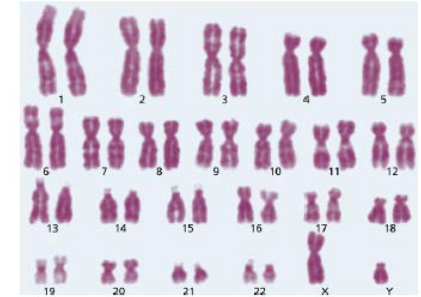


# Proteïnes / DNA



# Mutacions

- **Genòmica:** Trisomia del Cr 21 (Sde. Down)
- **Cromosòmica:** Alteració de una gran part del cromosoma
- **Gènica:** Alteració a nivell de nucleòtids que altera el producte de un sol gen.



# Mutacions gèniques

- Substitucions d'un sol nucleòtid
- Delecions
- Insercions
- Variabilitat de seqüències repetides
- Mutacions en introns

# Mutacions gèniques

## Single Nucleotide Substitutions

**Normal**  
 ATG CCG GAC TCG TTT CTC GGG  
 M P D S F L G

**A Silent (G>A, Ser to Ser)**  
 ATG CCG GAC TCA TTT CTC GGG  
 M P D S F L G

**B Missense (T>C, Ser to Pro)**  
 ATG CCG GAC CCG TTT CTC GGG  
 M P D P F L G

**C Nonsense (C>A, Ser to Ter)**  
 ATG CCG GAC TAG TTT CTC GGG  
 M P D X F L G

The diagram illustrates the chemical structures of the amino acids corresponding to the codons in the normal sequence: Methionine (Met, M), Proline (Pro, P), Aspartic Acid (Asp, D), Serine (Ser, S), Phenylalanine (Phe, F), and Leucine (Leu, L). The structures are shown as side chains attached to the alpha-carbon of the amino acid backbone.

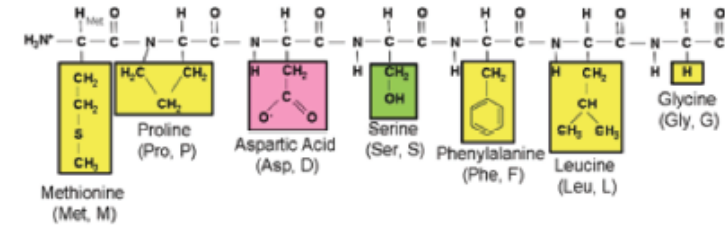


# Mutacions gèniques

## Deletions / Insertions

### Normal

ATG CCG GAC TCG TTT CTC GGG  
M P D S F L G

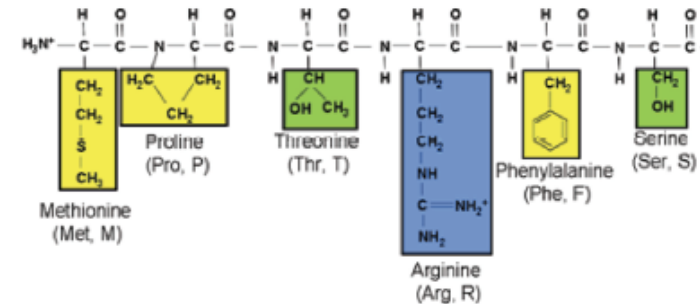


### D Frameshift

Deletion of a "G"

ATG CCG ACT CGT TTC TCG GGT  
M P T R F S G

G

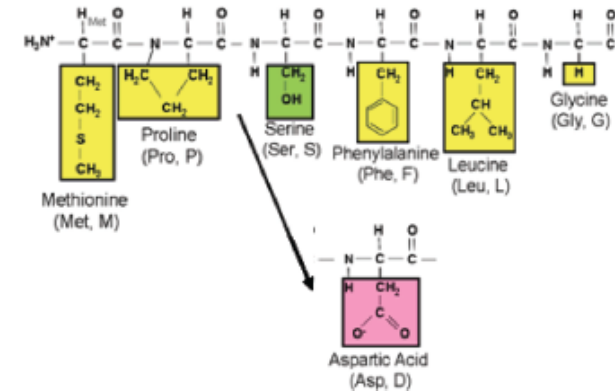


### E In-Frame Deletion

Deletion of a "GAC"

