

CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA FELINA: BASES GENÉTICAS Y RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Feline hypertrophic cardiomyopathy: genetic basis and genotype-phenotype relationship

Sebastian-Marcos, P.^{1,2*}; Talavera-López, J.¹; Fernández Del Palacio, M.J.¹

1. Departamento de Medicina y Cirugía Animal, Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia, Campus Espinardo 30100 Murcia.
2. Hospital Veterinario de la Universidad Católica de Valencia, Avda Perez Galdós 51, 46018 Valencia.

***Autor de correspondencia:** Patricia Sebastián Marcos; e-mail: patricia.sebastian@um.es

Tipo de trabajo: Revisiones

Recibido: 01/12/2025

Aceptado: 02/02/2026

RESUMEN

La cardiomiopatía hipertrófica felina (CMH) es la cardiopatía más frecuente en gatos con una prevalencia poblacional del 15%, pudiendo llegar hasta el 30% en gatos mayores de 9 años. Es una cardiomiopatía genética y heterogénea, caracterizada por la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo en ausencia de otras enfermedades que puedan explicar el engrosamiento parietal. Los fenotipos pueden ser muy diversos, es más frecuente en machos y su expresión fenotípica aumenta con la edad.

La CMH felina es análoga a la CMH humana, donde hay descritas más de 1400 mutaciones en al menos 14 genes, y la relación genotipo-fenotipo se ha establecido para muchas de estas.

En medicina felina solo han demostrado ampliamente 2 mutaciones causales, afectando al gen que codifica la proteína C de unión a la miosina (MYBPC3), siendo específicas de raza; gatos de raza Maine Coon (mutación A31P) y gatos de raza Ragdoll (mutación R820W). Otras posibles mutaciones reportadas se consideran todavía de carácter dudoso, con pocos estudios sobre la relación genotipo-fenotipo, exclusivos de las razas citadas.

El objetivo del presente trabajo es revisar y analizar la información actual, ya que la creciente accesibilidad al genotipado está aumentando la posibilidad de investigar nuevos genes asociados con la CMH en gatos.

Esto favorecerá la conceptualización de futuros estudios sobre la relación de estas mutaciones con el fenotipo expresado.

Palabras clave: cardiopatía, gatos, mutaciones, genotipo, fenotipo.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common cardiac disease in cats, with a global prevalence of approximately 15%, increasing up to 30% in cats over 9 years of age. It is a genetic and heterogeneous cardiomyopathy characterized by concentric hypertrophy of the left ventricle in the absence of other conditions that could explain the increased wall thickness. The phenotypic presentation is highly variable, occurs more frequently in males, and its expression increases with age.

This disease is analogous to human HCM, where more than 1,400 mutations have been described in at least 14 genes, and the genotype-phenotype relationship has been established for many of these.

In feline medicine, only two causal mutations are widely demonstrated, both affecting the gene that encodes the beta-myosin heavy chain motor protein (MYBPC3); these mutations are breed-specific (A31P mutation in Maine Coon and R820W in Ragdoll). Other potential mutations reported are still considered of uncertain significance, with few studies on the genotype-phenotype relationship, which are exclusive to these breeds.

The aim of this manuscript is to review the current state of knowledge, since there is an increasing accessibility of genotyping, which is enhancing the capacity to investigate additional genes associated with feline HCM. These advances will support future studies exploring the relationship between new mutations and the expressed phenotype.

Keywords: cardiopathy, cats, mutations, genotype, phenotype.

1. CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA FELINA

La cardiomiopatía hipertrófica (CMH) es una enfermedad miocárdica primaria, hereditaria y no congénita, que se caracteriza por la hipertrofia concéntrica de las paredes del ventrículo izquierdo en ausencia de otras causas que puedan explicar el engrosamiento parietal (incluyendo obstrucciones como estenosis aórtica, otros procesos tales como hipertensión arterial sistémica, hipertiroidismo, acromegalia, engrosamiento miocárdico transitorio, procesos infiltrativos-neoplásicos o situaciones de hipovolemia que puedan derivar en pseudohipertrofia (Coté, 2011; Luis Fuentes et al., 2020). Las causas extracardiacas que puedan mostrar un fenotipo de hipertrofia se denominan con el término “fenocopias”.

La enfermedad se describió por primera vez por Fox y colaboradores en 1999 (Fox et al., 1999). Desde entonces se han realizado múltiples estudios para ahondar en su conocimiento.

Es la enfermedad cardíaca más común en medicina felina, siendo más frecuentemente diagnosticada en machos de edad media y avanzada (por encima de los 6 años) (Abbot, 2010). Se ha estimado que la prevalencia está en torno al 15% en gatos de protectora aparentemente sanos, dicha prevalencia aumenta con la edad, aproximándose al 30% en animales de más de 9 años (Payne et al., 2015). La prevalencia es mayor en ciertas razas, entre las que se incluyen Maine Coon y Ragdoll (donde se han encontrado mutaciones causales), Sphynx, Cartujo, Bosque de Noruega, Persa, Británico de pelo corto y Común Europeo (Maron y Fox, 2015).

En los gatos afectados la evolución todavía se considera incierta. Novo-Matos y colaboradores (Novo-Matos et al., 2022) realizaron un seguimiento de los gatos de protectora previamente mencionados en el estudio de Payne y colaboradores (Payne et al., 2015) y observaron una tasa de eventos cardiovasculares a medio-largo plazo del 21%, incluyendo insuficiencia

cardíaca congestiva, desarrollo de tromboembolismo o muerte súbita. Ello denota la importancia clínica de diagnosticar esta enfermedad.

Debido a la relevancia de las cardiomiopatías en gatos, concretamente de CMH, el Colegio Americano de Medicina Veterinaria, realizó un consenso en 2020 (Luis Fuentes et al., 2020), donde ha estadiado en 4 fases la enfermedad para poder ajustar las recomendaciones a cada una de estas y guiar a los veterinarios en el diagnóstico y manejo de la enfermedad. La fase A, incluye a aquellos gatos con alta predisposición a padecer la enfermedad (razas como las previamente descritas) que aún no presentan ningún cambio anatómico. La fase B, hace referencia a los animales que aun permaneciendo asintomáticos, muestran ya cambios ecocardiográficos compatibles con cardiomiopatía, en este caso un engrosamiento de las paredes del ventrículo. En esta fase se subdivide el conjunto en gatos B1, aquellos en los que el tamaño del atrio izquierdo es normal o muestra un leve aumento y gatos B2, que incluye los animales en los que la dilatación atrial es moderada o grave y por tanto se consideran con un mayor riesgo de generar trombos. La fase C, incluye los gatos que han sufrido ya consecuencias clínicas de su enfermedad, bien mediante la presentación de un fallo cardíaco congestivo o un tromboembolismo arterial. Finalmente, la fase D, refleja a los pacientes conocidos como “refractarios” en los que los signos de fallo cardíaco congestivo persisten a pesar de la terapia médica habitual. (Luis Fuentes et al., 2020).

2. ETIOPATOGENIA DE LA CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA FELINA

La CMH felina es una enfermedad análoga a la CMH humana, con una base genética debido a mutaciones causales de la enfermedad (Maron y Fox, 2015; Freeman et al., 2017). Las mutaciones causales en gatos han sido descritas en la raza Maine Coon (Meurs et al., 2005) y Ragdoll (Meurs et al., 2007). La raza Sphynx,

posee un gran interés desde hace años a este respecto ya que se ha observado que presenta un modelo autosómico dominante, con penetrancia incompleta (Chetboul et al., 2012). Posteriormente, en 2021, Meurs y colaboradores (Meurs et al., 2021) describieron por primera vez una mutación asociada a la raza, no obstante estudios posteriores han cuestionado su carácter patogénico (Turba et al., 2023; Seo et al., 2024).

En ciertas razas felinas se ha puesto de manifiesto el carácter familiar de la enfermedad, como los gatos Bosque de Noruega (März et al., 2014), Británico de pelo corto (Granström et al., 2011) y de modo puntual, tanto en estas como otras, se han reportado posibles mutaciones asociadas, sin haber llevado a cabo en este momento estudios suficientes para poder entender su interpretación (Boeykens et al., 2024; Grzeczka et al., 2024; Gaia de Soura et al., 2025).

