



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"
CAMPO DEL CONOCIMIENTO: CIENCIAS MÉDICAS

**Factores clínicos y genéticos asociados a eventos cardiacos
malignos en pacientes mexicanos con síndrome de QT largo**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

MARISELA PÉREZ CANSINO

TUTORA:

Dra. Norma Alicia Balderrábano Saucedo
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Ciudad Universitaria, CdMx.

Febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice General

Declaratoria	4
Resumen	6
Marco de referencia conceptual	8
Antecedentes	15
Planteamiento del problema	21
Preguntas de investigación	21
Hipótesis	22
Objetivo general	22
Material y métodos	23
Descripción del estudio	24
Variables	26
Análisis estadístico	28
Aspectos éticos	29
Resultados	32
Discusión	45
Limitaciones del estudio	48
Conclusiones	49
Bibliografía	51
Bibliografía de los resultados genéticos	54
Anexos	57

Declaratoria

Durante los estudios de Maestría y en la realización de este trabajo de tesis, se contó con el apoyo de la beca del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología para posgrado.

Resumen

Antecedentes

El síndrome de QT largo (SQTL) es un trastorno arrítmico cardíaco, que se presenta por mutaciones en genes que codifican proteínas de los canales iónicos cardiacos, manifestado con un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma de superficie, esto predispone a arritmias como "Torsade de Pointes" que puede degenerar a fibrilación ventricular y causar muerte súbita cardíaca (MSC). Se han determinado como factores pronósticos para MSC en enfermos con SQT: el síncope, la duración mayor a 500 ms del intervalo QT corregido y el genotipo.

Objetivo General

Describir los factores clínicos y genéticos asociados a eventos cardiacos malignos en pacientes mexicanos con síndrome de QT largo.

Material y Métodos

Estudio transversal analítico.

Métodos: Se conformó un centro de referencia para pacientes con síndrome de QT largo y se obtuvo información retrospectiva que incluye: datos clínicos, electrocardiográficos y resultados genéticos. Posteriormente se dividió a la muestra en dos grupos: con ECM y sin ECM. Se determinaron los factores clínicos descritos en la literatura internacional y aquellos con significancia estadística, se buscó asociación entre estos factores y ECM. Se hizo descripción de los genes

Resultados:

Sesenta y cinco pacientes con diagnóstico de síndrome de QT largo se incluyeron en el estudio, 32 pacientes presentaron un evento cardíaco maligno (ECM) y 33 pacientes no lo presentaron, con predominio de las mujeres tanto de manera general (58%) como dentro del grupo con ECM (54.4%), $p=0.69$. La edad al momento de diagnóstico tuvo una mediana de 10.10 años (RIQ: 5.9 a 17.2 años) y 49 pacientes (75%) tuvieron síntomas. En cuanto a la escala de Schwartz en el grupo con ECM hubo una mediana de 5 puntos (RIQ: 4.5 - 5.5) y en el grupo sin ECM tuvieron una mediana de 3.5 puntos (RIQ: 3 - 4). El QT corregido mayor a 500 ms por la fórmula de Bazett se presentó en 17 pacientes (53.1%) con ECM y en 12 pacientes sin ECM, $p=0.174$.

Del perfil genético de los pacientes, se tiene el resultado de 49 pacientes (75.4%) y en 38 pacientes, 18 variantes (36.7%) son patogénicas por análisis bioinformático y han sido reportadas en otros estudios asociados a SQTL. La distribución de las variantes patogénicas se presenta principalmente en los genes *KCNQ1* (21.05%), *KCNH2* (21.05%), *SCN5A* (2.63%) y *AKAP9* (2.63%).

En el análisis de regresión logística, la puntuación en la escala de Schwartz muestra un incremento en el riesgo de ECM con RM de 27.5 veces (IC al 95% 4.08 a 185.4, $p=0.001$).

Conclusiones:

Los factores clínicos que pueden ser asociados a eventos cardiacos malignos en pacientes con síndrome de QT largo son: la presencia de arritmias y la probabilidad alta en la escala de Schwartz. En nuestro estudio no fue posible determinar que el QTc mayor a 500 ms y el

sexo masculino combinado con edad menor a 13 años son factores clínicos que pueden ser asociados a un ECM como en los estudios de pronóstico realizados previamente.

En cuanto al aspecto genético, los genes canónicos del SQTl como lo es *KCNQ1* y *KCNH2* se encontraron en menor proporción a lo reportado internacionalmente, por lo que no puede ser asociado por el momento, como un factor para ECM. Se requiere un mayor tamaño de muestra y estudio genético completo.

Palabras clave: *SQTl*, *eventos cardíacos*, *muerte súbita*.

Marco de referencia conceptual

El síndrome de QT largo (SQTL) es un trastorno arrítmico cardíaco que pertenece al grupo de enfermedades conocidas como canalopatías, que se presentan como consecuencia de mutaciones que afectan los canales iónicos cardíacos. Las mutaciones en SQTL ocasionan repolarización ventricular retardada, traducido en el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones como un intervalo QT prologado; que predispone a arritmias ventriculares malignas como Torsade de Pointes (TdP) que puede degenerar a fibrilación ventricular y causar paro cardíaco o muerte súbita cardíaca (MSC) (1).

La repolarización ventricular normal se produce por el equilibrio entre las corrientes de entrada de sodio y calcio, y la corriente de salida de potasio (K⁺). Éstas últimas son varias, pero se pueden agrupar en dos, aquellas encargadas de la repolarización en la fase inicial del potencial de acción, que se denominan “corrientes hacia afuera” (transient outward en inglés; I_{TO}) y aquellas encargadas del resto de la repolarización que se conocen como corrientes “rectificadoras tardías” (I_{Kr}, I_{Ks}, I_{Kur}) (2). Los canales iónicos son proteínas transmembrana encargadas del transporte de iones a través de la membrana celular; los canales implicados en el SQTL son selectivos o especializados en el transporte de un solo ion y dependientes de voltaje, es decir, su activación ocurre a determinado voltaje intracelular. Los fenómenos eléctricos y contráctiles que suceden en el cardiomiocito son controlados por estas estructuras. Los canales iónicos forman complejos macromoleculares; con una unidad principal formadora del poro del canal y proteínas auxiliares que lo regulan. La afectación en la función de un canal en el SQTL se puede dar en cualquiera de estas proteínas, en la principal o en las reguladoras (1,3).

Hasta la fecha, se han identificado mutaciones en 17 genes asociados al SQTL (Tabla 1). La afección en la unidad formadora del poro, conocida como alfa de los canales de potasio y sodio, genera los tres subtipos más comunes de SQTL: SQTL-1 (afección en el canal del potasio I_{Ks}), SQTL- 2 (afección en el canal del potasio I_{Kr}) y SQTL-3 (afección en el canal del sodio), debido a que son los más frecuentes, disponen de una mejor caracterización clínica y genética.

El patrón de herencia más común en SQTL es la autosómica dominante que es causado por una sola mutación en cualquiera de estos genes, sin embargo, alrededor de un cuarto de las familias con esta enfermedad aún no tiene un locus genético reconocido (1).

A continuación, describiremos brevemente los 3 tipos más frecuentes del SQTL.

Tabla 1. Genes asociados a SQTL (4).

Tipo de SQTL	Gen	Proteína	Corriente iónica	Frecuencia (%)
QTL 1	<i>KCNQ1</i>	Kv7.1	↓ I _{Ks}	40 a 55
QTL 2	<i>KCNH2</i>	Kv11.1	↓ I _{Ks}	30 a 45
QTL 3	<i>SCN5A</i>	Nav1.5	↑ I _{Na}	5 a 10
QTL 4	<i>ANK2</i>	Ankirina	↓ Coordinador de Na/K ATPasa	Raro
QTL 5	<i>KCNE1</i>	MinK	↓ I _{Ks}	Raro
QTL 6	<i>KCNE2</i>	MiRP1	↓ I _{Kr}	Raro

QTL 7	<i>KCNJ2</i>	Kir2.1	↓ I _{K1}	Raro
QTL 8	<i>CACNA1c</i>	Cav1.2	↑ I _{Ca}	Raro
QTL 9	<i>CAV3</i>	Caveolin 3	↑ I _{Na}	Raro
QTL 10	<i>SCN4B</i>	Canal de Na unidad β4	↑ I _{Na}	Muy raro
QTL 11	<i>AKAP9</i>	Yotiao	↓ I _{Ks}	Mura raro
QTL 12	<i>SNTA1</i>	Syntrophin-α1	↑ I _{Na}	Muy raro
QTL 13	<i>KCNJ5</i>	Kir3.4	↓ I _{K-Ach}	Muy raro
QTL 14	<i>CALM1</i>	Calmodulin 1	Señal disfuncional de Ca ²⁺	Raro
QTL 15	<i>CALM2</i>	Calmodulin 2		Raro
JLN 1	<i>KCNQ1</i>	Kv7.1	↓ I _{Ks}	Raro
JLN 2	<i>KCNE1</i>	Mink	↓ I _{Ks}	Raro

I_{Kr}, I_{Ks}: Corrientes rectificadoras tardías de potasio. I_{Ca}: Corriente de calcio. I_{Na}: Corriente rectificadora de sodio.

Síndrome de QT largo tipo 1 (QTL1)

Es causado por mutaciones en el gen *KCNQ1* (KvLQT1), lo cual fue determinado por Wang y colaboradores en 1996 (3). Este gen codifica una proteína con alta expresión en el corazón y con características estructurales del canal de potasio dependiente de voltaje. El síndrome de QTL1 es el más común de los 17 tipos de SQTL y está presente en aproximadamente 40-50% de todos los pacientes genotipados. El gen *KCNQ1* codifica la subunidad α del canal de K; el componente lento (Kv7.1) del rectificador retardado de la corriente de K⁺ (I_{Ks}). Este subtipo de SQTL, puede tener numerosas manifestaciones clínicas, que van desde la ausencia de síntomas hasta la muerte súbita cardíaca, lo que refleja la expresividad variable de la enfermedad por la disfunción del canal. Además, el tipo de mutación, la ubicación e incluso el origen étnico, la edad y el sexo del paciente son factores críticos que afectan la fisiopatología de la enfermedad (4,5).

Una variedad de estudios ha demostrado que los síntomas en el síndrome de QTL1 son frecuentemente desencadenados por estímulos adrenérgicos ya que se asocian particularmente a ejercicios como natación e inmersión (3). En cuanto a los factores genéticos para el pronóstico, Moss y cols. (5) encontraron que los pacientes con síndrome de QTL1 tienen mutaciones que afectan la región transmembranal de la subunidad α del canal de K que provoca un intervalo QT corregido (QTc) más prolongado y alta frecuencia de eventos cardiacos en comparación con individuos que tienen mutaciones en otras regiones o mutaciones que producen haploinsuficiencia. También Shimizu y cols. (6), estudiaron a 95 pacientes portadores de 27 diferentes mutaciones en *KCNQ1*, encontrando que los pacientes con mutaciones de la región transmembranal tenían QTc más largo, onda T elevada con alteraciones y eventos cardiacos relacionados al SQTL más frecuentes como síncope, parada cardiaca o muerte cardíaca súbita; que aquellos con mutaciones C-terminal, aunque la frecuencia de TdP no fue diferente entre los grupos de estudio.

Las mutaciones que no se expresan fenotípicamente y las mutaciones múltiples también son factores genéticos importantes que afectan el fenotipo de QTL1. Aproximadamente el 25-36% de los pacientes genéticamente positivos con síndrome de QTL1 pueden tener un rango de QTc normal (definido como 440 ms) sin ningún síntoma clínico en reposo, pero pueden aparecer arritmias letales, especialmente durante los estímulos adrenérgicos (7).

Síndrome de QT largo tipo 2 (QTL2)

Se asocia a mutaciones de pérdida de función del gen humano ether-a-go-go related (HERG; *KCNH2*; Kv11.1) y se presenta en un 30–45% del total de pacientes con genotipo positivo para SQT. El gen *HERG* codifica la subunidad α del canal de potasio dependiente del voltaje de la corriente de K⁺ (8). Moss y cols. (9), presentaron el seguimiento por 40 años a pacientes con 44 mutaciones diferentes en *HERG*, y observaron que los individuos con mutaciones en la región del poro del canal presentaban manifestaciones clínicas más graves especialmente mayor frecuencia de episodios arrítmicos (74% contra 35%; $p < 0.001$).

Posteriormente, Shimizu y cols. (10) realizaron un estudio en el que se incluyeron 858 pacientes con síndrome de QTL2 y 162 con mutaciones diferentes del gen *KCNH2*, encontraron que los pacientes con mayor riesgo eran aquellos con mutaciones en la región S5-bucle-S6. Además el sexo se ha identificado como factor independiente importante en el desarrollo de eventos cardíacos en el síndrome de QTL2, de tal manera que las mujeres presentan un riesgo de eventos cardíacos significativamente superior al de los varones tras el inicio de la adolescencia (11). La mayor parte de los eventos cardíacos en los pacientes con QTL2 se asocian a situaciones de aumento del tono simpático, estrés emocional o estímulos auditivos súbitos. Gimeno y cols. (12), describieron que alrededor de un 30% de los eventos cardíacos de los pacientes con QTL2 se producen en reposo; por lo que el sueño REM se asocia a una activación simpática profunda, lo cual podría desempeñar un papel importante en el desencadenamiento de eventos cardíacos en los pacientes con QTL2.

En un estudio en el que se incluyeron a 343 probandos con SQT, los antecedentes personales de crisis epilépticas fueron más frecuentes en el QTL2 que en todos los demás subtipos de SQT juntos. Algunos fármacos antiepilépticos, entre los que destaca la fenitoína, tienen potencial arritmogénico debido a que son potenciales bloqueadores de la corriente de K⁺ rectificadora tardía cardíaca *in vitro* (13).

Síndrome de QT largo tipo 3 (QTL3)

Es responsable de 7-10% del total de pacientes con SQT, el gen afectado para esta patología codifica para la subunidad α del canal Na⁺ (Nav1.5), su locus es 3p21-24. Las mutaciones con ganancia de función en este canal de sodio, implican un aumento patológico en la corriente tardía de sodio o un aumento patológico en la corriente de ventana (como uno de los mecanismos de la entrada tardía de sodio) o ambos (14). Las arritmias graves ocurren con mayor frecuencia durante el sueño o en reposo, lo cual contrasta con la mayoría de los pacientes con SQT, para quienes estas arritmias malignas ocurren durante el ejercicio (15). El mecanismo subyacente puede estar relacionado con la prolongación desproporcionada del QT por alargamiento del ciclo cardíaco durante la noche (16).

El síndrome de QTL 3 también difiere de la característica típica del SQT en la preponderancia de los eventos cardíacos en mujeres. Zareba y cols. (17) observaron una mayor letalidad de los eventos con una clara diferencia de género, pues demostraron que los hombres tienen un riesgo mayor que las mujeres cuando el QTc es superior a 500 ms. Cuando solo se incluyen los pacientes con variante causal comprobada, la tasa de paro

cardíaco súbito recuperado (PCSR)/ MSC súbita anual es del 0.59% y el 42% de los pacientes experimentan un evento cardíaco antes de los 40 años (18).

La gravedad clínica del QTL3 típico se confirma por la presencia de un QTc más prolongado; Napolitano y cols. (19) demostraron que la penetrancia en el segmento QT (es decir, el porcentaje de pacientes con QTc mayor que los límites normales) es del 79%. Por ejemplo: la penetrancia de QLT1 es del 55%; por lo tanto, la mayoría de los pacientes con QTL3 tienen una enfermedad clínicamente detectable (QTc promedio de 478 ms). Por otro lado, aproximadamente el 20% de los casos de QTL3 presentan un intervalo QT normal. Desde el punto de vista clínico, es importante indicar que los portadores de variantes asociadas a QTL3 que presentan intervalo QT normal conservan un riesgo marginal de eventos (4% -6%) (16).

Epidemiología

Los pacientes afectados por el SQTl han sido identificados en todo el mundo y en todos los grupos étnicos, no obstante hay menos casos identificados entre el grupo étnico africano y afroamericano. Entre la población caucásica, la prevalencia del SQTl es de 1: 2000 nacidos vivos. La tasa anual general de MSC en pacientes con SQTl sin tratamiento es de aproximadamente 0.9% (19, 20).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SQTl se dividen en dos categorías principales: los eventos arrítmicos y los aspectos del ECG. Los eventos arrítmicos se deben a salvas de TdP que, de acuerdo con su duración, produce síncope y al degenerar a fibrilación ventricular puede progresar a paro cardíaco o muerte súbita. La incidencia de síncope en pacientes con SQTl es de 5%, mientras que la incidencia de MSC es de 1.9% por año. Los eventos no mortales siguen siendo el mejor predictor de eventos fatales en pacientes con SQTl, pues el riesgo general de MSC en pacientes con síncope previo es de 5% por año (22).