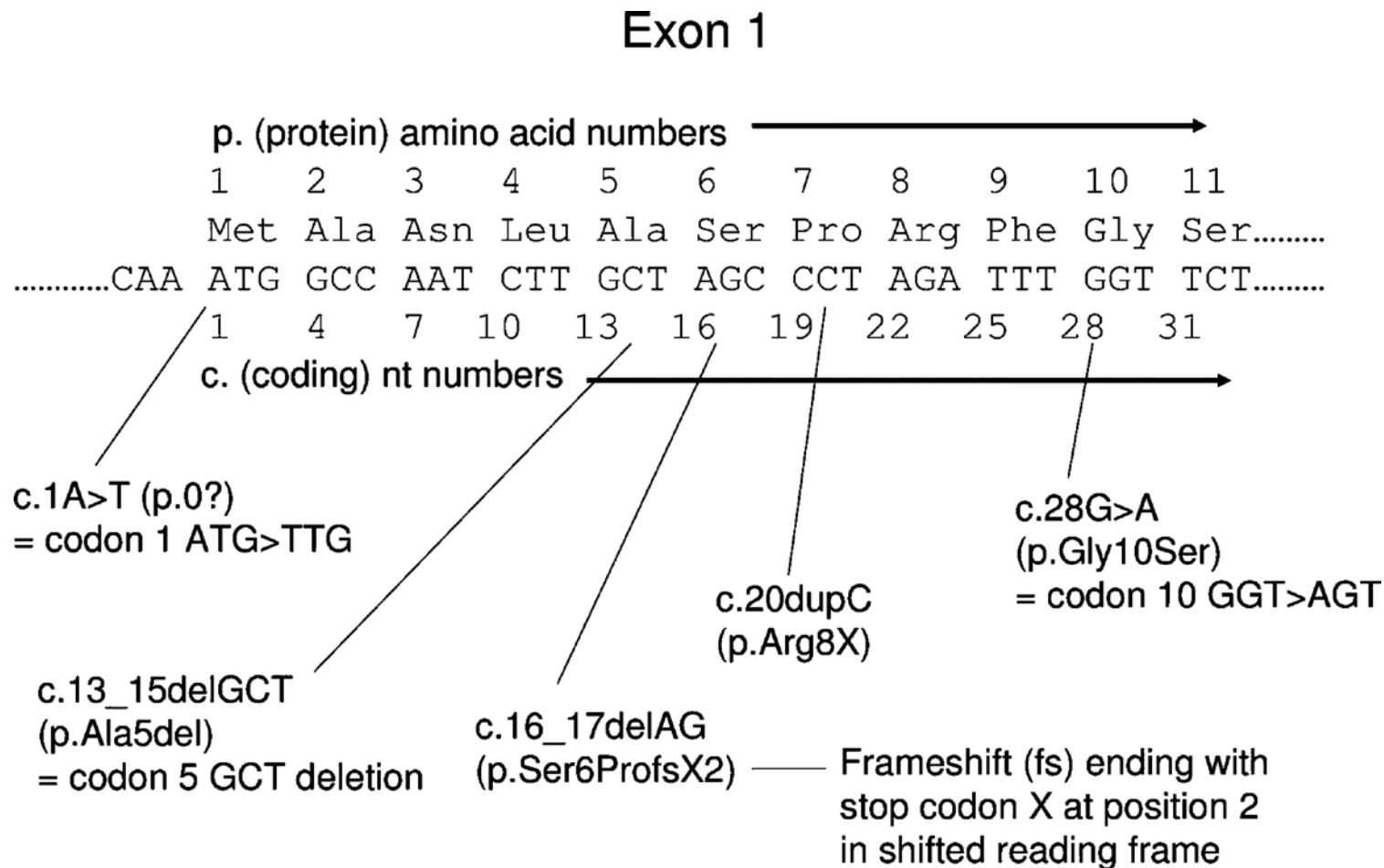
ATG CCG TCG TTT CTC GGG  
M P S F L G

GAC  
D



# Mutacions gèniques

## Nomenclatura:

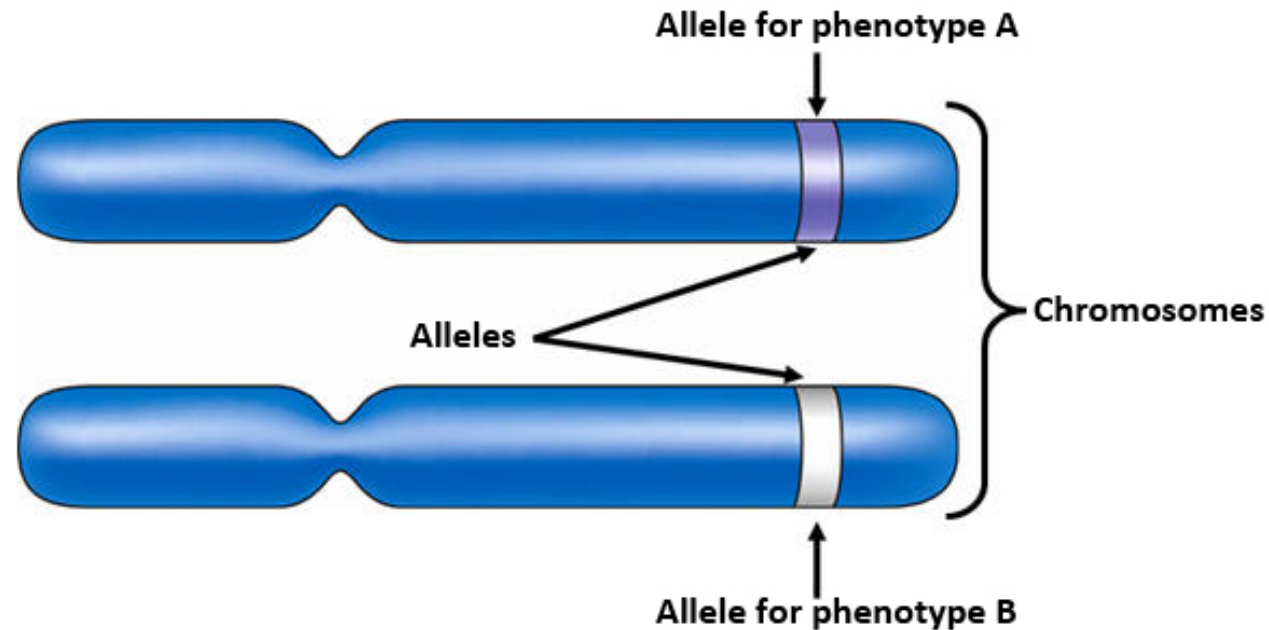


# “Argot”

- Al·lel. Al·lel normal o “wild-type”
- Locus/loci
- Polimorfisme
- Mutació vs. polimorfisme
- Mutació patogènica vs VUS (variant de significat incert)
- Homozigòtic / Heterozigòtic
- Genotip / Fenotip
- Penetrància
- Expressivitat
- Autosòmic dominant / recessiva

# “Argot”

- **Al·lel:** Al·lel normal o “wild-type”  
Locus/loci  
Homozigòtic / Heterozigòtic



# “Argot”

- **Polimorfisme:**

Variacions normals en la informació continguda en un al·lel (loci)

- **Mutació vs. polimorfisme**

- ▶ *Polimorfisme:* Substitució d'un nucleòtid que succeeix amb una freqüència al·lèlica  $>0.5\%$  en un grup ètnic

- ▶ *Mutació:* Freqüència  $<0.5\%$

# “Argot”

- **Mutació patogènica:**

Variació de la seqüència de DNA que representa un al·lel anormal, no se troba en la població normal sana, existeix solament en la població malalta i produeix un producte funcionalment anormal

- **VUS:** Variant de significat incert / no clar

No descrita prèviament / Efecte en la funció desconegut

Present en certa proporció en individus sans (SOROLL)

Significat clínic incert

# “Argot”

- **Bases de dades internacionals**

Resource or Database	Description
ClinGen <a href="http://www.clinicalgenome.org">http://www.clinicalgenome.org</a>	Portal for data sharing to speed the identification of clinically relevant variants
ClinVar <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar</a>	Database of interpretation about genotype-phenotype relationship of human variation in disease
dbSNP <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp</a>	NCBI public archive of genetic variation across various species
dbVAR <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar</a>	NCBI database of genomic structural variation
Exome variant server <a href="http://evs.gs.washington.edu/EVS/">http://evs.gs.washington.edu/EVS/</a>	Database of exome sequencing data from individuals sequenced through the NHLBI GO Exome Sequencing Project (ESP)
ExAC browser <a href="http://exac.broadinstitute.org/">http://exac.broadinstitute.org/</a>	Database of exome sequencing data from unrelated individuals from a variety of large-scale sequencing projects
GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/</a>	Expert-authored, peer-reviewed disease descriptions focused on clinically relevant and medically actionable information on the diagnosis, management, and genetic counseling of patients and families with specific inherited conditions
Human Gene Mutation Database <a href="http://www.hgmd.org">http://www.hgmd.org</a>	Database of variant annotations in disease published in the literature; requires subscription
Human Genome Variation Society <a href="http://www.hgvs.org">http://www.hgvs.org</a>	Database with variant annotations on specific subsets of human variation in disease
OMIM <a href="http://www.omim.org">http://www.omim.org</a>	Database of human genes and genetic conditions in disease
POSSUMweb <a href="http://www.possum.net.au">http://www.possum.net.au</a>	Database of dysmorphology, including multiple malformations, metabolic, teratogenic, chromosomal and skeletal syndromes and their images; requires subscription
RefSeqGene <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq</a>	Database of medically relevant gene reference sequence
1000 Genomes <a href="http://www.1000genomes.org">http://www.1000genomes.org</a>	Database of genomic variants derived from next-generation sequencing of healthy control subjects