3. GENÉTICA EN MEDICINA HUMANA

En medicina humana, donde se ha estudiado ampliamente esta patología, se considera una enfermedad heterogénea, monogénica, con un patrón de transmisión autosómico con penetrancia variable (Maron et al., 2022). Se han descrito más de 1400 variantes como causa de mutaciones en al menos 14 genes que codifican proteínas sarcoméricas responsables de CMH (Messer et al., 2017).

La mayoría de estas variantes en humanos se han identificado en los genes de la cadena pesada de la miosina (MYH7) y de la proteína C de unión a la miosina (MYBPC3). En un 60% de los casos, se encuentran mutaciones causales, de las cuales un 75% afectan a estos genes (Garfinkel et al., 2018). La mayoría de las mutaciones descritas son de tipo *missense* lo cual implica el cambio de nucleótido altamente conservado, causando una variación del codón que puede provocar la síntesis de un aminoácido diferente (Marian y Braunwald, 2017).

Estas mutaciones afectan mayoritariamente al exón del gen (la región codificante de proteínas) denominándose exónicas. No obstante, las mutaciones intrónicas (aquellas que afectan a los intrones, la parte no codificante del gen) o a las zonas de corte y empalme (*splice sites*), también han sido descritas; además de mutaciones que afectan a genes que codifican proteínas no sarcoméricas (Kittleson et al., 2015).

En pacientes humanos la tipificación genética está disponible como test de *screening* en individuos de riesgo, lo que contribuye a diferenciar la CMH de sus fenocopias y a la asociación entre estas mutaciones y el fenotipo (Marian y Braunwald, 2017). Sin embargo, esta asociación es compleja ya que muchas mutaciones son exclusivas de familias o mutaciones *de novo*, conociéndose cada vez nuevos genes involucrados en asociación con la enfermedad (Sabater-Molina et al., 2017; Maron et al., 2022).

Añadido a la dificultad citada, se debe tener en cuenta que existen factores individuales externos que pueden influir sobre el desarrollo de la cardiomiopatía. Factores como la hipertensión arterial, el ambiente, desarrollo de ejercicio físico, además de moduladores genéticos como los polimorfismos del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS), la epigenética (procesos de regulación del ADN), etc, también afectan a la expresión fenotípica, aunque de un modo todavía incierto (Sabater-Molina et al., 2018).

4. GENÉTICA EN MEDICINA FELINA: HISTORIA Y ACTUALIDAD

4.1. Mutaciones en el gen de la proteína C de unión a la miosina tipo 3 “MYBPC3” (*Myosin Binding Protein C, Cardiac Type 3*).

En 1999 Kittleson y colaboradores investigaron una colonia de gatos Maine Coon afectados y llegaron a la conclusión de que la transmisión de la enfermedad seguía un patrón

autosómico dominante, igual que en medicina humana (Kittleson et al., 1999).

Desde entonces y hasta la fecha, se han descrito con claridad dos mutaciones causales, ambas afectando el gen MYBPC3 (Kittleson et al., 2015; Maron y Fox, 2015). La primera mutación causal se diagnosticó en gatos Maine Coon de la colonia elaborada por Kittleson y colaboradores (Kittleson et al., 1999). En el codón 31, se identificó un cambio de la base nitrogenada guanina por citosina, lo que conlleva una sustitución del aminoácido alanina (A) por prolina (P), de ahí la denominación de esta mutación como A31P (Meurs et al., 2005). Dos años después fue descrita por el mismo grupo una mutación en gatos Ragdoll. Se trataba de una sustitución de citosina por timina en el codón 820, el cual produce un cambio del aminoácido arginina (R) por triptófano (W), mutación R820W (Meurs et al., 2007). Esta mutación se ha descrito también en humanos como causa de CMH y de cardiomiopatía no compactada (Ripoll Vera et al., 2010).

Estas mutaciones son altamente específicas de raza. Fuera de la raza Maine Coon, se ha detectado la mutación A31P de manera esporádica en otras razas de gato, incluyendo un Ragdoll (Boeykens et al., 2024), un gato Siberiano, un Pixie Bob de pelo largo, un común europeo (Anderson et al., 2022), un Británico de pelo largo (Mary et al., 2010), un Munchkin y un Scottish Fold (Akiyama et al., 2023). Respecto a la mutación R820W característica de Ragdoll, sólo un estudio ha reportado la presencia de esta mutación fuera de esta raza, afectando a las siguientes: un gato de Munchkin, un Highlander, un Ragamuffin, un Bobtail americano de pelo largo, un Bobtail americano de pelo corto y un gato común (Anderson et al., 2022)

Los estudios iniciales a gran escala detectaron que la mutación A31P en Maine Coon estaba presente a nivel mundial en un 34% (n= 3238) (Fries, et al., 2008) y a nivel europeo en un 41% de los gatos (n= 2744) (Mary et al., 2010); ambos estudios reportan una prevalencia de homocigotos en torno al 3% de la población.

Sorprendentemente, parece que estos datos han cambiado en los estudios más recientes, y la prevalencia reportada ha bajado notablemente. En 2022, Sukumolanan y Petchdee, reportaron una prevalencia del 16% (aunque la muestra era notablemente más pequeña (n= 49) (Sukumolanan y Petchdee, 2022). El estudio más grande hasta la fecha, realizado por Boeykens y colaboradores (Boeykens et al., 2024) reporta una frecuencia alélica del 6% (n=14025; 75 en homocigosis y 1444 heterocigosis), siendo claramente representativo a nivel mundial. Estos valores difieren de los reportados inicialmente, ya que son estudios laboratoriales a gran escala (incluyen muchos tipos de gatos, evitando un sesgo de muestra), además de que es posible que la prevalencia haya bajado debido a que los criadores realizan mejores cruces debido al mayor conocimiento actual y los efectos del genotipado preventivo.

De modo similar, la prevalencia de la mutación R280W en Ragdoll ha variado. Se ha reportado en estudios localizados, con valores entre el 17% en Italia, el 23% en EEUU (Longeri et al., 2013) y 27% en gatos de las islas británicas (Casamian-Sorrosal et al., 2014). Un estudio basado en cuestionarios realizados a través de internet a criadores de esta raza a nivel mundial encontró una prevalencia del 33.9%, con un 5.1% de homocigosis (Borgeat et al., 2014). Un estudio laboratorial más reciente, reporta una frecuencia alélica del 2% (n=4754; 9 en homocigosis, y 212 en heterocigosis) (Boeykens et al., 2024).

Fuera del ámbito de los estudios dirigidos a cardiología, el estudio laboratorial realizado por Anderson y colaboradores (Anderson et al., 2022), con objeto de identificar la epidemiología genética de múltiples enfermedades felinas, reporta una prevalencia alélica de A31P en Maine Coon del 0,8 % (163/1971) y una prevalencia alélica de R820W en Ragdoll del 3% (33/1115); en este caso solo describe homocigosis en 9 y 1 casos respectivamente, por lo que se puede extrapolar que, como era de esperar, la prevalencia se ve claramente influenciada por el objetivo del estudio.

Existe otra variante descrita en el mismo gen y en distintas razas de gatos, denominada A74T. Inicialmente se hipotetizó que podría ser una mutación causal, pero estudios posteriores concluyeron que se trata de un polimorfismo que no está asociado a un aumento del riesgo de presentar CMH (Wess et al., 2010; Longeri et al., 2013). Un estudio basado en peptidómica (estudios dirigidos a la cuantificación de péptidos, moléculas formadas por cadenas cortas de aminoácidos) asociada a esta mutación, reporta una mayor dominancia en gatos bengalíes respecto al común europeo, aunque su relevancia sigue siendo dudosa, ya que solo muestran un caso afectado de CMH (Demeekul et al., 2022).