Además, debe pensarse en SQTl en un paciente que presenta síncope o PCSR, especialmente si está realizando ejercicio (principalmente la natación), estrés emocional repentino, ruido fuerte, o cuando está en decúbito supino. La presencia de convulsiones durante el esfuerzo, la excitación y durante el sueño también es sospechoso de SQTl. El diagnóstico erróneo de epilepsia, en pacientes con SQTl es frecuente de igual manera, es necesario hacer diagnóstico diferencial con el síncope neurocardiogénico, que generalmente sigue al dolor o al estar de pie por tiempo prolongado con pródromos como náuseas y mareo (22,14).

En cuanto a las alteraciones del ECG, la prolongación del intervalo QT es el sello distintivo del SQTl, pero no siempre está presente. La repolarización ventricular no solo es prolongada, sino que a menudo presenta anomalías morfológicas (21). Los pacientes con QTL1, muestran una onda T de base amplia con el patrón de onda T prolongado; en el QTL2, muestra una onda T moderadamente retardada de baja amplitud y los pacientes con QTL3 tienen una onda T distintiva, de aparición tardía con segmento ST recto (16).

Diagnóstico Clínico

En 2013, el Consenso Internacional de Expertos emitió su declaración sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con síndromes de arritmias primarias hereditarias (21) estableciendo los siguientes criterios para el diagnóstico del SQTl:

- Puntuación ≥ 3.5 en la Escala de Puntuación de Schwartz, (Tabla 2) siempre que haya ausencia de una causa secundaria de la prolongación del QT (24) **y/o**
- En presencia de una mutación inequívocamente patógena en uno de los genes SQT1 **o**
- En presencia de un intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca usando la fórmula de Bazett (QTc) ≥ 500 ms en un electrocardiograma ECG de 12 derivaciones en 2 ocasiones y en ausencia de una causa secundaria para la prolongación QT.

El estudio Holter se utiliza para documentar TdP o alternancia de la onda T (este hallazgo es muy raro), principalmente en sujetos con historia de eventos nocturnos. La prueba de esfuerzo puede ser útil, ya que, en la fase de recuperación, los intervalos QT en personas portadoras de mutaciones SQT1, tienden a prolongarse más que en el reposo.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Schwartz (22).

PARÁMETRO		PUNTOS	
Hallazgos electrocardiográficos			
A	QTc ^a	≥ 480 ms	3
		460 a 479 ms	2
		450 a 459 ms (en varones)	1
B	QTc ^b ≥ 480 ms tras 4 minutos de recuperación en la prueba de esfuerzo	1	
C	Torsade de Pointes ^c	2	
D	Alternancia de la onda T	1	
E	Onda T con muescas	1	
F	Frecuencia cardíaca baja para la edad ^d	0.5	
Manifestaciones clínicas			
A	Síncope ^c	Con estrés	2
		Sin estrés	1
B	Sordera congénita	0.5	
Historia Familiar			
A	Miembros de la familia con diagnóstico definitivo de SQT1 ^e	1	
B	Muerte súbita cardíaca en algún familiar menor de 30 años	0.5	

≤ 1 punto: baja probabilidad de SQT1. De 1.5 a 3 puntos tiene probabilidad intermedia de SQT1. ≥ 3.5 puntos alta probabilidad de SQT1^a. En ausencia de medicamentos o causas conocidas que afecten el intervalo QT^b. QTc por la fórmula de Bazett $QTc = QTm / \sqrt{RR}$ ^c. Mutualmente excluyentes^d. Frecuencia cardíaca en reposo por debajo del segundo percentil para la edad^e. El mismo familiar no puede ser contado en A y B.

La determinación del genotipo puede ser útil para confirmar el diagnóstico, permitir el tamizaje genético de los miembros de la familia potencialmente afectados y adaptar la terapia. Ciertas mutaciones pueden identificar individuos con mayor riesgo debido a la correlación genotipo-fenotipo (ver Tabla 3), lo que evita riesgos que proporciona la variante encontrada del gen (23).

Tabla 3. Características fenotípicas del SQTL tipo 1, 2 y 3 (23).

Tipo de QTL	Morfología de la onda T	Eventos secundarios al ejercicio (%)	Eventos secundarios al estrés emocional (%)	Eventos durante el descanso o sueño (%)	Reducción del riesgo de MSC por BB	Grupo de edad más afectado
1	Base Amplia	62	26	3	75%	Varones de 5 a 15 años
2	Bajo voltaje, puede ser bimodal	13	43	29	50%	Mujeres adultas
3	Inicio tardío con amplitud alta	13	19	39	Beneficio no establecido	Hombres tanto niños como adultos

Tratamiento

Los pacientes con SQTL deben tener cuidado con medicamentos que prolongan el intervalo QT, que pueden causar TdP e idealmente conservar niveles séricos de potasio, magnesio y calcio en rangos normales. En cuanto al estilo de vida, se recomienda precaución con la actividad deportiva, principalmente en pacientes con SQTL tipo 1, o aquellos que ya han experimentado eventos cardíacos o síncope durante el ejercicio, como en los pacientes con SQTL tipo 2 y 3 (23).

Beta-Bloqueadores (BB)

Debe iniciarse en pacientes que han tenido síntomas o aquellos con un QTc >470 ms, particularmente en niños preadolescentes, incluidos los bebés (21). Para los pacientes que son portadores de la mutación y tienen QTc normal, la decisión es individualizada. La reducción global del riesgo de MSC por uso de BB en sujetos de alto riesgo es de 67% en hombres con QTL1 y del 71% en mujeres con QTL2 (25), misma que puede ser mayor si hay cumplimiento a largo plazo. El nadolol y el propranolol son los medicamentos de elección por un efecto protector superior y de larga duración; se consideran los más efectivos para prevenir eventos cardíacos en QTL1 y QTL2 (23).

Desfibriladores automáticos implantables (DAI)

La terapia con un dispositivo DAI está indicada en pacientes con SQTL que sobrevivieron a un evento de PCSR (26) y se prefiere en pacientes que han presentado síncope relacionado con SQTL a pesar de que reciben BB (27). Debe ser considerado como alternativa en pacientes de muy alto riesgo (especialmente los que tienen contraindicación para uso de BB), pues tiene implicaciones para el resto de la vida del paciente y las complicaciones son frecuentes, especialmente en los pacientes más pequeños de edad (21).

Denervación simpática izquierda (DSI)

Tiene indicaciones muy precisas como 1) aquellos pacientes con enfermedad grave cuando los BB están contraindicados o cuando por alguna razón el DAI no se puede colocar o cuando estando indicado el DAI el paciente no acepta el implante, 2) controlar eventos de taquicardia ventricular a pesar del tratamiento óptimo con BB y un DAI y 3) QTL3 con una historia personal o familiar de eventos durante el descanso o el sueño (27,28).

Pronóstico

El SQTL expone a los pacientes a un mayor riesgo de presentar eventos arrítmicos fatales y no fatales que persisten desde una edad temprana y progresan casi sin disminución hasta la edad adulta. A pesar de los numerosos estudios de correlación genotipo-fenotipo, la extrema varianza en la expresividad hace que sea difícil para el médico predecir con precisión la posibilidad de presentar un evento cardíaco maligno (ECM) relacionado con el SQTL (29).

El conocimiento actual sobre las tasas de eventos cardíacos tratados y no tratados en pacientes con esta enfermedad, proviene de estudios retrospectivos y prospectivos del Registro Internacional de SQTL o de estudios de un solo centro que generalmente evalúan un tratamiento específico (ejemplo: BB y DSI) (30). La estratificación del riesgo es un concepto que ha ido evolucionando; comenzó con la observación de parámetros clínicos (historia de síntomas, duración del QT, edad, sexo) y posteriormente se han integrado los estudios moleculares (gen específico y sitio de mutación) (18), sin embargo, consideramos que en nuestro país es desconocida la enfermedad lo que conlleva un subdiagnóstico de la misma, especialmente en los niños y los adultos jóvenes.

Antecedentes

Durante el curso clínico del SQT, el síncope se ha considerado un buen predictor de recurrencia de síncope, de PCS y de MSC y que para fines de este estudio se considera un ECM. Los siguientes estudios han señalado éste y otros factores asociados a estos eventos:

- En 2008, Goldenberg y cols. (31) estudiaron un grupo de niños extraído del Registro Internacional de SQT, en total 3015 niños de 1 a 12 años. El 63% de los casos fueron mujeres. Se identificaron como factores pronósticos para la presentación de PCS o MSC en el grupo de varones: el QTc >500 ms (HR: 2.72; IC95% de 1.50 a 4.92; p= 0.01), el síncope reciente (menos de 2 años de la presentación) con HR: 6.16 e IC95% de 3.4 a 11; p<0.001 y el síncope tardío (más de 2 años) con HR: 2.67 IC95% de 1.22 a 5.85 y p=0.01. En el grupo de mujeres, el factor pronóstico principal fue el síncope reciente (HR: 27.8 con IC95% de 9.7 a 79.6; p<0.001) seguido del síncope tardío (HR: 12; IC95% de 3.7 a 38 y p<0.001. Luego de estratificar las edades y la ocurrencia del evento antes o después de los 6 años, la probabilidad acumulada de presentar un ECM como PCS o MSC en el grupo de 6 a 12 años, los varones con síncope previo tuvieron un 15%, las mujeres con síncope previo tuvieron 4% y los varones asintomáticos un 3%. El uso de BB se asoció de manera independiente con la reducción del riesgo de PCS o MSC en un 53% (HR: 0.47 IC95% de 0.26 a 0.85; p=0.01) y este beneficio se vio reflejado en los niños con peor pronóstico, es decir aquellos que han presentado síncope (HR: 0.27). En los niños que presentaron síncope antes de los 6 años y que recibieron BB a partir de esa edad, se encontró la probabilidad acumulada para una PCS o MSC de 12%, durante los 7 años posteriores en el seguimiento. El implante de un DAI se realizó en el 1% de los pacientes con edad media de 7.3 ±0.5 años, 12 de los 40 pacientes presentaron PCS o MSC antes de la colocación y 29 de ellos, al menos un síncope. Sólo un niño murió posterior al implante, luego de TdP que no cedió al manejo eléctrico a pesar de múltiples descargas (25 descargas). El periodo de seguimiento medio fue de 2.3 ±0.3 años y 40% de estos niños (8) requirieron una descarga por el dispositivo. La DSI se realizó en 1% (40 pacientes) con edad media 7.4 ±0.4, de estos, 27 tuvieron síncope previo y 12 con PCS, luego del procedimiento, ningún paciente presentó un evento en un seguimiento de 3.9 ±0.4 años. Se colocaron marcapasos en 70 niños, con edad media al implante de 6.2 ±0.4 años, 9 de estos niños presentaron PCS. El desenlace (definido como PCSR o MSC) se presentó en 6 pacientes durante el seguimiento de 4 ±0.5 años. En cuanto al genotipo, el tipo QTL1, QTL2 y QTL3 fueron los más frecuentes y no contribuyeron al resultado, pues solo el 2% tenían genotipo positivo y presentaron PCSR o MSC.
- En 2009, Spazzolini y cols. (32), evaluaron los factores pronósticos en pacientes que experimentan eventos cardíacos relacionados con SQT como MSC, PCSR o síncope en el primer año de vida y el curso clínico de estos pacientes en 10 años. La población total fue de 3323 sujetos con SQT, 20 presentaron MSC, ocho de estos pacientes fueron mujeres y se pudo documentar en un ECG el QTc ≥ 500 ms. En 4 de los 20 niños con MSC, experimentaron un ECM previo a la muerte, y en 4 niños había evidencia de uso de BB. Uno de estos 20 niños con MSC fue tratado con marcapasos, DSI, así como BB. Los factores pronósticos que determinado son:

QTc \geq 500 ms (HR: 4.1; p=0.002), longitud del RR \geq 600 ms (HR: 2.38; p= 0.04) y sexo femenino (HR: 2.21; p=0.05). El agregar variables como edad a la toma del ECG, uso de BB y genotipo encontrado no hicieron contribuciones significativas al modelo. En cuanto al curso clínico a 10 años, los sujetos que presentaron PCS en el primer año tuvieron un HR 23.4 (p<0.01) de probabilidad de MSC. La presencia de síncope reciente (2 años), otorga un HR: 9.7 (IC95% 5.2 a 18; p<0.01) y el QTc \geq 500ms con HR: 3.4 (IC95% 1.9 a 6; p< 0.01). En el caso de los BB, no hubo reducción significativa del riesgo de MSC en el seguimiento; sólo se encontró asociación al realizar interacciones con la presencia de síncope previo con HR: 0.35 (IC95% 0.14 a 0.90 p=0.03).

- Jons y cols.(26), en 2010 determinaron los factores pronóstico para un evento de arritmia severo (EAS) en sujetos con SQTL y menos de 41 años de edad como límite para el seguimiento. El grupo con EAS usó BB en el 85% de los pacientes y en el grupo sin EAS sólo 51% de los sujetos usaron BB. En el estudio, registraron 210 EAS, de los cuales 82 (39%) se presentaron en pacientes con tratamiento a base de BB. Los factores pronósticos que se determinaron son: en el grupo de sujetos que iniciaron tratamiento con BB después de su primer y único EAS, el riesgo de presentar un nuevo EAS es HR: 3.59, (IC95% de 2.25 a 5.74 con p<0.001). En aquellos sujetos que tuvieron eventos múltiples comparados contra el grupo en donde el evento fue único tienen un HR: 1.95 (IC95% 1.37 a 2.38, p<0.001). Por otra parte, los sujetos con QTc >500 ms tienen un riesgo de HR: 1.76 (p<0.001) comparados contra aquellos en los que el QTc es menor. Realizaron una estratificación por sexo y grupos de edad; menores de 13 años y de 13 a 40 años. En este contexto, al comparar varones en los dos grupos de edad, los menores de 13 años tienen un HR: 3.16 (p<0.001) de presentar un EAS. Las mujeres en el grupo de edad de 0 a 10 años un HR: 3.04 (p<0.001) comparado contra hombres de 14 a 40 años, y las mujeres de 14 a 40 años comparadas contra varones de la misma edad, el riesgo de presentar un nuevo evento es de HR: 2.27(p<0.001). Atribuyeron las diferencias a incumplimiento en el uso de BB, además de otros factores como las hormonas sexuales.
- En 2011, Liu y cols. (33), identificaron factores de riesgo para síncope recurrente en niños y adolescentes con SQTL congénito. En total se estudiaron 1648 pacientes del Registro Internacional de QT largo. La edad media en la que ocurrió el síncope de primera vez fue 9 años, el segundo a los 10 años, el tercer síncope a los 11 años y el 4to síncope a los 12 años (\pm 6 años para todos). El 80% de los eventos posteriores ocurrieron dentro de los 5 años del evento anterior. El intervalo QTc \geq 500 ms fue un factor pronóstico significativo de un primer síncope con HR: 2.16 (IC al 95% de 1.84 a 2.49; p<0.001), aunque fue disminuyendo el riesgo para tres eventos subsecuentes con HR: 1.29, 0.99, 0.90 respectivamente con p< 0.001. Estos mismos sujetos, tuvieron una probabilidad acumulada de 75% para presentar el primer síncope, desde el nacimiento hasta los 20 años, comparados contra aquellos donde el QTc es menor de 500 ms. Realizaron un modelo estadístico donde se estratificaron por sexo, edad y tipo de QTL; el subconjunto de 644 sujetos con QTL1 (n=387) y QTL2 (n=257), mostraron que durante la niñez los varones con QTL1 tienen una probabilidad acumulada para un primer evento cardiaco de 36%

durante 10 años de seguimiento. Después de la aparición de un primer evento, la probabilidad acumulada de un nuevo evento durante la infancia aumentó a 46% en todos los subgrupos genotipo-sexo en dos años de seguimiento. Después de la adolescencia, las mujeres con QTL2 tienen una probabilidad acumulada de 38% de un primer evento cardíaco, en 5 años de seguimiento y para los eventos posteriores se eleva a 58% durante 2 años de seguimiento. En un análisis multivariado y luego del ajuste de covariables como duración del QTc, el sexo y el uso de BB dependientes del tiempo, la presencia de 1 o 2 síncope se asoció con 6 veces más riesgo de una PCS o MSC y el tener más de 2 síncope incrementa el riesgo a más de 12 veces para un ECM. La evaluación combinada entre ausencia de síncope y el QTc \geq 500 ms mostró una probabilidad acumulada de 5% de presentar un ECM en 5 años de seguimiento. En cuanto al tratamiento con BB, su uso se asoció con una reducción significativa del 70% para presentar un ECM entre pacientes que presentaron un síncope y en 64% en los que ya habían presentado un evento. Sin embargo, en los sujetos con BB que presentaron más de 2 síncope en 5 años de seguimiento, la probabilidad acumulada de presentar un nuevo ECM fue de 20%.

