

Genética

Dra. Rosario Gueçaimburú¹

ESPECIAL
CARDIOPATÍAS
CONGÉNITAS
DEL ADULTO

Palabras clave: CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS-etilogía
ENFERMEDADES GENÉTICAS CONGÉNITAS-diagnóstico
PRUEBAS GENÉTICAS

Key words: HEART DEFECTS, CONGENITAL-etiology
GENETIC DISEASES, INBORN-diagnosis
GENETIC TESTING

Introducción

Las cardiopatías congénitas (CC) constituyen un grupo heterogéneo de defectos de la morfología y/o la función del corazón y los vasos sanguíneos. Algunas de ellas son evidentes al nacimiento, mientras otras no lo son hasta días o meses después, o incluso hasta los primeros años de vida. Son el resultado de alteraciones en el desarrollo embrionario del corazón, sobre todo entre la tercera y décima semanas de gestación. El desarrollo del corazón es un proceso complejo que está regulado por la interacción combinada de factores de transcripción, genes reguladores, sus ligandos y receptores, vías de señalización y genes que codifican las proteínas contráctiles. La expresión diferencial de estos genes en determinadas etapas del desarrollo y en las diferentes áreas del corazón es la responsable del desarrollo normal del mismo. Como se puede deducir, cualquier alteración en la expresión de estos genes se traducirá en una CC⁽¹⁾. Constituyen una de las principales causas de mortalidad infantil y su incidencia depende de los criterios del registro, población de estudio y métodos diagnósticos, siendo mayor en óbitos, abortos y recién nacidos pretérmino⁽²⁻⁴⁾.

Con el fin de facilitar su comprensión se han establecido diferentes sistemas de clasificación para este grupo tan heterogéneo de malformaciones, basados en hallazgos anatómicos, ecográficos, clínicos (cianóticas y no cianóticas) y bases genéticas. La importancia de determinar si existe un mecanismo genético que subyace en la patogenia de una CC, se debe a varias razones:

- El extraordinario avance en el diagnóstico y tratamiento de las CC ha permitido que cada vez más pacientes sobrevivan, alcanzando la edad adulta y tengan la oportunidad de reproducirse.

- Descartar otras malformaciones mayores concomitantes.
- Realizar un asesoramiento genético adecuado.
- Puede haber otros integrantes de la familia que tengan indicación de realización de estudios genéticos.

En este capítulo resumiremos los factores genéticos implicados en las CC, desde el síndrome de Down hasta los últimos descubrimientos en genética molecular^(5,6).

Causas genéticas de las cardiopatías congénitas

Sindrómicas

Existe un vasto número de síndromes genéticos (aneuploidías, grandes deleciones, alteraciones cromosómicas submicroscópicas y mutaciones monogénicas) cuyo cuadro clínico se presenta con una CC.

Alteraciones cromosómicas

Síndrome de Down

Entre el 35% y el 60% de los pacientes con síndrome de Down (SD), según las series, presentan algún tipo de CC^(7,8). Las cardiopatías más comúnmente asociadas a SD son aquellas que derivan de un defecto del septum atrioventricular, llegando a afectar hasta al 50% de niños con SD⁽⁹⁾. Otras cardiopatías que presentan estos pacientes son comunicación interauricular tipo ostium secundum (CIA), comunicación interventricular (CIV), ductus arterioso permeable (DAP) y tetralogía de Fallot (TF)^(7,8).

1. Médico Pediatra, Neonatólogo y Genetista. Prof. Adj. Departamento de Genética Sección Clínica, Universidad de la República.

Tabla 1. Malformaciones cardíacas más frecuentes en pacientes portadores de delección 22q

Hallazgos cardíacos	% de individuos afectados
Tetralogía de Fallot	20%
Interrupción del arco aórtico	13%
Defecto del tabique interventricular	14%
Tronco arterioso	6%
Anillo vascular	5,5%
Defecto del tabique interauricular	3,5%
CIA o CIV	4%
Otra CC	10%
Normal	24%

Dada la heterogeneidad clínica de las CC que se ha observado en los pacientes con SD se ha intentado establecer una correlación genotipo - fenotipo, no siendo posible su concreción a la fecha. Sabiendo que mutaciones en el gen *CRELD1* se han asociado a canal atrioventricular, se realizó un ensayo con 39 pacientes con SD en los cuales se identificaron solo dos pacientes con mutaciones sin sentido en dicho gen⁽¹⁰⁾. La base genética subyacente en la CC del SD es aún desconocida.

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner (ST) es definido por un conjunto de rasgos fenotípicos resultantes de la monosomía completa o parcial del brazo corto del cromosoma X⁽¹¹⁾. Su incidencia en recién nacidas vivas es de 1:2.500⁽¹²⁾. La coartación de aorta (CoAo) representa 2/3 de las anomalías cardiovasculares de estas pacientes, si bien la ecocardiografía bidimensional ha demostrado una alta prevalencia de válvula aórtica bicúspide^(13,14).

Síndrome de Edwards o trisomía 18

El síndrome de Edwards (SE) es la segunda trisomía autosómica más frecuente luego del SD, su incidencia se estima en 1/6.000 a 1/8.000 recién nacidos⁽¹⁵⁾, aunque su incidencia global es mayor, ya que es causa de aborto durante el primer trimestre del embarazo.

El 95%-96% de casos corresponden a trisomía completa producto de no disyunción, siendo el resto por traslocación o mosaicismo.

La CC está presente en 90% de casos (CIV con afectación valvular múltiple, DAP, estenosis pulmonar [EVP], CoAo, transposición de grandes arterias [TGA], TF, arteria coronaria anómala)⁽¹⁵⁾.

Síndrome de Patau o trisomía 13

El síndrome de Patau (SP) es una anomalía cromosómica causada por la presencia de un cromosoma 13 adicional y su incidencia se estima entre 1/8.000 y 1/15.000 nacimientos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

El 80% de los pacientes tiene una CC, siendo las más comunes CIA y CIV, TF y displasia nodular valvular. La doble salida de ventrículo derecho también se observa en estos pacientes, sin embargo, la mayoría de ellos no tiene cardiopatías letales.

Síndromes de microdelección

Delección 22q

El síndrome de delección 22q11 es un cuadro de anomalía del desarrollo caracterizado por una haplo insuficiencia de una región genómica por delección de tres megabases en el cromosoma 22q11 y se asocia a una variedad de fenotipos clínicos que incluyen el síndrome de DiGeorge, el síndrome velocardiofacial y defectos cardíacos congénitos esporádicos o familiares⁽¹⁹⁾. La delección es debida a una recombinación meiótica no alélica durante la espermatogénesis u ovogénesis. En el 15% de los casos, la delección es de menor tamaño, pero dentro de la región 3 Mb, y en estos casos suele ser de tamaño variable⁽²⁰⁾. También hay delecciones atípicas que están ubicadas en la región crítica de DiGeorge. Algunas de ellas incluyen el gen *TBX1*, que está implicado en el desarrollo cardíaco, las paratiroides, el timo y la estructura facial⁽²¹⁾.

El 93% de los casos se presentan como una mutación de novo mientras que el 7% restante se transmiten como un rasgo autosómico dominante, pudiendo identificar a un padre afectado. Las malformaciones cardíacas más frecuentes en pacientes portadores de delección 22q se muestran en la tabla 1.

Síndrome de Williams-Beuren

El síndrome de Williams-Beuren (SW) es un trastorno del desarrollo que ocurre en 1 de cada 7.500 recién nacidos⁽²²⁾.

La malformación cardiovascular más frecuente es la estenosis supra valvular aórtica, con una prevalencia de 75%, en la mayoría de las series reportadas. Le sigue en frecuencia la estenosis de las arterias pulmonares periféricas⁽²³⁾.

El SW está causado por una delección submicroscópica de genes contiguos en la banda cromosómica 7q11.23. El 90% de los pacientes con SW presentan una delección 1,55 Mb. Solo en un 2% de los pacientes se han observado delecciones mayores o menores⁽²²⁾.

Entre los genes incluidos en el intervalo delecionado se encuentra el *ELN*. *ELN* codifica para la pro-

Tabla 2. Se representan las causas genéticas de la mayoría de las cardiopatías congénitas no síndrómicas

Cardiopatía congénita	Genes
Defecto del tabique interauricular	NKX2.5
Transposición de grandes arterias, doble salida del ventrículo derecho	CFC1
Transposición de grandes arterias	PROSIT240
Tetralogía de Fallot	ZFPM2/FOG2
	NKX2.5
	JAG1
Defecto septal atrioventricular	CRELD1
CIA/CIV	GATA4
Heterotaxia	ZIC3
	CFC1
	ACVR2B
	LEFTYA
Estenosis supraavalvular aórtica	ELN

teína elastina, el principal componente de las fibras elásticas que se encuentran en la matriz extracelular de muchos tejidos. El déficit de elastina produce estrechamientos arteriales moderados debidos al aumento compensatorio en la pared arterial del músculo liso y de las lamelas de elastina, y es responsable de los problemas cardiovasculares en el SW⁽²⁴⁾.

Síndromes monogénicos

Síndrome de Alagille

El síndrome de Alagille (SA) es un síndrome genético autosómico dominante con expresión variable, cuyo gen defectuoso es el Jagged 1 que se mapea en el cromosoma 20p12 (JAG1). Su prevalencia es de 1/100.000 recién nacidos vivos⁽²⁵⁾.

La CC más frecuente es la estenosis arterial pulmonar periférica aunque puede asociarse a otras menos frecuentes como TF, DAP, CIV, o CIA, atresia pulmonar o CoAo⁽²⁶⁾.

El JAG1 codifica a un receptor NOTCH que es un ligando importante en interacciones intracelulares^(25,27).

Síndrome de Holt-Oram

El síndrome de Holt-Oram (SHO) es una asociación de malformaciones cardíacas y defectos óseos que afectan a las extremidades superiores. Se trata de una enfermedad rara, con una frecuencia de uno por cada 100.000 recién nacidos⁽²⁸⁾.

Las CC se observan en el 95% de los pacientes: predomina la CIA (34%) y la CIV (25%)⁽²⁹⁾.

El SHO se transmite como un rasgo autosómico dominante. Se identificó como responsable el gen *TBX5*, localizado en la región cromosómica 12q24.1.⁽³⁰⁾

TBX5 es un factor de transcripción expresado e implicado en la formación de las extremidades superiores, así como en la isomerización, la división y la morfogénesis cardíaca, con lo cual es probable que las mutaciones capaces de modificar su estructura y su función alteren el desarrollo de dichos órganos⁽³⁰⁾.

Síndrome de Noonan

El 80% de los pacientes con síndrome de Noonan (SN) presentan algún tipo de anomalía cardíaca⁽³¹⁾. La más frecuente de las cuales es la EVP (50%-60%), con válvula a menudo displásica. Un 20%-30% presenta miocardiopatía hipertrófica, y el 15% CIA, aunque se ha descrito una amplia variedad de lesiones⁽³²⁾.

Se estima una incidencia de 1:1.000 a 1:2.500; en el 30% a 70% de los casos se reconoce un padre previamente afectado, respetando un patrón de herencia autosómico dominante, mientras que los casos restantes son determinados por mutaciones de novo⁽³¹⁾. El SN se caracteriza por presentar heterogeneidad génica y a la fecha se han descrito ocho genes asociados a dicho síndrome: *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *BRAF*, *MEK1*, *MEK2*, y *HRAS*⁽³³⁾. Las mutaciones del *PTPN11* son las más frecuentes

y responsables del 50% de los casos del SN, los otros siete genes explican el 25% de los casos y en el 25% de los casos no es posible identificar una mutación. Todos los genes implicados en el SN codifican proteínas que forman parte de las vías de señalamiento Ras/Raf/MEK/ER, fundamental en la regulación, proliferación, diferenciación y supervivencia celular^(33,34). El gen *PTPN11* codifica el receptor proteín-tirosín-fosfatasa SHP-2. La SHP-2 forma parte de diferentes vías que controlan el desarrollo proteico, especialmente la valvulogénesis de las válvulas semilunares cardíacas⁽³⁴⁾. Se ha demostrado una asociación significativa entre la estenosis valvular pulmonar y la mutación en el gen *PTPN11* en pacientes con SN, mientras que la miocardiopatía hipertrófica es más prevalente entre los que no tienen mutaciones en ese gen⁽³⁶⁾.

Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan (SM) es un trastorno genético autosómico dominante que afecta las fibras elásticas del tejido conectivo, manifestándose en aquellos sistemas u órganos que la contienen en mayor concentración, tales como el cardiovascular, esquelético, duramadre, ocular, piel, tegumentos y pulmón^(37,38). Las manifestaciones cardíacas más frecuentes en el SM incluyen: la dilatación de la aorta a nivel del seno del Valsalva, el desgarro y rotura de la aorta, el prolapso de la válvula mitral, con o sin regurgitación, prolapso de la válvula tricúspide y la dilatación proximal de la arteria pulmonar. Se debe a mutaciones del gen que codifica la fibrilina, el *FBN*, mapeado en el cromosoma 15q21, cuyo defecto se expresa mediante un efecto dominante negativo, es decir, en los heterocigotos, la fibrilina 1 mutante destruye el ensamblaje de las microfibrillas normales, posiblemente al actuar con los productos del alelo normal⁽³⁹⁾.

No sindrómicas

Multifactoriales

Hasta la fecha la etiología de las CC no sindrómicas se ha manejado como multifactorial. Existen asociaciones con diversos factores, pero en la mayoría de los casos se desconoce cuál es el proceso fisiopatológico involucrado. Entre los factores ambientales se encuentran infecciones virales como rubeola, exposición a teratógenos como ácido retinoico o litio, y enfermedades maternas como la diabetes mellitus y el lupus eritematoso. La afectación de más de un individuo en una familia ha llevado a los investigadores a plantear un mayor componente genético en la base de las CC aisladas o no sindrómicas. En la actualidad se han comenzado a aplicar los avances de

la tecnología de la genética molecular al campo de las CC, con el empleo de la identificación de genes que intervienen en la etiología primaria o que son factores de riesgo significativos en el desarrollo de malformaciones cardíacas y vasculares.

Es cada vez mayor la evidencia de que mutaciones en una gran cantidad de genes están involucradas en las alteraciones de la estructura y función del corazón. Varios de los genes involucrados son factores de transcripción y moléculas de señalización. Los factores de transcripción son proteínas que contienen un dominio de unión al ácido desoxirribonucleico (ADN) y actúan como reguladores clave del control de la expresión génica. Las moléculas de señalización son proteínas que permiten a las células responder al entorno que las rodea y están implicadas en la regulación de funciones fundamentales. Los factores de transcripción y moléculas de señalización cuyas mutaciones causan enfermedad cardíaca están altamente conservados entre las especies⁽⁴⁰⁾. Las causas genéticas de la mayoría de las CC no sindrómicas se atribuyen a mutaciones de genes pertenecientes a alguna de las siguientes categorías: factores de transcripción *GATA* (*GATA4*, *GATA5*, *GATA6*), factores de transcripción Homeobox (*Nkx2.5*, *Nkx2.6*), T-box (*TBX1*, *TBX5*, *TBX20*) (tabla 2).

Monogénicas

Factores de transcripción

- GATA

La proteína *GATA4* es un factor cardiogénico que interactúa de forma sinérgica para activar la expresión de genes cardíacos e inducir el desarrollo de las células cardíacas. La expresión de *GATA4* en el miocardio continúa durante toda la gestación y después del nacimiento como apoyo a la función de este factor en la regulación de la diferenciación cardíaca. El *GATA4* es un factor de transcripción con motivos de «dedos de cinc». Este factor de transcripción actúa conjuntamente con *NKX2.5*. El modelo mutante para este gen presenta defectos en el plegamiento anterior del embrión: no hay fusión del tubo cardíaco, y se produce la muerte, tal vez debido a la importancia de *GATA4* en la señalización para la migración ventral⁽⁴¹⁾. Estudios en familias con defectos de la septación han relacionado a mutaciones *GATA4* con CIA o CIV sin la presencia de defectos de conducción⁽⁴²⁾. Además, se ha relacionado con defectos de doble salida del ventrículo derecho (DSVD) y ventrículo izquierdo hipoplásico⁽⁴³⁾. Se ha encontrado relación del gen *GATA6* con defectos en el tracto de salida, específicamente con la persistencia del

DAP y la TF. Su expresión y función empalman frecuentemente con la de *GATA4*⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

- Homeobox

El factor de transcripción *NKX2.5* es una proteína que pertenece a la familia de los homeobox NK2. La región codificante consta de un dominio tinman (TN), un homeodominio (HD) y un dominio específico NK (NK2SD).

NKX2.5 es el único miembro de la familia que se expresa a nivel de todas las células progenitoras cardíacas en todas las especies. Se expresa en las primeras etapas de la cardiogénesis en las células precursoras de los ventrículos, aurículas y células mesenquimales que contribuyen a la septación auricular⁽⁴⁶⁾. *NKX2.5* se localiza en el núcleo celular, donde en el HD se une a secuencias específicas de ADN a los promotores de genes diana esenciales para la actividad cardiogénica⁽⁴⁷⁾.

Se han identificado más de 30 mutaciones en *NKX2.5*. Las mutaciones heterocigotas de *NKX2.5* explican más o menos 4% de todas las CC⁽⁴⁸⁾. Aunque los defectos del septo atrial son las más comunes, también está relacionado con defectos del tabique ventricular, anomalías en la válvula tricúspide, tetralogía de Fallot, anomalía de Ebstein, etcétera⁽⁴⁹⁾.

- T-box

Los factores de transcripción de la familia T-box hacen referencia a un grupo de factores de transcripción implicados en el desarrollo de las extremidades y del corazón. Defectos en la expresión génica del gen *TBX5* pueden conducir a defectos en los pulgares y el septo ventricular, lo que da lugar a que no se produzca una correcta separación entre el ventrículo izquierdo y derecho del corazón. Las mutaciones sin sentido en *TBX5* producen anomalías primarias en las extremidades, mientras que mutaciones de cambio de sentido son responsables del síndrome de Holt-Oram⁽⁵⁰⁾. El *Tbx20* fue relacionado con CC por primera vez en 2007. Este factor de transcripción interactúa con *NKX2.5*, *GATA4* y *TBX5*, los cuales habían sido previamente asociados a CC. Mutaciones en la caja T (*T-box*) de este gen se asocian con distintas anomalías, incluyendo defectos de septación y valvulogénesis⁽⁵¹⁾.

Vía de señalamiento NOTCH

La vía de señalamiento Notch-Jagged es un importante mecanismo de regulación en los procesos de diferenciación celular durante la vida embrionaria. En el corazón es especialmente importante en el desarrollo valvular⁽⁵²⁾. El gen *NOTCH1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34.3), codifica una de las proteínas de la familia NOTCH, que incluye a proteínas transmembrana que comparten

muchas características estructurales, incluyendo el dominio extracelular de múltiples factores de crecimiento epidérmicos (EGF), y un dominio intracelular⁽⁵³⁾. Las mutaciones de *JAG1* y *NOTCH2* son causa conocida de síndrome de Alagille, pero mutaciones en ambos genes pueden ser responsables de CC no sindrómicas, fundamentalmente alteraciones valvulares.

Vías de señalamiento NODAL

Nodal es una proteína secretora que en los humanos está codificada por el gen *NODAL* que se encuentra en el cromosoma 10q22.1. Pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante. La señalización nodal es importante desde muy temprano en el desarrollo del mesodermo y endodermo en formación y la posterior organización de las estructuras axiales de izquierda a derecha^(54,55). La asimetría izquierda-derecha de los órganos viscerales en los vertebrados se establece a través de la señalización nodal. El eje izquierda-derecha es el último en aparecer, ya durante la gastrulación, y se debe al movimiento rotatorio de los cilios de las células del nodo, que crean un flujo de líquido unidireccional que activa los genes *NODAL* y *LEFTY2* en la parte izquierda del embrión. Esto activa la expresión del factor de transcripción *PITX2*, responsable de especificar las estructuras del lado izquierdo. Mutaciones en estos genes en humanos dan lugar a situs inversus⁽⁵⁵⁾.

Otros posibles mecanismos genéticos implicados

- Variaciones en el número de copias

Las variaciones en el número de copias (CNVs Copy Number Variations) (CNVs) se definen como fragmentos de ADN de una kilobase o mayores, que normalmente se encuentran en una copia en cada cromosoma, pero que en algunos individuos aparecen duplicados o triplicados.

Existen reportes de asociación entre CNVs poco frecuentes y CC no sindrómicas, pero los resultados no son aún concluyentes y el costo todavía no justificaría la realización de rutina de CGH - array a todos los pacientes con CC no sindrómica^(56,57).

- Polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs)

Un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) es una variación de una base por otra en un lugar específico del genoma y, por definición, se encuentra en más de un 1% de la población. A la fecha, investigaciones han intentado, sin éxito aún, asociar SNPs en genes de la metileno-tetrahidrofolato reductasa y del factor de crecimiento endotelial vascular con CC no sindrómicas⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

– Micro RNA (miRNAs)

Los miRNAs están constituidos por ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple de entre 19-25 nucleótidos originados a partir de la transcripción de genes endógenos por los mismos sistemas que actúan en la generación de ARNm.

Los miRNAs son codificados a partir de regiones intergénicas o bien a partir de intrones de genes que codifican para proteínas.

Los miRNAs desempeñan un rol fundamental en la diferenciación, proliferación y migración celular, procesos fundamentales en el desarrollo normal del corazón.

Se han identificado miRNAs específicos del corazón, miR-133 y miR1 y 2, ambos, cuando se encuentran mutados en el ratón, determinan una CC, especialmente defectos del tabique ventricular y miocardiopatía dilatada⁽⁶¹⁾.

Técnicas diagnósticas

Con el avance tecnológico de la última década, el análisis de numerosas enfermedades es hoy técnicamente posible, debiendo insistir en el hecho que toda estrategia diagnóstica debe partir de una correcta orientación clínica.

- **Cariotipo:** el cariotipo se realiza a partir de cromosomas obtenidos mediante el cultivo de linfocitos de sangre periférica, pero puede también realizarse en otros tejidos. El cariotipo convencional permite detectar: anomalías cromosómicas numéricas (síndrome de Down, trisomía 18, trisomía 13 o síndrome de Turner) o estructurales (translocaciones, inversiones, deleciones o duplicaciones)⁽⁶²⁾.
- **FISH:** la técnica de FISH se basa en la propiedad de complementariedad de la doble cadena de ADN. Esta técnica se emplea para detectar y clarificar rearrreglos cromosómicos crípticos, microdeleciones, microduplicaciones y para identificar material cromosómico adicional. El número de síndromes de microdelección y microduplicación detectados mediante sondas específicas de locus ha aumentado considerablemente en los últimos años. Algunos de los síndromes que pueden diagnosticarse son: deleción 1p, Wolf-Hirschhorn, Cri du Chat, Sotos, Williams, CHARGE, Prader Willi/Angelman, Miller Decker, Smith Magenis, Di George/VCFS y Beckwith Wiedemann⁽⁶³⁾.
- **Nuevas técnicas de citogenética molecular:** los avances tecnológicos han permitido la aparición de nuevas técnicas para el estudio de estos pacientes, aunque su alto costo aún no ha posibilitado la estandarización de los mismos y

su inclusión en los algoritmos de estudios. Estas metodologías son: hibridación genómica comparativa (CGH), FISH - multicolor (M-FISH), cariotipo espectral (SKY), multibanding-FISH (M-BAND) y los microchips de ADN⁽⁶³⁾.

- **CGH-array:** el principio es similar al de CGH, pero la hibridación se realiza en una matriz inmovilizada o arrays, en lugar de extendidos cromosómicos. Posteriormente los arrays son escaneados y los datos analizados con un software adecuado que permite detectar las diferencias en el número de copias entre el ADN del paciente y el ADN control. Es una técnica enteramente molecular.
- **Secuenciación de un gen específico:** cuando se sospeche una mutación determinada, bien por su prevalencia o bien por los datos de la clínica del paciente, puede recurrirse a la secuenciación del gen.

Asesoramiento genético

Frente a un paciente con una CC debe realizarse una historia clínica exhaustiva que incluya un genograma con al menos tres generaciones con el fin de identificar a otros miembros afectados en la familia. Cuando la CC forma parte del complejo síndrome de una alteración cromosómica por no disyunción, el riesgo de recurrencia para otro hijo afectado es de 1/100. El riesgo de recurrencia en las anomalías cromosómicas estructurales varía dependiendo del tipo de alteración: si la alteración es heredada o de novo. En el caso de las CC sindrómicas monogénicas, el riesgo de recurrencia dependerá de la forma de herencia de la enfermedad, es decir, si se transmite como un rasgo dominante, recesivo o ligado al X. En el caso de las CC no sindrómicas, debe suponerse que en su base subyace una causa multifactorial y el riesgo solo puede establecerse en forma empírica. El riesgo de recurrencia para un hermano de un individuo afectado es de aproximadamente de 2% a 3%, pero este riesgo depende del tipo de cardiopatía, incidencia de la misma y severidad. Cuando el afectado es un progenitor, en general el riesgo es mayor y puede ser de hasta 10%.

A la fecha no existe la posibilidad de realizar estudios en la esfera genética en el caso de las cardiopatías multifactoriales. Por esta razón, es que está bien establecido a nivel internacional que la ecocardiografía fetal sería el único procedimiento de utilidad para el diagnóstico prenatal. El diagnóstico fetal tendría la ventaja de poder tratar muy precozmente la malformación con el consiguiente beneficio para el paciente.

La misma estaría indicada en aquellas parejas con un hijo previo con CC y/o que uno de los padres fuera portador de una CC.

La edad ideal para realizar la evaluación es a partir de las 20 semanas de edad gestacional, siendo la mejor edad entre las semanas 25 y 30 de gestación. Nivel de evidencia 3^(65,66).

Conclusiones

A pesar de los enormes avances que ha habido en la última década en el conocimiento de las bases genéticas de las CC, la etiología, en la mayoría de los casos, no se conoce.

Las CC aún se deben considerar una patología compleja, en la cual factores genéticos y ambientales juegan un intrincado rol cuya participación es difícil de determinar.

Bibliografía

1. **Blanco Pereira ME, Almeida Campos S, Rusinyoll Fonte G, Rodríguez de la Torre G, Olivera Muniz EH, Medina Robainas RE.** Actualización sobre la cardiogénesis y epidemiología de las cardiopatías congénitas. *Rev Med Electrón [revista en Internet]*. 2009 Jun [citado 2014]; 31(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242009000300011&lng=es.
2. **Maisuls HR.** Las cardiopatías congénitas y la mortalidad infantil. *Rev Argent Cardiol* 2010; 78(2): 190-192.
3. **Marelli AJ, Mackie AS, Lonescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L.** Congenital heart disease in the general population. Changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007; 115:163-72.
4. **Orraca Castillo M, Almenares Díaz S, Álvarez Reinoso S.** Características clínico epidemiológicas de las cardiopatías congénitas, Pinar del Río, mayo de 1999-mayo de 2001. *Avances [revista en Internet]*. 2004 [citado 2014]; 6(1): Disponible en: <http://www.ciget.pinar.cu/Revista/No.2004-1/cardiopatias.htm>.
5. **Olórtegui A, Adrianzén A.** Incidencia estimada de las cardiopatías congénitas en niños menores de 1 año en el Perú. *An Fac Med* 2007; 68(2):113-124
6. **Irving CA, Chaudhari MP.** Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child* 2012; 97: 326-30.
7. **De Rubens J, Del Pozzo B, Pablos JL.** Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:894-9.
8. **Freeman SB, Bean LH, Allen EG.** Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med*. 2008; 10: 173-80.
9. **Casaldaliga J.** Defectos de los cojines endocárdicos. En: Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías congénitas. Libro de protocolos. [Internet] Disponible en: http://www.secardioped.org/pyb_protocolos.asp
10. **Maslen CL, Babcock D, Robinson SW, Bean LJ, Dooley KJ, Willour VL, et al.** CRELD1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; 140(22): 2501-5.
11. **Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC.** Textbook of pediatrics. 40th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992; p. 1460.
12. **Saenger P.** Clinical review 48: the current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2):297-301.
13. **Smith DW.** Atlas de malformaciones somáticas en el niño. 2ª ed. Barcelona: Editorial Pediátrica, 1978; p. 46-49.
14. **Nyhan WL, Sakati NO.** Diagnostic recognition of genetic disease. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987; p. 564-73.
15. **Cereda A, Carey JC.** The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012, 7:81.
16. **Ramos-Fuentes F.** Síndrome de Patau (Trisomía 13). *An Esp Pediat* 2000; 121: 29-32.
17. Trisomy 13 Syndrome [Internet]. The Pediatric Database Updated 5/21/93. [citado 2014] Disponible en: <http://www.pedbase.org/t/trisomy-13-syndrome/>
18. **Bonnet D.** Corazón y vasos en las afecciones genéticas. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France)*, Elsevier, 1999: 8.
19. **Frutos C.** Estudio de la microdelección cromosómica en 22q11 en neonatos con cardiopatías conotruncuales y del arco aórtico. *RELAN* 1998; 1:69-73.
20. **Hokanson J.** 22q11.2 microdeletions in adults with familial tetralogy of Fallot. *Gen Med* 2001;3:61-4.
21. **Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, et al.** Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003; 362:1366-73.
22. **Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K.** Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17:269-71.
23. **Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB.** Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24:1311-8.
24. **Curran ME, Atkinson DL, Ewart AK, Morris CA, Leppert MF, Keating MT.** The elastin gene is

- disrupted by a translocation associated with supra-valvular aortic stenosis. *Cell* 1993; 73(1):159-68.
25. **Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al.** Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged 1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997; 16:243-51.
 26. **Oda T, Elkahloun AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, et al.** Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; 16:235-42.
 27. **Yuan ZR, Kohsaka T, Ikegaya T, Suzuki T, Okano S, Abe J, et al.** Mutational analysis of the Jagged 1 gene in Alagille syndrome families. *Hum Mol Genet* 1998; 7:1363-9.
 28. **Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, Weissman B, Poznanski AK, Traill TA, et al.** The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome). *N Engl J Med* 1994; 330:885-91.
 29. **Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, Levi T, Elkins JA, Soultis J, et al.** Mutations in human TBX5[corrected] cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet* 1997; 15:30-5.
 30. **Basson CT, Huang T, Lin RC, Bachinsky DR, Weremowicz S, Vaglio A, et al.** Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96:2919-24.
 31. **Allanson JE.** Noonan syndrome. *J Med Genet* 1987; 24: 9-13.
 32. **Noonan JA.** Noonan syndrome. An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1994; 33(9):548-55.
 33. **Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF.** Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of Chromosome 12. *Nature Genet* 1994; 8: 357-60.
 34. **Loh M, Vattikuti S, Schubert S, Reynolds M, Carlson E, Lieuw K, et al.** Mutations in PTPN11 implicate the SHP-2 phosphatase in leukemogenesis. *Blood* 2004; 103(6):2325-31.
 35. **Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, Van der Burgt I, et al.** PTPN11 mutations in Noonan syndrome: Molecular spectrum, genotype-phenotype correlation and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002; 70(6):1555-63.
 36. **Jongmans M, Siermans EA, Rikken A, Nillesen WM, Tamminga R, Patton M, et al.** Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: New data and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005; 134A(2):165-70.
 37. Síndrome de Marfan. En: Robbins. Patología estructural y funcional. 6ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2000; p. 159-160.
 38. Elastina, fibrilina y fibras elásticas. En: Robbins. Patología estructural y funcional. 6ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2000; p.106.
 39. **Halliday DJ, Hutchinson S, Lonie L, Hurst JA, Firth H, Handford PA, et al.** Twelve novel FBN1 mutations in Marfan syndrome and Marfan related phenotypes test the feasibility of FBN1 mutation testing in clinical practice. *J Med Genet.* 2002; 39:589-93.
 40. **Huang JB, Liu YL, Sun PW, Lv XD, Du M, Fan XM.** Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19:e183-93.
 41. **Garg V, Kathiriya IS, Barnes R, Schluterman MK, King IN, Butler CA, et al.** GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature* 2003; 424: 443-7.
 42. **Chen Y, Han ZQ, Yan WD, Tang CZ, Xie JY, Chen H, et al.** A novel mutation in GATA4 gene associated with dominant inherited familial atrial septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 684-7.
 43. **Nemer G, Fadlalah F, Usta J, Nemer M, Dbaibo G, Obeid M, et al.** A novel mutation in the GATA4 gene in patients with Tetralogy of Fallot. *Hum Mutat* 2006; 27: 293-4.
 44. **Xin M, Davis CA, Molkentin JD, Lien CL, Duncan SA, Richardson JA, et al.** A threshold of GATA4 and GATA6 expression is required for cardiovascular development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(30):11189-94.
 45. **Maitra M, Koenig SN, Srivastava D, Garg V.** Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects. *Pediatr Res* 2010; 68:281-5.
 46. **Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, Cottrell C, Zhang Y, Riggs S, et al.** Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest* 1999; 104:1567-73.
 47. **Draus JM Jr, Hauck MA, Goetsch M, Austin EH3rd, Tomita-Mitchell A, Mitchell ME.** Investigation of somatic NKX2-5 mutations in congenital heart disease. *J Med Genet* 2009; 46:115-22.
 48. **Esposito G, Butler TL, Blue GM, Cole AD, Sholler GF, Kirk EP, et al.** Somatic mutations in NKX2-5, GATA4, and HAND1 are not a common cause of tetralogy of Fallot or hypoplastic left heart. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(10):2416-21.
 49. **Schott JJ, Benson DW, Basson CT, Pease W, Silberbach GM, Moak JP, et al.** Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* 1998; 281:108-111.
 50. **Hariri F, Nemer M, Nemer G.** T-box factors: insights into the evolutionary emergence of the complex heart. *Ann Med* 2012 Nov; 44(7):680-93.

51. **Kirk EP, Sunde M, Costa MW, Rankin SA, Wolstein O, Castro ML, et al.** Mutations in cardiac T-box factor gene TBX20 are associated with diverse cardiac pathologies, including defects of septation and valvulogenesis and cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2007; 81:280-91.
52. **Jain R, Rentschler S, Epstein JA.** Notch and cardiac outflow tract development. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1188:184-90.
53. **Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al.** Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437:270-4.
54. **McBride KL, Riley MF, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Towbin JA, Belmont JW, et al.** NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 2886-93.
55. **Bamforth SD, Braganca J, Farthing CR, Schneider JE, Broadbent C, Michell AC, et al.** Cited2 controls left-right patterning and heart development through a Nodal-Pitx2c pathway. *Nat Genet* 2004; 36(11):1189-96.
56. **Erdogan F, Larsen LA, Zhang L.** High frequency of submicroscopic genomic aberrations detected by tiling path array comparative genome hybridisation in patients with isolated congenital heart disease. *J Med Genet* 2008; 45(11):704-9.
57. **The International HapMap Consortium.** The International HapMap Project. *Nature* 2003; 426(6968):789-96.
58. **van Beynum IM, den Heijer M, Blom HJ, Kapusta L.** The MTHFR 677C->T polymorphism and the risk of congenital heart defects: a literature review and meta-analysis. *Q J Med* 2007; 100(12): 743-53.
59. **Stalmans I, Lambrechts D, De Smet F.** VEGF: a modifier of the del22q11 (DiGeorge) syndrome? *Nat Med* 2003; 9(2):173-82.
60. **Lambrechts D, Devriendt K, Driscoll DA.** Low expression VEGF haplotype increases the risk for tetralogy of Fallot: a family based association study. *J Med Genet* 2005; 42(6): 519-22.
61. **Cayota A.** Micro ARN, características, metodología y utilidad clínica. *Hematología* 2008; 12(2):44-45.
62. **Trask B.** Human Cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. *Nat Rev Genet* 2002; 3(10):769-78.
63. **Dave B, Sanger W.** Role of cytogenetics and molecular cytogenetics in the diagnosis of genetics imbalances. *Semin Pediatr Neurol* 2007; 4(1):2-6.
64. **Andrieux J.** Array-CGH for routine diagnosis of cryptic chromosomal imbalances. *Pathol Biol* 2008; 56(6):368-74.
65. **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).** Ultrasonography in pregnancy. Washington (DC): ACOG, 2009; 11 p. (ACOG practice bulletin; no.10)
66. **Maroto C, Enríquez F, Herraiz I, Zabala JI.** Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías congénitas más frecuentes. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54(1):67-82.