

Revisión

Aproximación a la genética y cardiología

B. PLATA-IZQUIERDO

Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

RESUMEN

Durante los últimos años se han producido grandes avances en el campo de la genética que han supuesto nuevas perspectivas en el abordaje de las enfermedades cardiovasculares. El pediatra debe estar familiarizado con ellos y racionalizar correctamente los recursos diagnósticos desde el punto de vista genético. Este artículo pretende dar una visión global de la aportación de la genética en cardiología pediátrica. El asesoramiento genético es una parte fundamental del proceso médico con implicaciones diagnósticas, terapéuticas, pronósticas y reproductivas que no deben olvidarse durante el ejercicio profesional. Se revisarán conceptos básicos de genética, así como su aplicación a las entidades clínicas más frecuentes que se benefician de este tipo de estudios. Se incluyen tanto las denominadas cardiopatías familiares, por su base hereditaria (miocardiopatías y canalopatías), como las cardiopatías congénitas dada su frecuencia en la población. Se presentarán de forma resumida las indicaciones de estudio genético, así como los genes más relevantes asociados a cada patología.

Palabras clave: Canalopatías; Cardiología; Cardiopatías congénitas; Consejo genético; Genética; Miocardiopatías.

ABSTRACT

During recent years, great advances have been made in the field of genetics that has supposed new perspectives

in the approach to cardiovascular diseases. The pedestrian should be familiarized with them and correctly rationalize the diagnostic resources from the genetic point of view. This article aims to provide a global view of the contribution of genetics in pediatric cardiology. Genetic counseling is a fundamental part of the medical process with diagnostic, therapeutic, prognostic and reproductive implications that should not be overlooked during the professional activity. Basic genetic concepts and their application to the most frequent clinical entities that are benefited from this type of studies are reviewed. Both the so-called familial heart diseases due to their hereditary basis (cardiomyopathies and channel diseases) and the congenital heart diseases given their frequency in the population are included. The indications of genetic study and the most relevant genes associated to each disease are briefly presented.

Key words: Channel diseases; Cardiology; Congenital heart diseases; Genetic counseling; Genetics; Cardiomyopathies.

INTRODUCCIÓN

Todos los avances que han surgido en el campo de la genética en los últimos años hacen pensar que se trata de la herramienta definitiva con la que se puede diagnosticar cualquier enfermedad. Pero, es importante tener en cuenta que la genética ayudará siempre y cuando esté correctamente

Correspondencia: Dra. Beatriz Plata Izquierdo. Hospital Virgen de la Vega. Paseo San Vicente 182. 37007 Salamanca.
Correo electrónico: beatrizplataizquierdo@gmail.com

© 2021 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA ENFERMEDADES GENÉTICAS CARDIOVASCULARES.

Técnica	Indicaciones	Limitaciones
Citogenética		
Cariotipo	Anomalías en nº o estructura de los cromosomas	Detecta grandes cambios
FISH (hibridación fluorescente <i>in situ</i>)	– Detecta y localiza secuencia específica de ADN en un cromosoma – Aneuploidías, microdeleciones, duplicaciones y reordenamientos cromosómicos	Dirigido solo a la región de interés (orientación clínica)
MLPA (<i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>)	– Detección de aneuploidías – Análisis de regiones subteloméricas – Detección de duplicaciones/deleciones desde un exón a todo un gen o región cromosómica	Dirigido a regiones de interés
Array CGH (oligonucleótidos) y Array SNP	– Pérdidas o ganancias de material genético – Todo el genoma – Mayor resolución que cariotipo	No detecta: – Inversiones – Translocaciones recíprocas equilibradas – Alteraciones nº copias de cromosomas
Genética molecular		
Secuenciación dirigida (SANGER)	Mutaciones puntuales, inserciones o deleciones pequeñas en un gen	
NGS	Mutaciones puntuales, inserciones o deleciones pequeñas: paneles de genes, exoma, genoma	

NGS: *secuenciación genómica global, secuenciación masiva.*

orientada desde el punto de vista clínico y no debería sustituir a la evaluación médica completa⁽¹⁾.