- Rohatgi y cols. (29) realizaron un estudio retrospectivo en 606 pacientes del departamento de Arritmias en la Clínica Mayo en Rochester Massachusetts en E.U, que se revisaron en ese centro entre 1999 y 2015 y evaluaron a los pacientes sintomáticos (arritmia fetal, síncope o convulsión de origen arritmogénico y paro cardíaco súbito) versus los asintomáticos. El resultado primario fue la aparición de un ECM (síntomas ya descritos más descarga apropiada del DAI o MSC luego de la evaluación en este hospital). Hubo predominio de mujeres con 59% del total de la muestra; la edad de diagnóstico tuvo una mediana: 14.7 años (RIQ: 6.8 a 31.8) y la mediana del intervalo QTc fue de 465 ms (RIQ: 441 a 490). Las pruebas genéticas positivas en 592 pacientes (98%), de los cuales 287 pacientes (47%) fueron QTL1 (*KCNQ1*), 204 pacientes (34%) fueron QTL2 (*KCNH2*), 56 pacientes (9%) fueron QTL3 (*SCN5A*), 29 pacientes (5%) tuvieron múltiples mutaciones asociadas a SQTL (QTLM), y 16 pacientes (3%) fueron QTL4 a QTL17. En general, de los 606 pacientes, solo 50 pacientes (8%) presentaron un ECM desencadenado por SQTL durante una mediana de seguimiento de 6.7 (RIQ: 3.9 a 9.8) años (4,316 pacientes-años totales). Esto incluyó a 20 pacientes (3%) con un solo ECM, 21 pacientes (3%) con 2 a 5 ECM, 6 pacientes (1%) con 6 a 10 ECM y 3 pacientes (<1%) con >10 ECM. Esto representó una tasa anual de eventos del 1.2% (1.2% de los pacientes tenían al menos 1 ECM por año). El tiempo libre del evento fue de 96% en el primer año, 93% a los 5 años y 90% a los 10 años en los pacientes sintomáticos.
- Taggart et al. (34) lograron relacionar el puntaje de la escala de Schwartz con la factibilidad de identificar la mutación genética responsable del SQTL. Ellos estudiaron a un grupo de pacientes con sospecha de SQTL que fueron enviados a Mayo Clinic, en Rochester, Minnesota E.U., para estudio genético y seguimiento. La decisión de la realización del estudio genético se basó en la puntuación de Schwartz que se realizó al momento de la valoración del paciente, el 41% se clasificó como probabilidad baja en la escala de Schwartz, 32% como probabilidad intermedia y sólo en 27% se determinó con probabilidad alta. Las pruebas genéticas confirmaron la evaluación clínica ya que en el grupo de baja probabilidad no se encontraron

mutaciones asociadas a la enfermedad, en el grupo de probabilidad intermedia, encontraron mutaciones en el 34% de estos sujetos y en el grupo de alta probabilidad de SQTl de acuerdo a la escala de Schwartz se encontraron variantes en el 78% de estos pacientes.

- Si bien, hasta donde tenemos conocimiento no existen estudios previos en los que se haya analizado la escala de Schwartz como factor pronóstico, Ninomiya y cols. (35) identificaron algunos de los parámetros que integran dicha escala como de riesgo para el desarrollo de eventos cardiacos. En este estudio realizado sólo en un hospital de tercer nivel en Japón, (2013) y se evaluaron los factores pronósticos para la presencia de síntomas en pacientes con SQTl. Definieron síntomas como la presencia de un evento cardiaco leve - síncope - así como también las formas graves de eventos cardiacos como PCSR y/o MSC. Se incluyeron 146 pacientes con SQTl, 103 fueron sujetos del programa de detección en escuelas de nivel básico (1°, 7° y 10°) y 43 acudieron al hospital por síntomas. No hubo diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la presencia de SQTl, del total de sujetos del estudio, 16 (11%) presentaron síntomas después del diagnóstico. Los factores pronósticos para la presencia de síntomas fueron: el intervalo QTc más prolongado (509 ± 56 ms [media y DE]) otorga un OR de 1.2×10^8 (IC al 95% de $4.9 \times 10^3 - 2.9 \times 10^{12}$) con $p=0.0003$, el antecedente familiar de SQTl otorga un OR de 4.11 (IC al 95% de 1.41 a 11.9 $p=0.01$) el genotipo positivo tiene un OR de 5.10 (IC al 95% de 1.72 a 15.2 con $p=0.003$), el tener síntomas previos (aunque no especifica cuáles son los síntomas previos) otorga un OR de 8.29 (IC al 95% de 2.69 a 25.6, con $p=0.0002$). Sólo en 62 pacientes se realizó genotipo y en 42 (68%) se determinó el gen afectado. Los sujetos con tipo QTL1 fueron 43%, QTL2 con 24% y QTL3 con 12%, el resto fue QTL5 y 7.

La responsabilidad del médico que hace el diagnóstico de SQTl también conlleva la decisión de realizar exámenes paraclínicos que llevarán eventualmente al diagnóstico final y al encontrarnos en la era molecular, esta responsabilidad se relaciona con la disponibilidad y costo de las pruebas genéticas; especialmente en aquellos casos considerados como "límite" para el diagnóstico de SQTl, los cuales se consideran en la puntuación ≤ 1.0 en la escala de Schwartz (24).

Es precisamente en el momento del diagnóstico que la puntuación de Schwartz se vuelve especialmente útil, pues aunque el puntaje le da importancia a la longitud del QTc, al presentar una puntuación ≥ 3 puntos es candidato inequívoco de someterse a estudio genético (24), lo cual también podría aplicarse para predecir eventos cardiacos malignos por lo cual proponemos explorar dicho fenómeno en nuestro estudio.

La secuenciación masiva de nueva generación como método diagnóstico.

La aplicación de esta tecnología en la cardiología ha facilitado la identificación de varios genes clave asociados con todas las enfermedades que llevan a la MSC, como lo es el SQTl. Como resultado, las pruebas genéticas se han incorporado progresivamente al diagnóstico clínico, lo que ayuda a identificar la causa de la enfermedad en pacientes clínicamente afectados y en casos post mortem no resueltos, así como la identificación de

factores de riesgo en portadores asintomáticos (36). Estos avances también han generado un volumen creciente de información genética que debe interpretarse cuidadosamente, especialmente en los casos en que se han identificado variantes de significado incierto. En tales casos, un equipo multidisciplinario de médicos cardiólogos y genetistas trabajan en conjunto para interpretar adecuadamente los resultados tanto en el nivel genético y como en el clínico. Las enfermedades cardíacas hereditarias se caracterizan por una expresividad variable y penetrancia incompleta (dependiendo de la herencia) incluso entre los miembros de la familia, lo que representa desafíos adicionales en la interpretación de los resultados genéticos (37).

El método de prueba genética que se utilizaba en el pasado para el diagnóstico de SQT en los laboratorios que realizan ensayos clínicos era la secuenciación de Sanger para cada exón de codificación de los principales genes de SQT. El alto costo de la prueba y el bajo rendimiento en cuanto a encontrar las mutaciones en múltiples genes a estudiar ha obstaculizado el diagnóstico integral, pues en aproximadamente 30% de estos pacientes, no se encuentran mutaciones incluso en aquellos donde el diagnóstico clínico es inequívoco. La secuenciación masiva de nueva generación (NGS; por sus siglas en inglés) tiene mayor sensibilidad y un rendimiento notable, por lo que ha tomado un lugar en las pruebas clínicas y se ha informado sobre su utilidad (38).

Planteamiento del problema

Hasta donde tenemos conocimiento, en México no existe ningún registro formal de pacientes con diagnóstico de SQTL que nos permita conocer las características clínicas y genéticas con las cuales podamos establecer el pronóstico en nuestros pacientes ya que la evidencia reportada se basa en población euro-caucásica y asiática. El sistema de salud nacional y el acceso a los centros de tercer nivel restringe la posibilidad de conglomerar esta población que reúne las características epidemiológicas para ser considerada como “enfermedad rara”, es frecuente por lo tanto el subdiagnóstico y el sesgo de referencia. La escala de Schwartz es una herramienta pronóstica en los sujetos con probable SQTL que puede orientar a una estratificación de riesgo para presentar un ECM, por lo tanto:

Preguntas de investigación

En pacientes con diagnóstico de SQTL:

- a) ¿Cuáles son los factores clínicos asociados a ECM?
- b) ¿Cuál será la asociación de la puntuación de la escala Schwartz con el ECM?
- c) ¿En que proporción existen mutaciones en genes asociados a SQTL?

Hipótesis

- a) Los factores clínicos referidos en la literatura internacional estarán asociados a ECM.
- b) Existe asociación entre la puntuación de la escala de Schwartz con el ECM.
- c) La proporción de mutaciones en genes asociados a SQTL es mayor a la reportada en la literatura internacional.

Justificación

Identificar factores clínicos y genéticos asociados a ECM en nuestra población mexicana con diagnóstico de síndrome de QTL nos permitirá: primero, realizar difusión de la existencia de la enfermedad; segundo, identificar la presentación de la enfermedad en nuestra población tanto clínica como genéticamente; y tercero, dirigir el tratamiento de manera individualizada. Debido a las condiciones socio-económicas de nuestros pacientes esto es relevante y nos permitirá seleccionar de mejor manera a los pacientes candidatos a terapias de alto costo y que imponen riesgos adicionales como el implante de un DAI y la denervación simpática, entre otros.

Objetivo general

Identificar los factores clínicos y genéticos asociados a eventos cardiacos malignos en pacientes mexicanos con SQTL.

Objetivos específicos

- a) Describir la presentación clínica del SQTL en una muestra de pacientes mexicanos.
- b) Describir el perfil genético de una muestra de pacientes mexicanos con SQTL.
- c) Determinar si la puntuación ≥ 3.0 en la escala de Schwartz y la presencia de una variante genética asociada a SQTL están asociados a ECM en pacientes con SQTL.

Material y métodos.

Diseño del estudio: Estudio transversal analítico.

Lugar: Laboratorio de Investigación en Cardiopatías Congénitas y Arritmias (LICCA) del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Universo del estudio: Todos los pacientes del LICCA con diagnóstico de síndrome de QT largo.

Tamaño de la muestra.

Se realizó el cálculo con base a la proporción de la presencia y ausencia de síntomas relacionados con el SQTl del estudio de Ninomiya (35) donde determinaron que el presentar genotipo positivo con mutaciones en genes asociados a SQTl le otorga una razón de momios (RM) 5 para tener síntomas. Se utilizó la fórmula para estudios descriptivos y cuya variable principal es cualitativa, además en población infinita; se requieren 100 sujetos.

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

Muestreo

No probabilístico por conveniencia (al cumplir los criterios de selección).

Criterios de selección

- Hombres y mujeres de cualquier edad con prolongación de segmento QT corregido mediante la fórmula de Bazzet, de 450 ms en hombres y de 470 ms en mujeres en un ECG de 12 derivaciones.
- Contar con expediente de investigación completo.
- Consentimiento informado por el padre, madre o tutor, o del mismo paciente en caso de ser mayor de 18 años (anexo 1).
- Carta de asentimiento informado en niños de 7 años y más (anexo 2).

Criterios de no inclusión

- Pacientes con una enfermedad sistémica o ingesta de medicamentos que a juicio del investigador pudiera alterar los parámetros electrocardiográficos.
- Pacientes que no cumplieron con al menos uno de los criterios de inclusión.

Descripción del estudio

El 1º de marzo de 2012 inició en el Departamento de Cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez la captación de pacientes mexicanos con diagnóstico de síndrome de QT largo la cual continúa reclutando pacientes con plan de seguimiento clínico a largo plazo. La muestra se integró con el apoyo de otros grupos de electrofisiología del país quienes refirieron a sus pacientes (y la información clínica) previamente diagnosticados y en seguimiento (casos prevalentes) y continuó con la inclusión de nuevos casos (casos incidentes) diagnosticados en el HIMFG y en los centros participantes.

Para el proyecto de tesis se diseñó un estudio transversal analítico en búsqueda de asociaciones entre los factores clínicos de estos pacientes y la presencia de ECM para generar nuevas hipótesis para probarlas con diseños de investigación con mayor complejidad.

El proyecto fue aprobado por las comisiones de Ética, Bioseguridad e Investigación del HIMFG y se contaba ya con la firma de cartas de consentimientos y asentimientos (Anexo 1 y 2) que informaba a los pacientes y familiares sobre la naturaleza original de la captación de pacientes, así como el plan de realizar diferentes proyectos de investigación a partir de los datos recabados para el proyecto principal.

Diseñamos una base de datos especial que incluyó datos clínicos y genéticos de interés para responder la pregunta de investigación. Se revisaron los expedientes clínicos y las hojas de visitas médicas para obtener datos retrospectivos y se obtuvieron datos clínicos y genéticos prospectivamente desde el 1º de marzo de 2017 hasta el día 30 de octubre del 2018, fecha fijada para fines de esta tesis.

Los procedimientos y estudios realizados a los pacientes son:

Interrogatorio y llenado de hoja de vaciamiento de datos

Que incluye datos demográficos, familiares, clínicos y resultados genéticos (Anexo 3).

Valoración clínica

Inspección general y del tórax, auscultación dirigida principalmente al corazón en busca de calidad, frecuencia cardiaca, presencia de ruidos agregados, ritmo, soplos o algún otro dato, palpación del área precordial, pulsos, etc.

Electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones (ECG-12)

Se realizaron con un electrocardiógrafo marca Phillips modelo Page Writer Trim II, con el paciente relajado en decúbito supino y tórax descubierto, sin portar objetos de metal para evitar interferencia con la máquina; se colocaron 12 electrodos autoadheribles: 6 en el pecho para obtener las derivaciones precordiales y 4 en las extremidades para obtener las derivaciones monopares y bipares que se registran e imprimen en papel milimétrico a una velocidad de 25 mm/seg.

Extracción de ADN genómico

Mediante la extracción de sangre periférica de 10ml en niños >10 años, 5ml en niños de 3-10 años, 3ml en <3 años y de 1 ml en pacientes recién nacidos; se almacenaron en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) a 4°C, para posterior aislamiento del ADN genómico a partir de los linfocitos sanguíneos por medio del método estándar de extracción

de ADN utilizando el Kit Gentra System, Puregene. El ADN liofilizado se almacenó en ultracongelador a -80°C hasta su análisis de secuenciación.

Determinación del perfil genético mediante secuenciación masiva de nueva generación (NGS)

Se diseñó el panel con los 17 genes hasta ahora conocidos como causantes de SQT (Tabla 1). La secuenciación del ADN consiste en determinar el orden de las bases A, C, G y T en un fragmento de ADN. Esta tecnología basada en realizar múltiples secuencias cortas (de alrededor de 100 pares de bases) de un modo paralelo, permite obtener millones de secuencias en menos tiempo. Una vez ensambladas estas secuencias a un genoma de referencia, se pueden secuenciar múltiples genes o incluso el genoma completo. Mediante la prueba de reacción de la cadena de polimerasa (PCR) se amplificaron todos los exones e intrones de los genes a estudiar (Tabla 1). Se utilizaron secuenciadores Ion Proton™ System for Next- Generation Sequencing y el Ion PGM™ System for Next- Generation Sequencing, ambos de Thermo Fisher Scientific.

Comprobación de las variantes genéticas con el método de Sanger

Por secuenciación directa o de Sanger en ambas direcciones con el uso del secuenciador de ADN automático ABI PRISM 3100-Avant (Automatic DNA sequencer) se corroboraron las mutaciones encontradas con NGS. Para determinar la prevalencia de las variaciones genéticas, se contrastaron con 1000 sujetos de manera aleatoria de una base de datos de ADN existente del proyecto 1000 Genomes, la población control de sujetos serán de la misma etnia, anónimos y sin problemas cardiovasculares, se presume que el 100 % de ellos no presentan mutaciones en los genes seleccionados o candidatos y ningún síntoma de enfermedad. Se determinó la frecuencia alélica en la población control. También se obtuvo el grado de patogenicidad funcional y genética sobre el cambio de aminoácido mutante con base al sitio de conservación en diferentes especies.

