

## Artículo de revisión

## Genética en la cardiopatía congénita: ¿estamos preparados?

Julie De Backer<sup>a,b,\*</sup>, Bert Callewaert<sup>a</sup> y Laura Muiño Mosquera<sup>a,c</sup><sup>a</sup> Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Gante, Bélgica<sup>b</sup> Department of Cardiology, Ghent University Hospital, Gante, Bélgica<sup>c</sup> Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Ghent University Hospital, Gante, Bélgica

Historia del artículo:

On-line el 20 de agosto de 2020

Palabras clave:

Cardiopatías congénitas

Consejo genético

Análisis genético

## RESUMEN

En los últimos años, la genética ha adquirido mercedamente un lugar importante en casi todas las disciplinas médicas, y este también es el caso en el campo de las cardiopatías congénitas. Esto no solo ha llevado a una mejor comprensión de la fisiopatología de los defectos cardíacos congénitos, sino que también conlleva un impacto positivo en el tratamiento del paciente. La integración de la genética clínica en centros acreditados para el abordaje de las cardiopatías congénitas es sin duda una recomendación clara. Los cardiólogos pediátricos y de adultos tienen un papel crucial en el proceso de evaluación genética de los pacientes y sus familias, por lo que deben conocer las señales de alerta que justifiquen un estudio genético más o menos elaborado, así como el asesoramiento y la realización de otras pruebas. Para la correcta interpretación de los resultados de las pruebas genéticas, es esencial disponer de algunos conocimientos básicos. En este documento de revisión se proporciona una visión general práctica de lo que implica la evaluación genética, qué tipo de pruebas genéticas son posibles hoy y cómo se aplican al paciente individual en la práctica clínica.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Genetics in congenital heart disease. Are we ready for it?

## ABSTRACT

Genetics has rightly acquired an important place in almost all medical disciplines in recent years and this is certainly the case in the field of congenital cardiology. Not only has this led to greater insight into the pathophysiology of congenital heart defects but it also has a beneficial impact on patient management. Integration of clinical genetics in multidisciplinary centers of expertise for CHD is therefore a clear recommendation. Adult and pediatric cardiologists play a crucial role in the process of genetic evaluation of patients and families and should have be familiar with red flags for referral for further clinical genetic elaboration, counseling, and eventual testing. Some basic knowledge is also important for the correct interpretation of genetic testing results. In this review article, we provide a practical overview of what genetic evaluation entails, which type of genetic tests are possible today, and how this can be used in practice for the individual patient.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Congenital heart disease

Genetic counseling

Genetic testing

## INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas (CPC) se encuentran entre los defectos neonatales más frecuentes y afectan aproximadamente a un 1% de los niños nacidos vivos<sup>1</sup>. En los últimos años se han hecho avances importantes tanto en la exactitud del diagnóstico clínico como en el tratamiento de las CPC. Ello ha prolongado la supervivencia y ha mejorado la calidad de vida de una gran parte de los pacientes afectados, de tal manera que hoy el número de individuos adultos con CPC supera al de niños afectados en muchos países<sup>2</sup>. Junto con este avance, la demanda y la búsqueda de posibles explicaciones a la causa subyacente a los defectos cardíacos han aumentado en los últimos años, tanto por los pacientes y los padres como por los profesionales de la salud

involucrados. Los recientes avances tecnológicos han impulsado nuestro conocimiento del fundamento genético de las formas sindrómicas de CPC. Sin embargo, en la CPC sola, hay una gran falta de conocimiento de los mecanismos moleculares, si bien varias líneas de evidencia indican que la genética contribuye a ello de manera importante: la incidencia de las CPC que afectan a ambos gemelos es mayor en los monocigotos que en los dicigotos<sup>3</sup>, el riesgo de recurrencia de la CPC de hermanos e hijos de pacientes con CPC es mayor que para la población general<sup>4,5</sup> y el empleo de tecnologías de análisis masivo de gran capacidad permite la identificación de una anomalía genética en hasta una tercera parte de los pacientes con CPC si se consideran conjuntamente las formas sindrómicas y no sindrómicas<sup>6</sup>.

El conocimiento de la causa o las causas genéticas subyacentes será útil para realizar un ajuste fino personalizado del asesoramiento y las opciones de tratamiento. En diversas alteraciones ya se ha establecido que un defecto genético subyacente influye en el tratamiento y los resultados de la CPC. Por ejemplo, se debe vigilar

\* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, Ghent University Hospital – route 1485. C. Heymanslaan 10, 9000 Ghent, Bélgica.

Correo electrónico: [julie.debacker@ugent.be](mailto:julie.debacker@ugent.be) (J. De Backer).

## Abreviaturas

CIA: comunicación interauricular  
 CNV: variación en el número de copias  
 CPC: cardiopatía congénita  
 DTC: directo al consumidor  
 VAB: válvula aórtica bicúspide

cuidadosamente a los pacientes con una comunicación interauricular (CIA) debida a variantes patógenas de *NKX2.5* para detectar posibles arritmias<sup>7</sup>. Además, en especial en los niños, el defecto subyacente puede indicar un riesgo de complicaciones no cardíacas, como retraso del desarrollo neurológico, problemas respiratorios o disfunción renal, que requieran una intervención temprana o un seguimiento para prevenir o aliviar esas manifestaciones.

Por último, el conocimiento de la base genética influirá en el asesoramiento sobre el riesgo de recurrencia de hermanos e hijos y puede dar acceso a opciones de reproducción mediante el diagnóstico genético prenatal y preimplantacional. Durante las últimas décadas, la integración de los datos epidemiológicos, clínicos y genéticos ha mejorado significativamente el conocimiento existente sobre la recurrencia de las CPC. La hipótesis predominante de que la CPC se hereda en forma de rasgo multifactorial se puso en duda ya en la década de los ochenta<sup>8</sup>. Rose et al.<sup>9</sup> observaron una frecuencia de CPC superior a la esperada en función de lo indicado por modelos multifactoriales en varias familias. El mayor uso y el perfeccionamiento de las técnicas de imagen condujeron a la importante observación de que algunas alteraciones (aunque no todas) pertenecen a un espectro fenotípico de CPC más amplio que puede darse en un contexto familiar. Entre los ejemplos bien establecidos, se encuentran los defectos del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI): se observó que los familiares de niños con un síndrome de hemicardio izquierdo hipoplásico o una obstrucción del TSVI presentaban una tasa de válvula aórtica bicúspide (VAB) superior a la esperada<sup>10,11</sup>. Además de lo mencionado, conocer la causa subyacente puede tener un efecto «terapéutico», y ayudar a los familiares a afrontar y aceptar una enfermedad rara.

Las nuevas técnicas genéticas basadas en análisis a gran escala, con tiempo de obtención corto y costes accesibles, han aumentado la disponibilidad del diagnóstico genético. Se prevé que esta tendencia continúe a un ritmo rápido y que la genética proporcione respuestas en un número creciente de casos.

No obstante, un análisis genético detallado implica también dificultades crecientes de interpretación de los resultados y un abanico en constante evolución de posibilidades e inconvenientes. Esta situación es la que ha motivado esta revisión sobre la situación actual de las pruebas genéticas en el campo de las CPC.

## FUNDAMENTOS GENÉTICOS

### Definición de la genética

*¡No realizar pruebas sin acompañarlas de asesoramiento!*

Al definir la «genética», es importante establecer una distinción entre los conceptos de «asesoramiento genético» y «pruebas genéticas». Es necesario resaltar desde el principio que ambos conceptos están intrínsecamente ligados (las pruebas genéticas deben acompañarse siempre de un asesoramiento correcto), pero que el asesoramiento no en todos los casos lleva a la realización de pruebas.

Según la Organización Mundial de la Salud, el asesoramiento genético se define como «el proceso a través del cual profesionales adecuadamente capacitados comparten el conocimiento sobre aspectos genéticos de enfermedades con las personas que presentan

un aumento del riesgo de padecer un trastorno heredable o de transmitírselo a sus hijos antes de que nazcan».

El asesoramiento genético en el contexto de las CPC se introdujo hace ya más de medio siglo, cuando el contexto más importante de su uso era el de informar a los padres de un niño afectado sobre el riesgo de recurrencia. En los primeros estudios se demostró de manera impecable que informar a los padres en un proceso de asesoramiento específico tenía efectos beneficiosos<sup>12</sup>. La investigación más reciente ha confirmado los efectos beneficiosos de las sesiones individualizadas de asesoramiento genético para los padres de niños con CPC por lo que respecta a la mejora del conocimiento acerca de las causas de la CPC y de la funcionalidad psicosocial, lo cual hace que se recomiende claramente su inclusión en la práctica clínica habitual<sup>13</sup>. Con un número de adultos con CPC en aumento, las indicaciones para el asesoramiento genético y las pruebas genéticas se han ampliado y la «genética» es un requisito que ha pasado a formar parte de los programas de CPC de adultos en la guía recientemente publicada por el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* sobre las CPC del adulto<sup>14</sup>.

Los asesores genéticos en CPC son profesionales de la salud con formación de grado universitario que han recibido una capacitación específica tanto en genética médica como en asesoramiento, centrada en especial en las CPC. Los asesores genéticos elaboran un árbol genealógico de 3 generaciones y recogen todos los datos clínicos pertinentes del probando y sus familiares, prestando especial atención a los abortos y las muertes neonatales. Además de su papel en la obtención de los antecedentes familiares y el asesoramiento de los pacientes y las familias acerca del riesgo de recurrencia, el riesgo de un síndrome concreto y la interpretación de los resultados, los asesores genéticos pueden desempeñar un papel importante en la clasificación de los pacientes que se debe remitir a una evaluación genética completa<sup>15</sup>.

El estudio genético de las CPC requiere un abordaje multidisciplinario en el que, además del cardiólogo (pediátrico) y el asesor genético, es también crucial el genetista clínico. Los genetistas clínicos son médicos que han recibido una capacitación específica en la evaluación diagnóstica, el tratamiento y el asesoramiento genético. Los programas de capacitación y la certificación son específicos para cada país. Los genetistas clínicos determinarán si el defecto cardíaco es único o forma parte de un síndrome, lo cual es necesario para orientar las pruebas genéticas y determinar el abordaje médico. Según lo indicado por estudios epidemiológicos grandes, las malformaciones cardiovasculares sindrómicas constituyen como mínimo un 25% del total de malformaciones cardiovasculares<sup>4,16</sup>. La investigación realizada en el contexto de la delección de 22q11 ha puesto ya de manifiesto que los cardiólogos alcanzan un menor rendimiento en la evaluación de los síndromes, por lo que la evaluación de genética clínica es deseable<sup>17</sup>. Una vez se ha determinado si un paciente tiene una entidad sindrómica o no, el tratamiento de las formas sindrómicas también puede estar mejor coordinado por un genetista clínico en el contexto de un equipo multidisciplinario; naturalmente, es mejor que el seguimiento de los pacientes con formas de CPC aisladas lo haga el cardiólogo (pediátrico)<sup>8</sup>.

Otra cuestión importante que tener en cuenta en el proceso del asesoramiento genético y las pruebas genéticas es el consentimiento. Para cualquier prueba genética es esencial que el paciente (o su representante legal) conozca los beneficios y los riesgos de esa prueba y dé su consentimiento por escrito para realizarla. Queda fuera de lo abordado en este artículo el análisis de aspectos (importantes) como los hallazgos casuales y las pruebas presintomáticas, pero quisiéramos abordar brevemente las pruebas dirigidas directamente al consumidor (DTC).

En muchos países han quedado ya atrás los días en que las pruebas genéticas se realizaban tan solo en centros de genética clínica con certificación (pruebas dirigidas por el laboratorio), en los que se aplicaban reglas estrictas para la realización de las pruebas clínicas y moleculares. Como resultado, por un lado, de los avances técnicos que se han producido en las pruebas genéticas y, por otro, de la creciente demanda pública, se ha asistido a un

aumento significativo del número de empresas que ofrecen pruebas conocidas como DTC. Se trata de pruebas en las que las muestras (de sangre o saliva) se envían por correo directamente al laboratorio, sin un asesoramiento previo. Las pruebas genéticas DTC pueden detectar trastornos monogénicos graves y de penetrancia elevada o variantes genéticas asociadas con un aumento de la susceptibilidad a enfermedades frecuentes y complejas. Preocupa la posibilidad de que la interpretación de variantes basada en pruebas DTC no siempre sea correcta. Han aparecido ya presentaciones de casos de tratamiento innecesario de familiares sanos o de tranquilización errónea basada en una información incorrecta<sup>18</sup>. En un estudio se observó que un 40% de las variantes de diversos genes indicadas por los datos brutos de pruebas DTC correspondían a falsos positivos<sup>19</sup>. Esta información falsa tiene repercusiones graves, en primer lugar, en los pacientes y sus familias, pero también implica una sobrecarga de los servicios de asesoramiento genético a los que se consulta para esclarecer y rectificar los resultados de pruebas solicitadas en otros lugares<sup>20</sup>. Ni que decir tiene que estas cuestiones crean tensión en el contexto de las pruebas genéticas DTC por lo que respecta a las expectativas y la evaluación normativa de las estrategias de comunicación<sup>21</sup>.

Por estas razones, la *European Society of Human Genetics* ha establecido una política sobre la publicidad y la prestación de servicios de pruebas genéticas predictivas por estas empresas de DTC<sup>22</sup>. Nosotros estamos en contra del uso de pruebas DTC en el ámbito de las pruebas genéticas de CPC.

## La (r)evolución técnica de las pruebas genéticas

### *Evolución en la citogenética*

El hito que supuso el descubrimiento de la trisomía 21 como causa genética del síndrome de Down en 1959<sup>23</sup> introdujo las pruebas genéticas en las CPC. Desde entonces, las nuevas metodologías y el ajuste fino de las técnicas han conducido a la identificación de la causa genética de las CPC (principalmente en las formas sindrómicas). La determinación clásica del cariotipo con el patrón de bandas G tiene una resolución bastante baja, de 3-5 Mb, y actualment solo se realiza para indicaciones específicas, como la confirmación de aneuploidías (mosaicismo) (síndrome de Down, síndrome de Turner, mosaicismo de trisomía 8) y translocaciones familiares.

La hibridación *in situ* fluorescente (FISH) utiliza una sonda con marcación fluorescente dirigida a regiones genómicas específicas. Se emplea para la detección dirigida de aberraciones que se encuentran por debajo de la resolución que proporciona el cariotipo, como las microdeleciones de 22q11.2 o 7q11.2 en el síndrome velocardiocéfalo y el síndrome de Williams-Beuren respectivamente. Un importante avance fue la introducción de la hibridación genómica comparativa matricial (ArrayCGH)<sup>24</sup>, también denominada análisis de micromatrices o microchips cromosómicos. El análisis de microchip cromosómico utiliza una hibridación competitiva de ADN desmenuzado de control y ADN del paciente marcado con diferentes fluorocromos en una matriz que contiene decenas de miles de sondas moleculares dispersas en todo el genoma de referencia. A continuación, una lectura automática de las diferencias en la intensidad del color detecta en todo el genoma las variaciones en el número de copias (CNV), es decir, deleciones o duplicaciones de tan solo 100 kb. Esta técnica se denomina también «determinación molecular del cariotipo». La matriz o chip de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) es una prueba similar que utiliza los SNP para detectar regiones con una pérdida de la heterocigosidad. Sin embargo, la enorme variabilidad estructural en el genoma humano ha dificultado una interpretación sencilla de los resultados de las pruebas, especialmente en los años siguientes a la introducción de la prueba en el ámbito diagnóstico. Iniciativas como la *Database of Genomic Variants*<sup>25</sup> han tenido efectos negativos en documentar la variación normal, mientras que bases de datos como DECIPHER<sup>26</sup> han desempeñado un papel prominente en la identificación de

nuevos defectos estructurales genómicos como base de la enfermedad. La determinación molecular del cariotipo introdujo el concepto de «genética inversa», una estrategia mediante la cual se compara a pacientes con la misma variante genética para identificar una correlación de genotipo-fenotipo y delimitar nuevas entidades clínicas, como el síndrome de Koolen-de Vries<sup>27</sup>. A continuación se detallan las variantes estructurales asociadas más frecuentes en las CPC que se conocen hasta la fecha. Más recientemente, el análisis de microchip cromosómico está siendo reemplazado por métodos basados en tecnologías de secuenciación genómica de baja cobertura («superficiales») (véase más adelante).

### *Evolución en la genética molecular*

El uso combinado de la reacción en cadena de la polimerasa y la secuenciación Sanger introdujo el análisis molecular en las consultas clínicas. No obstante, el análisis era costoso y laborioso. Además, la identificación de nuevos genes causantes de fenotipos cardiovasculares estaba limitada a las formas sindrómicas que se podía estudiar mediante análisis de *linkage* en familias grandes con una herencia dominante del trastorno (p. ej., síndrome de Noonan<sup>28</sup>), o en familias con consanguinidad que tenían trastornos recesivos (p. ej., Ellis-van Creveld<sup>29</sup>), mientras que los enfoques de gen candidato tan solo identificaban esporádicamente un defecto casual, a menudo con la ayuda de la detección previa de una microdelección que incluía el gen candidato (p. ej., síndrome CHARGE<sup>30</sup>). Un segundo avance fue el que se produjo con la introducción de la secuenciación de nueva generación (NGS) (o paralela masiva)<sup>31</sup>. Resumidamente, en la NGS, los fragmentos de ADN de la región o las regiones de interés (ya sea un panel específico de genes, el exoma, es decir, las regiones codificadoras del ADN, o el genoma, es decir, la secuencia completa del ADN) se secuencian en paralelo, y las «lecturas» obtenidas se alinean con la secuencia de referencia. Se denomina cobertura en una determinada posición del genoma al número de veces que una base en una posición genómica determinada es secuenciada de manera independiente. Para una interpretación fiable, es necesaria una cobertura de como mínimo 20 veces. Los métodos de secuenciación de lectura corta se emplean principalmente en laboratorios clínicos debido a su relación de coste-efectividad y la baja tasa de errores por base. Con ello, la aplicación de la secuenciación del exoma puede facilitar el análisis de un número amplio de genes que se sabe que causan CPC o incluso identificar nuevos genes candidatos para CPC. Sin embargo, las longitudes de lectura cortas (50-500 pb) pueden producir alineaciones erróneas y ensamblajes erróneos en zonas de gran complejidad del genoma; no pueden cubrir repeticiones de una manera viable y causan un deterioro de las fases de las variantes. Además, el proceso de amplificación, que es indispensable en la secuenciación de lectura corta, crea una infrarrepresentación de bases en zonas con un contenido alto o bajo de guanina-citosina (GC).

De nuevo, dada la enorme variabilidad del genoma humano, la interpretación de variantes es crucial, fundamentada en las bases de datos de libre acceso y la predicción de causalidad mediante herramientas de bioinformática (véase más adelante). De manera similar a DECIPHER, surgieron bases de datos como GeneMatcher<sup>32</sup> para catalizar el descubrimiento de enfermedades raras aportando una plataforma para conectar a los clínicos y los investigadores de todo el mundo que tenían un interés común en el mismo gen.

### *Secuenciación de tercera generación: ¿evolución hacia una única prueba genómica?*

A pesar de que el análisis del número de copias (con una resolución de como mínimo 100 kb) y el análisis de secuencia de alto rendimiento emplean NGS de lectura corta, la mayor parte de la variación estructural continúa sin detectarse. Las variantes estructurales, que incluyen CNV, inversiones y translocaciones, constituyen un 10% del genoma y contribuyen a producir una diversidad entre

2 genomas humanos mayor que la que causa ninguna otra forma de variación genética y pueden afectar a la expresión de los genes.

Además de los defectos cromosómicos grandes como las translocaciones, las inversiones y en especial las CNV, las variantes estructurales crípticas más pequeñas (de entre 50 pb y 50 kb) pueden causar también enfermedades en el ser humano al afectar a la función o la expresión de los genes; por ejemplo, las variantes estructurales > 20 kb tienen una probabilidad de afectar a la expresión de un gen hasta 50 veces mayor que la de un SNV.

Las plataformas de secuenciación del genoma de tercera generación utilizan una secuenciación de lectura larga (LRS) (> 10 kb), permiten determinar variaciones estructurales con una resolución sin precedentes y superan la mayoría de las limitaciones de la secuenciación de lectura corta<sup>33</sup>. Con el tiempo, esto conducirá a un análisis único para cubrir la mayor parte de la variación del ADN del genoma en un futuro próximo.

La secuenciación genómica de tercera generación puede combinarse con otros métodos de NGS, como la secuenciación de transcriptoma (biblioteca de genes expresados en un determinado tipo de célula) con objeto de identificar la variación a nivel de expresión y de corte y empalme. No obstante, la principal dificultad continuará siendo la interpretación de las variantes, que a menudo requiere una validación adicional y continuará siendo la carga principal de la aplicación diagnóstica de estas técnicas (véase más adelante).

## Interpretación de los resultados de las pruebas genéticas

### Necesidad de tratamiento y conservación de datos de genes

Con los avances técnicos de las pruebas genéticas antes descritos, y que ahora permiten analizar simultáneamente un gran número de genes, ha habido una gran tentación de crear paneles más amplios para trastornos específicos. Los laboratorios genéticos comerciales en especial han seguido este camino, y actualmente ofrecen paneles para CPC que contienen, por ejemplo, más de 100 genes.

Sin embargo, se recomienda cierta precaución en esta tendencia. Para múltiples trastornos, hay evidencia sólida de que el análisis de más genes conduce inevitablemente a la detección de más «variantes de significado desconocido» (VUS), cuya interpretación no resulta fácil y a veces conlleva incluso el riesgo de generar a los pacientes una ansiedad y una discriminación innecesarias<sup>34,35</sup>. Al seleccionar los genes que incluir en los paneles diagnósticos o la notificación de la secuenciación del exoma/genoma, es necesario considerar cuidadosamente la validez clínica, es decir, la solidez de la evidencia que indica que una modificación en ese gen predispone a la enfermedad. Clinical Genome Resource o ClinGen han elaborado un marco de referencia para la evaluación semicuantitativa de la validez de la asociación de gen y enfermedad para muchas enfermedades (pero aún no para la CPC). En este marco de referencia, los genes se clasifican en niveles preestablecidos basados en la evidencia clínica, genética y experimental, junto con la valoración y el consenso de expertos del ámbito clínico. Estos genes validados clínicamente pueden usarse para establecer prioridades en qué genes estudiar y para aportar información a la hora de decidir qué genes deben incluirse en los paneles para enfermedades<sup>36,37</sup>.

### Necesidad de tratamiento y conservación de datos de variantes

La posibilidad de generar grandes cantidades de datos genéticos a través de un examen de detección genética amplio ha permitido establecer un diagnóstico genético rápido y más exacto. Sin embargo, como ya se ha mencionado, cada análisis proporciona múltiples variantes genéticas (hasta 50.000 variantes por exoma), y ello requiere una interpretación apropiada. Es esencial diferenciar las variantes benignas de las patógenas para trasladar los resultados genéticos a la práctica clínica, pero esto sigue siendo un

auténtico reto. Además, el número de VUS continúa siendo demasiado elevado. En 2015 el *American College of Genetics and Genomics* (ACMG) y la *Association for Molecular Pathology* (AMP) propusieron una guía para clasificar las variantes genéticas relacionadas con trastornos mendelianos<sup>38</sup>. La clasificación se basa en 28 criterios para considerar finalmente una variante como benigna (clase 1), probablemente benigna (clase 2), VUS (clase 3), probablemente patógena (clase 4) o patógena (clase 5); las clases 2 y 4 implican una certeza > 90% de que una variante sea benigna o causante de enfermedad. Los criterios incluyen características clínicas, datos obtenidos de grandes bases de datos de exoma humano, como gnomAD y ExAC, y datos que abordan el efecto estructural de una variante en el ADN o las proteínas.

Son necesarios datos clínicos correctos y detallados no solo del probando, sino a menudo también de familiares. Así, la cooperación con (y de) los familiares es de gran importancia, tanto en el contexto diagnóstico como en la posterior comunicación de los resultados. Una subdivisión más detallada de las variantes identificadas (variantes del número de copias y variantes de un solo nucleótido) requiere una verificación en familiares de primer grado, en los que, además de los estudios del ADN, es preciso también un examen clínico cardiovascular, con objeto de evaluar adecuadamente la presencia o ausencia de anomalías clínicas en el individuo. Es importante comunicar esto al paciente de modo apropiado desde el inicio del proceso de asesoramiento y realización de pruebas.

Si se confirma un resultado anormal de la prueba, se recomienda también verificar el resultado nuevamente con otros familiares. Por ley, no se permite a los cuidadores contactar con familiares; el contacto debe hacerse a través del paciente (o su representante) y también es importante comunicar esto correctamente al paciente cuando se comentan los resultados.

Además de los criterios clínicos en pacientes y familiares, se tienen en cuenta también las características moleculares de las variantes. El análisis computacional de una variante con modelización de los efectos esperados del gen o la variante en las estructuras y la función proteicas puede aportar evidencia de apoyo para establecer la patogenicidad. A pesar de una interpretación cuidadosa y de las iniciativas internacionales respecto al tratamiento y conservación de los datos, las consecuencias clínicas de muchas de las variantes obtenidas a través de un análisis molecular en profundidad continúan siendo desconocidas. Hay varias herramientas, como el análisis transcriptómico, proteómico, metabolómico, lipídómico y meilómico, que pueden ser útiles para facilitar la identificación de las consecuencias moleculares. Sin embargo, para la mayoría de los genes que son defectuosos en la CPC, las respectivas firmas (multi)ómicas no se conocen. Además, es posible que algunos genes solamente tengan trascendencia durante el desarrollo cardiaco, de tal manera que las pruebas posnatales en otros tejidos podrían ser irrelevantes. Por otra parte, la elaboración de modelos animales para enfermedades específicas es laboriosa, costosa e imposible en el contexto clínico. Sin embargo, la mutagénesis directa con técnicas de CRISPR\_Cas9 está pasando a ser cada vez más eficiente y es posible que llegue a ser útil en la interpretación de las variantes genómicas.

Aunque la guía de ACMG/AMP introdujo de manera clara algunas mejoras importantes en la interpretación de las variantes genéticas, a menudo continúa dejando mucho espacio a la interpretación subjetiva y, por consiguiente, varios grupos han propuesto clasificaciones genéticas más específicas<sup>39</sup>.

Tras la publicación de la guía, se han elaborado varias herramientas para facilitar la interpretación de las variantes genéticas (tabla 1). Además, se dispone también de varios repositorios *online* en los que pueden consultarse las variantes ya clasificadas anteriormente por otros laboratorios (tabla 1). No obstante, debe tenerse precaución al consultar estos repositorios, ya que la interpretación de las variantes continúa siendo subjetiva y no siempre la han realizado grupos con experiencia. Clinvar, que es uno de estos archivos, no solo proporciona una interpretación de una variante específica, sino que aporta también un nivel de revisión para respaldar la afirmación de trascendencia clínica.

**Tabla 1**Cuadro general de las herramientas de acceso libre *online* para la clasificación e interpretación de las variantes genéticas

Herramientas para la clasificación de las variantes genéticas	
Herramienta	Descripción
Clingen Pathogenicity Calculator <sup>40,41</sup>	Basada en las guías de ACMG/AMP y aportaciones adicionales de expertos Requiere entrada de datos manual Requiere registro Opción de envío directo a Clinvar
Varsome <sup>42,43</sup>	Basada en las guías de ACMG/AMP; sin aportaciones de expertos (?), pero con apoyo bioinformático adicional Interpretación automática de variantes Opción de modificación manual de la clasificación
Interval <sup>44,45</sup>	Basada en las guías de ACMG/AMP, ¿sin aportaciones de expertos? Interpretación automática de variantes Opción de modificación manual de la clasificación
Franklin <sup>46</sup>	Basada en las guías de ACMG/AMP, ¿sin aportaciones de expertos? Interpretación automática de variantes Opción de modificación manual de la clasificación
CardiClassifier <sup>47,48</sup>	Tan solo para enfermedades cardiovasculares Basada en las guías de ACMG/AMP y algún conocimiento experto específico Interpretación automática de variantes, sin opción de modificación manual de la clasificación Requiere registro gratuito
Repositorios <i>online</i>	
Clinvar <sup>49,50</sup>	Asociado a ClinGen La clasificación es examinada por expertos y se le asigna una categoría revisada Actualización periódica
Leiden Open Variation Database <sup>51,52</sup>	Asociada al <i>Human Variome Project</i> Actualización periódica de las variantes clasificadas
Universal Mutation Database <sup>53,54</sup>	Asociada a la <i>Human Genome Variation Society</i> Datos limitados a ciertas variantes con especificidad de <i>locus</i>
Human Gene Mutation Database <sup>55,56</sup>	Requiere registro gratuito Repositorio de los principales datos publicados sobre una variante determinada, en vez de un archivo de interpretación Actualización periódica

ACMG/AMP: American College for Medical Genetics/Association for Molecular Pathology.

### Repetición de las pruebas

La genética es un campo que evoluciona dinámica y rápidamente. Para muchos de los fenotipos clínicos se están descubriendo periódicamente nuevos datos genómicos, y es posible que los resultados de las pruebas obtenidos hoy queden desfasados mañana. Por consiguiente, debe aplicarse una reconsideración regular y cuidadosa del asesoramiento genético y las pruebas genéticas, en especial en los individuos/familias con un alto grado de sospecha pero sin identificación de un defecto genético. En esta misma línea, la interpretación de una variante genética puede cambiar con el paso del tiempo y se debe reevaluar periódicamente las variantes genéticas descubiertas antes (en especial las VUS) a la luz de los nuevos datos publicados<sup>57</sup>.

De nuevo, y en mayor medida aún que en el proceso de asesoramiento inicial, la repetición de las pruebas y la comunicación de los resultados alterados deben realizarse con precaución para asegurarse de que los pacientes y sus familias interpretan correctamente los resultados<sup>58</sup>.

### EL ESPECTRO DE LOS DEFECTOS GENÉTICOS EN LA CPC

Hasta un 25-30% de los pacientes con CPC presentan otras manifestaciones extracardiacas asociadas<sup>59</sup>. Está bien establecida la asociación entre la CPC en varias aneuploidías cromosómicas y algunas CNV, como el síndrome de Down, el síndrome de Turner y el síndrome de delección de 22q11. Otras CNV y variantes de un solo gen han mostrado también una penetrancia elevada en las CPC. Para las demás CPC no sindrómicas, se han identificado varios genes que muestran una herencia mendeliana (en su mayor parte autosómica dominante, pero en algunos casos también autosómica recesiva). Es de destacar que algunos de estos genes podrían estar involucrados

tanto en casos sindrómicos como en casos no sindrómicos. En la [tabla 2](#) y la [tabla 3](#) se presenta un resumen de varias formas de CPC asociadas con trastornos genéticos, así como de las manifestaciones clínicas de mayor importancia en los síndromes más frecuentes. En términos generales, muchos genes corresponden a factores de transcripción, vías de señalización o remodeladores de la cromatina. Por consiguiente, el número de copias de un gen y la alteración de la expresión génica son un mecanismo de probable importancia en la CPC. En consecuencia, otros mecanismos, como variantes estructurales, actualmente podrían estar infradiagnosticados en las CPC. Además, la alteración en el número de copias génicas en fases cruciales del desarrollo crea una ventana temporal en la que factores ambientales pueden interferir en el desarrollo cardiaco. Por último, el mosaicismo somático en las células progenitoras cardiacas sigue siendo objeto de controversia.

La identificación de genes en la CPC aislada se ha visto dificultada por varios factores: en primer lugar, defectos en genes diferentes pueden dar lugar a fenotipos similares, y diferentes fenotipos pueden ser consecuencia de defectos en el mismo gen. En segundo lugar, sobre todo en los casos esporádicos, la CPC puede tener una causa multifactorial. A pesar de las técnicas de detección sistemática molecular de gran capacidad, la identificación de la enfermedad multifactorial se encuentra aún en su primera infancia. Se han propuesto avances recientes en las puntuaciones de riesgo poligénicas para el cáncer familiar y las miocardiopatías. Es de esperar que suceda lo mismo en el caso de las CPC.

### APLICACIONES PRÁCTICAS DE LA EVALUACIÓN GENÉTICA EN LAS CPC

Junto con el aumento del conocimiento, estamos asistiendo a una ampliación continua de las repercusiones clínicas de las

**Tabla 2**

Cuadro general de los diferentes genes y síndromes asociados con cardiopatías congénitas

Cardiopatía congénita	Genes asociados (formas no sindrómicas)	Síndromes asociados
RVP(T)A		Síndrome de Turner ( <i>monosomía X</i> ) Síndrome de Kabuki. ( <i>MLL2, KDM6A</i> )
CIA	<i>MYH6, ACTC1, GATA4, TBX20, TLL1, NKX2.5, CITED2, GATA6, TBX5</i>	Síndrome de Down ( <i>trisomía 21</i> ) Síndrome de delección de 1p36 Síndrome de Holt-Oram ( <i>TBX5</i> ) Síndrome de Ellis-van Creveld ( <i>EVC*</i> ) Síndrome de Kabuki ( <i>MLL2, KDM6A</i> ) Rasopatías ( <i>PTPN11, HRAS</i> )
CIV	<i>GATA4, NKX2.5, CITED2, TBX5, ETS1</i>	Síndrome de Down Síndrome de delección de 22q11 Síndrome de delección de 1p36 Síndrome de Jacobsen (delección de 11q terminal) Síndrome de Holt-Oram ( <i>TBX5</i> ) Síndrome de Kabuki ( <i>MLL2, KDM6A</i> ) Síndrome de Ellis-van Creveld ( <i>EVC*</i> ) Rasopatías ( <i>PTPN11, HRAS</i> )
CAV	<i>GJA1*, GATA6, GATA4, CRELD1, NR2F2</i>	Síndrome de Down ( <i>trisomía 21</i> )
SCIH	<i>GJA1*, NKX2.5</i>	Síndrome de Turner ( <i>monosomía X</i> ) Síndrome de Jacobsen (delección de 11q terminal) Síndrome de Adams-Oliver ( <i>NOTCH1</i> ) Síndrome de Kabuki ( <i>MLL2, KDM6A</i> ) Síndrome CHARGE ( <i>CHD7</i> ) Delección de 22q11.2
TF	<i>NKX2.5, GATA4, GATA6, TBX1, JAG1, ZFPM2</i>	Síndrome de Down ( <i>trisomía 21</i> ) Síndrome de delección de 22q11 Síndrome de delección de 1p36 Síndrome CHARGE ( <i>CHD7</i> ) Síndrome de Kabuki ( <i>MLL2, KDM6A</i> ) Síndrome de Alagille ( <i>JAG1, NOTCH2</i> ) Síndrome de Myhre ( <i>SMAD4</i> )
TGV		Síndrome de delección de 22q11 Síndrome de Jacobsen (delección de 11q terminal) Discapacidad intelectual relacionada con <i>MED13L</i>
Tronco arterioso	<i>NKX 2.5, NKX2.6, GATA6, TBX1, ACTA2, R187</i>	Síndrome de delección de 22q11 Síndrome CHARGE ( <i>CHD7</i> )
Coartación de aorta/cayado aórtico interrumpido	<i>NKX 2.5, NKX2.6, GATA6, TBX1</i>	Síndrome de Turner ( <i>monosomía X</i> ) Síndrome de delección de 22q11 Síndrome CHARGE ( <i>CHD7</i> ) Síndrome de Myhre ( <i>SMAD4</i> )
Anomalías de la válvula aórtica	<i>NOTCH1, SMAD6, ROBO4</i>	Síndrome de Turner ( <i>monosomía X</i> ) Síndrome de Jacobsen (delección de 11q terminal) Síndrome de Adams-Oliver ( <i>NOTCH1</i> ) Síndrome de Kabuki ( <i>MLL2, KDM6A</i> )
Anomalía de Ebstein	<i>GATA4, NKX2.5, MYH7</i>	Síndrome de delección de 1p36 Síndrome CHARGE ( <i>CHD7</i> ) Asociación VACTERL Síndrome de Kabuki ( <i>MLL2, KDM6A</i> ) Síndrome de Holt-Oram ( <i>TBX5</i> ) Síndrome de Cornelia de Lange
Anomalía de la válvula pulmonar	<i>GATA4</i>	Rasopatías ( <i>PTPN11, HRAS</i> )
Estenosis aórtica y pulmonar supraauricular	<i>ELN</i>	Síndrome de Williams-Beuren (delección de 7q11.2) Síndrome de Alagille ( <i>JAG1, NOTCH2</i> )
PDA	<i>PRDM6, ACTA2, R187, MYH11</i>	Síndrome de Char ( <i>TFAP2B</i> ) Síndrome de delección de 1p36

CAV: comunicación auriculoventricular; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; PDA: persistencia del *ductus arteriosus*; RVP(A): retorno venoso pulmonar anormal (total); SCIH: síndrome de corazón izquierdo hipoplásico; TF: tetralogía de Fallot; TGV: transposición de grandes vasos.  
\* Herencia autosómica recesiva.

pruebas genéticas en las CPC. Sin embargo, para que las pruebas genéticas sean parte integrante de la asistencia estándar de los pacientes con CPC, hay varias consideraciones a las que se debe prestar atención.

En primer lugar, las pruebas genéticas deben tenerse en cuenta claramente en ciertos subgrupos de pacientes: los que presentan manifestaciones sindrómicas y los que tienen múltiples familiares afectados son los que muestran una mayor probabilidad de estar afectados por un problema genético subyacente. En segundo lugar, las pruebas genéticas y el asesoramiento genético deben perso-

nalizarse para cada paciente individual. La elección de la prueba genética, así como el momento adecuado para realizarla, deben decidirse de manera individualizada. En tercer lugar, cuando se identifica una causa genética de la CPC, ello debe acompañarse de un asesoramiento para comentar el tratamiento apropiado del paciente y su familia y, en los casos en los que esté indicado, el riesgo de recurrencia.

Por último, aunque desde luego no por ello menos importante, las pruebas genéticas deben tener en cuenta los aspectos psicológicos, sociales y culturales. La decisión de realizar estas

**Tabla 3**

Cuadro general de las principales manifestaciones sistémicas y cardiovasculares de los síndromes genéticos asociados con CPC

Síndrome	Diagnóstico molecular	Principales manifestaciones sistémicas	Principales manifestaciones cardiovasculares
<i>Aneuploidía cromosómica</i>			
Síndrome de Down	Trisomía 21 Translocación del cromosoma 21 Mosaicismo	Características faciales típicas Discapacidad intelectual Hipotonía, baja estatura Atresia gastrointestinal	Frecuente: CAV, CIV, CIA Otros defectos asociados: PDA, TF
Síndrome de Turner	Mosaicismo monosomía X	Cuello alado y límite bajo de inserción posterior del pelo Linfedema Baja estatura, tórax en tonel Pubertad retardada Infertilidad Pérdida de audición, problemas de ORL Hepatopatía	Frecuente: VAB, CoA, dilatación de aorta ascendente Otros defectos asociados: RVPA(T), SCIH
<i>CNV</i>			
Síndrome 22q11	Deleción de 22q11.2	Características faciales típicas, habla nasal Anomalías palatinas y problemas de alimentación Dificultades de aprendizaje Inmunodeficiencia Hipocalcemia	Frecuente: TF, tronco arterioso, CIV, CAI, Otros defectos asociados: TGV, CIA, TF, SCIH
Síndrome de Williams-Beuren	Deleción de 7q11.23	Características dismórficas «Personalidad social», problemas psiquiátricos Anomalías endocrinas Anomalías óseas y del tejido conjuntivo	Frecuente: EASV Otros defectos asociados: CVSP, EPP
Síndrome de Jacobsen	Deleción de 11q23 terminal	Características dismórficas Retraso del crecimiento y discapacidad intelectual Trombocitopenia y disfunción plaquetaria Inmunodeficiencia	Frecuente: CIV, anomalías de la válvula mitral, VAB, SCIH Otros defectos asociados: TGV, CAV, EVP, PDA
Síndrome de deleción de 1p36	Deleción de 1p36	Características dismórficas Discapacidad intelectual Anomalías estructurales cerebrales Déficit visuales y auditivos Obesidad	Frecuente: CIA, CIV, Ebstein, PDA, TF Otros defectos asociados: ACVI, MCD
Síndrome de deleción de 8p23.1	Deleción de 8p23.1	Hernia diafragmática	CIA, corazón triauricular, CIV, TF
<i>Variación de un solo gen</i>			
Síndrome de Alagille	<i>JAG-1, NOTCH-2</i>	Características faciales típicas Colestasis Embriotoxon posterior Vértabras en mariposa (somatosquisis)	Frecuente: EPP, EASV Otros defectos asociados: CIA, CIV, TF
Síndrome de Holt-Oram	<i>TBX5</i>	Defectos del rayo radial	Frecuente: CIA (monoaurícula), anomalías de la conducción
Síndrome de Char	<i>TFAP2B</i>	Características faciales típicas Aplasia/hipoplasia de falange media del quinto dedo DH leve	Frecuente: PDA
Síndrome de Ellis-Van Creveld	<i>EVC*</i>	Características faciales típicas Baja estatura rizomélica, polidactilia Hipoplasia ungual Anomalías dentales Frenillo oral	Frecuente: CIA (monoaurícula) Otros defectos asociados: anomalías mitrales y tricuspídeas, PDA, CIV, SCIH
Síndrome de Adams-Oliver	<i>ARHGAP31</i> <i>DOCK6*</i> <i>RBPJ</i> <i>DLL4</i> <i>NOTCH1</i> (en su mayor parte asociado a CPC)	Defectos de la piel y el cuero cabelludo Anomalías de extremidades: sindactilia, polidactilia, falange distal corta Microcefalia, y trastorno del desarrollo en 1/3	Frecuente: VM en paracaídas, VAB, EA, CoA, SCIH Otros defectos asociados: TF, CIA, CIV, tronco arteriosus
Síndrome de Kabuki	<i>MLL2</i> <i>KDM6A</i>	Características faciales típicas Discapacidad intelectual Anomalías óseas: escoliosis, displasia de cadera, anomalías vertebrales Anomalías urogenitales	Frecuente: VAB, CoA, SCIH, CIA, CIV Otros defectos asociados: RVPPA, TF, EVP, anomalías de la válvula mitral
Síndrome CHARGE	<i>CHD7</i>	Coloboma Atresia de coana Retraso del crecimiento y discapacidad intelectual Anomalías urogenitales Anomalías de la oreja y déficit auditivo Parálisis de pares craneales	Frecuente: TF, CAI, tronco arteriosus Otros defectos asociados: anillos vasculares, CAV, CIV, PDA
Síndrome de Noonan	<i>PTPN11</i> (asociado a EVP) <i>SOS1</i> (asociado a CIA) <i>RAF1</i> (asociado a MCH) Otros: <i>RIT1, KRAS, SHOC2, NRAS, SOS2</i> y <i>BRAF</i>	Características faciales típicas, cuello alado Baja estatura y retraso puberal Hipotiroidismo Anomalías hematológicas y cánceres Linfedema	Frecuente: MCH, EVP Otros defectos asociados: defecto de la válvula mitral, CIA, CoA, TF

**Tabla 3** (Continuación)

Cuadro general de las principales manifestaciones sistémicas y cardiovasculares de los síndromes genéticos asociados con CPC

Síndrome	Diagnóstico molecular	Principales manifestaciones sistémicas	Principales manifestaciones cardiovasculares
Síndrome de Costello	<i>HRAS</i>	Características faciales toscas Pliegues palmoplantares profundos Hipotonía, problemas de alimentación Mayor riesgo de cáncer Discapacidad intelectual	Frecuente: MCH, EVP Otros defectos asociados: defecto de la válvula mitral, CIA, CoA, TF
Síndrome de Leopard	<i>PTPN11</i> <i>RAF1</i> <i>BRAF</i>	Lentigos múltiples en cara, espalda y parte superior del tronco Características faciales típicas	Frecuente: MCH, EVP Otros defectos asociados: defecto de la válvula mitral, CIA, CoA, TF
Síndrome de Myhre		Características faciales típicas Discapacidad intelectual leve Autismo Baja estatura Piel gruesa Contracturas articulares Cataratas	Estenosis aórtica, TF

ACVI: ausencia de compactación del ventrículo izquierdo; CAI: cayado aórtico interrumpido; CAV: comunicación auriculoventricular; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; CNV: variación en el número de copias; CoA: coartación de aorta; CPC: cardiopatías congénitas; EASV: estenosis aórtica supraavalvular; EVP: estenosis de la válvula pulmonar; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; PDA: persistencia del *ductus arteriosus*; RVPA(T): retorno venoso pulmonar anormal (total); RVPPA: retorno venoso pulmonar parcialmente anormal; SCIH: síndrome de corazón izquierdo hipoplásico; TF: tetralogía de Fallot; TGV: transposición de grandes vasos; VAB: válvula aórtica bicúspide.

\* Herencia autosómica recesiva.

pruebas debe tomarse de manera bien informada y de tal modo que sea el paciente quien tenga la última palabra.

Algunas de estas cuestiones se comentan con más detalle a continuación y se ilustran en la [figura 1](#).

### ¿A quién debe remitirse a una evaluación genética?

La primera situación en la que se deben tener en cuenta las pruebas genéticas es la presencia de otras anomalías extracardiacas que indiquen una entidad sindrómica. Para identificar correctamente a los niños y adultos que forman parte de este grupo, es esencial un examen cuidadoso de la historia clínica y una caracterización fenotípica detallada por un genetista clínico. Además, puede ser preciso un examen de detección sistemática fenotípica de los familiares de primer grado para identificar las posibles manifestaciones sindrómicas. Las manifestaciones clínicas que deben levantar la sospecha de un problema sindrómico subyacente son la discapacidad intelectual o los déficit sensitivos, la presencia de características dismórficas o la baja estatura, así como la concomitancia de otros trastornos congénitos o endocrinos<sup>15,60</sup>.

La segunda situación en la que se debe considerar la posible conveniencia de una evaluación genética es la que se da cuando hay múltiples familiares afectados. Las formas familiares de CPC constituyen una parte pequeña del total de las CPC, tal como se refleja en un estudio de población danesa, en el que solo un 2,2% de las CPC eran de tipo familiar<sup>4</sup>. No obstante, puede alcanzar un alto rendimiento diagnóstico en algunas familias, como indican los casos familiares de estenosis aórtica supraavalvular, en los que puede hallarse una afección genética en el 85% de las familias<sup>61</sup>.

También se puede considerar hacer pruebas genéticas a recién nacidos y lactantes con CPC. Las características genéticas son importantes factores que determinan alteraciones del neurodesarrollo y lesiones extracardiacas en los niños con CPC<sup>62,63</sup>. El conocimiento de esta predisposición genética podría mejorar los resultados a largo plazo en esos niños.

Además de las indicaciones mencionadas, es preferible remitir a todo paciente adulto con una CPC y el deseo activo de tener hijos (tanto varones como mujeres) a un asesoramiento genético y la posible realización de pruebas. La aparición de nuevas técnicas preconceptionales y prenatales permite evitar la transmisión de la CPC a la siguiente generación. Si hay un trastorno genético subyacente desconocido, el asesoramiento genético continúa siendo muy importante para estimar el riesgo de recurrencia.

Como ya se ha mencionado, en los pacientes adultos con una CPC que ya han pasado una evaluación genética con técnicas más antiguas, podrían aportar beneficio una nueva evaluación y la repetición de las pruebas.

### Individualización de las pruebas genéticas

La elección de la prueba genética más apropiada para cada paciente individual con CPC es muy importante y requiere una colaboración estrecha entre los genetistas clínicos y moleculares. Se ha observado que un examen cuidadoso previo a la prueba por un asesor genético puede reducir la proporción de pruebas inadecuadas en un 26%<sup>64</sup>. La elección de la técnica durante el diagnóstico genético depende en gran medida de la forma de presentación clínica y de los antecedentes familiares. En la [figura 1](#) se muestra un diagrama de flujo que indica el modo de ajustar individualmente esas técnicas a un paciente concreto.

### Acciones motivadas por los resultados genéticos

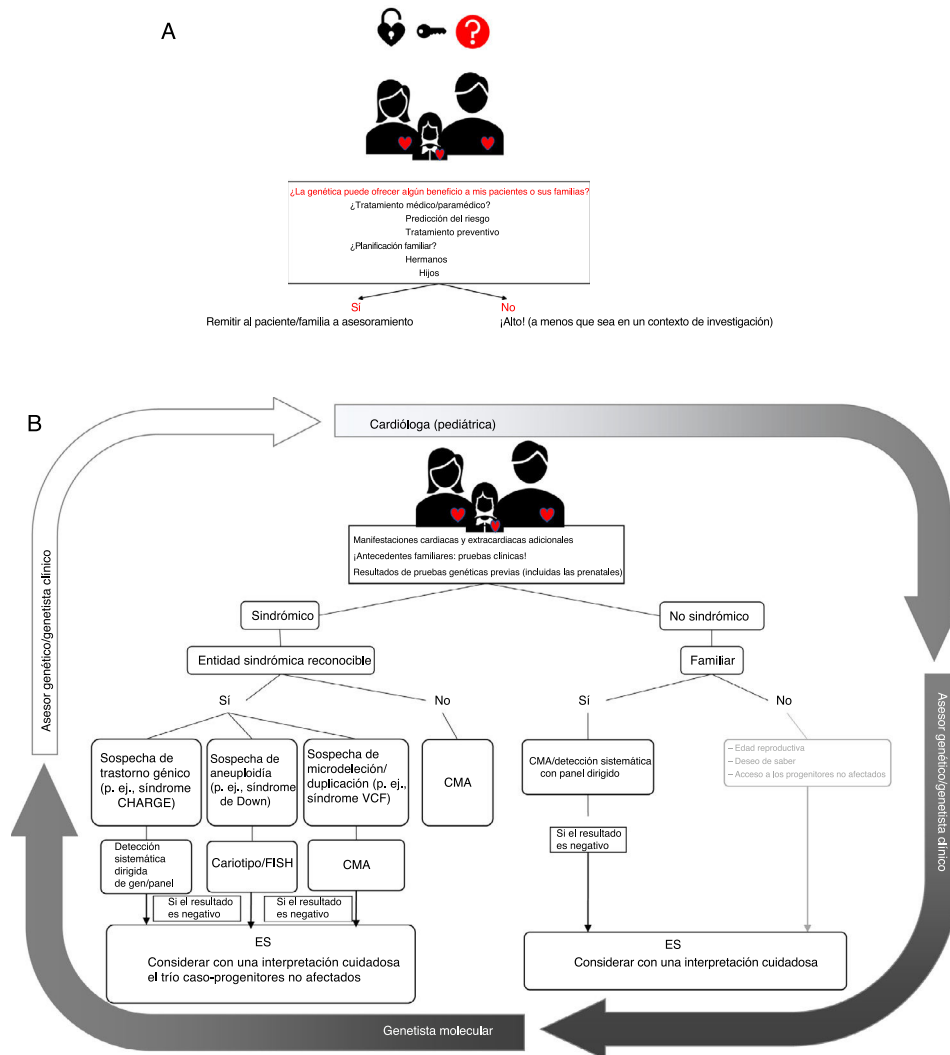
Al remitir a un paciente a asesoramiento genético y pruebas genéticas, la cuestión clave es siempre si la identificación de un defecto genético puede aportar un beneficio al paciente o a su familia. A este respecto, es importante tener en cuenta estos argumentos:

#### Mejora del tratamiento

El conocimiento de un problema genético subyacente puede ser importante para diagnosticar y mejorar el tratamiento de las complicaciones extracardiacas de los niños y los adultos con CPC. Por ejemplo, los pacientes con una delección de 22q11 pueden presentar una disminución de la inmunidad de linfocitos T y, por consiguiente, pueden tener un riesgo de enfermedades infecciosas graves; los pacientes con síndrome de Alagille pueden sufrir complicaciones oftálmicas y hepáticas; los niños con síndrome de Noonan pueden tener estatura baja, por lo que es posible que les aporte beneficio un tratamiento con hormona del crecimiento.

Algunos defectos genéticos se han asociado con un aumento del riesgo de otras complicaciones cardiovasculares. Un ejemplo conocido es la asociación entre la CIA y los trastornos de la conducción en los pacientes portadores de una variante patógena





**Figura 1.** El proceso de evaluación genética en la cardiopatía congénita. A: sopesar cuidadosamente el posible beneficio de una evaluación genética. B: algoritmo para las pruebas clínicas/moleculares. En un primer paso, los cardiólogos (pediátricos), en colaboración con genetistas clínicos y asesores genéticos, verificarán la posible presencia de otras características clínicas cardíacas para descartar entidades sindrómicas. Basándose en ello, después se realizarán escalonadamente las pruebas genéticas apropiadas. La secuenciación de exoma es un paso final que debe considerarse e interpretarse cuidadosamente. Los resultados se enviarán al clínico y luego a los pacientes con el asesoramiento apropiado. CMA: análisis de microchip cromosómico; ES: secuenciación de exoma; FISH: hibridación *in situ* fluorescente; VCF: síndrome velocardiocéfalo.

en el gen *NKX2.5*. En estos pacientes son más probables el bloqueo auriculoventricular, la disfunción ventricular y la muerte súbita cardíaca<sup>65</sup>. Diversos tipos de CPC se han asociado con genes causantes de una miocardiopatía familiar. Algunos ejemplos son los genes *ACTC1*, *MYH6* y *MYBPC3*<sup>66-68</sup>.

**Riesgo de recurrencia y consecuencias para otros familiares**

Al comentar el riesgo de recurrencia, el conocimiento de la entidad genética subyacente resulta esencial. Las estimaciones del riesgo variarán también en función del contexto de hermanos o hijos, y en algunos casos los riesgos son diferentes para el padre y la madre. Si hay un trastorno genético conocido, el riesgo de recurrencia en un hermano dependerá en gran parte del tipo de herencia y de si la anomalía es de nueva aparición o no. En los trastornos genéticos que tienen un patrón autosómico recesivo, el riesgo de recidiva es de un 25%. En los que tienen un patrón autosómico dominante, el riesgo de recurrencia será del 50% si está afectado uno de los progenitores y de hasta un 1% en el caso de que sea una variación *de novo*<sup>69</sup>. En los pacientes adultos con una CPC que tienen un trastorno genético conocido, el riesgo de recurrencia

en los hijos será del 50% si el trastorno es autosómico dominante. En los pacientes con anomalías de herencia autosómica recesiva, el riesgo de recidiva en los hijos es similar al de la población general, pero cada hijo será portador de 1 alelo con la anomalía. Si no se encuentra una anomalía genética subyacente, el riesgo de recurrencia continúa siendo superior al de la población general. Si se considera el conjunto de todas las CPC, el riesgo de recurrencia en los hermanos se estima en un 2,1% y el de recurrencia en los hijos, en un 4,4%; y en general las mujeres tienen una tasa de recurrencias superior a la de los varones<sup>70</sup>. En la **tabla 4** se resume el riesgo de recurrencia epidemiológico conocido de las CPC más frecuentes en ausencia de una causa genética subyacente conocida. Algunas lesiones como la heterotaxia, la obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho y la comunicación auriculoventricular muestran una mayor agrupación familiar. El riesgo de recurrencia es de 80 a 25 veces superior al de la población general<sup>4</sup>.

Otro aspecto importante por lo que respecta al asesoramiento de los familiares es la necesidad de una evaluación clínica adicional. Para algunas lesiones, como la obstrucción del TSVI, hay diferencias conocidas en el espectro clínico que van de una VAB asintomática a un síndrome del hemicardio izquierdo hipoplásico grave<sup>75</sup>. En un estudio, el riesgo relativo de que un progenitor o un

**Tabla 4**

Riesgo de recurrencia de la CPC en hermanos e hijos de pacientes con una CPC no sindrómica y sin un defecto molecular conocido<sup>5,70-74</sup>

Lesión	Hermanos, %	Hijos, %	
		Padre afectado	Madre afectada
RVP(T)A	NI	3,7	
CIA	1,7-3	1,5-5,7	4-6
CIV	1,6-3,8	2,9-7,5	2,9-7,1
CAV	3-6,5	1-4,5	11,5-14
Obstrucción izquierda	1,25-11	5,9-7,4	5,9-14,3
TF	2,5-6,5	1,5-3,8	2,5-18,2
TGV	1-3	1,5	
Tronco arterioso	5-9,5	NI	
Anomalía de Ebstein	13,3	NI	6
Anomalía de válvula pulmonar	5,4	2-3,5	4-6,5
PDA	3	2-2,5	3,5-4

CAV: comunicación interventricular; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; CPC: cardiopatías congénitas; NI: no indicado; PDA: persistencia del *ductus arteriosus*; RVP(A)(T): retorno venoso pulmonar anormal (total); TF: tetralogía de Fallot; TGV: transposición de grandes vasos.

hermano de un paciente con una lesión obstructiva del TSVI tuviera una VAB fue 5,05 (intervalo de confianza del 95%, 2,2-11,7)<sup>11</sup>. Esta gran incidencia, junto con el hecho de que muchas de las complicaciones de las lesiones del lado izquierdo son tratables o prevenibles, llevó a justificar la conveniencia de realizar una evaluación ecocardiográfica de los familiares de primer grado de los pacientes con obstrucción del TSVI<sup>76</sup>. Actualmente no se recomienda un examen de detección sistemático en los familiares para otras formas de CPC no sindrómicas.

#### Diagnóstico prenatal y examen de detección sistemática fetal

El diagnóstico prenatal es posible siempre que se haya identificado una causa genética de la CPC. En este caso, puede impedirse la transmisión a la siguiente generación mediante el diagnóstico preimplantacional, que es una técnica basada en la fecundación *in vitro*, que se aplica antes del embarazo y permite seleccionar los embriones no afectados.

Una alternativa son las pruebas prenatales convencionales, que en general implican la obtención de muestras de vellosidades coriónicas o líquido amniótico en las fases iniciales del embarazo. En los últimos años han aparecido las pruebas prenatales no invasivas (NIPT) como alternativa no invasiva a las pruebas prenatales. Las NIPT se desarrollaron principalmente para detectar la trisomía 21 en el feto en una fase temprana del embarazo con altas especificidad (> 99%) y sensibilidad (> 99%) en ausencia de anomalías fetales. Durante el embarazo, hay células de la placenta (que contienen ADN fetal) que sufren una lisis y liberan su contenido a la circulación materna. La prueba se basa en el número relativo de lecturas asignadas en el mapeo a un determinado cromosoma en el plasma materno (ADN acelular). Así pues, la prueba permite detectar otras aneuploidías como la 13 y 18, el síndrome de Klinefelter (47,XXY), el síndrome de Turner (45,X0) o el síndrome triple X (47,XXX), aunque con sensibilidad y especificidad algo inferiores. En el futuro, un ajuste fino de la tecnología acabará haciendo que las NIPT sean apropiadas para detectar variantes de nueva aparición (tanto CNV como SNV)<sup>77,78</sup> y para realizar pruebas dirigidas de variantes heredadas<sup>79</sup>. Ni que decir tiene que la aplicación a gran escala de las NIPT requiere una consideración cuidadosa de las cuestiones éticas. En ambos casos de pruebas prenatales, puede considerarse la posibilidad de interrumpir el embarazo si los resultados de la prueba son anormales.

Algunas parejas pueden optar por no realizar el diagnóstico prenatal, en cuyo caso debe comentarse la posibilidad de un examen genético de detección sistemática en el recién nacido. Si no se ha identificado una causa genética subyacente de la CPC o no se han realizado pruebas prenatales, se recomienda una ecocardiografía fetal. Esta debe realizarse en un centro especializado a las 18-20 semanas de embarazo<sup>80</sup>.

## CONCLUSIONES

La evaluación genética de los pacientes con una CPC se está realizando a escala cada vez mayor y es indudable que, en muchos casos, ayuda a optimizar el tratamiento (para)médico de pacientes individuales y sus familias. Además, el conocimiento de la genética también ayuda a comprender la fisiopatología subyacente a estos trastornos, y ello contribuirá ciertamente a desarrollar, a largo plazo, más tratamientos dirigidos.

La evaluación genética debe realizarse correctamente en cada paciente/familia con un asesoramiento cuidadoso antes de practicar las pruebas genéticas, así como para la comunicación de cualquier resultado obtenido. Está claramente demostrado que la aplicación de una estrategia correcta conduce a unas pruebas más eficientes, mayor satisfacción del paciente y un tratamiento médico más correcto.

## FINANCIACIÓN

J. De Backer y B. Callewaert han contado con financiación como investigadores clínicos sénior de la *Flanders Research Foundation*. J. De Backer ha recibido subvención para investigación médica del *Baillet Latour Fund*.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2241-2247.
- Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*. 2014;130:749-756.
- Wang X, Li P, Chen S, et al. Influence of genes and the environment in familial congenital heart defects. *Mol Med Rep*. 2014;9:695-700.
- Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PKA, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation*. 2009;120:295-301.
- Peyvandi S, Ingall E, Woyciechowski S, Garbarini J, Mitchell LE, Goldmuntz E. Risk of congenital heart disease in relatives of probands with conotruncal cardiac defects: an evaluation of 1,620 families. *American journal of medical genetics Part A*. 2014;164A:1490-1495.
- Zaidi S, Brueckner M. Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease. *Circulation Research*. 2017;120:923-940.
- Maury P, Gandjbakhch E, Baruteau AE, et al. Cardiac Phenotype and Long-Term Follow-Up of Patients With Mutations in NKX2-5 Gene. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2389-2390.
- Hoess K, Goldmuntz E, Pyeritz RE. Genetic counseling for congenital heart disease: new approaches for a new decade. *Curr Cardiol Rep*. 2002;4:68-75.
- Rose V, Gold RJ, Lindsay G, Allen M. A possible increase in the incidence of congenital heart defects among the offspring of affected parents. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:376-382.
- Brenner JJ, Berg KA, Schneider DS, Clark EB, Boughman JA. Cardiac malformations in relatives of infants with hypoplastic left-heart syndrome. *Am J Dis Child*. 1989;143:1492-1494.
- Lewin MB, McBride KL, Pignatelli R, et al. Echocardiographic evaluation of asymptomatic parental and sibling cardiovascular anomalies associated with congenital left ventricular outflow tract lesions. *Pediatrics*. 2004;114:691-696.
- Halloran KH, Hsia E, Rosenberg LE. Genetic counseling for congenital heart disease. *J Pediatr*. 1976;88:1054-1056.
- Blue GM, Kasparian NA, Sholler GF, Kirk EP, Winlaw DS. Genetic counselling in parents of children with congenital heart disease significantly improves knowl-

- edge about causation and enhances psychosocial functioning. *Int J Cardiol.* 2015;178:124–130.
14. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:e81–e192.
  15. Parrott A, Ware SM. The Role of the Geneticist and Genetic Counselor in an ACHD Clinic. *Progress in Pediatric Cardiology.* 2012;34:15–20.
  16. Baltimore-Washington Infant Study Group Ferencz C, Boughman JA, Neill CA, Brenner JJ, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations: questions on inheritance. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:756–763.
  17. Liu AP, Chow PC, Lee PP, et al. Under-recognition of 22q11.2 deletion in adult Chinese patients with conotruncal anomalies: implications in transitional care. *Eur J Med Genet.* 2014;57:306–311.
  18. Schleit J, Naylor LV, Hisama FM. First, do no harm: direct-to-consumer genetic testing. *Genet Med.* 2019;21:510–511.
  19. Tandy-Connor S, Guiltinan J, Krempely K, et al. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. *Genet Med.* 2018;20:1515–1521.
  20. Millward M, Tiller JM, Bogwitz M, et al. Impact of direct-to-consumer genetic testing on Australian clinical genetics services [Preprint]. *medRxiv.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.05.20031963>.
  21. Schaper M, Schicklitz S. Medicine, market and communication: ethical considerations in regard to persuasive communication in direct-to-consumer genetic testing services. *BMC Med Ethics.* 2018;19:56.
  22. Genetics ESOH. Statement of the ESHG on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:1271–1273.
  23. Lejeune J, Turpin R, Gautier M. Chromosomal diagnosis of mongolism. *Arch Fr Pediatr.* 1959;16:962–963.
  24. Bignell GR, Huang J, Greshock J, et al. High-resolution analysis of DNA copy number using oligonucleotide microarrays. *Genome Res.* 2004;14:287–295.
  25. Database of Genomic Variants. Disponible en: <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>. Consultado 16 Mayo 2020.
  26. DECIPHER. Disponible en: <https://decipher.sanger.ac.uk/>. Consultado 16 Mayo 2020.
  27. Koolen DA, Vissers LE, Pfundt R, et al. A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism. *Nat Genet.* 2006;38:999–1001.
  28. Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet.* 1994;8:357–360.
  29. Polymeropoulos MH, Ide SE, Wright M, et al. The gene for the Ellis-van Creveld syndrome is located on chromosome 4p16. *Genomics.* 1996;35:1–5.
  30. Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet.* 2004;36:955–957.
  31. Margulies M, Egholm M, Altman WE, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature.* 2005;437:376–380.
  32. GeneMatcher. Disponible en: <https://genematcher.org/>. Consultado 16 Mayo 2020.
  33. van Dijk EL, Jaszczyszyn Y, Naquin D, Thermes C. The Third Revolution in Sequencing Technology. *Trends Genet.* 2018;34:666–681.
  34. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12:e002460.
  35. Rehm HL. Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. *Nat Rev Genet.* 2013;14:295–300.
  36. Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, et al. ClinGen—the Clinical Genome Resource. *New Engl J Med.* 2015;372:2235–2242.
  37. Strande NT, Riggs ER, Buchanan AH, et al. Evaluating the Clinical Validity of Gene-Disease Associations: An Evidence-Based Framework Developed by the Clinical Genome Resource. *Am J Hum Genet.* 2017;100:895–906.
  38. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405–423.
  39. Rivera-Muñoz EA, Milko LV, Harrison SM, et al. ClinGen Variant Curation Expert Panel experiences and standardized processes for disease and gene-level specification of the ACMG/AMP guidelines for sequence variant interpretation. *Hum Mutat.* 2018;39:1614–1622.
  40. Patel RY, Shah N, Jackson AR, et al. ClinGen Resource ClinGen Pathogenicity Calculator: a configurable system for assessing pathogenicity of genetic variants. *Genome Med.* 2017;9:3.
  41. Clinical Genome Calculator. Disponible en: <https://calculator.clinicalgenome.org/site/cg-calculator>. Consultado 16 Mayo 2020.
  42. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics.* 2019;35:1978–1980.
  43. Varsome. Disponible en: <https://varsome.com>. Consultado 16 Mayo 2020.
  44. Li Q, Wang K. InterVar: Clinical Interpretation of Genetic Variants by the 2015 ACMG-AMP Guidelines. *Am J Hum Genet.* 2017;100:267–280.
  45. InterVar. Disponible en: <http://wintervar.wglab.org>. Consultado 16 Mayo 2020.
  46. Franklin. Disponible en: <https://franklin.genoox.com>. Consultado 16 Mayo 2020.
  47. Whiffin N, Walsh R, Govind R, et al. CardioClassifier: disease- and gene-specific computational decision support for clinical genome interpretation. *Genet Med.* 2018;20:1246–1254.
  48. CardioClassifier. Disponible en: <http://www.cardioclassifier.org>. Consultado 16 Mayo 2020.
  49. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res.* 2014;42:D980–D985.
  50. Clinvar. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>. Consultado 16 Mayo 2020.
  51. Fokkema IF, Taschner PE, Schaafsma GC, Celli J, Laros JF, den Dunnen JT. LOVD v.2.0: the next generation in gene variant databases. *Hum Mutat.* 2011;32:557–563.
  52. Leiden Open Variation Database. Disponible en: <https://www.lovd.nl/>. Consultado 16 Mayo 2020.
  53. Bérout C, Collob-Bérout G, Boileau C, Soussi T, Junien C. UMD (Universal mutation database): a generic software to build and analyze locus-specific databases. *Hum Mutat.* 2000;15:86–94.
  54. Universal Mutation Database. Disponible en: <http://www.umd.be/>. Consultado 16 Mayo 2020.
  55. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips A, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet.* 2014;133:1–9.
  56. Human Gene Mutation Database. Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>. Consultado 16 Mayo 2020.
  57. Bowdin S, Gilbert A, Bedoukian E, et al. Recommendations for the integration of genomics into clinical practice. *Genet Med.* 2016;18:1075–1084.
  58. El Mecky J, Johansson L, Plantinga M, et al. Reinterpretation, reclassification, and its downstream effects: challenges for clinical laboratory geneticists. *BMC Med Genomics.* 2019;12:170.
  59. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:50–60.
  60. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee Council on Cardiovascular Disease in the Young; endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2007;115:3015–3038.
  61. Hayano S, Okuno Y, Tsutsumi M, et al. Frequent intragenic microdeletions of elastin in familial supravalvular aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2019;274:290–295.
  62. Zeltser I, Jarvik GP, Bernbaum J, et al. Genetic factors are important determinants of neurodevelopmental outcome after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:91–97.
  63. Rollins CK, Newburger JW, Roberts AE. Genetic contribution to neurodevelopmental outcomes in congenital heart disease: are some patients predetermined to have developmental delay. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29:529–533.
  64. Miller CE, Krautscheid P, Baldwin EE, et al. Genetic counselor review of genetic test orders in a reference laboratory reduces unnecessary testing. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:1094–1101.
  65. Ellesøe SG, Johansen MM, Bjerre JV, Hjortdal VE, Brunak S, Larsen LA. Familial Atrial Septal Defect and Sudden Cardiac Death: Identification of a Novel NKX2-5 Mutation and a Review of the Literature. *Congenit Heart Dis.* 2016;11:283–290.
  66. Greenway SC, McLeod R, Hume S, et al. Exome sequencing identifies a novel variant in ACTC1 associated with familial atrial septal defect. *Can J Cardiol.* 2014;30:181–187.
  67. Granados-Riveron JT, Ghosh TK, Pope M, et al. Alpha-cardiac myosin heavy chain (MYH6) mutations affecting myofibril formation are associated with congenital heart defects. *Hum Mol Genet.* 2010;19:4007–4016.
  68. Wessels MW, Herkert JC, Frohn-Mulder IM, et al. Compound heterozygous or homozygous truncating MYBPC3 mutations cause lethal cardiomyopathy with features of noncompaction and septal defects. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:922–928.
  69. Röthlisberger B, Kotzot D. Recurrence risk in de novo structural chromosomal rearrangements. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:1708–1714.
  70. Burn J, Brennan P, Little J, et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet.* 1998;351:311–316.
  71. Driscoll DJ, Michels VV, Gersony WM, et al. Occurrence risk for congenital heart defects in relatives of patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation.* 1993;87(2 Suppl):I114–I120.
  72. Calcagni G, Digilio MC, Sarkozy A, Dallapiccola B, Marino B. Familial recurrence of congenital heart disease: an overview and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2007;166:111–116.
  73. Fesslova V, Brankovic J, Lalatta F, et al. Recurrence of congenital heart disease in cases with familial risk screened prenatally by echocardiography. *J Pregnancy.* 2011;2011:368067.
  74. Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. *Clin Perinatol.* 2015;42:373–393.
  75. Wessels MW, Berger RM, Frohn-Mulder IM, et al. Autosomal dominant inheritance of left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Med Genet A.* 2005;134A:171–179.
  76. Demir F, Karadeniz C, Atalay S, Tekin M, Tutar E. Screening of families of patients with left-sided cardiovascular anomalies. *Pediatr Int.* 2013;55:555–560.
  77. Zhang J, Li J, Saucier JB, et al. Non-invasive prenatal sequencing for multiple Mendelian monogenic disorders using circulating cell-free fetal DNA. *Nat Med.* 2019;25:439–447.
  78. Chen Y, Yu Q, Mao X, Lei W, He M, Lu W. Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/microduplications in a cohort of 42,910 single pregnancies with different clinical features. *Hum Genomics.* 2019;13:60.
  79. Fan HC, Gu W, Wang J, Blumenfeld YJ, El-Sayed YY, Quake SR. Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. *Nature.* 2012;487:320–324.
  80. van Velzen CL, Clur SA, Rijlaarsdam ME, et al. Prenatal detection of congenital heart disease—results of a national screening programme. *BJOG.* 2016;123:400–407.