El fenotipo cardiológico es el resultado de las interacciones entre la genética (alteraciones causales y modificadoras), los factores ambientales (desde la época prenatal hasta la etapa adulta) y la propia biomecánica del corazón⁽²⁾.

Con la generalización de las pruebas genéticas, el consejo genético se ha convertido en una parte clave en el proceso asistencial. El diagnóstico, la prevención, el pronóstico y la respuesta al tratamiento se ven influidos por el genotipo y esta información debe formar parte del asesoramiento genético. También es importante identificar a los familiares en riesgo de desarrollar la enfermedad⁽³⁾.

CONCEPTOS BÁSICOS

El ácido desoxirribonucleico (ADN) contiene la información genética de los seres vivos. Se organiza estructuralmente en cromosomas (23 pares de cromosomas en los seres humanos) y funcionalmente en genes (en las células somáticas humanas existen dos copias de cada gen –alelos– que ocupan una posición determinada en los cromosomas

–*locus*–). Los genes codifican un producto funcional (proteína) y constituyen la unidad física básica de la herencia. Se componen de dos partes: exones (región del gen que codifica proteínas) e intrones (no codificantes). En los exones, cada 3 nucleótidos (codón) se codifica un aminoácido en la síntesis proteica.

Las alteraciones del material genético incluyen desde modificaciones a nivel cromosómico a cambios en un único nucleótido, por lo que se emplean distintas técnicas para su diagnóstico (Tabla I).

- Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales (delección o duplicación de un segmento, inversión y translocación).
- Las alteraciones en la secuencia de ADN pueden afectar a un gen o a varios. Las mutaciones son modificaciones en la secuencia de nucleótidos del ADN (por sustitución, delección o inserción). Pueden ser: neutras o silenciosas, *missense* (cambia el aminoácido en la proteína), *nonsense* (produce una terminación en la cadena y da lugar a una proteína truncada) o *frameshift* (cambio en el marco de lectura al modificarse el número de bases por inserción o delección sin que sea múltiplo de tres).

En función de criterios epidemiológicos, familiares, fun-

cionales y bioinformáticos⁽⁴⁾ se pueden clasificar las variantes encontradas en: patogénica, probablemente patogénica, de significado incierto, probablemente benigna y benigna. Según va avanzando el conocimiento se describen nuevas mutaciones y genes relacionadas con las distintas enfermedades. Es un proceso dinámico en el que, a medida que aumenta la evidencia determinadas mutaciones, se pueden reclasificar y pasar de ser consideradas de significado incierto a probablemente patogénicas o, incluso, a patogénicas. Cada vez se encuentra un mayor número de variantes de significado incierto que genera dudas en su interpretación. Para apoyar la patogenicidad de estas variantes es útil estudiar la cosegregación con la patología en la familia. Tampoco hay que olvidar el papel de la asociación de distintas variantes en la forma de presentación y gravedad de la enfermedad.

Además de conocer las mutaciones implicadas es fundamental saber el tipo de herencia⁽¹⁾ de cada patología. Para entenderlo hay que aclarar algunos conceptos:

- Homocigoto: alelos idénticos en uno o más *loci* de cromosomas homólogos.
- Heterocigoto: alelos diferentes en un locus de cromosomas homólogos.
- Doble heterocigoto: heterocigoto para dos *loci* distintos.
- Heterocigoto compuesto: dos alelos mutantes distintos dentro del mismo *locus*.
- Hemicigosis: solo hay una copia de un gen (porque falta un alelo en un autosoma o porque se trata de un gen situado en un cromosoma sexual).

Las enfermedades con herencia dominante (AD) se manifiestan incluso en heterocigosis y las de herencia recesiva (AR) se manifiestan en homocigosis, heterocigosis compuesta o hemicigosis. La herencia ligada al sexo (cromosoma X o Y) puede ser dominante o recesiva.

El 80% de las cardiopatías hereditarias⁽⁵⁾ lo hacen con un patrón AD, por lo que se debe estudiar a los familiares de primer grado del caso índice y los casos sucesivos que están en riesgo de desarrollar la enfermedad.

En las enfermedades monogénicas, como las cardiopatías hereditarias, puede hablarse de una única variante causal asociada al desarrollo de la enfermedad. Aún así, al aplicar las leyes mendelianas hay variabilidad en la heredabilidad y en las manifestaciones clínicas de cada sujeto. Esto se debe a la interacción con otros factores y diferencias en la penetrancia (proporción de individuos con un genotipo que manifiestan el fenotipo: es completa si se manifiesta siempre e incompleta si aparece en un porcentaje determinado) y en la expresividad (variabilidad en el fenotipo en los distintos individuos con el mismo genotipo). Por ello es importante iniciar el estudio genético con el sujeto que tenga mayor

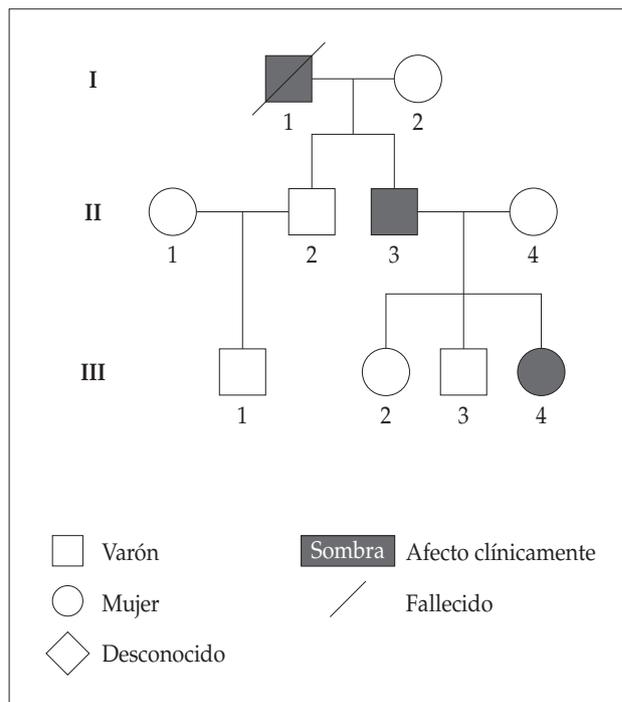


Figura 1. Árbol genealógico básico.

expresividad clínica de la patología para mejorar la eficiencia diagnóstica.

Otra parte fundamental de la consulta de cardiopatías familiares está enfocada a la elaboración del árbol familiar que debe incluir, como mínimo, tres generaciones y seguir las recomendaciones internacionales en cuanto a nomenclatura⁽⁶⁾ (Fig. 1).

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las cardiopatías congénitas (CC) son las malformaciones congénitas más frecuentes. Se estima una prevalencia de 5 a 8 por cada 1000 recién nacidos vivos (excluyendo la aorta bicúspide). Aunque las CC se deben a la interacción de múltiples factores durante el desarrollo embrionario también se ha observado una relación importante con factores genéticos, lo que explica la recurrencia en las formas familiares y su conocida asociación con anomalías cromosómicas⁽⁷⁾ (Tabla II). En general, las CC que se manifiestan en el contexto de síndromes polimalformativos constituyen solo un 20-30 % de los casos, siendo el resto CC aisladas o no sindrómicas⁽¹⁾. Los primeros factores genéticos en ser identificados fueron las aneuploidías, pero se han descrito aproximadamente 400 genes implicados en el desarrollo de CC⁽⁸⁾. A pesar de ello,

TABLA II. SÍNDROMES CON IMPORTANTE ASOCIACIÓN A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS (CC).