Definición de las variables

Variable dependiente

Evento cardiaco maligno

Definición conceptual y operacional: al menos uno de los siguientes cuatro eventos: a) paro cardiaco súbito remitido de manera espontánea o con maniobras de reanimación básica y/o avanzada, b) muerte súbita cardiaca, c) síncope y d) TV/FV documentada.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Unidad de medición: Presencia / Ausencia.

Variables independientes

Escala de Schwartz

Definición conceptual y operacional: escala utilizada para realizar el diagnóstico de SQT que incluye mediciones del QTc en el ECG de superficie, alteraciones de la onda T, mediciones del QTc en la prueba de esfuerzo, presencia de TdP, historia personal de síncope con y sin estrés, antecedentes familiares de muerte súbita y de SQT y presencia de mutaciones en los genes conocidos.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Unidad de medición: Escala numérica del 0.5 hasta 9.5.

Variante genética asociada a síndrome de QT largo.

Definición conceptual: Para fines de este proyecto de investigación definiremos mutación al cambio o variante en la secuencia de un gen que reúna al menos uno de los siguientes requisitos:

En el caso de las variantes en un solo codón, de una base por otra (*missense*) deben reunir las siguientes 3 características: a) frecuencia alélica de 0.0 (5008 alelos; 128 mexicanos) y las ya reportadas en otras poblaciones. b) calificada como patogénica por el software computacional de predicción "in silico" SIFT y c) calificada como dañina por el software computacional de predicción "in silico" PolyPhen. O ser una variante ya estudiada funcionalmente y demostrada su patogenicidad.

Para las variantes sin sentido (deleciones, duplicaciones, inserciones) deben reunir al menos una de las 2 siguientes características: a) disfunción o truncamiento de la proteína (análisis bioinformático) o b) calificada como patogénica y dañina tanto por SIFT como por POLYPHEN respectivamente. O ser una variante ya estudiada funcionalmente y demostrada su patogenicidad.

Definición operacional: Al cumplir las condiciones previas se consideran patogénicas y causantes del SQT.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Escala de medición: Presencia / Ausencia de variante.

Intervalo QT corregido (QTc).

Definición conceptual y operacional: La medición del intervalo QT ajustado a la frecuencia cardíaca. Esta corrección sirve para independizarlo de la frecuencia cardíaca de cada individuo y transformarlo en una medida de la actividad eléctrica comparable entre pacientes sanos y enfermos.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

Escala de medición: milisegundos.

Variables universales

Edad

Definición conceptual y operacional: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de inclusión al estudio.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Unidad de medición: años.

Sexo.

Definición conceptual y operacional: características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.

Tipo de variable: Cualitativa, nominal dicotómica.

Unidad de medición: masculino/femenino.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva se realizó con base en la distribución de los datos, estos tuvieron una distribución no normal por lo cual se expresaron en medianas y rango intercuartílico para las variables cuantitativas. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney en variables cuantitativas y Chi cuadrada en variables cualitativas para muestras independientes y determinar diferencia entre los grupos.

Para medir la asociación entre las variables independientes y la variable dependiente, se realizó la prueba de Chi cuadrada, cuando los valores esperados fueron menores a 5 casos, se utilizó la prueba Exacta de Fisher.

Se realizó análisis de regresión logística para medir la asociación entre los factores clínicos y genéticos que tuvieron significancia estadística, $p < 0.1$ y aquellas con plausibilidad biológica con la presencia de ECM.

Determinamos como una diferencia estadísticamente significativa si el valor de $p \leq 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 24.

El análisis de las variantes genéticas se realizó a través de los siguientes programas: Los análisis in silico de las variantes de missense se realizaron utilizando Polyphen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) y SIFT, que predice si se toleran las sustituciones de proteínas en <http://sift.jcvi.org/>, y la significancia clínica se buscó en <https://www.ensembl.org/index.html>

Aspectos éticos

El proyecto se apejó al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se consideró de riesgo mínimo debido a que el estudio es de carácter prospectivo con toma de pruebas como: electrocardiograma y estudios genéticos.

Investigación en Menores de Edad o Incapaces

Con base a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo III, artículo 35, 36 y 37; la investigación en menores de edad o incapaces se justifica al asegurarse que previamente se han hecho estudios semejantes en personas de mayor edad, lo que se encuentra sustentado en los antecedentes de nuestro estudio. Además debe obtenerse el consentimiento informado de quienes ejerzan la patria potestad o la representación legal del menor, lo cual se realizó tanto en ambos padres y en el caso de los niños mayores de 7 años.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes.

El estudio permite el beneficio directo a los pacientes y las familias de conocer la causa genética de la enfermedad en la mayoría de los casos así como los patrones de heredabilidad que nos permiten a) guiar el tratamiento médico de manera individualizada, b) identificar portadores asintomáticos de la enfermedad, c) dar asesoramiento genético a las familias a través de un médico genetista d) mejorar la evaluación de riesgo de muerte súbita cardíaca.

Privacidad y confidencialidad

Para conservar la privacidad y confidencialidad de las pacientes, la información se manejó en una base de datos, la cual está codificada para evitar que sean identificados los sujetos y solo los investigadores principales tuvieron acceso a esta información. Los resultados fueron analizados de manera grupal y se publicarán en conjunto. Los datos fueron manejados con claves asignadas a cada paciente para fines de análisis, cumpliendo de esta manera con la confidencialidad del paciente. Por otro lado, se les informó sobre el manejo de la información donde se salvaguardaron la confidencialidad de los datos genéticos de todo grupo o individuo, obtenidos o conservados con fines investigación, terapéuticos o cualquier otro propósito, salvo en los casos que exista orden judicial.

Contribuciones y beneficios del estudio para la sociedad en su conjunto.

La identificación de factores clínicos y genéticos asociados a ECM en nuestra población mexicana con diagnóstico de síndrome de QT largo nos permitirá en el futuro dirigir mejor el tratamiento y seleccionar de mejor manera a los pacientes candidatos a terapias de alto costo y que imponen riesgos adicionales.

Aspectos de Bioseguridad

El protocolo tiene implicaciones de bioseguridad mínimas ya que no se trabajó con material biológico infecto-contagioso, los participantes cuentan con la capacitación adecuada para el manejo, manipulación y almacenamiento de este tipo muestras (aun cuando pudieran considerarse potencialmente infecto-contagiosas). Las muestras no se transportaron fuera de laboratorio y fueron procesadas dentro del mismo, la muestra sanguínea sobrante fue eliminada de forma apropiada de acuerdo a prácticas de bioseguridad. El ADN estuvo bajo el resguardo del investigador responsable. La NGS se realizó en el Masonic Medical Research Laboratory en Utica, New York, E.U.A que cuenta con los permisos legales (CLIA) para el traslado internacional de ADN liofilizado no infectocontagioso, resguardo y análisis.

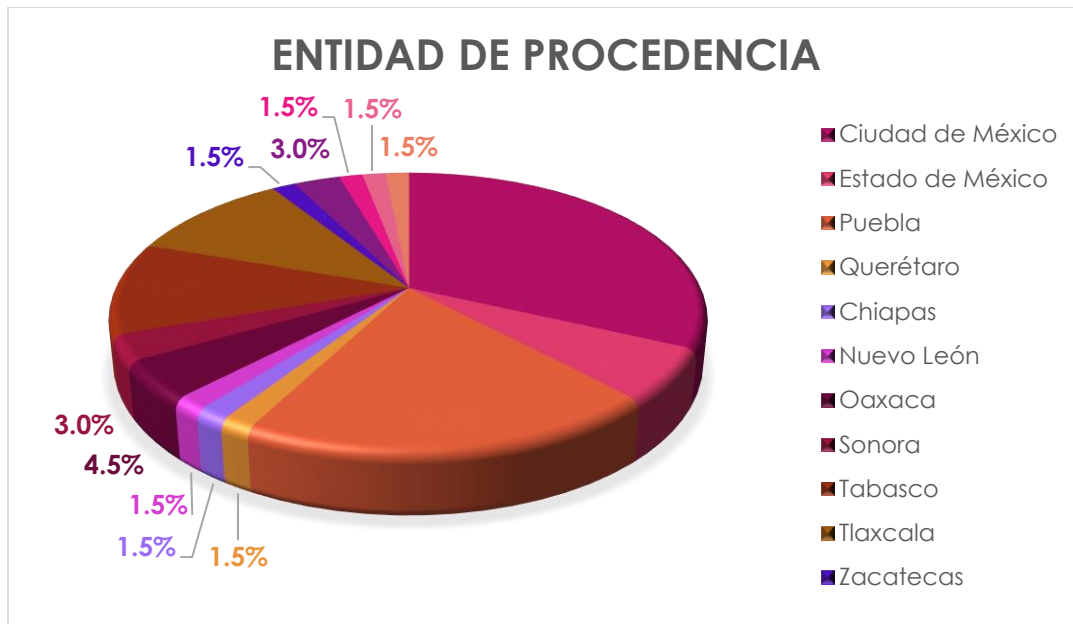
Resultados

Desde el 1º de marzo de 2017 hasta el 30 de octubre del 2018 se incluyeron sesenta y cinco pacientes con diagnóstico de síndrome de QT largo, realizando revisión de los expedientes de investigación del Laboratorio de Investigación en Cardiopatías Congénitas y Arritmias del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” más la captura de los pacientes que fueron sido referidos con el diagnóstico de SQTl desde otras unidades médicas, que cumplieron con los criterios de inclusión al estudio.

Características demográficas de la cohorte

Treinta y siete pacientes son mujeres (56.9%) y 28 pacientes (43.1%) son hombres, la edad al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 10.10 años (mínimo de 0 días, máximo de 66.3 años, RIQ 5.9 – 17.2 años). La distribución por grupo de edad es a siguiente: de 0 a 12 meses fueron 7 pacientes (10.8%), de 1 a 12 años fueron 34 pacientes (52.3%), de 13 a 18 años fueron 8 pacientes (12.3%) y más de 18 años fueron 16 pacientes (24.61%). Veinte de los pacientes (30.8%) vienen de la Ciudad de México, 13 pacientes (19.7%) del Estado de México y el resto de diversas partes de la República Mexicana. La distribución se observa en la gráfica 2.

En cuanto a los antecedentes familiares, 24 pacientes (36.9%) tuvo un familiar en primer y segundo grado con muerte súbita inexplicada antes de los 50 años de edad y 22 pacientes (33.8%) tuvo un familiar en primer grado con SQTl.



Gráfica 2. Distribución de la procedencia de los pacientes con SQTl.

Cuadro clínico

En tres pacientes (4.6%) se realizó el diagnóstico prenatal, cuya manifestación fue la bradicardia. Cuarenta y nueve pacientes (75.4%) presentaron síntomas y en 32 pacientes (49.2%) el síncope fue la única manifestación. La cantidad de síncope por paciente tuvo la siguiente distribución: 13 pacientes (19.7%) presentaron 1 síncope, 2 pacientes (3%) tuvieron 2 síncope, 4 pacientes (6.1%) presentaron 4 eventos y 11 pacientes (18.2%)

presentaron ≥ 5 síncope. El disparador del síncope en 13 pacientes fue el ejercicio (20%), el reposo en 6 pacientes (9%) y el estrés en 5 pacientes (8%), durante el sueño en 3 pacientes (4.6%) y en bradicardia en un paciente (1.5%).

Otros síntomas fueron palpitaciones en 29 pacientes (45%), dolor torácico en 13 pacientes (20%), disnea en 13 pacientes (20%), palidez en 13 pacientes (20%) y diaforesis en 11 pacientes (17%).

Diez pacientes (15.4%) presentaron paro cardiaco súbito que recibió reanimación básica y avanzada, cuatro (40%) fueron mujeres y 6 hombres (60%); la edad mínima de presentación fue al nacimiento y máximo a los 47.8 años, con mediana de 8.16 años (RIQ: 1.64 a 12.48 años).

Diagnóstico de SQTL por la escala de Schwartz

La escala de Schwartz se midió en todos los pacientes, el puntaje mínimo fue de 1.5 puntos y el máximo fue de 9 puntos; la mediana fueron 4 puntos (RIQ: 3.5 – 5.0).

Arritmias

Las arritmias encontradas en estos pacientes fueron los siguientes: Veinticuatro pacientes (36.9%) presentó una de las siguientes alteraciones del ritmo: 7 pacientes (10.8%) presentaron bradicardia, fibrilación ventricular en 6 pacientes (9.2%) y bloqueo aurículo ventricular de tercer grado en 3 pacientes (4.6%). Estas arritmias fueron evidenciadas a través del ECG de superficie en 13 pacientes (20%), en el monitoreo electrocardiográfico de 24 horas tipo Holter en 6 pacientes (9.2%) y en 4 pacientes (6.2%) a través del interrogatorio del dispositivo o el monitoreo hospitalario.

Otros diagnósticos.

Nueve pacientes (13.5%) tenían un diagnóstico agregado al de SQTl, el bloqueo aurículo ventricular de tercer grado se presentó en 3 pacientes (4.5%), en dos pacientes había el antecedente de una cirugía (3%) por comunicación interventricular e interauricular. Un paciente con comunicación interauricular no fue tributario de intervención quirúrgica (1.5%).

Tratamiento al momento del diagnóstico

Cincuenta y cinco pacientes (85%) recibieron manejo al momento del diagnóstico, 10 pacientes (15%) no necesitaron tratamiento. Cincuenta y un pacientes (78%) iniciaron beta bloqueadores, dos pacientes recibieron amiodarona (3%), un paciente recibió flecainida (2%) y un paciente verapamilo (2%). Las características se encuentran en la tabla 4.

Tabla 4. Características demográficas y clínicas al momento del diagnóstico de una cohorte de pacientes mexicanos con probable síndrome de QT largo.

Característica		Valores totales N (%)
Sexo	Mujer	37 (58)
	Hombre	28 (42)
Edad al momento del diagnóstico *		10.10 (5.97 - 17.25)
Edad menor de 13 años		44 (67.7)
Antecedente familiar de muerte súbita		24 (37)
Antecedente familiar de QT largo		22 (34)

Palpitaciones		29 (45)
Escala de Schwartz*		4 puntos (3.5 – 5.0)
Recibieron tratamiento al diagnóstico		55 (85)
Tratamiento indicado al diagnóstico	Beta bloqueadores	51 (78)
	Flecainida	1 (2)
	Verapamilo	1 (2)
	Amiodarona	2 (3)

* Mediana (rango intercuartílico).

Características del electrocardiograma de superficie al momento del diagnóstico.

Las mediciones descritas se realizaron en el ECG donde se tuvo la sospecha clínica. La frecuencia cardiaca tuvo una mediana de 75 latidos por minuto (lpm) (mínima de 40 lpm, máxima de 160 lpm, RIQ: 60 – 90), el QT medido en DII de 440ms (RIQ: 400 – 520ms) y el QT corregido a través de la fórmula de Bazzet de 490 ms (mínimo de 447 ms, máximo de 702 ms; RIQ: 473 – 518.5 ms). Se tomó el QTc más prolongado como variable encontrando una mediana en 507ms (RIQ: 482 a 555 ms). En cuanto a la morfología de la onda T, hubo muescas en 29 pacientes (45%) y el segmento ST fue anormal en 22 pacientes (34%), siendo DII la derivación más frecuente en donde se hizo este hallazgo en 31 pacientes (48%).

De acuerdo a las características de la onda T y el tiempo de inscripción de la misma, se puede asociar con un tipo de SQTl de acuerdo al gen afectado. Dieciséis pacientes (25%) presentaron datos de SQTl tipo 1, diecinueve pacientes (29%) tuvieron características de SQTl tipo 2 y los datos de SQTl tipo 3 se encontró en 30 pacientes (46%). Se dividió la medición del QTc por categorías: la primera, con valores de 450 ms a 480 ms encontrando 21 pacientes (31.8%), la segunda con valores de 481 a 499 ms de la cual tenemos 15 pacientes (22.7%) y aquellos con ≥ 500 ms, en donde encontramos 30 pacientes (45.5%). La tabla 5 muestra estas características.

Tabla 5. Características electrocardiográficas al momento del diagnóstico de una cohorte de pacientes mexicanos con probable síndrome de QT largo.

