

El Papel de las Mutaciones Genéticas en la Etiología y Severidad de las Cardiopatías Congénitas en Neonatos

Milen M. Mendoza Angeles,¹ Claudia Nelly Orozco González²

The Role of Genetic Mutations in the Etiology and Severity of Congenital Heart Disease in Neonates

Recibido: 29 de mayo de 2024

Aceptado: 3 de septiembre de 2024

Resumen

Las cardiopatías congénitas (cc) son defectos estructurales del corazón que afectan a 5-8 de cada 1,000 recién nacidos. Siendo una causa importante de mortalidad infantil. Aunque se desconoce la causa exacta, se reconoce el papel de mutaciones genéticas. La investigación actual busca entender cómo afectan la severidad de las malformaciones cardíacas en neonatos. Se plantea que mutaciones en genes relacionados con el desarrollo cardíaco aumentan el riesgo y la gravedad de las cc. Se analiza el desarrollo embriológico del corazón y se identifican grupos celulares clave y vías de señalización. La comprensión de estos procesos es esencial para diagnosticar y tratar eficazmente las cc. Además, aproximadamente 400 genes están vinculados a enfermedades cardíacas, lo que influye en la diferenciación celular y las vías de señalización. Este conocimiento tiene el potencial de mejorar la evaluación del riesgo y la atención perioperatoria de los pacientes con cc, abordando complicaciones potenciales como insuficiencia cardíaca, problemas respiratorios y riesgos trombóticos.

PALABRAS CLAVE

Cardiopatías congénitas, mutaciones genéticas, desarrollo embrionario, neonatos.

Abstract

Congenital heart disease (CHD) is a structural heart defect that affects 5-8 of every 1,000 newborns and is an important cause of infant mortality. Although the exact cause is unknown, the role of genetic mutations is recognized. Current research seeks to understand how these mutations affect the severity of cardiac malformations in neonates. It is proposed that mutations in genes related to cardiac development increase the risk and severity of CHD. The embryological development of the heart is analyzed and key cell groups and signaling pathways are identified. Understanding these processes is essential to effectively diagnose and treat CHD. In addition, approximately 400 genes are linked to cardiac disease, influencing cell differentiation and signaling pathways. This knowledge has the potential to improve risk assessment and perioperative care of patients with CHD, addressing potential complications such as heart failure, respiratory problems, and thrombotic risks.

KEY WORDS

Congenital heart diseases, genetic mutations, embryonic development, neonates.

¹Universidad Anáhuac Querétaro, México. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9585-5541>

²Universidad Politécnica de Quintana Roo, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8885-5198>. Correo: nelly.orozco@unini.edu.mx

Introducción

Las cardiopatías congénitas (cc) son anomalías estructurales del corazón que se originan durante el desarrollo embrionario, su prevalencia es de 5 a 8 por cada 1,000 recién nacidos; en México, se estima que entre 12.000 y 16.000 bebés nacen anualmente con malformaciones cardíacas congénitas, lo que las convierte en una de las afecciones congénitas predominantes en el país.¹ En consecuencia, estas anomalías constituyen la segunda causa más importante de mortalidad entre los niños menores de cinco años. A pesar de los avances significativos en el diagnóstico y tratamiento, siguen siendo una importante causa de morbilidad infantil.^{1,2} La etiología exacta de las cc sigue siendo en gran medida desconocida, aunque se reconoce cada vez más el papel crucial de las mutaciones genéticas en su desarrollo y severidad.

En los últimos años, los avances en tecnologías genómicas han permitido identificar una gran cantidad de variantes genéticas asociadas con las cc, incluidas mutaciones puntuales, deleciones y duplicaciones. Estas mutaciones pueden afectar genes clave involucrados en el desarrollo cardíaco, la morfogénesis y la función cardíaca, lo que lleva a una amplia gama de malformaciones cardíacas.^{3,4}

A pesar de estos avances, persisten interrogantes fundamentales sobre el papel específico de las mutaciones genéticas en la etiología y severidad de las cc en neonatos. ¿Qué genes y vías genéticas están implicados en la patogénesis de las cc?, ¿cómo influyen las mutaciones genéticas en la variabilidad fenotípica y la gravedad de las malformaciones cardíacas?

En este contexto, la presente investigación se propone abordar estas interrogantes fundamentales y contribuir al conocimiento actual sobre el papel de las mutaciones genéticas en la etiología y severidad de las cc en neonatos. Para ello, se plantea la hipótesis de que las mutaciones genéticas en genes específicos relacionados con el desarrollo cardíaco estarán asociadas con un mayor riesgo de cc y una mayor gravedad de las malformaciones cardíacas. Además, se busca identificar factores genéticos y ambientales que puedan modular estos efectos y explorar posibles estrategias de intervención para prevenir o mitigar las cc.

Mutaciones genéticas

Para poder comprender los cambios genéticos, tenemos que analizar el desarrollo embriológico del corazón. El proceso comienza cuando las células precursoras experimentan una serie de transformaciones, culminando en la creación de un tubo cardíaco lineal. Para la octava semana de gestación, este tubo cardíaco se transforma en un órgano casi completamente desarrollado.⁵

Existen tres grupos principales de células precursoras. Estos grupos incluyen el primer campo cardíaco (PCC), que se origina a partir del mesodermo de la placa lateral, el segundo campo cardíaco (SCC), que surge del mesodermo esplácnico de la placa lateral, y las células de la cresta neural cardíaca migratoria, que poblaron específicas arcos faríngeos (III, IV y VI).⁶ Ambos convergen en el frente de este proceso intrincado para formar el crecimiento cardíaco, que posteriormente se fusiona en un tubo cardíaco lineal. Dentro de este tubo, las células precursoras tanto para las aurículas como para los ventrículos están cuidadosamente dispuestas a lo largo del eje anteroposterior, sentando las bases para un mayor desarrollo.⁶

A medida que el tubo cardíaco madura, se genera una curvatura hacia la derecha, guiado por un gradiente de morfógeno que define la orientación izquierda-derecha del corazón. Esta maniobra intrincada da como resultado la formación de cámaras distintas dentro del corazón fetal en desarrollo. Las células originarias del PCC dan origen a las aurículas y al ventrículo izquierdo, mientras que las de-

rivadas del scc desempeñan un papel crucial en el desarrollo del ventrículo derecho y el tracto de salida, y contribuyen a la formación de las aurículas. Este proceso, junto con la expansión de la cámara ventricular debido al crecimiento desigual, conduce al aumento del tamaño de la cámara ventricular.^{5,6}

En las etapas posteriores del desarrollo cardíaco, eventos críticos incluyen la septación del tracto de salida, un paso esencial para garantizar la separación eficiente de la sangre oxigenada y desoxigenada. Además, la diferenciación del músculo liso dentro del corazón está orquestada con contribuciones vitales de la cresta neural cardíaca. Estos procesos intrincados contribuyen colectivamente a la creación del corazón humano multifacético y sofisticado funcionalmente (Imagen 1).⁶

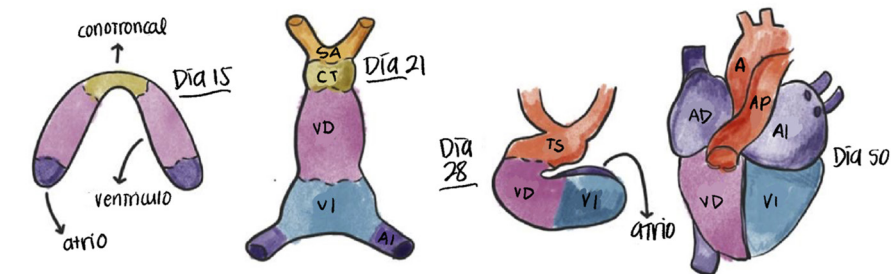
El primer campo cardíaco forma media luna cardíaca, mientras que el segundo campo cardíaco contribuye a la formación a los polos arterial y venoso. Bucle de tubos lineales hacia el día 28. Las células de la cresta neural pueblan los arcos, el saco aórtico y las crestas conotruncales. Para el día 50, se parece a un corazón maduro con cuatro cámaras y dos tractos de salida. Aurícula Derecha (AD), Aurícula Izquierda (AI), Ventrículo Derecho (VD), Ventrículo Izquierdo (VI), Aorta (A), Arteria Pulmonar (AP), Tracto de Salida (TS), Conotruncal (CT), Saco Aórtico (SA).

La interrupción de la morfogénesis cardíaca humana, como se revela a través de estudios anatómicos de embriones humanos, ofrece información valiosa sobre la cardiogénesis y las causas subyacentes de las malformaciones cardíacas. Los defectos cardíacos congénitos (DCC) a menudo se pueden categorizar en subgrupos anatómicos como resultado de la interrupción de procesos espacio-temporales específicos durante el desarrollo embrionario. La identificación de genes con variantes patogénicas que conducen a malformaciones específicas arroja luz sobre las consecuencias de la regulación genética en el desarrollo cardíaco. Por ejemplo, los defectos conotruncales, incluidas condiciones como la tetralogía de Fallot y la arteria truncus persistente, resultan de anomalías en el septum ventricular y el desarrollo del tracto de salida, a menudo asociadas con el síndrome de delección 22q11.2. Los defectos septales auriculares y ventriculares provienen del desarrollo irregular del cojín endocárdico y la protrusión mesenquimatosa dorsal, causando problemas con la septación y la formación de válvulas. Las lesiones obstructivas del lado izquierdo implican anomalías estenóticas o atresias de las cámaras y válvulas cardíacas del lado izquierdo, con condiciones como estenosis mitral, estenosis aórtica y coartación de la aorta.¹⁰⁻¹⁴ Por otro lado, las lesiones obstructivas del lado derecho resultan en obstrucciones del flujo sanguíneo venoso sistémico, vistas en condiciones como atresia tricuspídea, atresia pulmonar y estenosis valvular pulmonar, cada una asociada con anomalías embriológicas distintas. Comprender estas interrupciones en el desarrollo cardíaco es crucial para mejorar nuestra capacidad para diagnosticar y tratar los defectos cardíacos congénitos.¹⁴

Ahora, para comprender las enfermedades, necesitamos analizar los genes que podrían estar involucrados en todo este proceso. Aproximadamente 400 genes responsables de codificar factores de transcripción, mediadores de señalización celular y modificadores de cromatina están vinculados al desarrollo de enfermedades coronarias. El pasaje traducido discute la importancia de varias moléculas en la diferenciación de poblaciones de células progenitoras en linajes celulares cardíacos y en la morfogénesis cardíaca, enfatizando su asociación con CHD. Menciona que la formación del PCC a partir del mesoderma cardiogénico está influenciada por

Imagen 1

DESARROLLO CARDIACO



Fuente: Elaboración propia con base en (5), (6) y (11).

vías de señalización como el factor de crecimiento óseo (FCO) y el factor de crecimiento fibroblástico (FCF). La expresión de genes como GATA4, GATA6, NKX2-5 y TBX5 está relacionada con la formación del sarcómero y la contracción cardíaca.^{7,13} Además, destaca la plasticidad en los campos progenitores durante el desarrollo cardíaco y la influencia de factores genéticos y ambientales en CHD. Aborda la especificación de diferentes tipos de células cardíacas, como células ventriculares y auriculares, y menciona las vías de señalización involucradas en la migración de la cresta neural cardíaca. También describe la diferenciación de células cardíacas no de cámara y la importancia de señales como el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) y el factor de crecimiento transformador- β (FCT β) en este proceso (Tabla 1).⁸⁻¹²

La mayoría de los bebés con una cardiopatía congénita crítica suelen ser identificados durante el embarazo o en los exámenes médicos realizados en el hospital tras el nacimiento. No obstante, alrededor del 30 % de los recién nacidos con este tipo de afección pueden aparentar estar sanos durante los chequeos de rutina, y los síntomas graves pueden no ser evidentes en los primeros días de vida. La presencia de cianosis, un signo de falta de oxígeno en la sangre puede no ser fácil de detectar en aquellos bebés con una leve disminución de la saturación de oxígeno o con anemia, especialmente en aquellos con piel oscura.⁹ La gravedad de los síntomas y el momento en que se manifiestan dependen del tipo de problema cardíaco y de si este depende de la persistencia de un conducto arterioso permeable. En algunos casos, el cierre de este conducto en los primeros días de vida puede desencadenar un rápido deterioro clínico con riesgo de consecuencias potencialmente mortales. Para aquellos bebés con una cardiopatía congénita crítica que no se diagnostican durante la hospitalización de nacimiento, el riesgo de mortalidad puede ser considerablemente alto. Estudios han demostrado que un porcentaje significativo de estos casos no se detecta hasta después del alta hospitalaria, lo que puede llevar a resultados desfavorables, incluida la muerte. Las estimaciones sugieren que, mediante la realización de pruebas de detección neonatal, se pueden identificar anualmente cientos de casos en Estados Unidos, aunque también se espera un número considerable de resultados falsos negativos.⁹

La importancia clínica de comprender las cardiopatías congénitas (cc) para un médico es profunda y multifacética. En primer lugar, una comprensión adecuada de las enfermedades del corazón permite un diagnóstico temprano y preciso, lo que permite una intervención y un tratamiento oportunos. Esto es crucial para evitar posibles complicaciones y mejorar los resultados generales de los pacientes. Adaptar los planes de tratamiento a la naturaleza específica de cada enfermedad coronaria es otro aspecto fundamental, ya que diferentes defectos requieren diversos enfoques terapéuticos, que van desde intervenciones médicas hasta correcciones quirúrgicas. Además, el conocimiento de las enfermedades del corazón facilita una evaluación exhaustiva de los riesgos, lo que permite a los médicos predecir y mitigar posibles complicaciones, guiar las conversaciones informadas con los pacientes y brindar atención médica específica.^{4,9}

Además de la genética, existen otros métodos de tamizaje que pueden resultar fundamentales para evaluar el pronóstico y la evolución de un paciente con

Tabla 1
GENES AFECTADOS Y MALFORMACIONES CARDÍACAS ASOCIADAS

Gen afectado	Anormalidades cardíacas
MYH7	DTI, DTV, anomalía de Epstein, VAB, hipoplasia de arteria pulmonar, CoA
GATA4	TF, DTI, DTV, DTAV, Heterotaxia
NKX2-5	DTI, DTV, TF, SHVI
TBX5	TF, DTI, DTV
TBX20	TF, DTI
Un cromosoma X (mujeres)	Síndrome de Turner, ocasionando anomalías del flujo del ventrículo izquierdo.
Cromosoma 18 adicional	DTI, DTV, CAP y enfermedad polivalvular.
Cromosoma 21 adicional	Síndrome de Down, DTV, DTI, DAP, TF
22q11.2 supresión	TF, AP, DTV, Arritmias
1p36 supresión	DTI, DTV, DAP, TF, CoA
6q25.1 supresión	SHVI, CoA, DTI, DTV, Taquiarritmias, TF

Defecto del tabique interauricular (DTI), Defecto del tabique ventricular (DTV), Válvula aórtica bicúspide (VAB), Coartación de la aorta (CoA), Tetralogía de Fallot (TF), Defecto del Tabique Auriculoventricular (DTAV), Síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo (SHVI), Conducto arterioso permeable (CAP), Ductus arterioso persistente (DAP), Atresia pulmonar (AP), Trabéculas ventriculares (TV), Síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo (SHVI).

Fuente: elaboración propia con base en 7-12.

una cardiopatía congénita crítica. Entre estos métodos se incluyen exámenes de diagnóstico por imágenes, como ecocardiografías y resonancias magnéticas cardíacas, que proporcionan información detallada sobre la estructura y función del corazón. Estas pruebas permiten identificar anomalías cardíacas específicas, evaluar la gravedad de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo.^{9,10}

Conclusión

Los defectos cardíacos congénitos, también conocidos como anomalías cardíacas congénitas, son anomalías estructurales presentes en el corazón desde el nacimiento. Estas condiciones pueden variar en gravedad y características, originándose en las primeras etapas del desarrollo embrionario y afectando la capacidad del corazón para bombear sangre de manera efectiva. Si bien algunos defectos pueden pasar desapercibidos, otros requieren intervención médica inmediata. En México, las malformaciones cardíacas congénitas afectan a un número importante de infantes, ubicándose como una causa destacada de mortalidad entre niños menores de cinco años.¹² Comprender el intrincado proceso del desarrollo cardíaco, incluido el papel de los grupos de células precursoras y los factores genéticos, es crucial para diagnosticar y tratar estas afecciones. Aproximadamente 400 genes están asociados con el desarrollo de enfermedades coronarias, lo que influye en factores como las vías de señalización y la diferenciación de linajes de células cardíacas. Reconocer la complejidad del desarrollo cardíaco y las contribuciones genéticas a los defectos cardíacos congénitos es esencial para mejorar nuestra capacidad de abordar y gestionar estas afecciones de forma eficaz.

Comprender la base genética de los defectos cardíacos congénitos (DCC) tiene el potencial de remodelar la evaluación del riesgo del paciente en contextos clínicos y quirúrgicos, particularmente en lo que respecta a la atención perioperatoria. Esta comprensión puede influir en factores como la probabilidad de insuficiencia cardíaca, complicaciones anestésicas, duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos, problemas respiratorios, resistencia vascular pulmonar, susceptibilidad a infecciones y predisposición a complicaciones linfáticas como quilotórax, hemorragia y riesgos trombóticos.

Financiamiento

Las autoras declaran no tener una fuente de financiamiento

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no hay conflicto de interés.

Referencias

1. Secretaría de Salud. 072. Al año nacen en México entre 12 mil y 16 mil infantes con afecciones cardíacas [Internet]. gob.mx. [citado el 25 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/072-al-ano-nacen-en-mexico-entre-12-mil-y-16-mil-infantes-con-afecciones-cardiacas>
2. Van Nisselrooij AEL, Lugthart MA, Clur S-A, Linskens IH, Pajkrt E, Rammeloo LA, et al. The prevalence of genetic diagnoses in fetuses with severe congenital heart defects. Genet Med [Internet]. 2020;22(7):1206–14. [citado el 25 de abril de 2024]. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41436-020-0791-8.pdf>

3. Gomella T, Eyal FG, Bany-Mohammed F. eds. Cardiopatía congénita. En: Gomella Neonatología: Tratamiento, procedimientos, problemas durante la guardia, enfermedades y fármacos [Internet]. McGraw-Hill; 2020. [citado el 25 de abril de 2024]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2928§ionid=249583815>
4. Cripe, T. P. (2018). Genetics of congenital heart disease. *Nature Reviews Cardiology*, 15(11), 675-688.
5. Ford SM, Watanabe M. Cardiac Embryology. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine [Internet]. 2019. [citado el 28 de mayo del 2024];1358-71. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#/content/book/3-s2.0-B9780323932660000726>
6. Miyamoto M, Chulan K. Uncovering the origins and lineage markers of human heart fields. [Internet]. 2022 [citado el 28 de mayo del 2024];1285-1287. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36055186/>
7. Lahm H, Jia M, Dreßen M, Wirth F, Puluca N, Gilsbach R, et al. Congenital heart disease risk loci identified by genome-wide association study in European patients. *J Clin Invest* [Internet]. 2021 [citado el 10 de mayo de 2024];131(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33201861/>
8. Richter F, Morton SU, Kim SW, Kitaygorodsky A, Wasson LK, Chen KM, et al. Genomic analyses implicate noncoding de novo variants in congenital heart disease. *Nat Genet* [Internet]. 2020 [citado el 10 de mayo de 2024];52(8):769-77. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41588-020-0652-z>
9. Oster M. Newborn screening for critical congenital heart disease using pulse oximetry [Internet]. 2024 [citado el 28 de mayo del 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/newborn-screening-for-critical-congenital-heart-disease-using-pulse-oximetry?search=congenital%20heart%20screening&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
10. Van Nisselrooij AEL, Lugthart MA, Clur S-A, Linskens IH, Pajkrt E, Ramme-
loo LA, et al. The prevalence of genetic diagnoses in fetuses with severe congenital heart defects. *Genet Med* [Internet]. 2020;22(7):1206-14. [citado el 25 de abril de 2024]. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41436-020-0791-8.pdf>
11. Valente, A. M., & Landzberg, M. J. (2022). Cardiopatías congénitas en el adulto. En *McGraw Hill Medical*.
12. Conforme JFQ, Muñiz LSR, Conforme NVQ, Gutiérrez AJM. Causas y consecuencias de cardiopatías congénitas en recién nacido. [Internet]. 2021 [citado el 10 de mayo de 2024];5(2):131-9. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/658>
13. de Salud S. 072. Al año nacen en México entre 12 mil y 16 mil infantes con afecciones cardíacas [Internet]. gob.mx. [citado el 25 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/072-al-ano-nacen-en-mexico-entre-12-mil-y-16-mil-infantes-con-afecciones-cardiacas>
14. Franco D, Domínguez J, de Castro M del P, Aránega A. Regulación de la expresión génica en el miocardio durante el desarrollo cardíaco. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. s/f [citado el 10 de mayo de 2024];55(2):167-84. Disponible en: <https://www.revvespcardiolo.org/es-regulacion-expresion-genica-el-miocardiourante-articulo-13026389>