Síndrome	% CC	Cardiopatía congénita
Trisomía 21 (Down)	40-50%	CAV, CIV, DAP, TOF
Trisomía 18 (Edwards)	90%	CIV, DAP, VDDS
Trisomía 13 (Patau)	80-85%	CIV, DAP, dextrocardia
Síndrome de Turner	45%	Coartación de aorta, aorta bicúspide
Síndrome de Di George	80%	IAA, TOF, tronco arterioso.
Síndrome de Noonan	50%	Estenosis pulmonar, MCH, CIA
Síndrome de Williams	80-90%	Estenosis aórtica supraavalvular, estenosis RRPP
Síndrome de Marfan	60-80%	Dilatación raíz aórtica, prolapso valvular mitral

CC: cardiopatía congénita; CAV: canal auriculoventricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: ductus arterioso persistente; TOF: tetralogía de Fallot; VDDS: ventrículo derecho de doble salida; IAA: interrupción de arco aórtico. MCH: miocardiopatía hipertrófica; CIA: comunicación interauricular; RRPP: ramas pulmonares.

el origen del 60% de los casos sigue siendo desconocido. Entre los genes más frecuentemente afectados se encuentran aquellos determinantes para la morfogénesis cardíaca como GJA5, GATA4, NOTCH1 y HAND2.

ARRITMIAS HEREDITARIAS. CANALOPATÍAS

Se incluyen aquí enfermedades que producen alteraciones del ritmo cardíaco de base genética (no se incluyen trastornos adquiridos) sin cardiopatía estructural asociada⁽⁹⁾. En general, la herencia es AD y el paciente puede presentar eventos adversos desde el nacimiento, por lo que es importante la evaluación neonatal. Es recomendable realizar estudio genético⁽¹⁰⁾ al **caso índice** y, si se identifica una mutación causal, realizar estudio en los **familiares de primer grado** (Tabla III). En la tablas IV y V se muestran las principales entidades clínicas y los genes asociados más frecuentes.

Síndrome de QT largo

El síndrome de QT largo es un trastorno grave de la repolarización ventricular que predispone a presentar arritmias ventriculares y muerte súbita. Tiene una prevalencia estimada de 1:2.500. Para el diagnóstico deben combinarse los parámetros electrocardiográficos con los antecedentes personales y familiares (Criterios de Schwartz actualizados⁽¹¹⁾). Se han identificado múltiples mutaciones en 10 genes en relación con el síndrome de QT largo no sindrómico, pero tres de ellos explican más del 75% de los casos. Estos tres genes codifican las subunidades alfa formadoras de poros de los canales iónicos del miocito y son fundamentales para

TABLA III. INDICACIONES DE ESTUDIO GENÉTICO EN CANALOPATÍAS.

Síndrome de QT largo (SQTL)

Clase I	Sospecha de SQTL: Índice de Schwartz > 3 QTc repetidos > 480 mseg (prepuberes) o > 500 mseg (adultos) en asintomáticos Antecedente familiar de primer grado con genética positiva en caso índice
Clase IIb	QTc repetidos > 460 mseg (prepuberes) o > 480 mseg (adultos) en asintomáticos

Síndrome de Brugada

Clase I	Antecedente familiar de primer grado con genética positiva en caso índice
Clase IIa	Sospecha clínica de síndrome de Brugada (con patrón tipo 1 o provocación positiva)
Clase III	No se recomienda en pacientes con patrón tipo 2 o tipo 3 aislado

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)

Clase I	Sospecha clínica de TVPC Antecedente familiar de primer grado con genética positiva en caso índice
---------	---

Síndrome de QT corto (SQTC)

Clase I	Antecedente familiar de primer grado con genética positiva en caso índice
Clase IIb	Sospecha clínica de SQTC

Adaptado de HRS/EHRA⁽¹⁰⁾.

TABLA IV. GENES MÁS FRECUENTES ASOCIADOS A SQTl.

Rentabilidad de la genética: 80%					
Gen	Frecuencia	Fenotipo	ECG	Desencadenante	Tratamiento
KCNQ1	30-35%	SQTl1	T base ancha	Ejercicio (natación)	Betabloqueante
KCNH2	25-30%	SQTl2	T mellada	Emociones Estímulos auditivos Puerperio	Betabloqueante (menos eficaz)
SCN5A	5-10%	SQTl3	ST largo	Sueño Reposo	Bloqueadores canales de sodio (flecainida), betabloqueante (poco)
Otros: ANK2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2 (SAT), CACNA1C (ST), CAV3, SCN4B, AKP9, SNTA1, KCNJ5					
<i>SQTl: síndrome de QT largo; SAT: síndrome de Anderson-Tawil; ST: síndrome de Timothy.</i>					

TABLA V. GENES MÁS FRECUENTES ASOCIADOS A OTRAS CANALOPATÍAS.

Gen	Frecuencia	Fenotipo	Patrón herencia
Síndrome de Brugada (rentabilidad de la genética: 30%)			
SCN5A	20-30%	Síndrome Brugada	Autosómico dominante
GPD1-L, CACNA1c, CACNB2, SCN1B y 3B, KCNE3 y 5, MOG1, KCND3, TRPM4			
Taquicardia ventricular catecolaminérgica (rentabilidad de la genética: 70%)			
RYR2	65%	TVPC1	Autosómico dominante
CASQ2	3-5%	TVPC2	Autosómico recesivo
CALM1-3	< 1%	TVPC3-4	Autosómico dominante
Síndrome de QT corto (rentabilidad de la genética: 20%)			
KCNH2	-	SQTC1	-
KCNQ1	-	SQTC2	-
KCNJ2	-	SQTC3	-
<i>TVPC: taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica. SQTC: Síndrome de QT corto.</i>			

modular el potencial de acción: *KCNQ1* y *KCNH2* en los canales de potasio (I_{Ks} e I_{Kr}) y *SCN5A* en los canales de sodio. En la mayoría de los casos, la herencia es AD (síndrome de Romano Ward), pero existe un porcentaje que se asocia a hipoacusia congénita cuya herencia es AR (Síndrome de Jervell-Lange-Nielsen). Existe correlación genotipo-fenotipo, de forma que las mutaciones en el gen *KCNQ1* se asocian al Síndrome de QT largo tipo 1, las de *KCNH2* al tipo 2 y las de *SCN5A* al tipo 3. Cada uno de estos tipos asocia un patrón electrocardiográfico distinto, con diferentes desencadenantes de eventos cardiacos adversos y planteamiento terapéutico específico⁽¹²⁾ (Tabla IV).

Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada fue descrito en 1992⁽¹³⁾. Se caracteriza por síncope o muertes súbitas en reposo y durante el sueño en pacientes con corazón estructuralmente normal y ECG típico, que muestra un aspecto de bloqueo de rama derecha con segmento ST elevado en derivaciones V1-V3 seguido de onda T negativa (patrón de Brugada tipo 1). También se han descrito los patrones tipo 2 y 3, pero no son suficientes para el diagnóstico. Su prevalencia se ha estimado en 1 de cada 2.000 individuos. La penetrancia es incompleta y la expresividad es variable. La fiebre puede actuar como desencadenante de eventos arrítmicos. En la mayoría de los

casos en los que la genética es positiva se encuentran mutaciones en el gen *SCN5A* (pérdida de función de la subunidad alfa del canal de sodio) (Tabla V).

Taquicardia ventricular catecolaminérgica

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) se caracteriza por una alteración en la regulación del calcio intracelular, que favorece la aparición de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular bidireccional) y que dan lugar a síncope, convulsiones o muerte súbita en situaciones de estrés y ejercicio. Estos pacientes tienen corazón estructuralmente normal y electrocardiograma basal normal. Las manifestaciones clínicas pueden aparecer desde la infancia, por lo que es importante el diagnóstico precoz en los familiares de los afectados. La identificación de una mutación causal de TVPC será de gran utilidad para el estudio familiar. Casi todos los genes implicados en TVPC codifican proteínas encargadas de la homeostasis del calcio intracelular en los miocardiocitos. Las mutaciones en el gen que codifica el receptor de rianodina RyR2 explican cerca del 60% de los casos con TVPC y condicionan la forma AD de la enfermedad (TVPC tipo 1). Las mutaciones en el gen que codifica la calsequestrina 2 (*CASQ2*) explican menos del 5 % de los casos de TVPC y determinan la forma AR de la enfermedad (TVPC tipo 2)⁽¹⁴⁾ (Tabla V).

Síndrome de QT corto (SQTC)

Fue descrito en el año 2000⁽¹⁵⁾ como una aceleración de la repolarización cardíaca caracterizada por un intervalo QT corto (< 350 mseg) que da lugar a arritmias ventriculares, auriculares (fundamentalmente en el tipo 2) y muerte súbita. Existen muy pocos casos publicados, por lo que aún no hay datos concluyentes en cuanto a estratificación del riesgo, tratamiento e implicaciones de los resultados genéticos. Existe una alteración opuesta al SQTL en los canales de repolarización rápida (*KCNH2*) y lenta (*KCNQ1*) del potencial de acción cardíaco y del mantenimiento basal del mismo (*KCNJ2*) (Tabla V).

MIOCARDIOPATÍAS

Las miocardiopatías pediátricas son entidades poco frecuentes con una incidencia anual del 1,1 al 1,5 por 100.000⁽¹⁶⁾. Se definen como anomalías estructurales o funcionales intrínsecas del miocardio sin evidencia de causas extrínsecas como infecciones, cardiopatías congénitas, taquiarritmias, etc. Desde el punto de vista genético constituyen un grupo muy heterogéneo, con muchos genes afectados y múltiples

mutaciones en cada gen. Incluso variantes en el mismo gen pueden originar distintos fenotipos (Tabla VI). Clínicamente, también es habitual el solapamiento entre fenotipos, lo que dificulta el diagnóstico. El tipo de herencia es, en general, AD. Se consideran miocardiopatías “familiares” cuando hay, al menos, dos familiares afectados. Debería ofrecerse el estudio genético al paciente pediátrico diagnosticado de miocardiopatía como parte del estudio etiológico. También está indicado si se ha identificado una mutación patogénica en un familiar de primer grado, pero existe controversia sobre la edad en la que debe realizarse. En la mayoría de los centros se ofrece a partir de los 10 años, dado que el riesgo de desarrollar miocardiopatía se incrementa fundamentalmente en la adolescencia y es importante que tanto la familia como el paciente entiendan las implicaciones del resultado genético (Tabla VII).

Miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad miocárdica primaria caracterizada por un incremento de la masa muscular del miocardio con desorganización de las fibras musculares cardíacas y fibrosis miocárdica intersticial. Puede producir arritmias supraventriculares y ventriculares, clínica de insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Constituye la causa más frecuente de muerte súbita cardíaca en jóvenes deportistas.

La MCH fue la primer enfermedad cardíaca descrita a nivel molecular, desde entonces se han identificado más de 1400 mutaciones en genes sarcoméricos causantes de esta patología⁽¹⁷⁾. Aparecen hasta en el 70% de los casos y los genes afectados con mayor frecuencia son *MYBPC3* y *MYH7*. Les siguen en frecuencia las mutaciones en *TNNT2* y *TNNI3* (Tabla VI).

En los niños con MCH existen causas genéticas no relacionadas con los genes sarcoméricos, por lo que es muy importante la evaluación pediátrica completa, buscando la afectación de otros órganos y sistemas. En este grupo se incluyen:

- Enfermedades neuromusculares (ataxia de Friedreich, distrofia miotónica, etc.).
- Enfermedades metabólicas (Fabry, Danon, Pompe, amiloidosis, etc.).
- Enfermedades mitocondriales (Kearns-Sayre, MELAS, MERFF, etc.).
- Rasopatías (Noonan, cardiofaciocutáneo, Costello).

Miocardiopatía dilatada

La miocardiopatía dilatada (MCD) se caracteriza por el desarrollo de dilatación ventricular izquierda asociada a adelgazamiento de la pared y disfunción sistólica del mis-

TABLA VI. GENES MÁS FRECUENTES ASOCIADOS A MIOCARDIOPATÍAS.

	Genética	Gen	Frecuencia
Miocardiopatía hipertrófica	60-70% (sarcoméricos)	MYBPC3	25-40%
		MYH7	25-35%
		TNNT2	5-10%
		TNNI3	5%
		MYL2, MYL3, ACTC1, TNNC1, TPM1, ACTN2, CSR3, MYOZ2, TCAP, TTN	< 5% cada gen
Miocardiopatía dilatada	30% (más si MCD familiar) (> 30 genes)	Citoesqueleto: LMNA (con BAV)	5-10%
		Canales iónicos: SCN5A (con BAV)	5-10%
		Sarcoméricos	< 5% cada gen
Miocardiopatía no compactada	30-45% (≈15 genes)	Sarcoméricos: MYH7, ACTC1, TNNT2, MYBPC3, LBD3	< 5% cada gen
		Citoesqueleto	
		Canales iónicos	
Miocardiopatía arritmogénica	60% (desmosomas)	PKP2	25-40%
		DSG2	5-10%
		DSP	2-12%
		DSC2	2-7%
Miocardiopatía restrictiva	30-50% (sarcoméricos)	MYH7	5%
		TNNI3	5%
		TNNT2	< 5%
		ACTC	< 5%

BAV: Bloqueo aurículoventricular y otras anomalías de la conducción cardíaca.

mo en ausencia de causa conocida identificada (isquémica, valvular, infecciosa, autoinmune o cardiopática)⁽¹⁸⁾. Con frecuencia aparecen arritmias ventriculares y trastornos de la conducción cardíaca con riesgo de muerte súbita. Se han descrito alteraciones en más de 30 genes, pero ninguno supone más del 5% de los casos. Las mutaciones en *LMNA* y *SCN5A* son las más frecuentes en los casos familiares asociados a alteraciones en la conducción cardíaca.

Miocardiopatía no compactada

La miocardiopatía no compactada (MCNC) pediátrica es un trastorno del desarrollo embriológico del miocardio de forma que se divide en dos capas: una, fina bien desarrollada, compactada, epicárdica y otra, capa endocárdica de aspecto esponjoso con trabéculas y recesos intertrabeculares prominentes. Se manifiesta con clínica de insuficiencia cardíaca, arritmias (muerte súbita) y fenómenos embólicos. La aparición tanto embrionaria como tardía de la MCNC sugiere una heterogeneidad patogénica de la misma. El 60-70%

de los casos son esporádicos. En ocasiones se encuentran fenotipos mixtos y antecedentes de distintos tipos de miocardiopatía en la familia. Se han identificado unos 15 genes relacionados con MCNC (sarcoméricos, del citoesqueleto y de canales iónicos), además de asociaciones con el síndrome de Barth y las distrofias musculares (Tabla VI).

Miocardiopatía arritmogénica

La miocardiopatía arritmogénica (MCA) se caracteriza por la sustitución progresiva de las fibras musculares cardíacas por tejido fibroadiposo, lo que produce una alteración de la dinámica ventricular con dilatación del ventrículo derecho, del izquierdo o de ambos. Este tejido es sustrato de arritmias ventriculares y, por lo tanto, muerte súbita. El diagnóstico depende de criterios electrocardiográficos, de imagen cardíaca e histológicos⁽¹⁹⁾. La herencia es con frecuencia AD, debido a mutaciones en genes que codifican proteínas de los desmosomas (PKP2, DSG2, DSP) fundamentalmente (Tabla VI).

TABLA VII. INDICACIONES DE ESTUDIO GENÉTICO EN MIOCARDIOPATÍAS.

Miocardopatía hipertrófica (MCH)	
Clase I	Diagnóstico de MCH (caso índice) Antecedente familiar de primer grado con genética positiva en caso índice
Miocardopatía dilatada (MCD)	
Clase I	Diagnóstico de MCD en paciente pediátrico Diagnóstico de MCD y alteración significativa de la conducción cardiaca o antecedente familiar de muerte súbita prematura Antecedente familiar de primer grado con genética positiva en caso índice
Clase IIa	Diagnóstico de MCD familiar
Miocardopatía no compactada (MCNC)	
Clase I	Diagnóstico de MCNC en paciente pediátrico (en adultos es indicación IIa) Antecedente familiar de primer grado con genética positiva en caso índice
Miocardopatía arritmogénica (MCA)	
Clase I	Diagnóstico de MCA en paciente pediátrico (en adultos es indicación IIa) Antecedente familiar de primer grado con genética positiva en caso índice
Clase IIb	Diagnóstico posible de MCA (1 criterio mayor o 2 menores de los criterios diagnósticos)
Clase III	No se recomienda en los pacientes con un único criterio menor
Miocardopatía restrictiva (MCR)	
Clase I	Diagnóstico de MCR en paciente pediátrico (en adultos es indicación IIb) Antecedente familiar de primer grado con genética positiva en caso índice

Adaptado de HRS/EHRA⁽¹⁰⁾.

Miocardopatía restrictiva

La miocardopatía restrictiva (MCR) es una entidad rara que se caracteriza por un miocardio de grosor normal, pero rígido (por hipertrofia de los miocitos y fibrosis intersticial), lo que da lugar a disfunción diastólica ventricular. Cursa con clínica progresiva de insuficiencia cardiaca, riesgo tromboembólico por dilatación auricular y mal pronóstico a corto

plazo. Los genes más comúnmente implicados son similares a los de la MCH (genes sarcoméricos) (Tabla VI).

CONCLUSIONES

La aplicación de la genética en cardiología pediátrica cada vez obtiene mayor protagonismo y ayuda al cardiólogo clínico en todas las vertientes del acto médico. En ocasiones puede ser una fuente de incertidumbre para el médico y para la familia, por lo que es fundamental orientar correctamente cada caso desde el punto de vista clínico. Además se debe conocer cuál es la prueba genética más adecuada para el diagnóstico, a quién debe realizarse en primer lugar y cuáles son sus limitaciones. Especial relevancia adquiere la historia clínica completa y la elaboración de árboles genealógicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández García-Moya L, Lapunzina Badía P. Genética para cardiólogos. Madrid: Síntesis; 2019.
2. McNally EM, Barefield DY, Puckelwartz MJ. The genetic landscape of cardiomyopathy and its role in heart failure. *Cell Metab.* 2015 3; 21: 174-82.
3. Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65: 278-86.
4. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, 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 de Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17: 405-23.
5. Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Di Giovannantonio M, Smirnova A, Grasso M, et al. Genetics and clinics: current applications, limitations, and future developments. *Eur Heart J Suppl.* 2019; 21 (Suppl B): B7-14.
6. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2008; 17: 424-33.
7. Williams K, Carson J, Lo C. Genetics of congenital heart disease. *Biomolecules.* 2019; 9: 879.
8. Blue GM, Kirk EP, Giannoulatou E, Sholler GF, Dunwoodie SL, Harvey RP, et al. Advances in the genetics of congenital heart disease: A clinician's guide. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 859-70.
9. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, Wilde AAM. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2013 16; 62: 169-80.
10. Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). HRS/EHRA Expert Consensus Statement

- on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Europace*. 2011; 13: 1077-109.
11. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3109-16.
 12. Ackerman MJ, Marcou CA, Tester DJ. Medicina personalizada: diagnóstico genético de cardiopatías/ canalopatías hereditarias. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66: 298-307.
 13. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 1391-6.
 14. Watanabe H, Minamino T. Genetics and Mechanisms of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Austin J Clin Cardiol*. 2014; 1: 1011-4.
 15. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000; 94: 99-102.
 16. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, et al. Pediatric cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017; 121: 855-73.
 17. Wolf CM. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019; 9(Suppl 2): S388-415.
 18. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21: 553-76.
 19. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010; 31: 806-14.