Característica		Valor [m (rango intercuartílico)]
Frecuencia cardiaca (lpm)		75 (60 – 90)
QT medido en DII (ms)		440 (400 – 520)
QT corregido en DII (ms)*		490 (473 – 518.5)
QT corregido más prolongado (ms) *		507 (481.5 – 557.5)
Onda T anormal (muescas) **		29 (44.6)
Segmento ST anormal**		22 (33.8)
Tipo de QTL**	SQTl1	16 (25)
	SQTl2	19 (29)
	SQTl3	30 (46)
Categoría del QTc	QTc \leq 480 ms	21 (32.3)
	QTc 481 a 499 ms	15 (23.1)
	QTc \geq 500 ms	29 (44.6)

* Calculado por la fórmula de Bazzet. ** N (%) lpm: latidos por minuto ms: milisegundos

Análisis de comparación entre grupos.

La muestra se dividió en dos grupos por la presencia o ausencia de ECM. Treinta y dos pacientes (49.2%) presentaron ECM (grupo 1) y 33 pacientes (50.8%) no presentaron ECM (grupo 2).

En el grupo con ECM hubo 19 mujeres (54.4%) y 13 fueron hombres (40.6%); en el grupo sin ECM hubo 18 mujeres (54.5%) y 15 hombres (45.5%) con $p=0.694$. La edad al momento del diagnóstico en el grupo con ECM, tuvo una mediana de 10.6 años (RIQ: 7.9 – 17.3 años) y en grupo sin ECM de 10.0 años (RIQ: 4.1 – 15.2 años) con $p=0.637$.

Con respecto a los antecedentes de muerte súbita en un familiar menor de 30 años, en el grupo con ECM hubo 12 pacientes (37.5%) con este antecedente y en el grupo sin ECM hubo 12 pacientes (36.4%), $p=0.924$. En el grupo con ECM hubo 8 pacientes (25%) con antecedente de un familiar con SQTL y en el grupo sin ECM 14 pacientes (42.4%) tuvieron este antecedente, $p=0.138$.

En cuanto a la sintomatología presentada de manera general los 32 pacientes del grupo con ECM tuvieron síntomas (100%) y 17 pacientes (51.5%) del grupo sin ECM presentaron síntomas, $p=0.000$. Por cada síntoma en específico, las náuseas y vómito se presentaron en 7 pacientes (21.9%) del grupo con ECM y en ninguno de los pacientes de los controles ($p=0.004$) y la palidez se presentó en 13 pacientes (40.6%) de los casos y en ninguno de los pacientes de los controles ($p=0.000$).

La puntuación obtenida en la escala de Schwartz en el grupo sin ECM tuvo una mediana de 3.5 puntos (RIQ: 3 - 4), en el grupo con ECM tuvo una mediana de 5 puntos (RIQ: 4.5 – 5.5 puntos), $p=0.000$.

Respecto de la medición del QTc, colocamos esta variable dicotómica, en aquellos pacientes que tenían más de 500 ms de QTc por la fórmula de Bazget, en el grupo con ECM hubo 17 pacientes (53.1%) con QTc mayor de 500 ms y en el grupo sin ECM hubo 12 pacientes (36.4%), $p=0.174$. De igual manera, se hizo dicotómica la presencia de arritmias, en el grupo con ECM hubo 16 pacientes (50%) y en el grupo sin ECM hubo 8 pacientes (24.2%), $p=0.031$. La tabla 6 presenta tales características.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas de pacientes mexicanos con síndrome de QT largo divididos por presencia de ECM.

Característica		Con ECM n=32	Sin ECM n=33	Valor de p
Sexo	Mujer	19 (54.4)	18 (54.5)	0.694 *
	Hombre	13 (40.6)	15 (45.5)	
Edad al momento del diagnóstico		10.6 (7.9 - 17.3)	10.0 (4.1 - 15.2)	0.637 **
Edad menor de 13 años		21 (65.6)	23 (69.7)	0.72
Antecedente familiar de muerte súbita		12 (37.5)	12 (36.4)	0.924 *
Antecedente familiar de QT largo		8 (25)	14 (42.4)	0.138 *
Palpitaciones		19 (59.4)	10 (30.3)	0.18*
Puntuación en escala de Schwartz		5 (4.5 - 5.5)	3.5 (3 - 4)	0.000 **
QTc mayor de 500ms		17 (53.1)	12 (36.4)	0.174 *
Presencia de arritmias		16 (50.0)	8 (24.2)	0.031 *

*Valores expresados en Total (%), prueba X². ** Mediana (rango intercuartílico), prueba U de Mann Whitney.

Electrocardiograma de 12 derivaciones.

De los parámetros medidos en el ECG de diagnóstico se observó su comportamiento entre los grupos, la frecuencia cardiaca fue de 68 lpm (RIQ: 60 – 88) en los que presentaron ECM y de 78 lpm (RIQ: 66 – 92), en aquellos sin ECM p=0.148. En el segmento PR y el QRS no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos. En el grupo con ECM, el QTc en DII fue de 500 ms (RIQ: 472 – 532) y en el grupo sin ECM de 487 ms (RIQ: 477 – 508), p=0.423. Referente a la morfología de la onda T, en 14 pacientes (43.8%) del grupo con ECM hubo anormalidad y en grupo sin ECM hubo 15 pacientes (45.5), p=0.890; en cuanto al segmento ST, en el grupo con ECM hubo 10 pacientes (31.3%) con anormalidades y en el grupo sin ECM hubo 12 pacientes (36.4%), p=0.663. En cuanto al tipo de SQTCL clínico, en el grupo con ECM hubo 7 pacientes (21.9%) con tipo 1, once pacientes (34.4%) con tipo 2 y 14 pacientes (43.8%) con tipo 3. En el caso del grupo sin ECM, hubo 9 pacientes (27.3%) con tipo 1, ocho pacientes (24.2%) con tipo 2 y 16 pacientes (48.5%) con tipo 3; p= 0.656. El QTc fue categorizado de acuerdo a su duración, en el grupo con ECM hubo 10 pacientes (31.3%) con una duración de 450 a 480 ms versus 11 pacientes (33.3%) en el grupo sin ECM, con una duración de 481 a 499 ms hubo 5 pacientes en el grupo con ECM versus 10 pacientes (30.3%) en el grupo sin ECM y con una duración mayor a 500 ms hubo 17 pacientes (53.1%) en el grupo con ECM versus 12 pacientes (36.4%) en el grupo sin ECM, p= 0.278. La tabla 7 muestra los resultados.

Tabla 7. Características electrocardiográficas de una muestra de pacientes mexicanos con síndrome de QT largo divididos por presencia de ECM.

Característica		Con ECM n=32	Sin ECM n=33	Valor de p
Frecuencia cardiaca (lpm) **		68 (60 - 88)	78 (66 - 92)	0.148
QT medido en DII (ms) **		470 (400 - 540)	440 (400 - 480)	0.597
QT corregido en DII (ms) *		500 (472 - 532)	487 (477 - 508)	0.423
QT corregido más prolongado (ms) *		514 (483 - 570)	505 (482 - 534)	0.428 **
Onda T anormal £		14 (43.8)	15 (45.5)	0.89
Segmento ST anormal £		10 (31.3)	12 (36.4)	0.663
Tipo de QTL en ECG £	1	7 (21.9)	9 (27.3)	0.656
Tipo de QTL en ECG £	2	11 (34.4)	8 (24.2)	
Tipo de QTL en ECG £	3	14 (43.8)	16 (48.5)	
QTc £	450 a 480 ms	10 (31.3)	11 (33.3)	0.278
	481 a 499 ms	5 (15.6)	10 (30.3)	
	más de 500ms	17 (53.1)	12 (36.4)	

Abreviaturas: (lpm): latidos por minuto, (ms): milisegundos. * Calculado por la fórmula de Bazzet, ** Valores expresados en mediana (rango intercuartílico). Prueba U de Mann Whitney. £ N (%). Prueba de X²

Perfil genético

El ADN genómico de 60 pacientes (90.9%) se ha enviado a análisis de secuenciación masiva y se cuenta con el resultado definitivo de 49 pacientes (75.4%).

Genes y variantes genéticas

De los 49 pacientes con resultado en la búsqueda de variantes patogénicas del panel de genes estudiados que se describen en la Tabla 1, en 38 pacientes (77.5%) se encontraron variantes en 9 genes asociados a SQT y en 11 pacientes (22.5%) no hubo estas alteraciones genéticas. Se consideraron mutaciones múltiples al presentar variantes en más de un gen asociado a SQT; de los 38 pacientes con este resultado, veintiuno (55.26%) tuvo mutaciones múltiples y 17 pacientes (44.73%) tuvo una sola variante en un gen asociado a SQT.

Los resultados muestran que de estos 38 pacientes, en las variantes encontradas de acuerdo al análisis bioinformático; 18 variantes (36.7%) son patogénicas y ya han sido reportadas en otros estudios asociados a SQT (4,5,6,14,15,16,17,19,20,21,22,27). La distribución de las variantes patogénicas se presenta principalmente en los genes *KCNQ1*(21.05%), *KCNH2* (21.05%), *SCN5A* (2.63%) y *AKAP9* (2.63%) en nuestra población. Además, se encontraron variantes que por análisis bioinformático mostraban un comportamiento benigno, en los genes *KCNH2*, *KCNQ1*, *SCN5A*, *CACNA1c*, *KCNJ5*; sin embargo, estas variantes han sido descritas como causa de SQT, SBr y SRW, lo que ocurrió en 14 pacientes. Es importantes señalar que se encontraron 5 nuevas variantes no descritas con anterioridad en los genes *KCNH2* (2 variantes), *ANK2*, *CACNA1c-AS1* y *KCNQ1* y que pueden tener un impacto patogénico asociado al fenotipo. Ver tabla 8.

En nuestra muestra de estudio se observaron variantes patogénicas no solo en 1 gen (probable herencia digénica) pues en 7 pacientes (18.4%) se encontraron variantes patogénicas que ya se han descrito como asociadas a SQT, SBr y SRW. Por otra parte, se encontraron 6 pacientes (15.78%) con variantes de significado incierto.

Tabla 8: Resultado genético de los pacientes con SQTL obtenidos a través de NGS.

Caso	Gen	Variante	Cambio del aminoácido	dbSNP	MAF	Ensembl	SIFT	PolyPhen	Fenotipo asociado	Referencia	Año
1	SCN5A	c.1714_1715del GCinsTT	p.Ala572Phe	rs730880211	0*	Pb. Benigno	Tolerado	Benigno	SBr, ECV	(1)	2008
	CACNA1c	c.5665C>T	p.Arg1889Cys	rs185788586	0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2)(3)	2015, 2013
2	KCNH2	c.1682C>T	p.Ala561Val	<u>rs199472912</u>	0*	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(4)(5)	2009, 2012
	KCNQ1	c.1768G>A	p.Ala590Thr	rs199472813	<0.01	Significado incierto	Tolerado	Ps. dañino	SQTL	(4)(6)(7)	2012, 2009, 2007
	ANK2	c.10976G>A	p.Arg3659His	rs556640912	<0.01	Significado incierto	Tolerado	Benigno	SQTL	(8)	2017
3	CACNA1c	c.5665C>T	p.Arg1889Cys	rs185788586	0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2)(3)	2015, 2013
	ANK2	c.10976G>A	p.Arg3659His	rs556640912	<0.01	Significado incierto	Tolerado	Benigno	SQTL	(8)	2017
4	KCNQ1	c.1768G>A	p.Ala590Thr	rs199472813	<0.01	Significado incierto	Tolerado	Ps. dañino	SQTL	(4)(6)	2012, 2009
	SCN5A	c.6010T>C	p.Phe2004Leu	rs41315493	0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2)(9)(10)	2015, 2013, 2013
5	KCNH2	c.1501G>A	p.Asp501Asn	rs199472912	0*	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(4)(5)	2012, 2009
	SCN5A	c.5851G>T	p.Val1951Leu	rs41315493	0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2)(9)(10)	2015, 2013, 2013
6	SCN5A	c.100C>T	p.Arg34Cys	rs6791924	0.04	Pb. Benigno	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(2)(9)(11)(12)(13)	2015,2016, 2015,2014, 2013
	SCN5A	c.80G>A	p.Arg27His	rs199473045	<0.01	Pb. Benigno	Dañino	pb. Dañino	SQTL, SBr	(14)(15)(4)	2016, 2013, 2012
7	KCNQ1	c.1703G>C	p.Gly568Ala	rs199472806	0*	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(16)(4)(17)	2016
	SCN5A	c.80G>A	p.Arg27His	rs199473045	<0.01	N/R	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(14)(15)(4)	2016, 2013, 2012
8	KCNQ1	c.1703G>C	p.Gly568Ala	rs199472806	0*	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(16)(4)(17)	2016
	SCN5A	c.5851G>T	p.Val1951Leu	rs41315493	0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2)(9)(10)	2015, 2013, 2013
	ANK2	c.10703G>A	p.Arg3568Gln	rs142612379	<0.01	Significado incierto	Dañino	Benigno	SQTL	26(18)	2013

9	ANK2	c.142G>A	p.Val48Met	N/D	0*		Dañino	pb. Dañino			
	SCN5A	c.5336C>T	p.Thr1779Met	rs199473634	<0.01	N/R	No Tolerado	pb. Dañino	SQTL	(4)(19)(20)	2012, 2012, 2010
10	KCNQ1	c.692G>A	p.Arg231His	rs199472709	<0.01	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(21)(22)(4)	2013, 2013, 2012
	SCN5A	c.44G>C	p.Arg15Thr	rs373410109	<0.01	Significado incierto	Tolerado	pb. Dañino	SBr	(9)	2013
11	SCN5A	c.5851G>T	p.Val1951Leu	rs41315493	0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2)(9)(10)	2015, 2013, 2013
12	CACNA1c	c.5339G>A	p.Arg1780His r1780h	rs371760034	<0.01	Significado incierto	Tolerado	Benigno	SQTL	(8)	2017
13	ANK2	c.10881T>G	p.His3627Gln	rs148405740	<0.01	Significado incierto	Tolerado	Benigno	SQTL	(8)	2017
14	KCNQ1	c.692G>A	p.Arg231His	rs199472709	<0.01	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(8)(17)(4)	2013, 2013, 2012
	SNTA1	c.526T>C	p.Phe176Leu	rs781703999	<0.01	Significado incierto	Tolerado	pb. Dañino	N/A	(23)	2014
15	ANK2	c.6634G>A	p.GlyY2212Ser	rs61734478	0.02	Benigno	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(3)	2013
	ANK2	c.7007C>T	p.Ala2336Val	rs61734477	0.02	Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(3)	2013
16	KCNE2	c.22A>G	p.Thr8Ala	rs2234916	<0.01	Benigno	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(24)(3)	2018, 2013
17	KCNH2	c.1041_1042ins C	p.Phe348fs	N/D	0*						
18	KCNH2	c.1501G>A	p.Asp501Asn	rs199472912	0*	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(4)(5)	2012, 2009
19	KCNH2	c.1501G>A	p.Asp501Asn	rs199472912	0*	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(4)(5)	2012, 2009
20	KCNH2	c.1501G>A	p.Asp501Asn	rs199472912	0*	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(4)(5)	2012, 2009
21	KCNH2	c.1501G>A	p.Asp501Asn	rs199472912	0*	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(4)(5)	2012, 2009
22	KCNH2	c.1501G>A	p.Asp501Asn	rs199472912	0*	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(4)(5)	2012, 2009
23	CACNA1c CACNA1c-AS1	c.5678A>G	p.Lys1893Arg	N/D	0*		Tolerado	Benigno			
	AKAP9	c.8935C>T	p.Pro2979Ser	rs1063242	<0.01	Pb. Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2)(3)	2015. 2013
	KCNJ5	c.844C>G	p.Gln282Glu	rs7102584	<0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SRW	(2)(25)	2015, 2018