# “Argot”

- **Bioinformàtic**

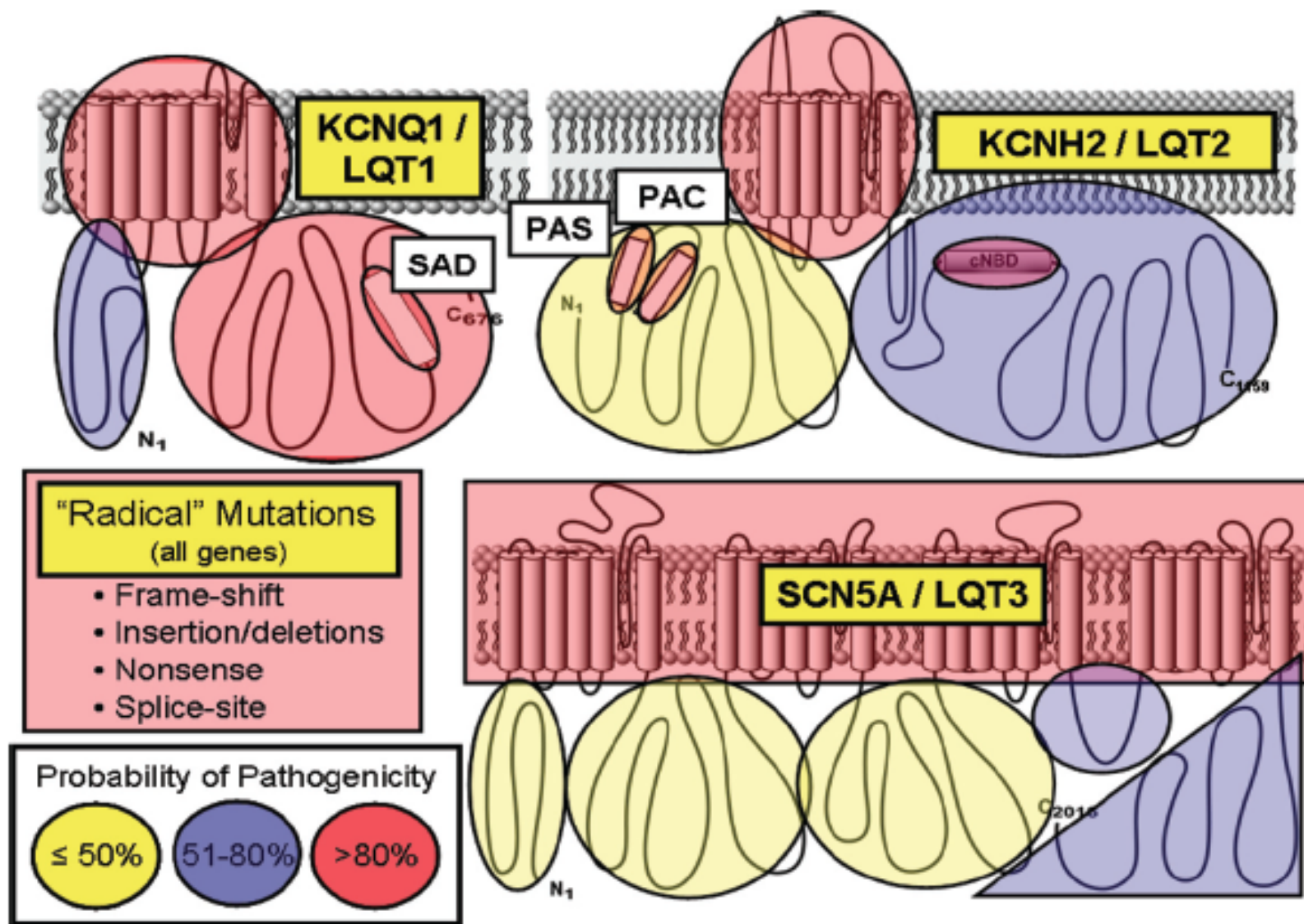
Anàlisi “in silico”

Bioinformatic  
data analysis

Sequence  
reads



# “Argot”



# “Argot”

- **Genotip:**

Composició del DNA de un individu

- **Fenotip:**

Expressió clínica del genotip en un individu

# “Argot”

- **Autosòmic dominant:**

La mutació se troba en un locus situat en un cromosoma somàtic i s'expressa quan al menys un dels dos al·lels estan afectats

- **Autosòmic recessiu:**

La mutació se troba en un locus situat en un cromosoma somàtic i solo s'expressa quan els dos al·lels estan afectats

# “Argot”

- **Penetrància:**

Probabilitat de que una mutació patogènica tingui una expressió clínica discernible entre la població de individus positius per aquesta mutació.