4.2. Mutaciones en otros genes

Múltiples estudios han tratado de determinar mutaciones en otros genes candidatos en diferentes razas (Meurs et al., 2009; McNamara et al., 2020; O'Donnell et al., 2021; Boeykens et al., 2024; Raffle et al., 2025). La tabla 1, resume todos los genes candidatos estudiados hasta la fecha. La relevancia patogénica de estas variantes es todavía indeterminada, aunque cabe destacar alguno de estos estudios más importantes: en gatos de la raza Sphynx se ha descrito una mutación deletérea afectando al gen ALMS1 (Meurs et al., 2021). En medicina humana, las mutaciones que afectan a este gen se asocian al desarrollo del síndrome de Alstrom, que entre sus manifestaciones incluye cardiomiopatías. Esta mutación, provoca un cambio de guanina por citosina en el exón 12, lo que deriva en un cambio del aminoácido glicina por arginina. En este caso, la proteína ALMS1 tiene una función asociada con el metabolismo energético y la homeostasis celular de modo ubiquitario. En este estudio se identificó la mutación en 62 de los 71 Sphynx afectados (35 en homocigosis y 27 en heterocigosis) y por el contrario la frecuencia alélica en los controles (no-Sphynx) fue del 0,4%. Estudios posteriores, realizados en una población italiana (Turba et al., 2023)

Tabla 1. Genes secuenciados en gatos hasta la fecha, por su potencial relación con la CMH.

| Abreviatura | Correspondencia (español) |
|-------------|---|
| ACTC | Alfa actina cardiaca |
| MYBPC3 | Proteina C de Unión a la Miosina |
| MYL2 | Cadena Reguladora de la Miosina Ligera Cardiaca |
| MYL3 | Cardiac essential myosin light chain |
| MYH7 | Cadena Pesada de la Beta Miosina |
| TNNT2 | Troponina T2 Tipo Cardiaco |
| TNNI3 | Troponina I 3 Tipo Cardiaco |
| TPM1 | Troponina 1 |
| MYL3 | Cadena Ligera de Miosina 3 |
| TNNC1 | Troponina C1 |
| PRKAG2 | Subunidad Gamma 2 No Catalítica de la Proteína Quinasa AMP-Activada |
| CAV3 | Cadena Ligera de Miosina 3 |
| PDLIM3* | Troponina C1 |
| PLN | Subunidad Gamma 2 No Catalítica de la Proteína Quinasa AMP-Activada |
| MYH7 | Cadena Ligera de Miosina 3 |
| TPM1 | Troponina C1 |
| ACTC1 | Subunidad Gamma 2 No Catalítica de la Proteína Quinasa AMP-Activada |
| MYH6 | Cadena Ligera de Miosina 3 |
| CSRP3 | Proteína Rica en Cisteína y Glicina 3 |
| ACTN2 | Actinina Alfa 2 |
| MYL2 | Cadena Ligera de Miosina 2 |
| TCAP | Titin-Cap (Teletonina) |
| TNNI3 | Troponina I3, Tipo Cardíaco |
| TNNT2 | Troponina T2, Tipo Cardíaco |
| GLA | Alfa-Galactosidasa |
| LAMP2 | Proteína Asociada a la Membrana Lisosomal 2 |
| ALMS1 | Síndrome de Alstrom |

y en Nueva Zelanda (Seo et al., 2024) parecen contradecir los resultados, por lo que la causalidad no está clara.

Esta mutación se ha detectado en gatos de otras razas Ragdoll, Británico de pelo corto, Maine Coon, Devon Rex (Boeykens et al., 2024), Americano de pelo corto, Exótico de pelo corto, Minueto, Munchkin y Scottish Fold (Aki-

yama et al., 2023). En concreto, en la población japonesa estudiada, encontraron la mutación en 16 Munchkin (ninguno afectado) y 23 Scottish Fold, de los que 7 estaban afectados de CMH, por lo que sugieren que la variante no es específica de raza; teniendo en cuenta la proporción de portadores, no observaron una asociación directa con la CMH, aunque refieren que todos los ga-

tos a excepción de 1, presentaban la variante en heterocigosis, por lo que no se puede descartar la influencia en homocigosis sobre el desarrollo de la enfermedad (Akiyama et al., 2023).

Se han descrito también mutaciones en el gen de la cadena pesada de la miosina “MYH7” (*Myosin Heavy Chain 7*), un gen de alto interés, debido a la alta prevalencia de mutaciones asociadas en medicina humana. En 2019, Schipper y colaboradores (Schipper et al., 2019) describieron como casual una variante en este gen MYH7 c.5647G>A (p.(Glu1883Lys)), detectada en heterocigosis, en un gato común europeo afectado, justificando que la variante es ortóloga a la descrita en medicina humana (la variante ortóloga se produce en un gen ortólogo, lo que implica que proviene de un gen ancestral común, que conserva la misma función en ambas especies, por lo que se hipotetiza que si puede ser causal en un humano lo pueda ser en este gato). Esta variante estaba ausente en otros 200 gatos secuenciados en el mismo estudio y la predicción por estudios *in silico* (o estudios de simulación computacional) indicaba que era dañina. Esta mutación no se ha vuelto a encontrar en estudios posteriores a mayor escala (O'Donnell et al., 2021; Akiyama et al., 2023; Boeykens et al., 2024) lo cual mantiene la hipótesis de que se trate de una mutación patógena, pero cuestiona su utilidad en el diagnóstico. Sólo otro estudio ha reportado variantes intrónicas en este gen, asociadas a gatos con CMH (Raffle et al., 2025), pero su interpretación no es clara. En este mismo estudio se detectó una variante exónica en un gen de función desconocida (ENSFCAG00000040035) que se solapa con MYH7 y un microARN relacionado con el miocardio (miR-208) y cuyos resultados sugieren que pueda estar asociada a gatos birmanos afectados.

Mutaciones en el gen de la troponina T tipo 2 “TNNT2” (*Troponin T type 2*), también se han considerado por varios autores como potencialmente relevantes. En 2020, McNamara y colaboradores (McNamara et al., 2020) reportaron la mutación intrónica c.95-108G>A afectando a

dicho gen, en un gato afectado de raza Maine Coon. Este animal presentaba la variante en homocigosis con padres heterocigóticos, y los estudios *in silico* sugerían una afectación al *splicing* y por tanto afectación de la formación de la proteína. Sin embargo, un estudio posterior multicéntrico (n=160 Maine Coon) estimó la frecuencia alélica en 0.32 y no encontró una relación de riesgo entre CMH y la presencia de la variante en homocigosis, cuestionando la significación de la mutación (Schipper et al., 2022). Aunque inicialmente se focalizó en la raza Maine Coon, otros estudios han reportado la misma variante en otras razas (Británico de pelo corto, Británico de pelo largo, Ragdoll, Sphynx y Devon Rex) (Boeykens et al., 2024). Una nueva variante intrónica del mismo gen (TNNT2; F1:42199381 CA>C) se ha descrito recientemente como asociada a CMH, aunque requiere más estudios ya que la frecuencia alélica en la población global era baja (0.026) y solo se detectó en animales afectados de CMH, dando relevancia a estudios futuros (Raffle et al., 2025).

La mayoría de las investigaciones hasta ahora han reportado genes que codifican proteínas del sarcómero (a excepción del ALMS1). Sólo se conoce reportada otra variante de un gen no sarcomérico, afectando al gen CSRP3 (*Cysteine and glycine-rich protein 3*) que codifica una proteína funcional asociada al manejo del calcio en los cardiomiocitos. Esta variante parece específica de gatos Birmanos, siendo más frecuente en los gatos controles que en los afectados, por lo que se hipotetiza un rol protector en vez de causal (Raffle et al., 2025).

La introducción de las técnicas de secuenciación masivas ha permitido un crecimiento sustancial de la información en los últimos años. La interpretación de las variables encontradas cada vez es más compleja. En 2018, Ontiveros y colaboradores (Ontiveros et al., 2018) publicaron un estudio diseñado para validar técnicas de secuenciación de todo el genoma en gatos Maine Coon, que confirmaba la patogenicidad de la mutación A31P al ser la única variante

con segregación entre enfermos. Este tipo de estudios no están disponibles para el resto de las mutaciones y debido al creciente interés, una publicación reciente, ha adaptado las guías de clasificación del Colegio Americano de Genética y Genómica a las variantes reportadas (Boeykins et al., 2024). En este estudio a gran escala, en función de sus criterios, se mantiene que solo podemos considerar como patógenas las mutaciones de la MYBPC3 (A31P y R820W) en este momento. La variante del gen MYH7 se consideraría como probablemente patógena, mientras que el resto de las variantes comentadas, afectando a los genes TNNT2, ALMS1, así como la variante del MYBPC3 A74T, siguen siendo de significado incierto.

Las pruebas genéticas para detectar estas mutaciones están disponibles a nivel comercial, pero su interés actual se centra en gatos de razas concretas (Maine Coon y Ragdoll) dedicados a la reproducción. Se debe tener cuidado con la interpretación de estos resultados en base a la evidencia actual (Häggström et al., 2015; Kittleson et al., 2015) ya que gatos positivos no desarrollan la enfermedad en toda su vida y gatos negativos pueden desarrollarla. Ello implica que otros genes u otros factores parecen influir en la expresión de la CMH (Figura 1).

5. FENOTIPO DE LA CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICA FELINA

La CMH es una enfermedad que puede presentarse con fenotipos muy diferentes: la hipertrofia puede ser leve, moderada o grave, difusa o localizada, entre otras características (Boon, 2011; Chetboul, 2017; Häggström, Luis Fuentes y Wess, 2015, Luis Fuentes et al., 2020) (Figuras 2 y 3).

El principal método de diagnóstico de la enfermedad en gatos es la ecocardiografía (Figuras 4 y 5). Tradicionalmente se ha considerado como anormal un aumento del tamaño del grosor de la pared en diástole ≥ 6 mm (Fox et al., 1999), aunque no hay un consenso claro para el valor de corte que diferencie un animal normal de uno con CMH. Los valores utilizados como valor de corte por distintos autores varían entre 5 mm, 5.5 mm y 6 mm (Luis Fuentes y Wilkie, 2017). Recientemente se ha propuesto el uso de escalas alométricas que asocian el valor de corte con el peso del animal. (Häggström, et al, 2016; Karsten et al., 2017).

Respecto al tipo de hipertrofia, los gatos pueden presentar una hipertrofia simétrica o asimétrica. Se denomina simétrica cuando afecta tanto a la pared libre del ventrículo izquierdo

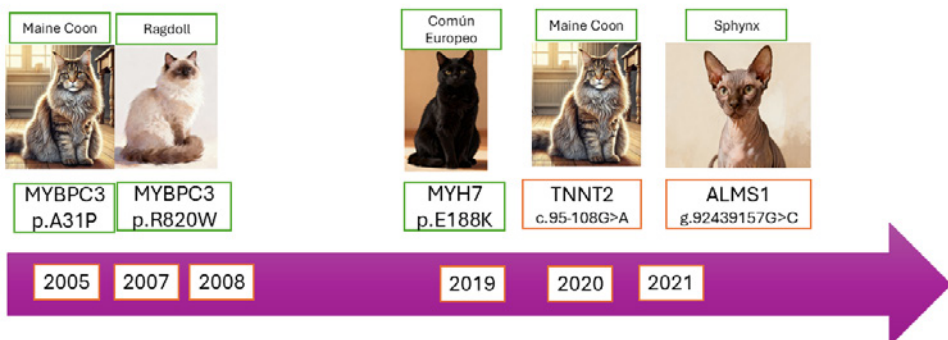


Figura 1. Esquema mostrando las mutaciones más relevantes reportadas en cardiomiopatía hipertrofica felina a lo largo del tiempo en las distintas razas. En verde se indican las mutaciones consideradas como causales, y en naranja las mutaciones más relevantes de patogenicidad todavía incierta.



Figura 2: Imagen macroscópica posmortem del corazón de un gato con cardiomiopatía hipertrofica; corte longitudinal, evidenciando hipertrofia concéntrica grave del ventrículo izquierdo (VI) afectando al septo interventricular y la pared libre del ventrículo izquierdo. Se incluye escala métrica para referencia morfológica. AO, aorta ascendente.

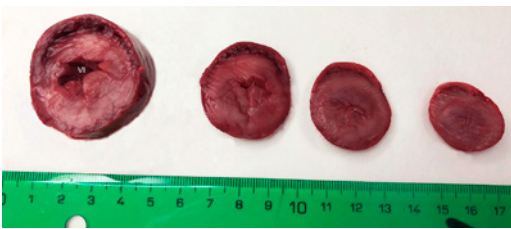


Figura 3: Imagen macroscópica posmortem del corazón de un gato con cardiomiopatía hipertrofica, mostrando cortes transversales seriados a distintos niveles ventriculares. Se observa hipertrofia concéntrica marcada del ventrículo izquierdo (VI) con reducción significativa de la cavidad luminal. Regla métrica incluida para referencia morfométrica.

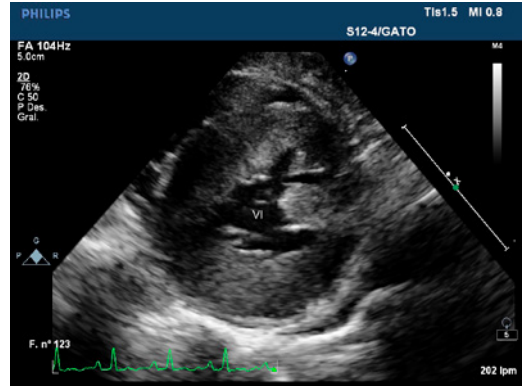


Figura 4: Imagen ecocardiográfica en 2D, corte paraesternal derecho de eje corto a nivel de los músculos papilares del ventrículo izquierdo (VI). Se observa la hipertrofia concéntrica del VI afectando tanto al septo interventricular como la pared libre del VI.

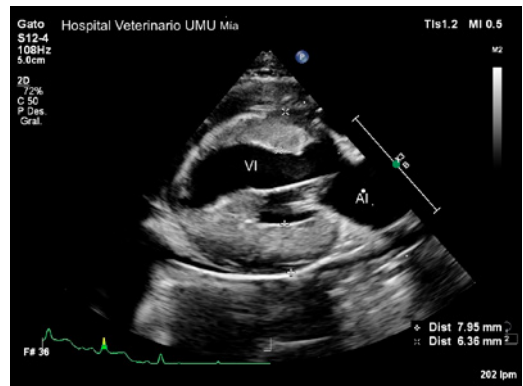


Figura 5: Imagen ecocardiográfica en 2D, corte paraesternal derecho de eje largo, 4 cámaras. Se observa el ventrículo izquierdo (VI) y la aurícula izquierda (AI), con mediciones del grosor parietal que evidencian hipertrofia concéntrica compatible con cardiomiopatía hipertrofica.

(PPVI) como al septo interventricular (SIV). En otros casos el aumento del grosor se limita a un área definida del SIV (generalmente en la parte basal), menos frecuentemente de la PPVI o a la

zona más apical (Boon, 2011; Chetboul, 2017). Se ha descrito la relación entre el grosor del septo interventricular y la pared libre medidos en diástole (SIVd/PPVId), como una manera más objetiva para clasificar el tipo de hipertrofia (Carlos Sampedrano et al., 2009).

Aunque la hipertrofia afecta principalmente al ventrículo izquierdo, el ventrículo derecho puede verse afectado. En el estudio realizado por Visser, Sloan y Stern (2017) un 29% de los gatos con CMH presentaban un aumento del grosor de la pared libre del ventrículo derecho en diástole (Visser et al., 2017).

Se estima que un tercio de los gatos con CMH presentan obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo debida al movimiento sistólico anterior de la hoja anterior de la válvula mitral (comúnmente denominado SAM debido a las siglas en inglés *systolic anterior motion*) (Luis Fuentes y Wilkie, 2017). En función de la presencia o ausencia de SAM, la CMH se caracteriza como obstructiva (CMHO) o no obstructiva, respectivamente. Estudios antiguos sugerían que la presencia de CMHO estaba asociada a un peor pronóstico; sin embargo, un estudio reciente a gran escala, en el que la mitad de los gatos presentaba CMHO, ha demostrado que no existe tal asociación (Fox et al., 2018).

La presencia de SAM es una característica que se considera una marca distintiva de CMH, que muy raramente se puede presentar en asociación con otras cardiopatías o puede observarse en gatos normales muy estresados (Coté, 2011). Se considera debida a alteraciones en la geometría del ventrículo izquierdo, aunque se ha visto que alteraciones anatómicas propias de la válvula mitral pueden estar influyendo (Schober y Todd, 2010). Respecto a la clasificación de un paciente como CMHO por presencia de SAM, hay que tener en cuenta que es una característica lábil y dinámica, y puede variar en las sucesivas visitas (Seo et al., 2024).

Otras características fenotípicas definidas incluyen la hipertrofia de los músculos papilares (Adin y Diley-Poston, 2007) y presencia en al-

gunos gatos de falsos tendones, considerada esta última como un hallazgo incidental (Wolf et al., 2017). Un estudio anatomopatológico reciente, describe estas bandas como una variación normal, sin relación con cardiopatías subyacentes (Kiessling et al., 2025).

Además de las características morfológicas, a nivel funcional la mayoría de los gatos presentan disfunción diastólica, la cual puede detectarse antes de que haya hipertrofia ventricular (MacDonald et al., 2007). La función diastólica en estos gatos se ha caracterizado previamente por modificaciones en el patrón de flujo transmitral (Häggström et al., 2015; Schober y Chetboul, 2015). Desde hace unos años, ya están disponibles en veterinaria técnicas más avanzadas en ecocardiografía (Doppler tisular, *strain* y 3-D) que permiten una caracterización más precisa tanto de la función sistólica como de la diastólica (Chetboul, 2010). Estudios con estas técnicas han identificado que existe no solo disfunción diastólica sino también sistólica asociada a CMH, evaluada mediante Doppler tisular pulsado (Koffas et al., 2006), Doppler tisular (Carlos Sampedrano et al., 2006), y Doppler tisular en Modo-M (Koffas et al., 2008). Además, la disfunción sistólica también ha sido estudiada mediante técnicas ecocardiográficas de evaluación de *strain* y *strain rate*, realizadas mediante Doppler Tisular (Wess, Sarkar y Hartmann, 2010) y Speckle Tracking bidimensional (2D Speckle Tracking)(Spalla et al., 2019).

Finalmente, existen estudios de resonancia magnética cardiaca para evaluar el grado de fibrosis miocárdica, pero lamentablemente, debido a la limitación de equipos específicos en veterinaria, el elevado coste y la necesidad de anestesia general, son limitados a centros de investigación (Fries, 2023).

6. RELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO

Debido a que sólo se conocen de manera amplia 2 mutaciones patógenas asociadas a CMH en gatos y al hecho de que ambas son es-

pecíficas de raza, los estudios realizados, de los que se puede extraer información para caracterizar la relación genotipo-fenotipo, se limitan principalmente a gatos Maine Coon y Ragdoll.

6.1. Relación mutación A31P-fenotipo en Maine Coon

La primera descripción está basada en la colonia de Kittleston y colaboradores (Kittleston et al., 1999). Estos gatos fueron reproducidos entre ellos para lograr una alta consanguinidad y demostrar el patrón de transmisión, el cual se caracterizó como autosómico dominante, con una penetrancia del 100% y cuya aparición fenotípica estaba asociada a la edad. Se determinó que los machos desarrollaban la enfermedad antes y de forma más grave que las hembras. Todos los afectados de la colonia eran homocigotos o heterocigotos para la A31P, y desarrollaron evidencia de CMH antes de los 3 años, a excepción de una hembra heterocigota que se diagnosticó con 7 años. Los gatos en homocigosis presentaron mayor hipertrofia y murieron antes de los 4 años de edad (Meurs et al., 2005).

Estudios posteriores han corroborado que la presencia de la mutación en homocigosis está asociada a un fenotipo más severo de CMH (Carlos Sampedrano et al., 2009) y mayor riesgo de sufrir muerte por causa cardíaca en edades tempranas, concretamente a los 3 años (Gränstrom et al., 2015) (Godisken et al., 2011; Longeri et al., 2013).

Por otro lado, el efecto de la heterocigosis es más variable entre estudios y no está consistentemente asociada a la presentación de la enfermedad (Godisken et al., 2011) ni disfunción miocárdica grave (Carlos Sampedrano, 2009).

Esto se explica con un patrón de transmisión autosómico dominante como postulaba Kittleston y colaboradores, pero con penetrancia incompleta (Kittleston et al., 1999). La penetrancia está asociada a la edad, carga genética (heterocigosis u homocigosis), sexo, así como otros factores genéticos o modificadores ambientales

(Mary et al., 2010; Godisken et al., 2011; Longeri et al., 2013; Gränstrom et al., 2015).

La penetrancia en heterocigosis está en torno al 8% (Longeri et al., 2013) mientras que en homocigosis varía entre un 58% (Longeri et al., 2013) y un 71% (Mary et al., 2010) haciendo evidente que los animales homocigotos tienen un riesgo muy alto de manifestar CMH.

Algunos autores han cuantificado el riesgo de portar el alelo mutado (c.91C) mediante la *odds ratio* (OR, ó razón de momios). Inicialmente Godisken y colaboradores teniendo en cuenta distintos criterios de clasificación de CMH (5.5 y 6 cm), concluyeron que el riesgo es claramente mayor en animales homocigotos (OR 21.6), con una tendencia a aumentar el valor del grosor del SIV con la edad (Godisken et al., 2011). Sin embargo, no había una asociación significativa en heterocigotos (OR 1.0). El mismo grupo publicó unos años más tarde un segundo estudio que incluía el seguimiento a largo plazo de los gatos, obteniendo valores de OR similares (OR 27.2 para homocigotos frente no portadores y 19.1 para homocigotos frente heterocigotos) subrayando el aumento de riesgo asociado a homocigosis (Gränstrom et al., 2015).

Otro estudio realizado con gatos de todo el mundo encontró de nuevo resultados parecidos en homocigotos (OR 26.4) y en este caso si vieron un aumento del riesgo asociado a heterocigosis, pero considerablemente menor (OR 1.81) (Longeri et al., 2013).

Algunos estudios no han encontrado relación significativa entre el genotipo y la presencia de CMH (Wess et al., 2010; Freeman et al., 2013), posiblemente debido de nuevo a la penetrancia incompleta (en el segundo estudio no distinguen entre homocigotos y heterocigotos) o la asociación a la edad (incluían animales jóvenes), entre otros factores.

Pocos estudios describen datos ecocardiográficos con diferencias estadísticamente significativas asociados al genotipo. Carlos Sampedrano et al. (2009) describieron un au-

mento del grosor de las paredes del SIV y la PPVI tanto en sístole como en diástole, tamaño del atrio izquierdo y velocidad aórtica en homocigotos, en comparación con heterocigotos y no portadores; aunque no hubo diferencias entre estos dos últimos grupos. Tampoco hubo diferencias en los valores del flujo transmitral, tiempo de relajación isovolúmica (TRI) o frecuencia cardíaca (FC) entre los 3 grupos. De los 10 gatos con CMH, 4 presentaron hipertrofia subaórtica localizada (1 no portador, 1 heterocigoto y 2 homocigotos) y los 2 pacientes con SAM eran homocigotos.

En el estudio de Gränstrom y colaboradores que incluyó un mayor número de animales, encontraron las mismas variables alteradas (aumento del grosor de las paredes SIV y PPVI, tamaño atrial y velocidad aórtica), con la diferencia de que también se observaron cambios en los valores del flujo transmitral (E y ratio E/A) que fueron menores (Gränstrom et al., 2015).

Pocos estudios incluyen datos obtenidos por técnicas de ecocardiografía avanzada, principalmente enfocados a evaluar la disfunción diastólica. En un estudio realizado por MacDonald y colaboradores se observó mediante Doppler tisular una disminución del valor de los picos E' A' fusionados (E' A': E'm-EA') en el anillo mitral lateral en el 50% de los gatos heterocigotos sin hipertrofia y en el 80% de los casos con hipertrofia, teniendo un valor más reducido en los segundos (MacDonald et al., 2007). De modo similar, se ha relacionado una disminución del ratio E'/A', medido en el anillo lateral mitral y en los segmentos basal y apical de la PPVI en homocigotos en comparación con heterocigotos y no portadores, y medido a nivel basal de SIV entre heterocigotos y no portadores (Carlos Sampedrano et al., 2009).

En 2015, Gränstrom y colaboradores detallaron alteraciones significativas en homocigotos (Gränstrom et al., 2015). Un 80% mostraban disfunción diastólica en el SIV y un 70% en la PPVI (basado en el ratio E'/A') en los gatos en que ambas ondas estaban fusionadas y la velo-

cidad sumada EA' fue menor en la PPVI, pero sin cambios significativos en el SIV. Además, 2 de los 3 gatos homocigotos sin hipertrofia también presentaban un ratio E'/A' disminuido tanto en SIV como la PPVI, siendo compatible con una disfunción diastólica inicial. En este caso, no se observaron diferencias significativas entre heterocigotos y no portadores.

Pellegrino y colaboradores realizaron un estudio con objeto de evaluar mediante Doppler Tisular el strain longitudinal y radial en gatos genotipados, el cual incluía un número limitado de homocigotos (n=3) y de animales con fenotipo de CMH (n=5) (Pellegrino et al., 2017). Aun así, describieron que la hipertrofia era simétrica en todos los casos; el gato homocigoto se clasificó como moderado y de los 4 restantes que eran heterocigotos, 3 leves y 1 severo. Dentro de los datos significativos, asociados al genotipo, reportaron que la velocidad máxima del flujo aórtico era mayor en heterocigotos que en los no portadores (aunque este grupo incluía todos los gatos con CMH); los valores de *strain* (realizado en el corte longitudinal de 2 cámaras, medido en la base de la pared anterior del ventrículo izquierdo) eran menores en heterocigotos comparado con no portadores. Los animales con CMH presentaron valores menores (medidos en el corte apical 4 cámaras) comparado con los normales y se observó una correlación negativa significativa entre la hipertrofia y los valores de *strain*.

Por último, se ha publicado un estudio reciente en que se describe el examen de 14 Maine Coon con CMH y genotipados para la mutación A31P (8 heterocigotos y 6 homocigotos) (Korobova y Kruglova, 2024): los autores realizan una clasificación propia entre afectados leves (grosor de la pared <6.5mm y ratio AI/Ao <1.5), moderados (grosor de la pared 6.5-7mm y ratio AI/Ao 1.5-1.8) y graves (grosor de la pared >7mm y ratio AI/Ao <1.8). El 75% de los gatos heterocigotos se clasificaron como moderados y el 12,5% como severos, mientras que en el grupo de los homocigotos los valores

fueron del 33,3% y 66,7% respectivamente. Lo cual sugiere que la penetrancia en homocigosis es mayor y un mayor riesgo de fallecer por su cardiopatía. Además de las alteraciones fenotípicas indicadas anteriormente, se ha descrito que la presencia de la mutación está asociada con un aumento de la activación de la función plaquetar. Ello sugiere que los gatos que están predispuestos a CMH también están predispuestos a la formación de trombos intracardiacos y a sufrir tromboembolismo aórtico (Li et al., 2016).

6.2. Relación mutación R820W-fenotipo en Ragdoll

En el caso de los gatos Ragdoll no hay tantos estudios disponibles en comparación con los Maine Coon, pero al igual que en éstos, se ha observado que la gravedad está asociada a la presencia de homocigosis. Los animales homocigotos tienen un mayor riesgo de muerte en edades tempranas (Borgeat et al., 2014), siendo, en este estudio, el tiempo de vida media de 5 años; aun así, obtuvieron que había gatos homocigotos mayores de 10 años. No se encontraron cambios significativos entre los heterocigotos y los no portadores. El patrón de transmisión en estos gatos no está claro y sugieren que podría ser de dominancia incompleta. Hay dos estudios realizados en los mismos animales (64 gatos), 24 de ellos con un genotipo positivo, aunque solo 1 en homocigosis; se observó una asociación estadísticamente significativa entre el genotipo positivo y el aumento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo (concretamente del SIVd) (Borgeat et al., 2015b). Además, en estos mismos gatos se ha demostrado que la mutación está asociada con un aumento de la concentración de telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (biomarcador de degradación del colágeno), lo cual podría sugerir que estos gatos tengan un metabolismo anormal del colágeno (Borgeat et al., 2015a).

CONCLUSIONES Y APLICACIONES FUTURAS

La CMH felina es una enfermedad de base genética, considerada un modelo natural para el estudio de la CMH humana *one health*.

La creciente disponibilidad de técnicas de diagnóstico molecular en masa ha dado a conocer una gran cantidad de potenciales variantes genéticas asociadas a la enfermedad. A pesar de que la relación genotipo-fenotipo se ha caracterizado en gatos de raza Maine Coon, no ha sido así en los Ragdoll, persistiendo aún muchas incógnitas. Lamentablemente, la dificultad de realizar estudios a gran escala en veterinaria reduce marcadamente la capacidad de poder detectar mutaciones causales con un nivel de evidencia alto y poder determinar la asociación de estas mutaciones con los cambios fenotípicos asociados, ya que esto implicaría colaboraciones multicéntricas globales. Este hecho, limita la interpretación de los resultados y el uso del genotipado a nivel clínico, algo que es esperable que cambie en un futuro. Ello requiere, además, la participación multidisciplinar de investigadores (genetistas, médicos y veterinarios), de modo que genética y clínica vayan de la mano en la asociación del genotipo con el fenotipo de la CMH, tanto en pacientes humanos como felinos. El diagnóstico más preciso ayudará a determinar nuevas terapias enfocadas al tratamiento genético de la CMH.

REFERENCIAS

1. Abbott, J. (2010). Feline hypertrophic cardiomyopathy: An update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40, 685–700. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.04.004>
2. Adin, D. B., y Diley-Poston, L. (2007). Papillary muscle measurements in cats with normal echocardiograms and cats with concentric left ventricular hypertrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*,

- 21, 737–741. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[737:pmmicw\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[737:pmmicw]2.0.co;2)
3. Akiyama, N., Suzuki, R., Saito, T., Yuchi, Y., Ukawa, H., y Matsumoto, Y. (2023). Presence of known feline ALMS1 and MYBPC3 variants in a diverse cohort of cats with hypertrophic cardiomyopathy in Japan. *PLoS ONE*, 18(4), e0283433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283433>
 4. Anderson, H., Davison, S., Lytle, K. M., Honkanen, L., Freyer, J., Mathlin, J., Kyöstitä, K., Inman, L., Louviere, A., Chodroff Foran, R., Forman, O. P., Lohi, H., y Donner, J. (2022). Genetic epidemiology of blood type, disease and trait variants, and genome-wide genetic diversity in over 11,000 domestic cats. *PLOS Genetics*, 18(6), e1009804. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009804>
 5. Boeykens, F., Abitbol, M., Anderson, H., Dargar, T., Ferrari, P., Fox, P. R., Hayward, J. J., Häggström, J., Davison, S., Kittleson, M. D., van Steenbeek, F., Ljungvall, I., Lyons, L. A., Longeri, M., Ohlsson, Å., Peelman, L., Dufaure de Citres, C., Smets, P., Turba, M. E., y Broeckx, B. J. G. (2024). Classification of feline hypertrophic cardiomyopathy-associated gene variants according to the American College of Medical Genetics and Genomics guidelines. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1327081. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1327081>
 6. Boon, J. (2011). Myocardial diseases. In J. Boon (Ed.), *Manual of veterinary echocardiography* (2nd ed., pp. 359–410). Williams-Blackwell.
 7. Borgeat, K., Casamina-Sorrosal, D., Helps, C., Luis Fuentes, V., y Connolly, D. (2014). Association of the myosin binding protein C3 mutation (MYBPC3 R820W) with cardiac death in a survey of 236 Ragdoll cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16, 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2014.03.005>
 8. Borgeat, K., Dudhia, J., Luis Fuentes, V., y Connolly, D. (2015a). Circulating concentration of a marker of type I collagen metabolism are associated with hypertrophic cardiomyopathy mutation status in ragdoll cats. *Journal of Small Animal Practice*, 56(6), 360–5. <https://doi.org/10.1111/jsap.12332>
 9. Borgeat, K., Stern, J., Meurs, K., Luis Fuentes, V., y Connolly, D.J. (2015b). The influence of clinical and genetic factors on left ventricular wall thickness in Ragdoll cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S258–S267. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.06.005>
 10. Casamian-Sorrosal, D., Chong, S.K., Fonfara, F., y Helps, C. (2014). Prevalence and demographics of the MYBPC3-mutations in ragdolls and Maine coons in the British Isles. *Journal of Small Animal Practice*, 55, 269–273. <https://doi.org/10.1111/jsap.12201>
 11. Carlos Sampedrano, C., Chetboul, V., Gouni, V., Nicolle, A. P., Pouchelon, J.L., y Tissier, R. (2006). Systolic and diastolic myocardial dysfunction in cats with hypertrophic cardiomyopathy, or systemic hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1106–1115. DOI: 10.1892/0891-6640(2006)20[1106:sadmdi]2.0.co;2
 12. Carlos Sampedrano, C., Chetboul, V., Mary, R., Tissier, R., Abitbol, M., Serres, F., Gouni, V., Thomas, A., y Pouchelon, J.L. (2009). Prospective echocardiographic and tissue Doppler imaging screening of a population of Maine Coon cats tested for the A31P mutation in the myosin-binding protein C gene: a specific analysis of the heterozygous status. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 91–99. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0218.x>
 13. Chetboul, V. (2010). Advanced techniques in echocardiography in small animals. *Vet Clin Small Anim*, 40, 529–549. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.03.007>
 14. Chetboul, V., Petit, A., Gouni, V., Thehiou-Sechi, E., Misbach, C., Balouka, D., Carlos Sampedrano, C., Pouchelon, J.L., Tissier,

- R., y Abitbol, M. (2012). Prospective echocardiographic and tissue Doppler screening of a large Sphynx cat population: Reference ranges, heart disease prevalence and genetic aspects. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 497–509. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.08.001>
15. Chetboul, V. (2017). Feline myocardial diseases. En S. J. Ettinger, E.C. Feldman y E. Coté. (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (pp. 1278–1305). Elsevier.
 16. Coté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M., y Sleeper, M.M. (2011). Hypertrophic cardiomyopathy. En E.Coté (Ed.), *Feline Cardiology* (pp. 103–176). Wiley-Blackwell.
 17. Demeekul, K., Sukumolanan, P., y Petchdee, S. (2024). Evaluation of galectin-3 and titin in cats with a sarcomeric gene mutation associated with echocardiography. *Veterinary World*, 17(10), 2407–2416. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2024.2407-2416>
 18. Fox, P.R., Liu, S.K., y Maron, B.J. (1999). Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 92 (2), 2645–2651. DOI: 10.1161/01.cir.92.9.2645
 19. Fox, P. R., Keene, B.W., Lamb, K., Scherber, K., Chetboul, V., Luis Fuentes, V., et al. (2018). International collaborative study to assess cardiovascular risk and evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and apparently healed cats: The REVEAL Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32, 930–943. DOI: 10.1111/jvim.15122
 20. Freeman, L., Rush, J.E., Meurs, K.M., Bulmer, B.J., y Cunningham, S.M. (2013). Body size and metabolic differences in Maine Coon cats with and without hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(2), 74–80. DOI: 10.1177/1098612X12460847
 21. Freeman, L., Rush, J.E., Sterns, J.A., Huggins, G.S., y Maron, M.S. (2017). Feline hypertrophic cardiomyopathy: a spontaneous large animal model of human HCM. *Cardiology Research*, 8(4), 139–142. <https://doi.org/10.14740/cr578w>
 22. Fries, R., Heaney, A.M., y Meurs, K.M. (2008). Prevalence of the Myosin-Binding Protein C mutation in Maine Coon cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 893– 6. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2008.0113.x
 23. Fries, R. (2023). Hypertrophic cardiomyopathy—Advances in imaging and diagnostic strategies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 53(6), 1325–1342. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.05.010>
 24. Garfinkel, A.C., Seidman, J.G., y Seidman, C.E. (2018). Genetic pathogenesis of hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Heart Failure Clin*, 14, 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.12.004>
 25. Godiksen, M., Granström, S., Koch, J. y Christiansen, M. (2011). Hypertrophic cardiomyopathy in young Maine Coon cats caused by the p-A31P cMyBP-C mutation—the clinical significance of giving the mutation. *Acta Vet Scandin*, 53: 7. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-53-7>
 26. Gänstrom, S., Godiksen, M.T.N., Christiansen, M., Pipper, C.B., Willesen, J.T., Koch, J. (2011). Prevalence of Hypertrophic cardiomyopathy in a cohort of British Shorthair cats in Denmark. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 866–871. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.0751.x
 27. Granström, S., Godiksen, M.T.N., Christiansen, M., Pipper, C.B., Martinussen, T., Mogelvang, R., Sogaard, P., Willesen, J.L., Koch, J. (2015). Genotype-phenotype correlation between the cardiac myosin binding protein C mutation A31P and hypertrophic cardiomyopathy in a cohort of Maine Coon cats: a longitudinal study. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S268–s281. DOI: 10.1016/j.jvc.2015.10.005
 28. Grzeczka, A., Graczyk, S., Paśławski, R., y Paśławska, U. (2024). Genetic basis of hy-

- hypertrophic cardiomyopathy in cats. *Current Issues in Molecular Biology*, 46, 8752–8766. <https://doi.org/10.3390/cimb46080517>
29. Häggström, J., Luis Fuentes, V., y Wess, G. (2015). Screening for hypertrophic cardiomyopathy in cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S134–S149. DOI: 10.1016/j.jvc.2015.07.003
 30. Häggström, J., Andersson, A.O., Falk, T., Nilsfors, L., Olsson, U., Kresken, J.R., Höglund, K., Rishniw, M., Tidholm, A., Ljungvall, I. (2016) Effect of Body Weight on Echocardiographic Measurements in 19,866 Pure-Breed Cats with or without Heart Disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 30, 1601–1611. DOI: 10.1111/jvim.14569
 31. Karsten, S., Stephanie, S., y Vedat, Y. (2017). Reference intervals and allometric scaling of two-dimensional echocardiographic measurements in 150 healthy cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 79(11), 1764–1771. DOI: 10.1292/jvms.17-0250
 32. Kiessling, N., Rørvig, S., y Häggström, J. (2025). Occurrence and distribution of left ventricular bands and normal anatomical features in 78 feline hearts. *Journal of Veterinary Cardiology*, 59, 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2025.03.002>
 33. Kittleson, M.D., Meurs, K.M., Munrom M.J., Kittleson, J.A., Liu, S.K., Pion, P.D., Towbin, J.A. (1999). Familial hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats: an animal model of human disease. *Circulation*, 99, 3172–3180. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.24.3172>
 34. Kittleson, M.D., Meurs, K., Harris, S. (2015). The genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in cats and humans. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S53–S73. DOI: 10.1016/j.jvc.2015.03.001
 35. Koffas, H., Dukes-McEwan, J., Corcoran, B.M., Moran, C.M., French, A., Sboros, V., Simpson, K., McDicken, W.N. (2006). Pulsed tissue Doppler imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 65–77. DOI: 10.1892/0891-6640(2006)20[65:ptdiin]2.0.co;2
 36. Koffas, H., Dukes-McEwan, J., Corcoran, B.M., Moran, C.M., French, A., Sboros, V., Simpson, K., Anderson, T., McDicken, W.N. (2008). Colour M-mode tissue Doppler imaging in healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Small Animal Practice*, 49, 330–338. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2008.00543.x
 37. Korobova, V., y Kruglova, Y. (2024). Influence of clinical aspects and genetic factors on feline HCM severity and development. *Veterinary Sciences*, 11(5), 214. <https://doi.org/10.3390/vetsci11050214>
 38. Li, R.H.L., Stern, J.A., Ho, V., Tablin, F., Harris, S.P. (2016). Platelets Activation and Clopidogrel Effects on ADP-Induced Platelet Activation in Cats with or without the A31P Mutation in MYBPC3. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30, 1619–1629. DOI: 10.1111/jvim.14568
 39. Longeri, M., Ferrary, P., Knafelz, P., Mezzelani, A., Marabottu, A., Milanese L., Pertica, G., Polli, M., Brambilla P.G., Kittleson, M., Lyons, L.A., Porciello, F. (2013). Myosin-binding protein C DNA variants in domestic cats (A31P, A74T, R820W), and their association with Hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2), 275–285. DOI: 10.1111/jvim.12031
 40. Luis Fuentes, V., y Wilkie, J. L. (2017). Asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy: Diagnosis and therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(5), 1041–1054. DOI: 10.1016/j.cvsm.2017.05.002
 41. Luis Fuentes, V., Abbott, J., Chetboul, V., Côté, E., Fox, P. R., Häggström, J., Kittleson, M. D., Schober, K., y Stern, J. A. (2020). ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *Journal of Veteri-*

- nary Internal Medicine, 34(3), 1062–1077. <https://doi.org/10.1111/jvim.15745>
42. MacDonald, K. A., Kittleson, M. D., Kass, P. H., y Meurs, K. M. (2007). Tissue Doppler imaging in Maine Coon cats with a mutation of myosin binding protein C with or without hypertrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 232–237. DOI: 10.1892/0891-6640(2007)21[232:TD-IIMC]2.0.CO;2
 43. Mary, J., Chetboul, V., Carlos-Sampedrano, C., Abitbol, A., Gouni, V., Trehieu-Sechi, E., Tissier, R., Queney, G., Pouchelon, J. L., y Thomas, A. (2010). Prevalence of the MYBPC3-A31P mutation in a large European feline population and association with hypertrophic cardiomyopathy in the Maine Coon breed. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12, 155–161. DOI: 10.1016/j.jvc.2010.06.004
 44. Marian, A. J., y Braunwald, E. (2017). Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Circulation Research*, 121(7), 749–770. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059>
 45. Maron, B. J., y Fox, P. R. (2015). Hypertrophic cardiomyopathy in man and cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S6–S9. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.03.007>
 46. Maron, B. J., Desai, M. Y., Nishimura, R. A., Spirito, P., Rakowski, H., Towbin, J. A., Rowin, E. J., Maron, M. S., y Sherrid, M. V. (2022). Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(4), 372–389. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.002>
 47. Matos, J., Psifidi, A., Connolly, D., Wilkie, L., Piercy, R., y Fuentes, V. (2018). P7 Candidate genes for feline hypertrophic cardiomyopathy: Analysis of 18 sarcomeric and non-sarcomeric genes. *Irish Veterinary Journal*, 71(1), 17. DOI: 10.1038/s41598-025-87852-5
 48. März, I., Wilkie, J. L., Harrington, N., Payne, J. R., Muzzi, R. A., Häggström, J., Smith, K., y Luis Fuentes, V. (2014). Familial cardiomyopathy in Norwegian Forest cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(8), 681–691. DOI: 10.1177/1098612X14553686
 49. Messer, A. E., Chan, J., Daley, A., Cope-land, O., Marston, S. B., y Conolly, D. J. (2017). Investigations into the sarcomeric protein and Ca²⁺-regulation abnormalities underlying hypertrophic cardiomyopathy in cats (*Felis catus*). *Frontiers in Physiology*, 8, 438. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00348>
 50. Meurs, K. M., Sanchez, X., David, R., Bowles, N. E., Towbin, J. A., Reiser, P. J., Kittleson, J. A., Munro, M. J., Dryburgh, K., MacDonald, K. A., y Kittleson, M. D. (2005). A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Human Molecular Genetics*, 14(23), 3587–3593. DOI: 10.1093/hmg/ddi386
 51. Meurs, K. M., Nogard, M. M., Ederer, M. M., Hendrix, K. P., y Kittleson, M. D. (2007). A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in Ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics*, 90, 261–264. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.010>
 52. Meurs, K. M., Nogard, M. M., Kuan, M., Häggström, J., y Kittleson, M. D. (2009). Analysis of eight sarcomeric candidate genes for feline hypertrophic cardiomyopathy in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 843. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2009.0341.x
 53. Meurs, K. M., Williams, B. G., DeProspero, D., Friedenber, S. G., Malarkey, D. E., Ezzell, J. A., Keene, B. W., Adin, D. B., DeFrancesco, T. C., y Tou, S. (2021). A deleterious mutation in the ALMS1 gene in a naturally occurring model of hypertrophic cardiomyopathy in the Sphynx cat. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16, Article 108. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01750-6>

54. Novo Matos, J., Payne, J. R., Seo, J., y Luis Fuentes, V. (2022). Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in cats from rehoming centers: The CatScan II study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(6), 1900–1912. DOI: 10.1111/jvim.16576
55. O'Donnell, K., Adin, D., Atkins, C. E., DeFrancesco, T., Keene, B. W., Tou, S., y Meurs, K. M. (2021). Absence of known feline MYH7 and MYBPC3 variants in a diverse cohort of cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Animal Genetics*, 52(5), 639–644. <https://doi.org/10.1111/age.13074>
56. Ontiveros, E., Ueda, Y., Harris, S., y Stern, J. A. (2018). Precision medicine validation identifying the MYBPC3 A31P variant with whole-genome sequencing in two Maine Coon cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(2), 174–180. <https://doi.org/10.1177/1098612X18816460>
57. Payne, R., Brodbelt, D. C., y Luis-Fuentes, V. (2015). Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S244–S257. DOI: 10.1016/j.jvc.2015.03.008
58. Pellegrino, A., Daniel, A. G. T., Pereira, G. G., Itikawa, P. H., y Larsson, M. H. (2017). Assessment of regional left ventricular systolic function by strain imaging echocardiography in phenotypically normal and abnormal Maine Coon cats tested for the A31P mutation in the MYBPC2 gene. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 81(2), 137–146. [sin DOI]
59. Sabater-Molina, M., Pérez-Sánchez, I., Hernández del Rincón, J. P., y Gimeno, J. R. (2018). Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clinical Genetics*, 93, 3–14. DOI: 10.1111/cge.13027
60. Schipper, T., Van Poucke, M., Sonck, L., Smets, P., Ducatelle, R., Broecks, B., y Peelman, L. (2019). A feline orthologue of the human MYH7 c.5647G>A (p.(Glu1883Lys)) variant causes hypertrophic cardiomyopathy in a Domestic Shorthair cat. *European Journal of Human Genetics*, 27(7), 1117–1123. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0431-4>
61. Schipper, T., Ohlsson, Å., Longeri, M., Hayward, J. J., Mouttham, L., Ferrari, P., Smets, P., Ljungvall, I., Häggström, J., Stern, J. A., Lyons, L. A., Peelman, L. J., y Broeckx, B. J. G. (2022). The TNNT2:c.95-108G>A variant is common in Maine Coons and shows no association with hypertrophic cardiomyopathy. *Animal Genetics*, 53(4), 526–529. <https://doi.org/10.1111/age.13223>
62. Schober, K., y Todd, A. (2010). Echocardiographic assessment of left ventricular geometry and the mitral valve apparatus in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12, 1–16. DOI: 10.1016/j.jvc.2009.09.004
63. Schober, K., y Chetboul, V. (2015). Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in cats: Hemodynamic determinants and pattern recognition. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, S102–S133. DOI: 10.1016/j.jvc.2015.02.002
64. Seo, J., Novo Matos, J., Munday, J. S., Hunt, H., Connolly, D. J., y Luis Fuentes, V. (2024). Longitudinal assessment of systolic anterior motion of the mitral valve in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(6), 2982–2993. <https://doi.org/10.1111/jvim.17203>
65. Spalla, I., Boswood, A., Connolly, D. J., y Luis Fuentes, V. (2019). Speckle tracking echocardiography in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1232–1241. <https://doi.org/10.1111/jvim.15495>
66. Sukumolanan, P., y Petchdee, S. (2022). Prevalence of cardiac myosin-binding protein C3 mutations in Maine Coon cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Veterinary World*, 15(2), 502–508. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.502-508>

67. Turba, M. E., Ferrari, P., Milanesi, R., Gentilini, F., y Longeri, M. (2023). HCM-associated ALMS1 variant: Allele drop-out and frequency in Italian Sphynx cats. *Animal Genetics*, 54(5), 643–646. <https://doi.org/10.1111/age.13340>
68. Visser, L. C., Sloan, C. Q., y Stern, J. A. (2017). Echocardiographic assessment of the right ventricular size and function in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31, 668–677. DOI: 10.1111/jvim.14688
69. Wess, G., Schinner, C., Weber, K., Küchenhoff, H., y Hartmann, K. (2010). Association of A31P and A74T polymorphisms in the myosin binding protein C3 gene and hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon and other breed cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 527–532. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2010.0514.x
70. Wess, G., Sarkar, R., y Hartmann, K. (2010). Assessment of left ventricular systolic function by strain imaging echocardiography in various stages of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1375–1382. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2010.0586.x
71. Wolf, O. A., Imgrund, M., y Wess, G. (2017). Echocardiographic assessment of feline false tendons and their relationship with focal thickening of the left ventricle. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(1), 14–23. DOI: 10.1016/j.jvc.2016.08.008