24	KCNH2	c.1283C>T	p.Ser428Leu	rs199472899	<0.01	Pb. Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(4)(6)(26)	2012, 2005, 2002
	KCNH2	c.2861G>T	p.Arg954Leu	N/D	0*		Tolerado	Ps. dañino			
	AKAP9	c.11229G>T	p.Met3743Ile	rs143306820	<0.01	Significado incierto	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(3)	2013
	ANK2	c.7877C>T	p.Pro2626Leu	rs754511955	<0.01	Pb. Benigno	Dañino	Benigno	SQTL	(8)	2017
25	KCNH2	c.167G>T	p.Arg56Leu	rs747689685	<0.01	Significado incierto	Dañino	Benigno	SQTL	(8)	2017
	AKAP9	c.4274A>C	p.Glu1425Ala	rs747689685	<0.01	Significado incierto	Dañino	Benigno	SQTL	(8)	2017
26	KCNQ1	c.1772G>A	p.Arg591His	rs199472814	0*	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(4)(5)(6)	2012, 2009, 2009
27	KCNQ1	c.1772G>A	p.Arg591His	rs199472814	0*	Patogénico	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(4)(5)(6)	2012, 2009, 2009
28	CACNA1c	c.109G>A	p.Gly37Arg	rs34534613	<0.01	Benigno	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(3)(22)	2013, 2010
29	AKAP9	c.7166A>G	p.Asp2389Gly	rs140782750	<0.01	Pb. Benigno	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(8)	2017
30	SCN5A	c.5851G>T	p.Val1951Leu	rs41315493	0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2)(9)(10)	2015, 2013, 2013
	SCN5A	c.5786G>A	p.Arg1929His	rs727504822	<0.01	Significado incierto	Tolerado	pb. Dañino	SBr	(10)	2013
31	CACNA1c CACNA1c-AS1	c.5678A>G	p.Lys1893Arg	rs10774054	0	Benigno	Tolerado	Benigno	N/A	(3)	2013
	AKAP9	c.8935C>T	p.Pro2979Ser	rs1063242	<0.01	Pb. Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2,3)	2015, 2013
	KCNJ5	c.844C>G	p.Gln282Glu	rs7102584	<0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SRW	(2)(25)(3)	2015, 2018
32	CACNA1c CACNA1c-AS1	c.5678A>G	p.Lys1893Arg	rs10774054	0	Benigno	Tolerado	Benigno	N/A	(3)	2013
	AKAP9	c.8935C>T	p.Pro2979Ser	rs1063242	<0.01	Pb. Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2,3)	2015, 2013
32	CACNA1c CACNA1c-AS1	c.5665C>T	p.Arg1889Cys	rs185788586	0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2,3)	2015, 2013
	KCNJ5	c.844C>G	p.Gln282Glu	rs7102584	<0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SRW	(2,25)	2015, 2018

33	CACNA1c CACNA1c-AS1	c.5678A>G	p.Lys1893Arg	rs10774054	0	Benigno	Tolerado	Benigno	N/A	(3)	2013
	ANK2	c.9900C>A	p.Ser3300Arg	rs34270799	0.001	Pb. Benigno	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(2,3)	2013, 2015
	AKAP9	c.8935C>T	p.Pro2979Ser	rs1063242	<0.01	Pb. Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2,3)	2015, 2013
	KCNJ5	c.844C>G	p.Gln282Glu	rs7102584	<0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SRW	(2,25)	2015, 2018
34	CACNA1c CACNA1c-AS1	c.5678A>G	p.Lys1893Arg	rs10774054	0	Benigno	Tolerado	Benigno	N/A	(3)	2013
	AKAP9	c.8935C>T	p.Pro2979Ser	rs1063242	<0.01	Pb. Benigno	Tolerado	Benigno	SQTL	(2,3)	2015, 2013
	KCNJ5	c.844C>G	p.Gln282Glu	rs7102584	<0.01	Benigno	Tolerado	Benigno	SRW	(2,25)	2015, 2018
35	KCNQ1	c.1383T>A	p.Tyr461Ter	rs794728527	<0.01	Pb. Benigno			SQTL	(8)	2017
36	KCNQ1	delexon2-exon7		N/D	<0.05						
37	KCNH2	c.1841C>T	p.Ala461Val	rs199472944	<0.05	Patogénica	Dañino	pb. Dañino	SQTL	(4)(5)(6)	2012, 2009, 2009
38	KCNQ1	c.1022C>T	p.Ala341Val	rs12720459	0.02	Patogénica			SQTL	(4)(27)(27)	2011, 2012, 2012
SQTL: síndrome de QT largo. SBr: síndrome de Brugada. ECV: enfermedad cardiovascular. N/A: no asociado hasta el momento. Pb: probable. Ps: posible. N/R: no reportado. N/D: no descrita previamente. *Datos obtenidos de banco de datos del Masonic Medical Research Laboratory											

Análisis de asociaciones

Se determinaron los factores que de manera independiente podemos encontrar asociación a ECM, de acuerdo a lo descrito en la literatura internacional.

En cuanto al sexo, la razón entre ser hombre versus mujer es de 0.82 (IC al 95%: 0.30 a 2.1, $p=0.69$) para presentar ECM. De los antecedentes familiares, la razón entre tener antecedente de muerte súbita familiar y no tenerlo es 1.0 (IC al 95%: 0.38 a 2.8, $p=0.924$) para presentar ECM. La razón de tener antecedente de SQTL en la familia es de 0.45 (IC al 95%: 0.15 a 1.3, $p=0.13$) para presentar ECM.

Dentro de los síntomas, la presencia de palpitaciones tiene una razón de momios (RM) de 3.3 (IC al 95%: 1.2 a 9.3, $p=0.018$) para presentar ECM. Aquellos pacientes que tienen más de 500ms en el ECG de superficie tienen casi 2 veces el riesgo de tener un ECM (IC al 95%: 0.73 a 5.3, $p=0.17$) que aquellos que tienen menos de 500ms.

Tabla 9. Factores clínicos independientes para ECM en pacientes con SQTL.

Grupo en comparación	Estimación del riesgo		
	RM	Intervalo de confianza al 95%	valor de p *
Ser hombre	0.82	0.307 a 2.19	0.694
Edad menor de 13 años **	0.83	0.293 a 2.35	0.72
Con antecedente familiar de muerte súbita	1.0	0.38 a 2.87	0.92
Con antecedente familiar de QT largo	0.45	0.15 a 1.30	0.138
Presencia de palpitaciones	3.36	1.2 a 9.3	0.018
Presencia de arritmias	3.1	1.0 a 8.9	0.031
QTc >500 ms	1.98	0.73 a 5.35	0.174

* Prueba χ^2 . ** Prueba exacta de Fisher.

En cuanto al perfil genético, realizamos una estratificación de los pacientes que cuentan con resultado genético. El tener una variante genética asociada a SQTL tuvo una RM 0.833 (IC al 95%: 0.217 a 3.20, $p=0.791$) para ECM. El tener mutaciones múltiples en genes asociados a SQTL tiene una RM de 0.665 (IC al 95%: 0.211 a 2.09, $p=0.484$) para ECM. El tener una variante patogénica asociado a SQTL tiene una RM 2.13 (IC al 95%: 0.59 a 7.68, $p=0.24$) para ECM.

Se realizó análisis de regresión logística mediante el método de Intro, se muestran los resultados con el modelo ajustado en la tabla 10.

Modelo 1. Se calculó con las variables con un valor de $p < 0.1$ o que fueron consideradas con plausibilidad biológica. La escala de Schwartz se ingresó como una variable cuantitativa, y por cada punto en su incremento, la RM se incrementa en 3 veces más para ECM y el resto de las variables no tienen significancia estadística.

Tabla 10. Regresión logística binaria para ECM en pacientes con SQTL.

Factor clínico	B	Wald	RM	IC al 95%	valor de p
Hombre	0.214	0.024	1.239	0.083 a 18.54	0.877
Menor de 13 años	-0.041	0.001	0.96	0.079 a 11.71	0.974
Antecedente familiar de muerte súbita	2.38	2.755	10.8	0.65 a 179.3	0.097
Antecedente familiar de SQTL	-2.586	2.751	0.075	0.004 a 1.59	0.097
Presencia de palpitaciones	1.632	1.358	5.115	0.329 a 79.6	0.244
Puntuación en escala de Schwartz	3.314	11.588	27.508	4.08 a 185.45	0.001
Presencia de QTc mayor de 500ms	-0.616	0.237	0.54	0.045 a 6.44	0.626

Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo determinar los factores clínicos y genéticos asociados a ECM en población mexicana, como un primer acercamiento a un problema de salud que se ha descrito con baja incidencia y mortalidad en población caucásica (19,20) en evidencia desprendida del Registro Internacional de SQT. Los estudios realizados en un solo centro de atención acerca del pronóstico de la enfermedad son muy pocos (33,28).

Tomando como pauta los hallazgos en estos dos últimos estudios, donde la población pudiera ser homogénea, encontramos que la edad al momento del diagnóstico fue menor en nuestro estudio en comparación con el estudio de Rohatgi y colaboradores (29) que se realizó en la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, EU., con un total de 606 pacientes. El estudio realizado en Centro Médico de la ciudad de Kagoshima, Japón por Ninomiya y colaboradores (34) con un total de 146 pacientes, la edad al momento del diagnóstico en las mujeres fue menor en relación a nuestro estudio y en los hombres fue similar, esto llama la atención debido a que en ese país se tiene un programa de detección temprana en las escuelas, realizando electrocardiogramas en 3 momentos distintos durante la educación inicial. Por lo que podemos inferir que en nuestra población la sintomatología inicia a más temprana edad principalmente en las mujeres. De la misma manera que en el estudio de Rohatgi, en nuestro estudio hubo predominio del sexo femenino, sin embargo, no fue un factor para que se presentaran un mayor número de ECM, a diferencia del estudio de Ninomiya donde la proporción entre hombres y mujeres fue igual.

Los antecedentes familiares tanto de MSC como de SQT no han demostrado ser un factor importante en la evidencia internacional, en nuestro estudio la proporción de ambos antecedentes fue muy baja y la distribución en ambos grupos prácticamente fue igual, no hubo diferencias significativas y solo mostró una tendencia como factor asociado al ECM lo cual contrasta con el estudio de Ninomiya, el tener familiares con SQT tiene un OR de 4 veces más para la presencia de síntomas relacionados con el SQT, por otro lado, en el estudio de Rohatgi, de manera general la MSC familiar estuvo presente en la mitad de sus pacientes y solo en 31% de los pacientes sintomáticos.

En cuanto a familiares con SQT de manera general la proporción fue mayor en el estudio de EU en comparación con nuestros pacientes (34%) y dentro de los casos sólo el 25% tuvo este antecedente, a diferencia del estudio de la Clínica Mayo donde el 54% de los pacientes sintomáticos tuvieron este antecedente. Esto permite hacer la inferencia que si bien es un aspecto que debe interrogarse, por el momento no revela gran influencia de manera estadística, pero tenemos que considerar el factor cultural, nos dimos cuenta en nuestro estudio que el hecho de revelar historia familiar de muerte súbita era un tabú para la familia y que solo la confianza que se desarrolla durante el seguimiento, hace que los pacientes puedan confirmar este antecedente.

El QTc > 500 ms medido a través la fórmula de Bazett se ha descrito como un factor para la presencia de síntomas relacionados con SQT, (síncope recurrente, PCS y MSC); y que para fines de nuestro estudio es un ECM. Encontramos que no hubo diferencias estadísticamente significativas, aunque a simple vista la proporción entre el grupo con ECM versus el grupo sin ECM luce diferente al evaluar esta variable dicotómica. Esto llama la atención ya que por arriba de 480 ms se otorga un puntaje mayor en la escala de Schwartz, lo que en consecuencia hace que nuestros pacientes tengan un puntaje mayor en la escala,

lo cual se corrobora en nuestros resultados. En comparación al estudio Rochester, el resultado del QTc es mayor en nuestros pacientes y muy similar al estudio en Japón, sin embargo, en el nuestro solo mostró una tendencia a ser un factor predictivo de ECM con OR de 2, pero sin significancia estadística ($p=0.17$) a diferencia del Hospital de Japón, donde el OR es muy grande con significancia estadística, aunque parece muy desproporcionado el resultado, lo cual es factible debido al tamaño de muestra.

En lo referente a los síntomas, el 75% de nuestros pacientes presentó síntomas, contrasta con la cohorte de Rohatgi reunida en 16 años (1999 a 2015) donde la proporción de pacientes sintomáticos fue de 27%, y en el estudio de Japón hubo síntomas en el 11% de sus pacientes esto llama la atención, pues como habíamos mencionado, el país tiene un programa de detección escolar tomando un ECG en tres momentos distintos de la educación básica, lo cual nos hace inferir que además de que el cuadro clínico pudiera ser más grave en nuestra población, es también necesario implementar una detección temprana.

La presencia de síncope se ha documentado como un predictor de nuevos ECM, en nuestra población estuvo presente casi en la mitad de nuestros pacientes, pero no lo encontramos como factor predictivo en nuestro estudio debido a la colinealidad que se presenta por ser una variable compuesta en nuestro desenlace primario, a diferencia del estudio de Rohatgi, donde el 80% de los pacientes presentaron este síntoma.

El disparador del síncope de manera clínica nos orienta hacia esta enfermedad, pues al presentarse en el ejercicio, como en la mayoría de nuestros pacientes, es obligado descartar esta patología, de manera similar la presencia del síncope durante el reposo o el sueño debe alertarnos de un problema como el SQTL, y nuestros resultados coinciden con la mayoría de los estudios consultados para este proyecto.

La escala de Schwartz es un modelo predictivo para el diagnóstico de SQTL y contempla aspectos de la historia clínica, así como las pruebas realizadas para llegar al diagnóstico; al encontrarnos en la era molecular sirve para decidir la realización de pruebas genéticas y llegar al diagnóstico molecular (24,34), sabemos que en nuestro medio socioeconómico es muy difícil que puedan llegar a ser rutinarias por el alto costo que conllevan; por ello, es necesario que los clínicos tengan herramientas que les faciliten el diagnóstico y el pronóstico, especialmente por el riesgo de muerte súbita que estos pacientes presentan. Consideramos que además de predecir el diagnóstico de SQTL puede predecir la presencia de ECM, aunque la mayoría de los estudios lo mencionan como un método para llegar al diagnóstico, ninguno hace referencia de esta escala en el pronóstico a largo plazo en estos pacientes. Nuestro estudio nos permite ver el comportamiento de este fenómeno y realizar nuevas preguntas de investigación: ¿Cuál combinación de factores contenidos en la escala de Schwartz es el mejor predictor de ECM? ¿La detección a edades más tempranas mejora el pronóstico de los pacientes? ¿En la población mexicana, es necesario la implementación de programas para detectar casos de SQTL, especialmente en las escuelas primarias? ¿debe realizarse un ECG como parte del tamiz neonatal para detectar pacientes con probable SQTL?

Por otro lado, la presencia de arritmias fue una variable que se incluyó, debido a que en la valoración de los pacientes era un hallazgo relativamente frecuente y se presentó en un porcentaje considerable en nuestro estudio (36.9%) sin embargo, estas arritmias también

nos hicieron difícil la medición correcta del segmento QT, lo cual durante la revisión de pacientes nos obligó a considerar el cambio de diagnóstico que se realizó en 28 pacientes. Este es un punto de suma importancia, ya que el sobre-diagnóstico es factible al presentar trastornos del ritmo, por lo que nuestra experiencia indica que, ante este tipo de hallazgos, la revisión mensual, la realización de ECG seriados acompañado de otros apoyos diagnósticos como el estudio Holter de 24 horas y la prueba de esfuerzo es indispensable en este tipo de pacientes.

Del perfil genético encontramos que nuestros pacientes tienen una importante heterogeneidad genética, pues un poco más de la mitad tuvo este hallazgo, por otra parte hubo variantes que no se han reportado asociadas a SQTL o por lo menos a enfermedades cardiovasculares, lo que hace que este estudio tenga ese aporte al conocimiento científico, está claro que el uso de las bioinformática nos provee de resultados para predecir el comportamiento de las proteínas resultantes de las mutaciones, sin embargo, es deseable el estudio funcional de la proteína *in vitro*, mientras tanto, el clínico que solicita estudios genéticos debe aprender a interpretar el resultado obtenido a través de estas herramientas y aplicarlo en la práctica clínica para decidir el manejo subsecuente.

Sabemos que al contar con el 74.24% de los resultados genéticos, nuestras inferencias tienen un alto riesgo de error tipo II y que no son generalizables al resto de la población, pero nos dan un panorama de esta enfermedad en la población mexicana. Evidentemente, con más años de seguimiento y con el reclutamiento de mayor cantidad de enfermos, los resultados podrán ser mejores.

Limitaciones del estudio

Consideramos principalmente el sesgo de referencia por ser el HIMGF un hospital de tercer nivel al igual que la mayoría de los hospitales a donde fueron referenciados los pacientes, así como la extracción retrospectiva de los datos. La cantidad de pacientes en nuestro estudio es inferior a la evidencia publicada, por lo que las comparaciones no son del todo adecuadas, especialmente en los hallazgos en los resultados genéticos pues no contamos con el 100% de los resultados.

Conclusiones

Los factores clínicos que pueden ser asociados a eventos cardiacos malignos en pacientes con síndrome de QT largo son: la presencia de arritmias y la probabilidad alta en la escala de Schwartz. En nuestro estudio no fue posible determinar que el QTc mayor a 500 ms y el sexo masculino combinado con edad menor a 13 años son factores clínicos que pueden ser asociados a un ECM como en los estudios de pronóstico realizados previamente.