- **Expressivitat:**

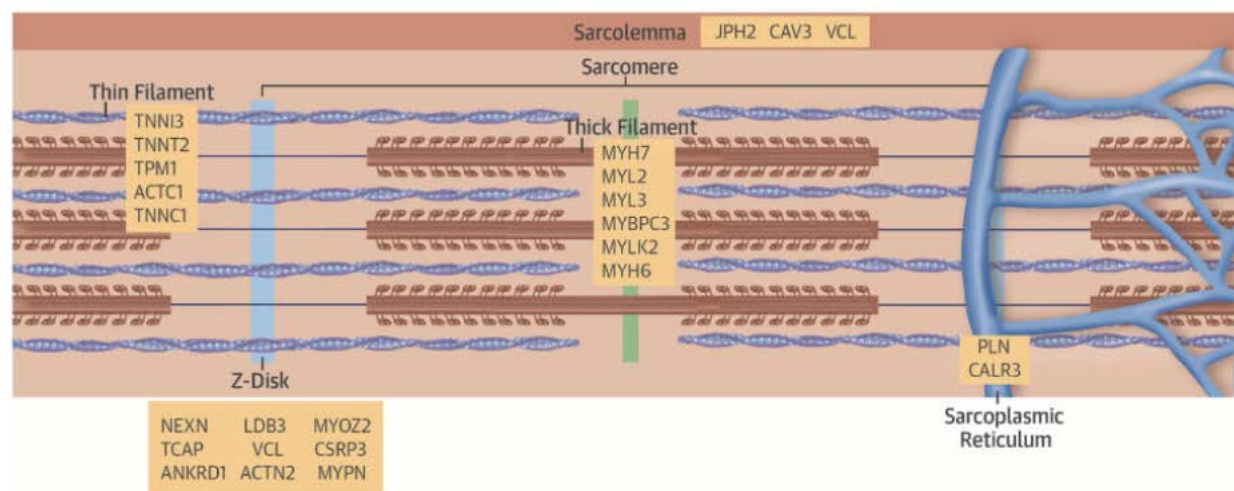
Nivell d'expressió fenotípica de una mutació patogènica específica.

## Bases moleculars de la MH

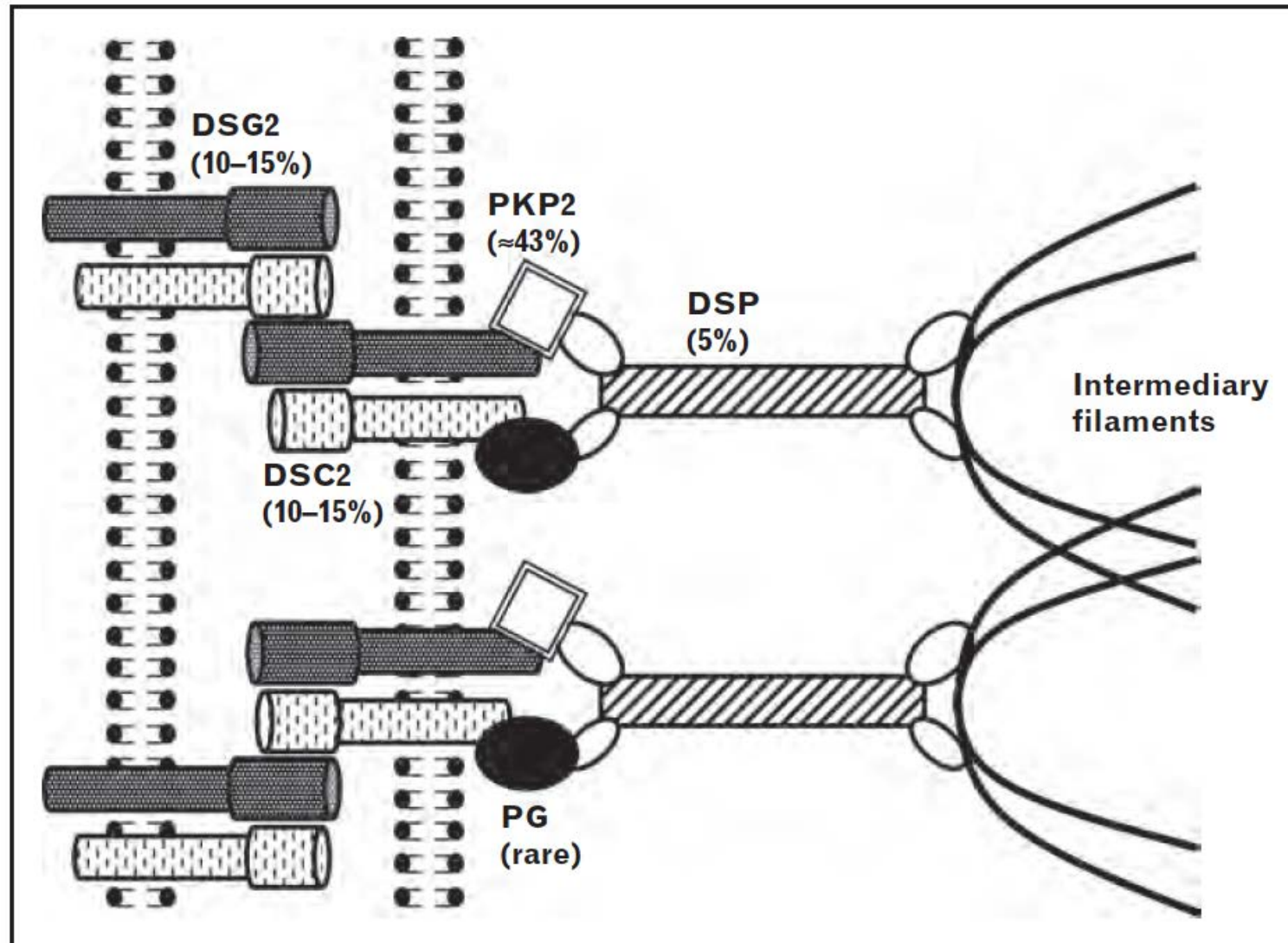
**Table 2. Molecular Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy**

Gene	Locus	Protein	Frequency
<b>Myofilament (sarcomeric) HCM</b>			
<b>Giant filament</b>			
<i>TTN</i>	2q31	Titin	Rare
<b>Thick filament</b>			
<i>MYH7*</i>	14q11.2-q12	$\beta$ -Myosin heavy chain	25–35%
<i>MYH6*</i>	14q11.2-q12	$\alpha$ -Myosin heavy chain	Rare
<i>MYL2*</i>	12q23-q24.3	Regulatory myosin light chain	Rare
<i>MYL3*</i>	3p21.2-p21.3	Essential myosin light chain	Rare
<b>Intermediate filament</b>			
<i>MYBPC3*</i>	11p11.2	Cardiac myosin-binding protein C	25–35%
<b>Thin filament</b>			
<i>TNNT2*</i>	1q32	Cardiac troponin T	3–5%
<i>TNNI3*</i>	19p13.4	Cardiac troponin I	1–5%
<i>TPM1*</i>	15q22.1	$\alpha$ -Tropomyosin	1–5%
<i>ACTC*</i>	15q14	$\alpha$ -Cardiac actin	Rare
<i>TNNC1*</i>	3p21.1	Cardiac troponin C	Rare
<b>Z-disc HCM</b>			
<i>ACTN2</i>	1q42-q43	$\alpha$ -Actinin 2	Rare
<i>CSRP3*</i>	11p15.1	Muscle LIM protein	Rare
<i>LBD3</i>	10q22.2-q23.3	LIM binding domain 3	Rare
<i>MYOZ2</i>	4q26-q27	Myozenin 2	Rare
<i>TCAP</i>	17q12-q21.1	Telethonin	Rare
<i>VCL</i>	10q22.1-q23	Vinculin/metavinculin	Rare

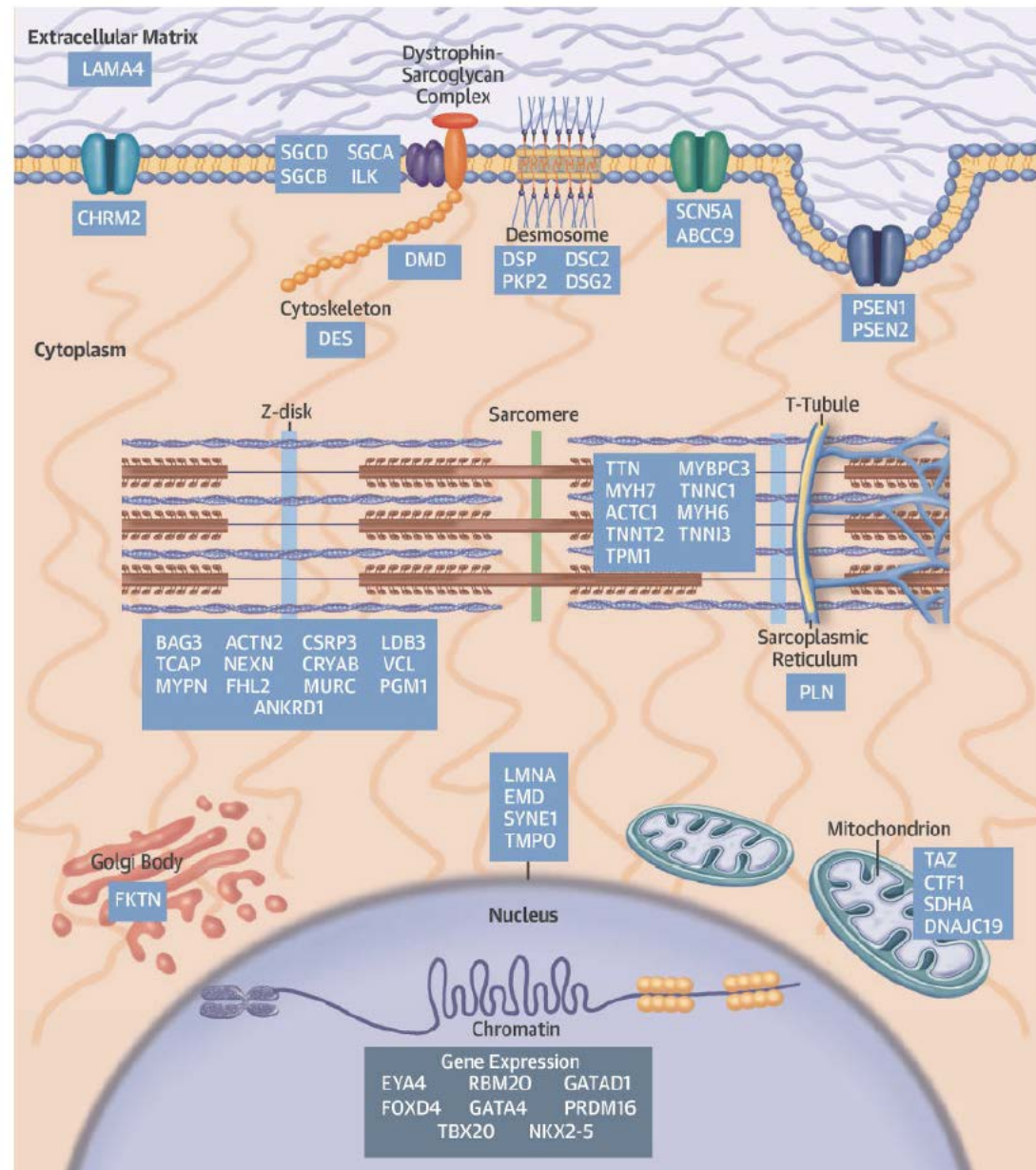
<b>Calcium-handling HCM</b>			
<i>CALR3</i>	19p13.11	Calreticulin 3	Rare
<i>CASQ2</i>	1p13.3-p11	Calsequestrin	Rare
<i>JPH2</i>	20q13.12	Junctophilin 2	Rare
<i>PLN</i>	6q22.1	Phospholamban	Rare
<b>Metabolic cardiac hypertrophy (HCM mimickers)</b>			
<i>FXN</i>	9q13	Frataxin	Rare
<i>GLA*</i>	Xq22	$\alpha$ -Galactosidase A	Rare
<i>LAMP2*</i>	Xq24	Lysosome-associated membrane protein 2	Rare
<i>PRKAG2*</i>	7q35-q36.36	AMP-activated protein kinase	Rare
<i>RAF1</i>	3p25.2	RAF serine/threonine kinase	Rare



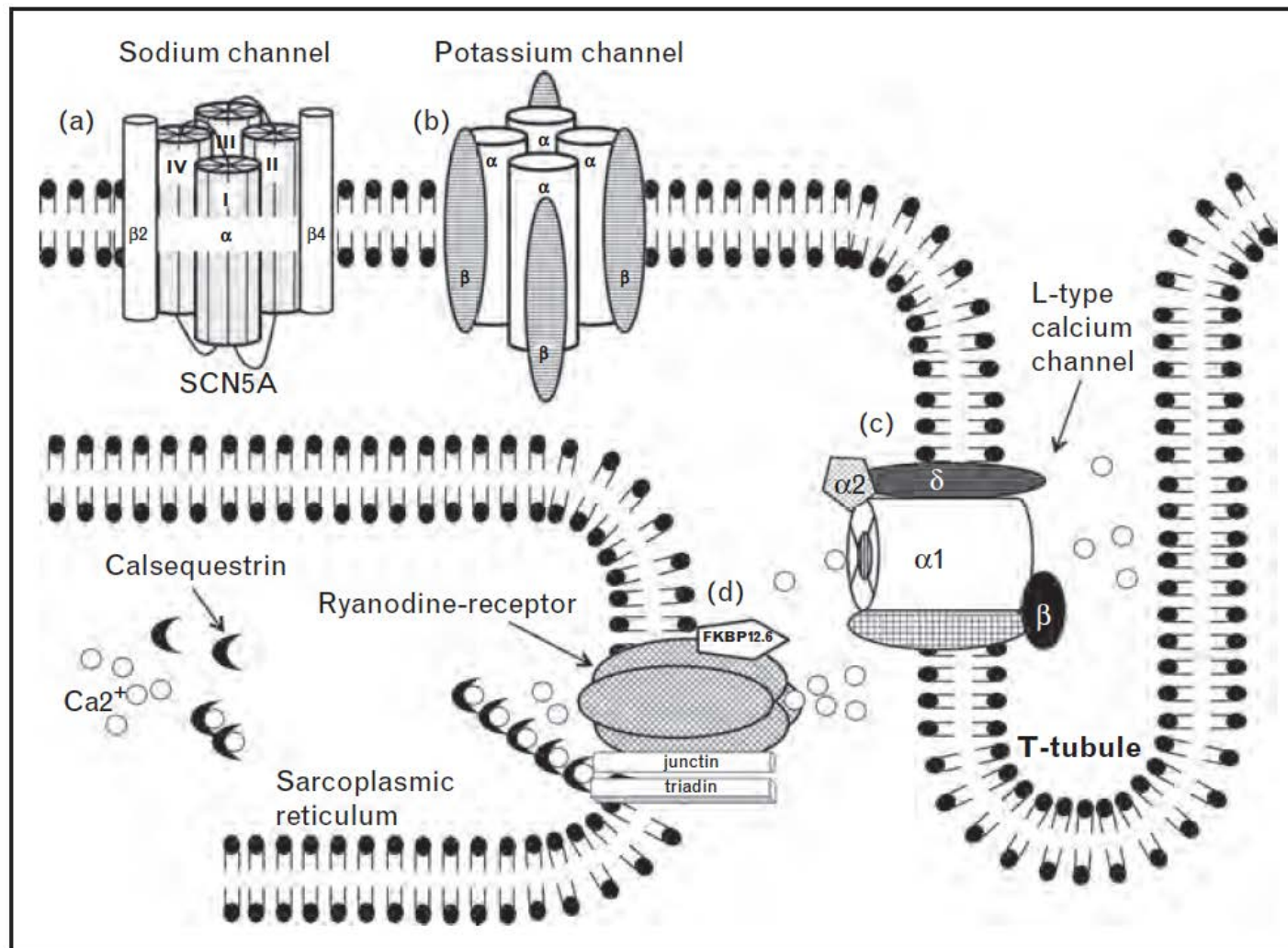
# Bases moleculares de la MAVD



# Bases moleculars de la MD

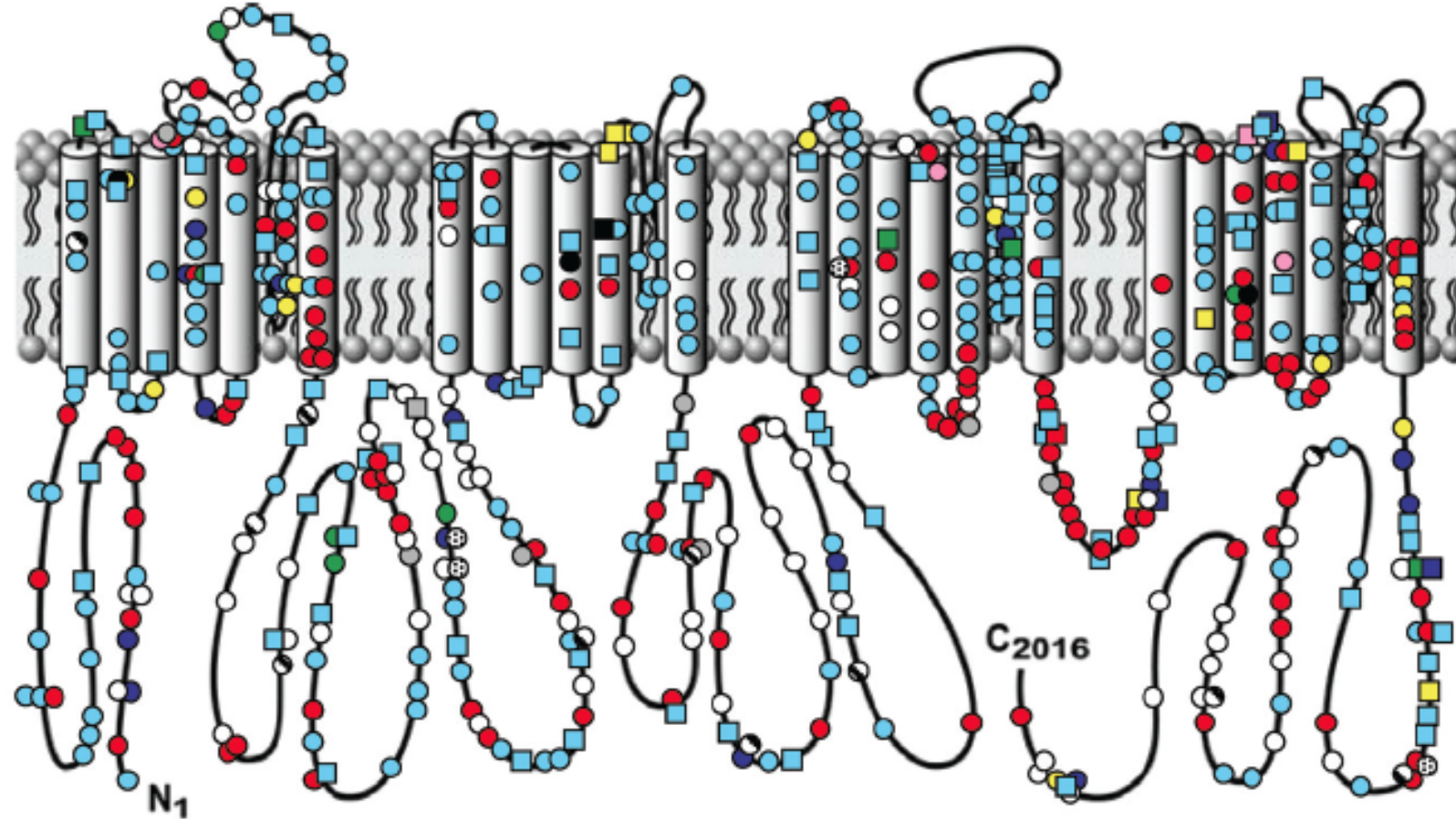


## Bases moleculars del QT llarg





# Mutacions Canal de sodi SNC5A



○ □ Atrial Fibrillation (AF)	⊗ ⊞ Drug-induced Torsade de pointes (drug-TdP)
● □ Brugada Syndrome (BrS)	● ■ Long QT Syndrome (LQTS)
● ■ BrS or LQTS	● ■ Mixed phenotype (BrS with SSS and/or CCD)
● ■ Cardiac Conduction Defect (CCD)	○ Rare and Common Missense Variants in Health
● ■ Dilated Cardiomyopathy (DCM)	● ■ Sick Sinus Syndrome (SSS)
	● ■ Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)

# Paper de la genètica en les malalties cardiovasculars hereditàries

- 1.- Diagnòstic de la malaltia
- 2.- Identificació de familiars afectes
- 3.- (Maneig)
- 4.- En casos específics es capaç de distingir formes mes severes



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY\*

Europace (2011) **13**, 1077–1109  
doi:10.1093/europace/eur245

## **HRS/EHRA EXPERT CONSENSUS STATEMENT**

# **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)**

# Recomanacions del consens

Section # – Disease	Diagnostic	Prognostic	Therapeutic
LQTS	+++	+++	++
- CPVT	+++	+	-
BrS	+	+	-
CCD	+	+	+
SQTS	+/-	-	-
AF	-	-	-
- HCM	+++	++	+
- ACM/ARVC	+	+/-	-
DCM	+/-	-	-
DCM + CCD	++	++	+

# Recomanacions del consens

**Table 3** Yield and Signal-to-Noise Associated with Disease-Specific Genetic Testing

Disease	Yield of Genetic Test*	% of Controls with a Rare VUS#	Signal-to-Noise (S:N) Ratio +
LQTS	75% (80%)	4%	19:1
CPVT	60% (70%)	3%	20:1
- BrS	20% (30%)	2% (just SCN5A)	10:1
- CCD	Unknown	Unknown	Unknown
- SQTS	Unknown	3%	Unknown
- AF	Unknown	Unknown	Unknown
- HCM	60% (70%)	~5% (unpublished data)	12:1
- ACM/ARVC	60%	16%	4:1
- DCM	30%	Unknown	Unknown
- DCM + CCD	Unknown	4% (for SCN5A and LMNA)	Unknown
- LVNC	17%–41%	Unknown	Unknown
- RCM	Unknown	Unknown	Unknown

# “Argot”

- **Estudi en cascada (*cascade testing*):**

Procediment pel que tots els familiars en primer grau de un cas índex amb genotip positiu son estudiats en cercles concèntrics de parentesc.

Si un dels membres de la família resulta amb genotip positiu, tots els seus parents en primer grau deurien ser estudiats continuant el procés per cadascun dels membres familiars amb genotip positiu.

# Recomanacions del consens

## TEST GENÈTICS

- **CLASE I: Recomanat**
- **CLASE IIa: Pot ser útil**
- **CLASE IIb: Es pot considerar**
- **CLASE III: No indicat / No recomanat**

Nivel de evidencia: C

# Síndrome del QT llarg

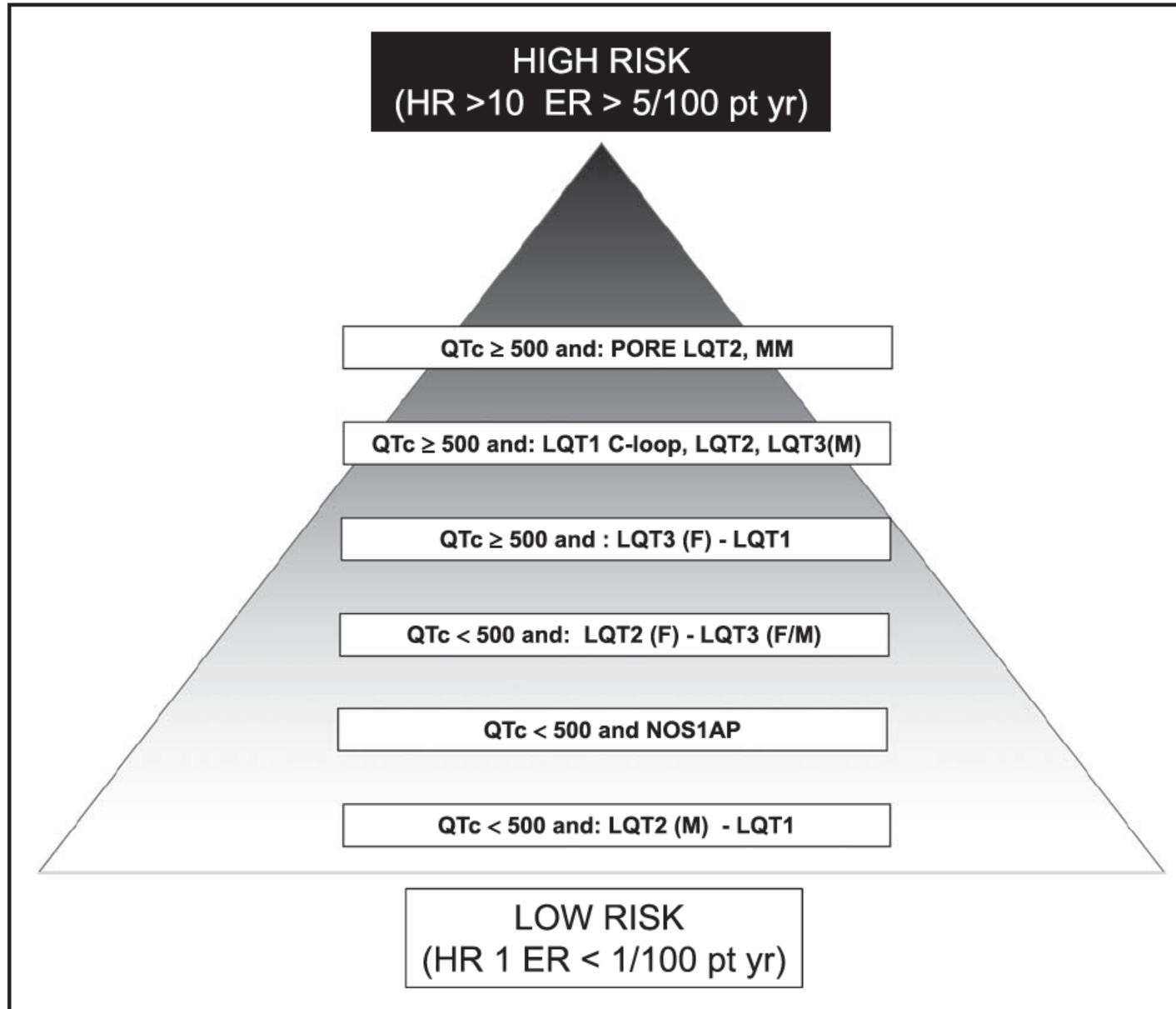
Caso index	Sospita	Familiars (anàlisi en cascada)
I	I <b>IIb</b>	I

Europace 2011;13:1077

Rendiment test genètic: 75%



# Síndrome del QT llarg



# Síndrome del QT llarg

Phenotype	Gene(s)	Factor	Effect	Effect size
LQTS	<i>KCNH2</i>	Pore mutation	Risk of TdP/CA/SCD	HR 10.7 (4.5–25.2)
LQTS	<i>KCNQ1</i>	TM mutation	Risk of TdP/CA/SCD	HR 2.06 (1.29–5.86)
LQTS	<i>KCNH2</i> <i>SCN5A</i>	Genotype + QTc > 500 ms	Risk of TdP/CA/SCD	HR 4.89 (M)–7.47(F)
LQTS	<i>KCNH2</i> <i>SCN5A</i>	Genotype + NOS1AP SNPs + QTc > 500 ms	Risk of TdP/CA/SCD	HR 7.18(M)–10.97(F)
LQTS	<i>KCNH2</i>	Genotype + therapy effectiveness	Risk of recurrent events	2.81 (1.50–5.27)
LQTS	<i>SCN5A</i>	Genotype + therapy effectiveness	Risk of recurrent events	4.0 (2.45–8.03)
LQTS	<i>NOS1AP</i>	rs10494366	Risk of events if QTc < 500 ms	1.63 (1–06–2–5)

# Miocardiopatia hipertròfica



Europace 2011;13:1077

Rendiment test genètic: 60%

Phenotype	Gene(s)	Factor	Effect	Effect size
HCM	<i>MYH7</i>	Presence of mutation	ICD shock	2.8 (1.4–5–8)

# Miocardiopatia dilatada

Caso index + BAV o H <sup>a</sup> MS	Caso index (MD familiar)	Familiars (anàlisi en cascada)
I	Ila	I

Europace 2011;13:1077

Rendiment test genètic: 30-40%

Mutació LMNA: (6% dels casos MD familiar): Risc de trastorns de conducció i mort sobtada

# Miocardiópatia arritmogénica

Caso index (Task Force criteria)	Sospita clínica Task Force: 1 > 0 2 < 1 <		Familiars (anàlisi en cascada)
IIa	IIb	III	I

Europace 2011;13:1077

Rendiment test genètic: 60%

Soroll en la població: 16%

Mutacions múltiples: > risc de arítmies malignes

Mutació desmoplakina vs plakogoblina: 40% mes risc de disfunció ventricular i 13% mes ICC

# Síndrome de Brugada

Caso index	Sospita	Familiars (anàlisi en cascada)
Ila	Ila	I

Europace 2011;13:1077

\* No indicado en Brugada tipo 2 o tipo 3

Rendiment test genètic: 20%

Phenotype	Gene(s)	Factor	Effect	Effect size	Ref
BrS	SCN5A	Truncations + missense no current	Longer PR interval	≈23-ms increase	[9]
BrS	SCN5A	Intra-atrial conduction	P-wave duration	≈30-ms increase	[10]
BrS	SCN5A HEY2 SCN10A	Additive effect of SNPs	Risk of having the disease	OR from 1.87 to 21.4	[11]

# Taquicardia ventricular catecolaminérgica:

Caso index	Sospita	Familiars (anàlisi en cascada)

Europace 2011;13:1077

Rendiment test genètic: 70%

# Miocardiópatia no compactada:

Caso index	Familiars (anàlisi en cascada)
IIa	I

Europace 2011;13:1077



# Miocardiópatia restrictiva

Europace 2011;13:1077

Caso index	Familiars (anàlisi en cascada)
<b>Ila</b>	<b>I</b>

# Supervivent aturada cardíaca extrahospitalaria



Europace 2011;13:1077

Phenotype	Gene(s)	Factor	Effect	Effect size
POP	SCN5A	Nonsynonymous SNPs	SCD risk in women	1.30 (1.12–1.51)
POP	SCN5A	S1102Y in African-American	Risk of ICD shocks in CHF	4.33 (1.60–11.7)
POP	KCNQ1	SNP rs2283222	SCD risk	1.36 (1.16–1.60)
POP	21q21	SNPs in CXADR, BTG3 region	SCD risk	1.78 (1.47–2–93)
POP	2q24.2	SNPs in the BAZ2B region	SCD risk	1.92 (1.57–2–34)
POP	NOS1AP	SNPs rs16847548	SCD risk	1.31 (1.10–1.56)
POP	SCN5A	SNP rs11720524	VT/VF during STEMI	1.9 (1.05–3.43)

# Postmortem: MS y MS infant

Caso index	Familiars (anàlisi en cascada)
IIb	I

Europace 2011;13:1077

\* Es recomana tomar sempre mostres per a possible anàlisi genètic:  
5-10 ml de sang en EDTA o mostra congelada de fetge, cor o melsa

Phenotype	Gene(s)	Factor	Effect	Effect size
POP	SCN5A	Nonsynonymous SNPs	SCD risk in women	1.30 (1.12–1.51)
POP	SCN5A	S1102Y in African-American	Risk of ICD shocks in CHF	4.33 (1.60–11.7)
POP	KCNQ1	SNP rs2283222	SCD risk	1.36 (1.16–1.60)
POP	21q21	SNPs in CXADR, BTG3 region	SCD risk	1.78 (1.47–2–93)
POP	2q24.2	SNPs in the BAZ2B region	SCD risk	1.92 (1.57–2–34)
POP	NOS1AP	SNPs rs16847548	SCD risk	1.31 (1.10–1.56)
POP	SCN5A	SNP rs11720524	VT/VF during STEMI	1.9 (1.05–3.43)

## CONCLUSIONS

La interpretació del resultat de un test genètic es molt mes complicada que la de qualsevol altre test de laboratori

## CONCLUSIONS

La interpretació del resultat de un test genètic es molt mes complicada que la de qualsevol altre test de laboratori

Per a la seva correcte interpretació i transmissió s'han de tenir nocions bàsiques de genètica

## CONCLUSIONS

La interpretació del resultat de un test genètic es molt més complicada que la de qualsevol altre test de laboratori

Per a la seva correcta interpretació i transmissió s'han de tenir nocions bàsiques de genètica

El seu paper en la estratificació de risc de mort sobtada depèn de la malaltia, el gen afectat i el tipus de mutació. Els nostres coneixements son encara molt limitats.



[jguerra@secardiologia.es](mailto:jguerra@secardiologia.es)



[@JoseMGuerraR](https://twitter.com/JoseMGuerraR)