En cuanto al aspecto genético, los genes canónicos del SQTl como lo es *KCNQ1* y *KCNH2* se encontraron en menor proporción a lo reportado internacionalmente, por lo que no puede ser asociado por el momento, como un factor para ECM. Se requiere un mayor tamaño de muestra y estudio genético completo.

Bibliografía

1. Iturralde-torres P, Medeiros-domingo A. Genética en los Síndromes de QT prolongado. *Rev Española Cardiol*. 2009;79(1):26–30.
2. Márquez MF. Long QT syndrome: A brief review of the electrocardiographical diagnosis including Viskin's test [El síndrome de QT largo: Una breve revisión del diagnóstico electrocardiográfico incluyendo la prueba de Viskin]. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2012;82(3):243–7. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84866464368&partnerID=40&md5=59c3f1dbf151ec47cabfdef78ef162ee>
3. Choi G, Kopplin LJ, Tester DJ et al. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes. *Circulation*. 2004;110:2119–24.
4. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and Clinical Advances in Congenital Long QT Syndrome. *Circ J* [Internet]. 2014;78(12):2827–33. Available from: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/circj/CJ-14-0905?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>
5. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AAM, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation*. 2007;115(19):2481–9.
6. Shimizu W, Horie M, Ohno S, Takenaka K, Yamaguchi M, Shimizu M, et al. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: Multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004;44(1):117–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.043>
7. Wu J, Naiki N, Ding WG, Ohno S, Kato K, Zang WJ, et al. A molecular mechanism for adrenergic-induced long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):819–27.
8. Muñoz-Esparza C, García-Molina E, Salar-Alcaraz M, Peñafiel-Verdú P, Sánchez-Muñoz JJ, Martínez Sánchez J, et al. Fenotipo heterogéneo del síndrome de QT largo causado por la mutación KCNH2-H562R: importancia del estudio genético familiar. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(10):861–8.
9. Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, Gattman E, Peterson DR, Benhorin J, et al. Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation*. 2002;105(7):794–9.
10. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AAM, Towbin JA, Ackerman MJ, January CT, et al. Genotype-Phenotype Aspects of Type 2 Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009;54(22):2052–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.028>
11. Migdalovich D, Moss AJ, Lopes CM, Costa J, Ouellet G, Barsheshet A et al. Mutation and gender-specific risk in type 2 long QT syndrome: implications for risk stratification for life-threatening cardiac events in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2011;8:1537–43. 2011;8:1537–43.
12. Gimeno JR, Oliva MJ, Lacunza J, Alberola AG, Sabater M, Martínez-Sánchez J, et

- al. Characteristics of sudden death in inherited heart disease. *Rev española Cardiol* [Internet]. 2010;63(3):268–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20196987>
13. Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AAM, Ackerman MJ. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology*. 2009;72(3):224–31.
 14. Pe´rez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello Raimundo R, da Costa de Rezende Barbosa MP, Esposito Sorpreso IC, de Abreu LC. The congenital long QT syndrome Type 3: An update. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2017;1–11.
 15. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Michael Vincent G, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103(1):89–95.
 16. Ruan Y, Liu N, Bai R, Priori SG, Napolitano C. Congenital long QT syndrome type 3. *Card Electrophysiol Clin*. 2014;6(4):705–13.
 17. Zareba, Wojciech, Moss Arthur J, Schwartz Peter J, Vincent M, Robinson Jennifer L, Priori Silvia G, Benhorin Jesaia, Locati Emanuela H, Tobwin Jeffrey A, Keating Mark T, Lehmann Michael H HWJ. INFLUENCE OF THE GENOTYPE ON THE CLINICAL COURSE. *N Engl J Med*. 1998;339(14):960–5.
 18. Mazzanti A, Napolitano C, Priori SG. Risk Stratification in the Long QT Syndrome. *Card Electrophysiol Clin* [Internet]. 2012;4(1):53–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccep.2011.12.006>
 19. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic Testing in the Long QT Syndrome. *Jama* [Internet]. 2005;294(23):2975. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.294.23.2975>
 20. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-qt syndrome. *Circulation*. 2009;120(18):1761–7.
 21. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Hear Rhythm* [Internet]. 2013;10(12):1932–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.014>
 22. Moss, AJ, Schwartz PJ, Crampton RS et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84:1136–44.
 23. Waddell-Smith KE, Skinner JR. Update on the Diagnosis and Management of Familial Long QT Syndrome. *Hear Lung Circ* [Internet]. 2016;25(8):769–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.01.020>
 24. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome from genetics to management. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2012;5(4):868–77.
 25. Goldenberg I, Bradley J, Moss A, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, et al. Beta-blocker efficacy in high-risk patients with the congenital long-qt syndrome types 1

- and 2: Implications for patient management. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(8):893–901.
26. Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, Liu J, McNitt S, Zareba W, et al. Risk of Fatal Arrhythmic Events in Long QT Syndrome Patients After Syncope. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(8):783–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.042>
 27. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(4):337–41.
 28. Collura CA, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ. Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. *Hear Rhythm* [Internet]. 2009;6(6):752–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.03.024>
 29. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, Cannon BC, Asirvatham SJ, Moir C, et al. Contemporary Outcomes in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):453–62.
 30. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;348(19):1866–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022147>
 31. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital Long-QT syndrome. *Circulation*. 2008;117(17):2184–91.
 32. Spazzolini C, Mullally J, Moss AJ, Schwartz PJ, McNitt S, Ouellet G, et al. Clinical Implications for Patients With Long QT Syndrome Who Experience a Cardiac Event During Infancy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009;54(9):832–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.029>
 33. Liu JF, Jons C, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Qi M, et al. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):941–50.
 34. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2007;115(20):2613–20.
 35. Ninomiya Y, Yoshinaga M, Kucho Y, Tanaka Y. Risk factors for symptoms in long QT syndrome patients in a single pediatric center. *Pediatr Int*. 2013;55(3):277–82.
 36. Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. *Biology (Basel)*. 2017;
 37. Chae H, Kim J, Lee GD, Jang W, Park J, Jekarl DW, et al. Considerations when using next-generation sequencing for genetic diagnosis of long-QT syndrome in the clinical testing laboratory. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2017;464:128–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.11.013>

38. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: A transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Bioinformatics*. 2013;29(24):3109–16.

Bibliografía de los resultados genéticos

1. Albert CM, Nam EG, Rimm EB, Jin HW, Hajjar RJ, Hunter DJ, et al. Cardiac sodium channel gene variants and sudden cardiac death in women. *Circulation*. 2008;117(1):16–23.
2. 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 the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24.
3. Ng D, Johnston JJ, Teer JK, Singh LN, Peller LC, Wynter JS, et al. Interpreting secondary cardiac disease variants in an exome cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(4):337–46.
4. Ware JS, Walsh R, Cunningham F, Birney E, Cook SA. Paralogous annotation of disease-causing variants in long QT syndrome genes. *Hum Mutat*. 2012;33(8):1188–91.
5. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-kerr C, Pollevick GD, et al. NIH Public Access. *Heart*. 2009;6(9):1297–303.
6. Pungliya MS, Alders M, Wilde AAM. Pathogenic Mutations from Benign Variants. 2011;120(18):1752–60.
7. Rouse M. What is customer relationship management (CRM)? - Definition from WhatIs.com. WhatIs.com [Internet]. 2014;53(5):663–75. Available from: <http://searchcrm.techtarget.com/definition/CRM>
8. Nykamp K, Anderson M, Powers M, Garcia J, Herrera B, Ho YY, et al. Sherlock: A comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. *Genet Med* [Internet]. 2017;19(10):1105–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.37>
9. Duzkale H., Shen J., McLaughlin H., Alfares A., Kelly MA., Pugh TJ., Funke BH., Rehm HL. LM. NIH Public Access. *Clin Genet*. 2013;84(5):453–63.
10. Bean LJH, Tinker SW, da Silva C, Hegde MR. Free the Data: One laboratory's approach to knowledge-based genomic variant classification and preparation for EMR integration of genomic data. *Hum Mutat*. 2013;34(9):1183–8.
11. Jin T, Shi X, Wang L, Wang H, Feng T, Kang L. Genetic polymorphisms of pharmacogenomic VIP variants in the mongol of northwestern china. *BMC Genet* [Internet]. 2016;17(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12863-016-0379-0>
12. Wang L, Aikemu A, Yibulayin A, Du S, Geng T, Wang B, et al. Genetic polymorphisms of pharmacogenomic VIP variants in the Uygur population from northwestern China. *BMC Genet* [Internet]. 2015;16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12863-015-0232-x>
13. Zhang J, Jin T, Yunus Z, Li X, Geng T, Wang H, et al. Genetic polymorphisms of VIP variants in the Tajik ethnic group of northwest China. *BMC Genet*. 2014;15(1):1–9.

14. Methner DNR, Scherer SE, Welch K, Walkiewicz M, Eng CM, Belmont JW, et al. Postmortem genetic screening for the identification, verification, and reporting of genetic variants contributing to the sudden death of the young. *Genome Res.* 2016;26(9):1170–7.
15. Gütter C, Benndorf K, Zimmer T. Characterization of n-terminally mutated cardiac Na⁺ channels associated with long QT syndrome 3 and brugada syndrome. *Front Physiol.* 2013;4 JUN(June):1–11.
16. Vyas B, Puri RD, Namboodiri N, Saxena R, Nair M, Balakrishnan P, et al. Phenotype guided characterization and molecular analysis of Indian patients with long QT syndromes. *Indian Pacing Electrophysiol J* [Internet]. 2016;16(1):8–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ipej.2016.03.003>
17. Nelson EE, Guyer AE. NIH Public Access. 2012;1(3):233–45.
18. Lieve K V., Williams L, Daly A, Richard G, Bale S, Macaya D, et al. Results of Genetic Testing in 855 Consecutive Unrelated Patients Referred for Long QT Syndrome in a Clinical Laboratory. *Genet Test Mol Biomarkers* [Internet]. 2013;17(7):553–61. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/gtmb.2012.0118>
19. Risgaard B, Jabbari R, Refsgaard L, Holst A, Haunsø S, Sadjadieh A, et al. High prevalence of genetic variants previously associated with brugada syndrome in new exome data. *Clin Genet.* 2013;84(5):489–95.
20. Anastasakis A, Kotta CM, Kyriakogonas S, Wollnik B, Theopistou A, Stefanadis C. Phenotype reveals genotype in a Greek long QT syndrome family. *Europace.* 2006;8(4):241–4.
21. Bartos DC, Anderson JB, Bastiaenen R, Johnson JN, Gollob MH, Tester DJ, et al. A KCNQ1 mutation causes a high penetrance for familial atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(5):562–9.
22. Hu D, Desai M, Borggreffe M. NIH Public Access. 2011;7(12):1872–82.
23. Parkway P. Classification of Variants. :4–7.
24. Iivonen A-P, Käsäkoski J, Karppinen A, Kivipelto L, Schalin-Jäntti C, Karhu A, et al. Screening for germline KCNQ1 and KCNE2 mutations in a set of somatotropinoma patients. *Endocr Connect* [Internet]. 2018;7(5):645–52. Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/7/5/EC-18-0123.xml>
25. Prada ETA, Castellano I, Sušnik E, Yang Y, Meyer LS, Tetti M, et al. Comparative genomics and transcriptome profiling in primary aldosteronism. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4).
26. Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, Gattman E, Peterson DR, Benhorin J, et al. Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation.* 2002;105(7):794–9.
27. Heijman J, Späjtjens RLHMG, Seyen SRM, Lentink V, Kuijpers HJH, Boulet IR, et al. Dominant-negative control of cAMP-dependent IKs upregulation in human long-QT syndrome type 1. *Circ Res.* 2012;110(2):211–9.

ANEXO 1. Consentimiento informado. Padre o tutor de menor enfermo (caso).



Factores de riesgo asociados a eventos cardiacos malignos en pacientes mexicanos con síndrome de QT largo

La carta que usted está leyendo es una CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO, en esta carta explicamos todo lo relacionado con un estudio de investigación que estamos haciendo en este hospital, para que después de que usted la lea con detenimiento y se le aclaren todas las dudas que pudiera tener al respecto decida si le gustaría o no participar en esta investigación. Es muy importante para nosotros explicarle que ni usted ni su hijo(a) deben sentirse de ninguna manera comprometidos u obligados a participar en este estudio ya que la participación es totalmente voluntaria y si ustedes deciden no participar, el paciente seguirá recibiendo todo su tratamiento en el servicio de Cardiología como hasta ahora y ninguno de los médicos que se encargan de su seguimiento se enojará y respetaremos siempre su derecho a tomar su mejor decisión.

Antes de continuar leyendo usted debe saber qué es un estudio de Investigación Clínica. Un estudio de investigación clínica es un trabajo que hacemos los médicos cuando nos interesa una enfermedad principalmente para probar un medicamento nuevo o una cirugía nueva o para buscar cosas que aún no se descubren en una enfermedad. En el caso de este estudio de investigación clínica nosotros queremos buscar si existen cosas nuevas que ocasionan la enfermedad de su hijo (a).

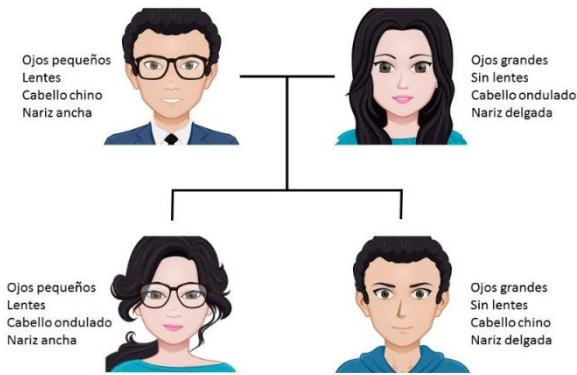
Otro aspecto importante que usted debe saber es que si usted y su hijo (a) aceptan participar en el estudio, pero después cambian de opinión y deciden no participar nosotros también lo vamos a respetar.

Entonces, ¿Qué es lo que se va a investigar?

Para entender qué es lo que vamos a investigar, es necesario explicar unas cosas:

¿Qué es el ADN?

El ADN es un compuesto de varias sustancias químicas que se transmiten de los papás y contienen la información de nuestro cuerpo, es muy frágil y puede romperse fácilmente, tiene forma de una escalera un poco chueca y nosotros lo sacamos de la sangre



¿Qué son las enfermedades hereditarias?

Son enfermedades transmitidas de padres a hijos a través del ADN, así como se transmiten el tamaño de los ojos o el tipo de cabello, como se observa en la figura de al lado. Por lo tanto, creemos la enfermedad de su niño(a) se debe a una alteración en varias sustancias químicas del ADN y como mencionamos, existe la posibilidad de que sean transmitidas por los

papás, es por eso que queremos estudiar a toda la familia.

Es muy importante decir que a veces la familia (papá, mamá, hermanos, etc.) pueden tener algunas alteraciones en el ADN, pero están sanos, porque se necesita juntar estas alteraciones para provocarla, en estos casos, es necesario que sepan que no es culpa de ningún miembro de la familia tener estas alteraciones, pues eso es algo normal y es imposible que no pase.

¿Por qué es importante hacer esta investigación? Nosotros creemos que hacer esta investigación es muy importante, porque no se ha realizado con un buen número de pacientes de nuestra población. Debido a esto, los médicos cardiólogos que nos dedicamos al tratamiento de las enfermedades como la de su niño no sabemos cuál es la causa más probable o específica y si es posible que se transmita de padres a hijos, además conociendo esto, en un futuro existe la posibilidad de desarrollar un mejor tratamiento de nuestros pacientes. Si nosotros investigamos esto y descubrimos cosas nuevas, podemos abrir una puerta a posibles soluciones de la enfermedad, para que se inventen nuevos tratamientos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Si ustedes deciden participar se deben realizar varios procedimientos que describo a continuación ordenándolos por número.

1.- Primero que nada, los investigadores revisaremos nuevamente al niño (a) y tomaremos muchos datos que anotaremos en hojas especiales, estos datos son cifras o valores que nosotros obtenemos cuando escuchamos el corazón del niño, al pesarlo, medirlo, ver como respira etc.

2.- Ecocardiograma: Es un estudio donde vemos el corazón de su hijo (a) en una tele que está conectada a un aparato parecido a un micrófono, pero en realidad es una cámara especial donde graba las imágenes del corazón. Para el estudio acostamos boca arriba a su hijo (a) sin ropa en el pecho y le ponemos gel que está un poco frio para que la cámara pueda tener imágenes más bonitas, este estudio no duele. Este ecocardiograma es especial para esta investigación y también anotaremos muchos valores y medidas en hojas especiales.

3.- Electrocardiograma: En este estudio vemos la electricidad del corazón; se realiza con un aparato que tiene 12 cables. Estos 12 cables se conectan a unos parches que se pegan en el pecho, brazos y piernas. Después de colocarlas su hijo (a) debe quedarse quieto y sin

llorar, el aparato dibuja en un papel naranja unas rayas, una vez terminado el dibujo, se le quitan los cables. Este estudio también se lo vamos a hacer a la familia.

4.- Holter: Este estudio se hace con un aparato que se parece a un teléfono celular. Ponemos unos cables en el pecho pegándolas con unos parches; los cables están conectados al aparato que se parece al celular y se puede poner en el cinturón o en una bolsita para cargarlo todo el día. Al día siguiente quitamos el aparatito y los cardiólogos ven como está la electricidad del corazón durante todo el día y la noche.

5.- Muestra de Sangre: Por medio de un piquete en el brazo o la mano con una jeringa y aguja, extraemos 10 ml de sangre en niños mayores de 10 años, 5ml en niños de 3 a 10 años y 3ml en menores de 3 años y la colocaremos en tubitos de plástico para que saquemos el ADN que ya habíamos dicho, a veces cuando sacamos sangre puede en algunas personas hacerse un moretón, que desaparece en una semana. Otras veces no hay suficiente ADN en la sangre que sacamos y es necesario sacar más sangre en otro día. Este estudio también se lo hacemos en la familia.

¿Qué se hace con el ADN?

El ADN va a estar bajo el resguardo del laboratorio de Investigación en Cardiopatías Congénitas y Arritmias del Hospital Infantil de México Federico Gómez y después se enviarán al Laboratorio Masónico de Investigación Médica en Utica, New York, Estados Unidos de América, en donde se procesarán en búsqueda de alteraciones específicas que pudiera causar la enfermedad que estamos estudiando; las muestras van a estar protegidas bajo condiciones especiales (congeladas) para evitar que se echen a perder durante todo el tiempo que dure el proyecto, además se van a utilizar para comprobar los resultados. Para este tipo de estudios casi nunca sobra ADN, pero si llegara a sobrar se puede guardar para utilizarlo en otros estudios de investigación debidamente aprobados por Comités de Investigación, Bioética y Bioseguridad relacionados con la enfermedad con el compromiso de que se le informará de eso, pero también se puede destruir el ADN que sobró una vez finalizado nuestro estudio. Cualquiera de las dos situaciones lo decide la persona a la que se le saca sangre, es una decisión individual y lo hacen por escrito. El laboratorio de Utica, Nueva York tiene todos los permisos legales para trasladar ADN, estudiarlo y resguardarlo; es necesario mencionar, que los resultados tardan aproximadamente 6 meses como mínimo.

¿Qué beneficios obtiene el niño con este estudio?

El máximo beneficio que podrían tener los niños de este estudio es conocer la posible causa de la enfermedad y si se relaciona con la alteración de la electricidad del corazón. Pero como dijimos antes, esto no lo podemos asegurar. Otro beneficio es que una vez teniendo los resultados, podemos saber si fue heredado o no y si su hijo (a) tiene hermanos con las mismas alteraciones, pero está sano, podemos estar al pendiente por si acaso desarrolle la enfermedad en un futuro.

Además, debo decirle que si usted y su hijo (a) participan, tendrán derecho de recibir toda la información derivada de este estudio y de recibir respuesta por parte de los investigadores responsables a cualquier duda o sugerencia que surja durante el estudio. Usted tendrá a mano el nombre y teléfono personal del doctor responsable para que no dude en buscar o llamar siempre que surja cualquier eventualidad, duda pregunta o

emergencia con su niño (a). Toda la información que obtenemos acerca de su hijo (a) y su familia es de carácter puramente científico y nosotros la resguardamos con absoluta *confidencialidad* sin proporcionar a nadie fuera del grupo de investigación.

Todos los gastos derivados de este estudio incluyendo el costo del análisis del ADN serán cubiertos por el proyecto de investigación y ustedes no deberán pagar nada por esto. En este estudio hay pocas posibilidades de que surgiera alguna complicación derivada del estudio, pero en caso de que exista, este también será cubierto por el proyecto de investigación.

A continuación, encontrará el nombre y teléfono del investigador para llamarlo ante cualquier pregunta o situación.

Responsable de la Investigación Dra. Norma Alicia Balderrábano Saucedo

Tel: (555) 228 9917 extensión 3304 / 4312

Cel: (044) 55 9197 0283

Correo: balderrabano_6@yahoo.es

Si usted y su hijo(a) desean participar en este estudio por favor coloque su nombre y firma abajo.

Leí y entendí esta carta de consentimiento informado. Todas mis dudas fueron aclaradas y libremente acepto que mi hijo (a) con nombre _____

_____ y número de registro _____ sea incluido en este estudio de investigación junto con los miembros de mi familia.

Atentamente:

Nombre completo y Firma

Parentesco con el paciente _____ Fecha _____

Teléfonos de contacto _____

Testigos

Nombre y firma _____

Dirección _____

Parentesco con el paciente _____

Nombre y firma _____

Dirección _____

Parentesco con el paciente _____

Ciudad de México, a _____ de 201

ANEXO 2. Asentimiento informado.

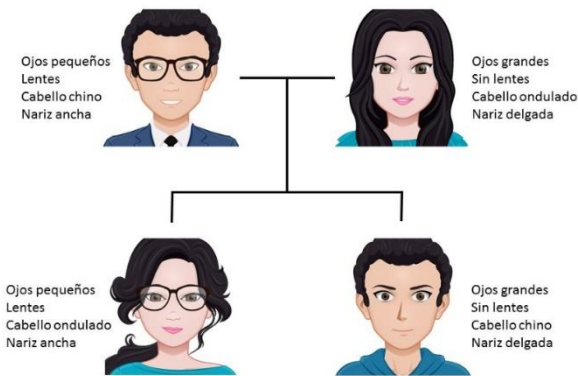
Anexo 2. Carta de Asentimiento.



Factores de riesgo asociados a eventos cardiacos malignos en pacientes mexicanos con síndrome de QT largo

La carta que vas a leer se llama CARTA DE ASENTIMIENTO, en esta carta te vamos a explicar un estudio de investigación que estamos haciendo los doctores de este hospital, un estudio de investigación es un trabajo realizado por muchas personas dedicadas a descubrir cómo funcionan las cosas, pudiendo ser maquinas, hasta enfermedades; nosotros nos dedicamos a buscar las causas y las posibles soluciones a muchas enfermedades del corazón, nuestro grupo está conformado por: doctores, enfermeras, químicos, biólogos y muchas personas más. Nuestro estudio de investigación se trata de buscar las causas de una enfermedad del corazón que tienes.

¿Cuál es la causa de la enfermedad de mi corazón?



Existen muchas causas para que te de la enfermedad, pero las que nosotros estudiamos, son las que se heredan de nuestros papás, por ejemplo: si tienes el cabello chino y nariz delgada, papá tiene el cabello chino y mamá la nariz delgada, entonces tu heredaste esas cosas de ellos, puedes ver en la figura de al lado esa explicación, la única manera de saber si se heredó la enfermedad es buscando en algo que se llama ADN.

¿Qué es el ADN?

Es una parte de nuestro cuerpo que contiene la información de nosotros, como el chip de un celular y viene de nuestra mamá y nuestro papá; el ADN es muy frágil y se puede romper, se parece a una escalera un poco chueca y nosotros lo sacamos de la sangre.



Ahora que ya te explicamos esto, queremos decirte que lo que estamos haciendo es buscar diferencias en el ADN que tal vez ocasionan tu enfermedad. Para hacer este estudio es necesario hacer varias pruebas que te realizan muchas veces en Cardiología:

•**Ecocardiograma:** Es un estudio donde vemos tu corazón en una tele que está conectado a un aparato parecido a un micrófono, pero en realidad es una cámara especial donde graba las imágenes de tu corazón. Para el estudio te acostamos boca arriba sin ropa en el pecho y te ponemos gel que está un poco frío para que la cámara pueda tener imágenes más bonitas, este estudio no duele.

•**Electrocardiograma:** En este estudio vemos la electricidad de tu corazón; se realiza con un aparato que tiene 12 cables. Estos 12 cables se conectan a unas calcomanías que se pegan en el pecho, brazos y piernas. Después de que te pegamos las calcomanías debes quedarte quieto y sin llorar pues tampoco duele, el aparato dibuja en un papel naranja unas rayas, una vez terminado el dibujo, te despegamos las calcomanías con los cables. Este estudio también se lo vamos a hacer a tu familia.

•**Holter:** Este estudio se hace con un aparato que se parece a un teléfono celular. Te ponemos unos cables en el pecho pegándolas con calcomanías; los cables están conectados al aparato que se parece al celular y el aparato se puede poner en tu cinturón o en una bolsita para que cargues todo el día. Al día siguiente quitamos el aparatito y los cardiólogos ven como está la electricidad de tu corazón durante todo el día y la noche

•**Muestra de Sangre:** Con una aguja y jeringa sacamos sangre del brazo o de la mano y la ponemos en tubitos de plástico, después sacamos el ADN que te habíamos dicho; a veces en algunas personas cuando sacamos sangre les sale un moretón, que desaparece en una semana. Otras veces no hay suficiente ADN en la sangre que sacamos y es necesario sacar más sangre en otro día. Este estudio también se lo vamos a hacer a tu familia.

Como te habíamos explicado, el ADN que saquemos de tu sangre va a estar bajo el cuidado del Laboratorio de Investigación en Cardiopatías Congénitas y Arritmias del Hospital Infantil de México Federico Gómez y después se van a enviar al Laboratorio Masónico de Investigación Médica en Utica, New York, Estados Unidos de América para que busquen esas diferencias que te mencionamos.

Este estudio de investigación nos dará más conocimientos acerca de la enfermedad y compartir esta información con otros médicos y ayudar a más niños que tienen la misma enfermedad. Si decides entrar a este estudio no vas a recibir dinero o algún premio, pero serán gratis los estudios que te dijimos y las consultas que nosotros te daremos, siempre que tengas una duda puedes preguntarnos las veces que quieras y si descubrimos algo te vamos a llamar para decírtelo. Este estudio NO tiene un riesgo alto de hacer un daño grande, pero en caso de que pasara, nosotros pagaremos todo lo necesario para reparar el daño

Si en algún momento ya no quieres participar en este estudio de investigación, debes de decírnoslo y no habrá ningún castigo o regaños para ti o tu familia, recuerda que estar en este estudio es solo si tú quieres, nadie te va a obligar. Cuando hayamos terminado el estudio escribiremos un reporte sobre los resultados lo que hemos aprendido. En este reporte no aparecerá tu nombre y nadie sabrá que participaste en el estudio.

Si decides participar en el estudio escribe tu nombre.

Sí acepto participar en el estudio de investigación (Nombre completo):

_____ Fecha:

Testigo 1: Nombre Completo _____

Firma _____

Parentesco _____ Dirección _____

Testigo 2: Nombre Completo _____

Firma _____

Parentesco _____ Dirección _____

Investigador Responsable:

Dra. Norma Alicia Balderrábano Saucedo (firma) _____ Fecha:

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Márquez #162. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. México DF.

Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 4312 / 3304

Anexo 3. Hoja de recolección datos clínicos

Nombre completo del paciente: _____

Registro HIM: _____ Fecha de nacimiento: _____ Edad (años y meses): _____

Nombre del padre/madre/tutor: _____

Domicilio permanente: _____

Teléfonos de contacto incluyendo lada (de preferencia teléfono fijo):

Nombre del contacto y parentesco: _____

Teléfono: casa () celular () trabajo: ()

Nombre del contacto y parentesco: _____

Teléfono: casa () celular () trabajo ()

DATOS CLINICOS DEL PACIENTE: Masculino _____ Femenino _____ Raza: Mexicano: _____

Otra: _____ Diagnóstico en otro hospital: SI () NO () Hospital de procedencia: _____

Dx: _____ Fecha del diagnóstico: _____

Fecha de inicio síntomas: _____ Fecha 1ª consulta en HIM: _____

Presentación: Infantil () Pediátrica () Adulto () El DX fue prenatal? _____ En qué SDG? _____

Antecedente de muerte súbita en la familia: _____

Dx en HIM: _____ El diagnóstico actual es: Sospecha () Confirmado () Sobreposición

de enfermedades SI () NO () **SI EL DX ES SQTL:** Tiene sordera congénita el paciente: si () Tiene síndrome de Andersen-tamil: si () Tiene síndrome de Timothy si () Tiene antecedentes de SQTL en la familia: si (). Describe quienes en la familia tienen SQTL y que tratamiento tienen _____

Cuál es la puntuación del Score de Schwartz: QTc: _____ Hallazgos en ECG: _____

Síncope: con estrés () sin estrés () Sordera congénita () Familiares con SQTL () MS Familiar ()

Total del score: _____ Dx agregado al dx principal: _____

Síntomas **INICIALES (Marque los que se presentaron):** Síncope () En qué momento presenta el síncope:

sueño () FC baja () Ruidos fuertes como alarmas () ejercicio () estrés () natación () reposo () otros () describe

: _____ Cuantos episodios de síncope ha

presentado antes del diagnóstico: () Fecha del primer síncope: _____ Cuántos síncope

después del tratamiento: () Fecha del síncope presentado después del tratamiento: _____

Fatiga () Palpitaciones () Dolor torácico () Dolor abdominal () Disnea () Taquipnea ()

Apnea Nocturna () Diaforesis () Plétora yugular () Cianosis () Náuseas () Vómito () Palidez () Muerte súbita

abortada () Describe el evento _____

Peso al dx HIM: _____ Talla al dx en HIM: _____ Clase Funcional Inicial: _____

Clase Funcional Actual: _____ Tratamiento al momento del dx HIM: _____

Hospitalizaciones por causa cardiológica desde dx al momento actual : _____ Eventos de Arritmias: Fibrilación Ventricular () Taquicardia Ventricular () Otras (especifique incluyendo el motivo desencadenante del evento): _____

Manejo recibido (especifique): _____

Infecciones agregadas: Miocarditis SI () Confirmado () Sospecha () Biopsia de miocardio SI () NO () Etiología : _____ Enfermedades infecciosas: VIH () Hepatitis B () por Hongos () otra _____ Colocación de marcapasos SI () Fecha: _____ Tipo de Marcapasos colocado: _____ Vía de colocación: _____

Colocación de DAI: SI () Fecha del implante: _____ Ha dado descarga: _____ Cuantas descargas? _____ Fecha de las descargas : _____

Colocación de Re sincronizador SI () Fecha: _____

TRASPLANTADO SI () NO () Fecha: _____ Enlistado para trasplante si () no () Tiempo entre dx HIM y trasplante: _____ Biopsia () Cuantas biopsias se le han realizado: _____

Estatus actual: **Vivo () Muerto ()** Fecha de defunción: _____ Causa de defunción: _____ Autopsia: Si () No () Número de la autopsia: _____

RESULTADO DE EXAMENES PARACLINICOS: ECOCARDIOGRAMA: FEVI Inicia: _____ Última FEVI: _____ En MCD Índice de asincronía: _____ En MCH Grado de obstrucción: _____ En MCR Diámetro de AI : _____ Índice del eje corto: _____ Índice de eje largo: _____ MCNC Trabéculas: _____

OBSERVACIONES:

ELECTROCARDIOGRAMA: Frecuencia cardiaca: _____ Intervalo PR: _____ Duración del complejo QRS: _____ Intervalo QT medido en DII: _____ Intervalo QT corregido en DII: _____ Duración Tpe medido en V4: _____

Tpe corregido en V4: _____ Tpe C/ QTc: _____ Bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH): SI () NO () Bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH): SI () NO () Onda T anormal (bimodal) SI () NO () ST anormal SI () NO () QT más prolongado: _____ En cual derivación: _____

OTROS RESULTADOS DE EXAMENES CARDIOVASCULARES: HOLTER () PRUEBA DE ESFUERZO () ESTUDIO ELECTROFISIOLOGICO () FECHA DEL ESTUDIO: _____ RESULTADOS:

DEBERAN ESTAR INCLUIDOS LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS ASENTADOS EN ESTE FORMATO (COPIA)

Nombre de quien recabó los datos del presente formato:
