



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO ABC

Asociación entre el trastorno electrocardiográfico de Repolarización precoz y Muerte súbita en población Adulta

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. HUGO ENRIQUE COUTIÑO MORENO

ASESOR:

DRA. MARIA ELENA SOTO LÓPEZ
CENTRO MÉDICO ABC

31 de julio de 2014, México, Distrito Federal



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DIRECTOR DE LA LÍNEA CARDIOVASCULAR

DR. EULO LUPI HERRERA
CENTRO MÉDICO ABC

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGÍA

DR. VÍCTOR ANGEL JUÁREZ
CENTRO MÉDICO ABC

JEFE DE EDUCACIÓN MÉDICA, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ HALABE CHEREM
CENTRO MÉDICO ABC

31 de julio de 2014, México

Dr. H.E. Coutiño



PARTICIPANTES

Dr. Hugo Enrique Coutiño Moreno
Residente de Cardiología

Dra. María Elena Soto
Tutor de tesis e Investigador de la Línea Cardiovascular

Dr. Octavio Barragán García
Residente de Cardiología

Dr. Antonio Lugo
Residente de Cardiología

Dr. Moisés Levinstein Jacinto
Médico adscrito de la Línea Cardiovascular

DURACIÓN APROXIMADA DEL PROYECTO:

INICIO: Mayo 2014

TERMINACIÓN: Agosto 2014

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Clínica

ÍNDICE

I.- Introducción.....	5
II.- Marco teórico.....	6
III.- Justificación y planteamiento del problema.....	19
IV.- Objetivo general.....	20
V.- Objetivos específicos.....	20
VI.- Metodología.....	21
VII.- Resultados.....	24
VII.- Discusión.....	37
IX.- Conclusiones.....	39
X.- Referencia bibliográfica.....	40

Introducción

El trastorno de la repolarización temprana es evaluado mediante la elevación del punto J mayor a 0.1 mV en las derivaciones inferiores (DII, DIII y aVF), laterales (DI y aVL) y de V₄ a V₆ en el electrocardiograma de 12 derivaciones.

Su hallazgo durante muchos años fue considerado inocuo. Recientemente se ha informado que es posible que la heterogeneidad transmural en la repolarización ventricular, la cual se manifiesta por la elevación del punto J, incrementa la incidencia de Fibrilación Ventricular en sujetos sanos de edad media.

Se ha propuesto que el patrón de repolarización temprana puede estar relacionado con inestabilidad electrofisiológica y cardiomiopatías.

Sin embargo para entender sus mecanismos se propone que se deben realizar estudios experimentales enfocados a entender los mecanismos, para prevenir muertes prematuras y de causa cardíaca en aquellos sujetos que presentan este trastorno en la repolarización.

Marco teórico.

1.1 INTRODUCCIÓN

La muerte súbita cardíaca se ha convertido en un problema importante desde el punto de vista clínico y de salud pública y es actualmente un campo intensamente estudiado dentro de la Cardiología y en especial de la Electrofisiología. Las arritmias cardíacas pueden ocurrir en un terreno propicio como en los casos de cardiopatía estructural, entre los más importantes se encuentran la cardiopatía isquémica, las miocardiopatías (hipertrófica, dilatada, arritmogénica del ventrículo derecho antes de displasia arritmogénica del ventrículo derecho). El mecanismo de arritmogénesis implicado es principalmente la formación de circuitos de reentrada en dichos pacientes, si no embargo las arritmias pueden ocurrir en ausencia de cardiopatía estructural, las causas primarias como las “canalopatías” son las responsables en la mayoría de los casos. Estas alteraciones de la repolarización como el QT largo, QT corto o el síndrome de Brugada, han sido implicados en la génesis de arritmias ventriculares letales y son la causa principal de muerte súbita en adultos jóvenes aparentemente sanos.

Hasta el momento el trastorno de repolarización precoz (RP) definido como elevación del punto J y/o segmento ST de al menos 0.1 mV, con un empastamiento al final del QRS, en ausencia de cardiopatía estructural, ha sido considerado por muchos años como un hallazgo benigno en el electrocardiograma de superficie y por lo tanto ignorado por los clínicos sin otorgarle ninguna implicación patológica. Sin embargo estudios retrospectivos recientes de Haïssaguerre y cols (10), (11), han sugerido una posible asociación entre la fibrilación ventricular idiopática y el trastorno de RP dando como resultado una amplia gama de estudios en búsqueda de tal asociación causal. Esto es de suma importancia dado la población a la que afecta y por que las medidas terapéuticas podrían tener una repercusión importante en la calidad de vida y economía de los pacientes.

Revisaremos en primera instancia el concepto de muerte súbita cardíaca, importancia y epidemiología. Posteriormente las causas de arritmogénesis en el corazón estructuralmente sano. Y por último se revisará el concepto de repolarización precoz, posibles mecanismos fisiológicos iónicos y celulares hasta el momento descritos y su asociación con la fibrilación ventricular idiopática y la muerte súbita cardíaca.

1.2 MUERTE SÚBITA CARDIACA

Hasta el momento se han realizado avances muy importantes en el diagnóstico y manejo de las arritmias cardíacas, estas pueden ser originadas tanto en las aurículas como en los ventrículos, haremos mención inicialmente de las arritmias ventriculares, en especial las taquiarritmias ya que estas son las que mayormente han sido implicadas en el deterioro hemodinámico que lleva a los pacientes a una muerte súbita.

Existen ciertos problemas para definir criterios de muerte súbita cardíaca (MSC) y paro cardíaco súbito (PCS)^{(1),(2),(3)} y son debidos a la falta de testigos durante el evento, las causas no son bien esclarecidas en un tercio de los casos y establecer constantemente a la fibrilación ventricular (FV) como causa de la MSC no sería correcto ya que el ritmo inicial es igualmente desconocido en la mayoría de los casos.

Las guías de la American College of Cardiology / American Heart Association/Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS) para el establecimiento de valores estándar en electrofisiología incluyen las siguientes definiciones:

Paro cardíaco súbito se refiere al cese "súbito" de la actividad cardíaca con falta de respuesta de la víctima, sin respiración normal y sin datos de circulación. Si no se aplicarán medidas correctivas de manera inmediata esto llevaría a una muerte súbita.

Se considera muerte súbita cuando el desenlace de la parada cardíaca súbita es letal, y posterior a una hora del inicio de los síntomas o de deterioro cardiovascular.⁽¹⁹⁾ Sin embargo el término usado en la práctica clínica común es la "muerte súbita abortada". Se debe calificar como paro cardíaco abortado cuando una intervención como la desfibrilación o la reversión espontánea del trastorno arrítmico restituye la circulación.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA MUERTE SUBITA

Aproximadamente el 15 % de la mortalidad total descrita en E.E.U.U corresponden a muerte súbita en un estudio de revisión de estadísticas de mortalidad llevado a cabo de 1989 a 1998, la muerte súbita, definida como ocurrida en un entorno extrahospitalario, en el departamento de urgencias o a la llegada al hospital, de las 719 456 muertes de origen cardíaco de adultos mayores de 35 años 456 076 (63%) fue catalogada como muerte súbita⁽⁴⁾ es posible que estos datos sean sobreestimados sin embargo esto no resta importancia al problema. Existen factores que pueden aumentar el riesgo de muerte súbita en casos de cardiopatía estructural como lo son la enfermedad coronaria y los factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo, la edad, obesidad, hipertensión arterial, género masculino, historia familiar de MS, elevación de factores de inflamación entre otros⁽⁵⁾. Sin embargo el solo hecho de controlar los factores de riesgo cardiovasculares no es medida suficiente para la prevención de muerte súbita, en especial en el grupo de víctimas sin enfermedad estructural. Estudios de Patología han demostrado que hasta en un 12 % de pacientes con diagnóstico de muerte súbita no fue posible identificar un daño estructural anatómico o patología previa⁽⁶⁾.

1.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA MUERTE SÚBITA

La etiología precisa de la muerte súbita es imposible de aclarar, en la mayoría de los casos como mencionado anteriormente, no se cuenta con monitoreo del evento o de los sucesos arrítmicos previos al mismo, sin embargo dentro de los pacientes monitorizados que sufrieron una MS abortada se ha observado que hasta un 25% ha sido precedido por episodios de fibrilación ventricular (FV). La causa de la misma puede ser multifactorial, en los pacientes sin enfermedad cardíaca estructural se han observado múltiples episodios de extrasístoles ventriculares, periodos de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) y fenómenos de R sobre T, así como episodios de taquicardia ventricular polimórfica. Estos fueron observados igualmente sobre todo en pacientes sin aparente cardiopatía previa. Es decir que hasta en un 84 % de los casos la causa de MS arrítmica en un estudio de 157 pacientes fue ocasionada por taquiarritmias ventriculares en especial FV y solo un 16 % de bradiarritmias⁽⁷⁾

1.5 TRASTORNOS ARRITMICOS PRIMARIOS: LAS CANALOPATÍAS

Las arritmias hereditarias incluyen principalmente a las "canalopatías", alteraciones en los genes que se traducen en las proteínas alteradas que forman los canales iónicos encontrados en la membrana celular de los miocardiocitos, mismos que dan lugar a alteraciones en flujos iónicos y por lo tanto afectan partes específicas del potencial de acción cardíaco, alterando este último así como las propiedades de propagación del mismo. Se han descrito múltiples alteraciones. En la siguiente revisión nos enfocaremos a los trastornos que afectan principalmente a los canales de sodio (Na^+) y potasio (K^+), las cuales recordaremos brevemente: (8)

Estructura de los canales iónicos

En general los canales iónicos de las células miocárdicas cuentan con las siguientes estructuras principales:

Los canales de potasio rectificadores entrantes (K_{ir}) por sus siglas en inglés son proteínas con dos segmentos transmembrana que contienen una asa en forma de poro en medio de este segmento. Cuatro de estas subunidades son ensambladas para formar un canal. Estos canales no son voltaje sensibles y son generalmente activados por ligando. Ejemplos de estos son los canales sensibles a la adenosina-trifosfato (K_{ATP}) y el canal de rectificación entrante importante que da lugar a la corriente rectificadora entrante de potasio (I_{k1})

Los canales de potasio voltaje dependientes son proteínas que contienen 6 dominios transmembrana (de S1 a S6) con terminaciones citoplásmicas N y C terminal. El segmento sensible a voltaje se encuentra en el S4 con alta densidad en aminoácidos cargados positivamente como lisina y arginina, los cuales se mueven de acuerdo a los cambios en el potencial de membrana. Estos movimientos son los responsables de la apertura de los canales iónicos. Ejemplos de estos canales son el canal de potasio de corriente saliente transitorio (I_{Kto} o corriente I_{to}) el cual juega un papel importante del cual hablaremos más adelante en conjunto con la repolarización precoz, y el canal rectificador de potasio tardío.

Canales de Sodio y Calcio

Los canales de voltaje de Sodio y Calcio son estructuralmente más complejos. El canal es un péptido que consiste en cuatro dominios homólogos cada uno con 6 segmentos transmembrana con S4 sensible a voltaje y un asa o poro entre S5 y S6.

1.6 ALTERACIONES DE CANALES DE SODIO Na^+

El gen SCN5A codifica para la subunidad alfa del canal de sodio, mutaciones en dicha secuencia genética ha dado origen a múltiples trastornos de la repolarización entre ellos los más importantes el síndrome de QT largo tipo 3 así como el síndrome de Brugada tipo 1 y el bloqueo AV congénito asociado a dicho gen. De hecho se han llegado a documentar los tres síndromes en coexistencia. Se ha descrito que la expresión fenotípica de la enfermedad está en relación con la función del canal de sodio, este último puede tener aumento o pérdida de la función, dando lugar a los diferentes tipos de alteraciones de la repolarización como síndrome de QT largo tipo 3 y síndrome de Brugada tipo 1 respectivamente. Otros tipos de alteraciones han sido atribuidas a mutaciones en los canales de sodio, como trastornos de la conducción cardíaca (CoD), enfermedad del nodo sinusal, bloqueo atrioventricular, enfermedad de Lenégre-Lev entre otras (12).

1.7 ALTERACIONES DE LOS CANALES DE POTASIO (K^+)

Función normal de los canales de K^+

Se han atribuido múltiples funciones y tipos de canales de potasio, los cuales son responsables desde el mantenimiento del potencial de membrana cardíaco hasta la fase inicial de la repolarización, así como de la duración del potencial de acción.

Función de los canales de potasio

A continuación comentaremos las corrientes de potasio más importantes y posiblemente involucradas en los patrones electrocardiográficos observados en los pacientes con ondas "J" y repolarización precoz. En general los canales de potasio tienen las propiedades de conductancia y apertura así como la de rectificación. La conductancia se refiere a qué ión tiene permitido el paso por el canal, la rectificación es una propiedad que tienen casi todos

los canales y se refiere a la capacidad de tener una conducción preferencial en dirección entrante o saliente. En el miocardio ventricular los canales I_{to} son importantes en especial en el epicardio y modestamente presente en las capas endocárdicas. Esto es de suma importancia ya que en ocasiones crea un gradiente epicardio-endocardio, dando lugar a las ondas J o de Osborne, así como a las ondas U en el electrocardiograma de superficie.

Esta corriente I_{to} es inactivada en forma de cadena bola en el poro del canal por la Porción N-terminal del canal.

La corriente I_K :

Son tres los componentes de los canales de potasio rectificadores: I_{Kur} , I_{Kr} e I_{Ks} . I_{Kur} de predominio atrial de activación rápida e inactivación lenta con potencial de acción de corta duración. I_{Kr} e I_{Ks} son responsables de la fase 3 del potencial de acción cardíaco.

I_{K1}

La corriente rectificadora entrante I_{K1} es prominente en miocitos ventriculares y pobre en miocitos atriales, ausente en células nodales. Es una corriente crucial para mantener el potencial de membrana en alrededor de los -90mV así como de la repolarización rápida al final de la fase 3. Los corazones dañados con pobre I_{K1} son susceptibles al desarrollo de automaticidad anormal.

I_{to}

La corriente de potasio rectificante de salida I_{to} , se encuentra presente en células atriales, ventriculares y de conducción, la activación rápida de esta corriente es responsable de la fase 1. Son varios los canales involucrados en esta corriente como $K_v1.4$, $K_v4.2$, y $K_v4.3$. Como menciono anteriormente es prominente en el epicardio ventricular en comparación con el endocardio y está implicado en la aparición de ondas "J" y U del electrocardiograma.

$I_{K, ATP}$

Esta corriente es de suma importancia ya que es la responsable en parte de la elevación del segmento ST en los miocitos ventriculares, es inhibida por las concentraciones de ATP y activada por la isquemia por decrecimiento de ATP y disminución de la relación ATP/ADP (adenosina difosfato). (15)

1.8 PATOLOGÍAS CON AFECCIÓN DE CANALES DE K⁺

Síndrome de QT largo (SQTL)

El SQTL se encuentra asociado a un aumento en el riesgo de síncope y muerte súbita por taquiarritmias ventriculares, incluyendo la taquicardia helicoidal o Torsades de Pointes y fibrilación ventricular. Múltiples genes han sido identificados, los cuales modifican subunidades de canales de potasio sensibles a voltaje (K^v), las mutaciones relacionadas al SQTL en la subunidad alfa del poro del canal como los genes JCNQ1 (SQTL1) y KCNH2 (SQTL2), contribuyen a la mayoría de los casos heredados. La mutación responsable del SQTL3 ya fue mencionada antes y es la misma que la del síndrome de Brugada. Las mutaciones accesorias comprenden menos de 1% como KCNE1 y KCNE2 (SQTL5 y SQTL6 respectivamente). Mutaciones en KCNJ2, el cual codifica para un canal de potasio rectificador entrante en la subunidad alfa Kir 2.1 componente de la corriente IK1 ha sido ligada al SQTL7 o síndrome de Andersen Tawil. Sin embargo hasta en el 25% de las familias con SQTL la relación genética que da por ser establecida.⁽⁸⁾ Es importante hacer notar que los patrones electrocardiográficos, en especial el del segmento ST y onda T pueden sugerir, al menos en los tres primeros tipos de SQTL el tipo específico de mutación responsable. En el caso del SQTL1 generalmente se observa una onda T con base amplia sin acortamiento del intervalo QT durante el ejercicio. El SQTL2 muestra ondas T de baja amplitud y son generalmente bifidas. El SQTL3 se observa un segmento ST largo e isoelectrico con una onda T alta de base angosta. Se debe tener en cuenta que las variantes pueden existir. (14)

1.9 ANORMALIDADES ELECTROCARDIOGRÁFICAS QUE DAN ORIGEN A LAS ARRITMIAS VENTRICULARES

Ciertos patrones electrocardiográficos ya han sido reconocidos en enfermedades hereditarias que predisponen al desarrollo de arritmias como el síndrome de QT largo antes comentado, el síndrome de QT corto, la cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, antes displasia, y el síndrome de Brugada. El análisis cuidadoso del electrocardiograma de 12 derivaciones nos provee de información diagnóstica y pronóstica invaluable en estos casos. En el caso de el síndrome de QT largo como mencionado anteriormente es determinado por la presencia de un intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca a 60 latidos por minuto mediante la fórmula de

Bazett $>$ o igual a 440 ms, es importante escoger bien la fórmula para obtener el QT ya que muchos clínicos cometen errores de medición al realizar esta corrección. La fórmula de Bazett corrige el QT medido en milisegundos (ms) dividiendo este entre la raíz cuadrada de el intervalo RR en segundos. (16) Los patrones electrocardiográficos de la despolarización, del segmento ST y la forma de la onda T dan pistas importantes para la realización de un posible diagnóstico en conjunto con el cuadro clínico y las causas precipitantes de los eventos cardíacos. En la cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (CAVD) el patrón en el ECG consiste en una inversión de la onda T más allá de la derivación V1 una duración del QRS en V1 de más de 110 ms así como evidencia de conducción lenta manifestada como ondas epsilon. Hasta el momento la elevación del punto J, onda "J" y patrón de repolarización precoz han sido considerados como hallazgos benignos. (17)

1.10 FIBRILACIÓN VENTRICULAR IDIOPÁTICA

La revisión de la literatura por Viskin S et al. ha documentado la existencia de arritmias ventriculares en

pacientes sanos sin relación alguna a enfermedad cardiovascular o alteraciones electrocardiográficas predisponentes a arritmias como QT largo o corto, así como el patrón característico de síndrome de Brugada, en reposo o durante pruebas farmacológicas. La edad promedio de estos pacientes fue de 36 años siendo predominante en hombres. Episodios de síncope precedieron al evento de fibrilación ventricular hasta en un 20 %. Los medicamentos antiarrítmicos clase IA fueron efectivos para la prevención de recurrencias. (20)

1.11 REPOLARIZACIÓN PRECOZ

El síndrome de repolarización precoz (R-P) ha sido tradicionalmente considerado como un trastorno electrocardiográfico benigno. En el electrocardiograma de superficie es caracterizado como una elevación difusa, generalmente cóncava, del segmento ST en ciertas derivaciones, en especial cara inferior y lateral, se han propuesto ciertas similitudes con el síndrome de Brugada por lo que algunas dudas quedan en cuanto a su benignidad. (9) Sin embargo los cambios electrocardiográficos clásicos de inducción del Síndrome de Brugada con reto farmacológico, no se observan en el Síndrome de Repolarización precoz. Además en R-P no existe un fundamento estructural fisiopatológico como ha sido descrito en el epicardio del tracto de salida del ventrículo derecho en presentaciones malignas de Brugada. (42) Algunos individuos portadores de este último pueden presentar RP en un 12% aproximadamente. (43) (44)

Se ha definido como la elevación del punto J y del segmento ST en el electrocardiograma de superficie de al menos 0.1mV (1mm dependiendo de la calibración a 1mV/cm en este caso) en al menos 2 derivaciones contiguas. (17).

En la actualidad se ha definido al síndrome como una deflexión positiva o muesca inmediatamente de la terminación del complejo QRS y el inicio del segmento ST o un *slurring* al término del complejo QRS, también denominada onda J. (35)

La prevalencia de este trastorno electrocardiográfico es mayor en el sexo masculino, afroamericanos y adolescentes. Este último puede acentuarse en situaciones clínicas de aumento del tono vagal e hipotermia (28) (29).

1.12 RELACIÓN ENTRE ONDA "J" CON REPOLARIZACIÓN PRECOZ Y FIBRILACIÓN VENTRICULAR IDIOPÁTICA: LOS SÍNDROMES DE "ONDA J"

Históricamente el punto J, se ha definido como una deflexión que aparece en la unión de la porción final del QRS y el inicio del segmento ST en el ECG de superficie (26)(27). La forma y magnitud de la onda varía con respecto a la elevación del punto J, con elevación horizontal del segmento ST, hasta una elevación en forma de domo en el complejo QRS.

La incidencia de fibrilación ventricular en individuos menores de 45 años se encuentra estimada de 3:100 000. Este riesgo aumenta a 11:100 000 cuando está presente la onda J. (36) (37)

Se ha reportado en una población asiática que la prevalencia de este fenómeno es de un 5 a 7. 26%, más comúnmente en hombres que mujeres (10.5 vs 1.9%) y que ocurre en derivaciones inferiores, laterales y anteriores en orden decreciente de frecuencia (4.6 vs 2. 2, vs 0.5% respectivamente), esta onda J se ha observado en múltiples entidades clínicas incluyendo la repolarización precoz, la hipotermia, hiperkalemia, hipercalcemia, accidentes vasculares cerebrales, angina variante e isquemia aguda, así como en el síndrome de Brugada y la fibrilación ventricular idiopática.(21)

Otro aspecto a considerar es la preferencia del fenómeno electrocardiográfico a sujetos jóvenes del sexo masculino. La RP está sobre expresada en adultos jóvenes comparada al sexo femenino, pero la prevalencia declina importantemente a edades avanzadas. Esto último sugiere una potencial influencia de la testosterona como modificador de la expresión de la onda J y la RP, una asociación de igual manera encontrada en el Síndrome de Brugada. (29) (33) (34)

Muchas preguntas se han planteado recientemente acerca del contexto fisiopatogénico de la RP y la estratificación del riesgo, especialmente en poblaciones potencialmente susceptibles, tales como atletas, adolescentes e infantes, permanece científicamente incierta. (29)

La prevalencia y el pronóstico de la RP inferolateral ha sido estudiada y analizada exhaustivamente en tres estudios de poblaciones generales.(29)

Tikkanen y cols, en diciembre del año 2009, publicaron un estudio donde encontraron también una asociación entre mayor riesgo de muerte cardíaca

y muerte súbita arrítmica con un patrón de repolarización precoz presente en las derivaciones inferiores y laterales. Se identificó la prevalencia y el significado pronóstico de este trastorno en una población de 10, 864 finlandeses, con un seguimiento a 30+-11 años. La edad promedio estudiada se estableció entre 44 +- 8 años. (25)

Recientemente un estudio de la misma población y conducido por los mismos autores fue llevado a cabo, en el que se propusieron agrupar a los pacientes que poseían el trastorno de RP en derivaciones inferiores. Los agruparon en sus grupos de onda J con muesca y slurred. Además se realizaron otros subgrupos de segmento S T ascendente y horizontal/descendente. El riesgo de muerte súbita por presencia de muesca y slurred en la onda J no resultó diferente entre estas dos alteraciones, sin embargo en el subgrupo de pacientes poseedores de segmento S T horizontal descendente se demostró mayor riesgo estadístico de presentar muerte súbita por arritmias. (30)

El segundo estudio realizado acerca de la prevalencia y pronóstico de la RP fue conducido por Sinner MF y cols, en una población germana de 1 495 pacientes. La edad promedio se estableció entre 35 y 74 años. La prevalencia del trastorno electrocardiográfico en derivaciones inferiores fue mayor que la inferolateral y la primera se asoció a mayor riesgo de muerte cardíaca y fuertemente asociado al sexo masculino. (31)

El tercer estudio acerca de este tema, realizado por Haruta D y cols y conducido en una población japonesa, específicamente sobre vivientes del ataque atómico de Nagasaki, demostró mayor prevalencia de muerte súbita en los portadores del trastorno de RP. El período de análisis fue de 46 años y la alteración estudiada se encontró en 779 pacientes, resultando en una prevalencia de 29.3% de la población. (32)

Haïssaguerre y cols, en agosto del 2008 publicaron un estudio en donde encontraron una asociación entre muerte súbita y patrón de repolarización precoz en el electrocardiograma. Esto ya había sido encontrado en múltiples estudios experimentales pero ninguno antes había demostrado una correlación clínica. Este estudio multicéntrico revisó los datos de 206 casos de muerte súbita, encontrando repolarización precoz en 31% vs 5% en un grupo control con repolarización precoz obteniendo una $p < 0.001$, en los pacientes con muerte súbita vs el grupo control (412 pacientes sanos sin alteración electrocardiográficas). En este estudio los pacientes con historia de fibrilación ventricular idiopática tenían una prevalencia aumentada de repolarización precoz. (10)

1.13 TEORÍAS IÓNICAS POSIBLEMENTE IMPLICADAS EN LA APARICIÓN DE ONDAS "J" Y REPOLARIZACIÓN PRECOZ

El potencial de acción normal del epicardio difiere del encontrado en el endocardio, por presentar una muesca prominente en la fase I del potencial. (35)

Esta última diferencia nombrada es atribuible a que la corriente Ito es más prominente en el epicardio que en el endocardio ventricular y por lo tanto los miocitos ventriculares epicárdicos presentan una mayor repolarización en la fase I. Esto es de crucial importancia ya que crea un gradiente eléctrico transmural entre el endocardio-epicardio durante las fases tempranas de la repolarización y esto aparece en el ECG como una onda "J". (22)

La RP es el resultado de un aumento en las corrientes iónica de salida causadas por una disminución del funcionamiento de los canales iónicos de entrada o por un aumento en el funcionamiento de las corrientes de salida. (35)

Otro fenómeno que apoya la participación de la corriente Ito en la génesis de esta onda "J" y la repolarización precoz es que medicamentos como bloqueadores de canales de sodio clase IA disminuyen la corriente Ito, entre ellos la quinidina la cual ha demostrado disminuir la magnitud de la repolarización precoz y evitar recurrencias de fibrilación ventricular idiopática en estos pacientes. (11)

1.14 GENÉTICA

En ausencia de un síndrome familiar de RP monogenético, como sucede con el QT largo, el entendimiento de las bases genéticas de la RP se encuentra en sus principios aún, con múltiples reportes alrededor del mundo que implican diversos genes responsables. (35)

Los reportes implican al gen KCNJ8 (responsable de la corriente Kir6.1-I), CACNA1C, CACNB2, CACNA2D1 (responsables de la corriente Ca.L) y SCN5A (responsable de la corriente I Na). (38) (39)

Todos estos trastornos genéticos podrían ocasionar el desequilibrio de las corrientes de entrada y salida, responsable de la repolarización epicárdica acelerada. (35)

El primer reporte de un paciente con mutación KCNJ8 S422L fue el de una menor de 14 años de edad que experimentó numerosos episodios de FV idiopática sin respuesta a bloqueadores Beta, Verapamilo y múltiples antiarrítmicos. (40)

1.14 El Síndrome “Haïssaguerre”:

Varios autores entre ellos Viskin s et al. y Piotr Kukla han llamado a la asociación entre fibrilación ventricular idiopática y presencia de ondas J y patrón electrocardiográfico de repolarización precoz el “Síndrome de Haïssaguerre”.⁽¹¹⁾ Estos Pacientes fueron predominantemente del género masculino, tenían un intervalo QT más corto (sin llegar a ser patológico). La amplitud de las ondas J se relaciona con un riesgo mayor de presentar tormenta eléctrica. Y la eliminación de estas ondas precedió el inicio de la fibrilación ventricular observaciones que ya han sido confirmadas por Nam et al. (13)

Justificación y Planteamiento del problema

El trastorno de la repolarización temprana puede presentarse sin que se llegue a identificar una causa asociada o bien que su presencia se relacione con desenlaces como muerte súbita por arritmias.

Aunque se ha considerado que su presentación es inocua recientemente se ha planteado que es posible que sea un marcador temprano que precede a una enfermedad, crónica, degenerativa y difícilmente controlable e incurable. Es fundamental detectar la participación de factores de riesgo, que pueden predisponer al desarrollo de arritmias, muerte súbita o desenlace fatal en pacientes en riesgo.

El trastorno de la repolarización, ha sido propuesto como un factor de importancia a investigar, por lo encontrado en una población finlandesa.

Es necesario evaluar la importancia de los desenlaces encontrados en relación a este trastorno electrocardiográfico en nuestra población y evaluar si esos hallazgos son reproducibles en cuanto a prevalencia del trastorno y desenlaces en nuestra población y definir si es un marcador de mal pronóstico a largo plazo.

El trastorno de la repolarización temprana ha sido evaluada recientemente como un riesgo relacionado con muerte súbita, arritmias y enfermedades cardiovasculares alrededor del mundo. Existen pocos estudios en relación a este hallazgo y en México no existe información acerca de si este desorden electrofisiológico guarda relación con las complicaciones mencionadas por diversos autores.

Se desconoce en sujetos sanos de nuestra población si esos hallazgos son también de relevancia, tanto en prevalencia como en asociación con estos desenlaces.

La investigación en este sentido ofrece, una forma de establecer, mediante una investigación sistemática, si los mismos hallazgos son encontrados en nuestra población en el mismo contexto de desenlace y si son reproducibles, lo cual de confirmarse conllevará a estudios específicos para determinar los mecanismos que participan, o bien de no ser encontrados será factible plantear si hay diferencias entre etnias.

Objetivo principal:

Evaluar en una cohorte de sujetos con trastorno de repolarización precoz y su relación con muerte súbita de origen cardíaco.

Objetivos secundarios:

Establecer una base de datos de pacientes con patrón electrocardiográfico de presencia y ausencia de repolarización precoz que nos permita realizar estudios de seguimiento a largo plazo de dicha población.

METODOLOGÍA

Lugar: Clínica de Medicina Preventiva del Centro Médico ABC.
Universo: Todos los pacientes que acudieron a un examen médico de rutina a la clínica de Medicina Preventiva del Centro Médico ABC.

Unidad de observación: Se seleccionarán a los pacientes que cuenten con patrón electrocardiográfico de repolarización precoz y/o onda "J" en el electrocardiograma de superficie en reposo de 12 derivaciones.

Material y métodos

DISEÑO DE ESTUDIO

Tipo de investigación: Observacional

Tipo de diseño: Transversal

Características del estudio: Descriptivo retrospectivo

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Selección al azar de pacientes que acudieron a una revisión médica de rutina a la clínica de medicina preventiva del Centro Médico ABC, por un período crónico (2005 a 2006) y uno reciente (2013-2014) que cuenten con un electrocardiograma de 12 derivaciones legible y tomado en reposo.

- Patrón de repolarización precoz definido como la elevación del segmento ST de al menos 0.1 mV en al menos dos derivaciones contiguas.
- Presencia de onda J o empastamiento al final del QRS con punto "J" elevado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no cuenten con el electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones completo y legible.

-Pacientes que no cuenten con al menos alguna de las siguientes características electrocardiográficas:

- Patrón de repolarización precoz definido como la elevación del segmento ST de al menos 0.1 mV en al menos dos derivaciones contiguas

- Presencia de onda J o empastamiento al final del QRS con punto "J" elevado.

RECOLECCIÓN DE DATOS:

Variables independientes

Nombre de la variable	Tipo de variable	Manera de calificarla
Edad	Numérica	Númerica
Sexo	Dicotómica	Mujer 1 Hombre 0
Repolarización	Ordinal	0= Sin RP 1= Con RP <2mm 2= Con RP >2mm
HAS	Dicotómica	0=Sin HAS 1= Con HAS
DM2	Dicotómica	0=Sin DM2 1= Con DM2
Tabaquismo	Dicotómica	0= No tabaquismo 1= Si tabaquismo
IAM	Dicotómica	0= No IAM 1= Si IAM
Palpitaciones al momento del electrocardiograma	Dicotómica	0= No 1= Si

¿Repolarización precoz y Muerte súbita? Estudio "ARMA"

Nombre de la variable	Tipo de variable	Manera de calificarla
Síncope	Dicotómica	0= No 1= Si
Mareo	Dicotómica	0= No 1= Si
Onda J	Dicotómica	0= Sin RP 1= Con RP <2mm 2= Con RP >2mm
Dislipidemia	Dicotómica	0= Sin 1= Con

Variables dependientes

Arritmias	Dicotómica	0= No 1= Si
Muerte cardíaca	Dicotómica	0= No 1= Si
Muerte no cardíaca	Dicotómica	0= No 1= Si

Resultados

ANALISIS ESTADISTICO

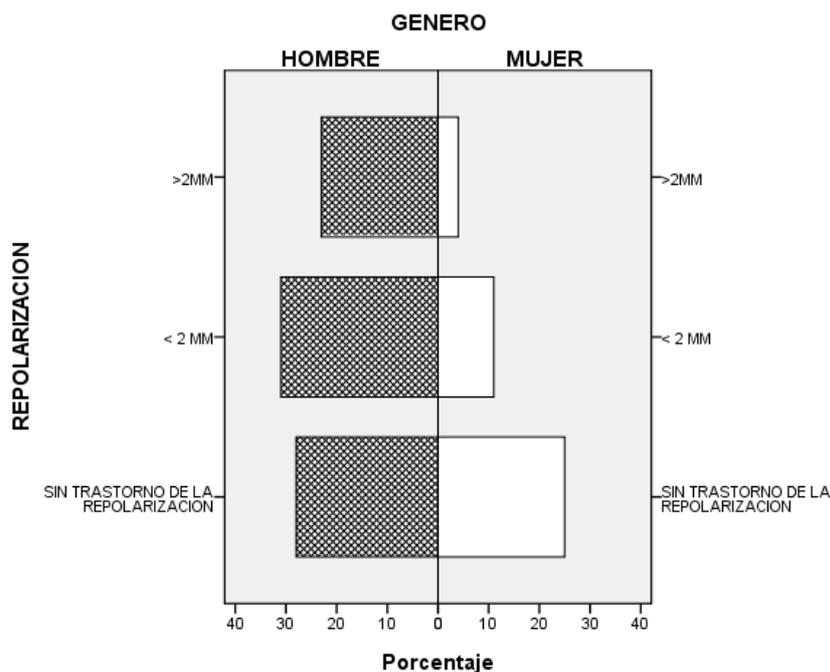
Se utilizó Software Excel y SPSS 19.

Las variables nominales y dicotómicas fueron reportadas en porcentajes, se utilizaron medidas de tendencia central, las variables cuantitativas con distribución normal se reportaron con medias y desviación estándar y las de distribución no Gaussiana con mediana y valores mínimos y máximos. El análisis de correlación de Spearman. Significancia estadística cuando la $p > 0.05$

RESULTADOS

Un total de 122 sujetos 82 hombres (67.2%) y 40 mujeres (32.8%), la edad promedio del grupo por género fue de 42 ± 10 y 42 ± 11 respectivamente. En cuanto al estudio electro cardiográfico, 53 (43.4%) no tuvieron trastornos de la repolarización y 69 (56.5%) si tuvieron, de ellos 42 (34.4%) tuvieron RP $>$ a 2mm y 27 (22.1%) $<$ a 2 mm. La frecuencia por género se muestra en el Grafico 1.

Grafico 1



El tiempo de evolución entre los sujetos sin trastornos de la repolarización fue de 5 ± 1 años y los de trastornos de la repolarización de 7 ± 1 años. Entre los sujetos con trastornos de la repolarización se encontró que consumían tabaco con más frecuencia y esto mostró diferencias estadísticas significativas: Las demás características demográficas se muestran en la tabla 1

Tabla 1 Características demográficas previas al momento del primer ECG en sujetos en que se detectó trastorno de la repolarización y los que no la tuvieron

Variable	Sujetos sin trastornos de la repolarización N=53	Sujetos con trastornos de la repolarización N=69
Hombres n (%)	28 (53)	54 (78)
Mujeres n (%)	25 (47)	15 (22)
Tabaquismo	5 (9)	19 (28) *
HAS	6 (11)	3 (4)
Diabetes Mellitus	3 (6)	3 (4)
Dislipidemia	26 (49)	25 (36)
Cardiopatía isquémica	1 (2)	1 (2)
Arritmias previas	0 (0)	3 (4)
Dispositivos previos	0 (0)	0 (0)
T. de la conducción	9 (17)	6 (9)
Mareo	1 (2)	8 (12)**
Palpitaciones	3 (6)	2 (3)
Síncope	0 (0)	1 (2)
Frecuencia cardíaca	63 ± 7	58 ± 8
PR	149 ± 28	158 ± 19 ***
QTc	416 ± 22 ****	386 ± 53
Edad	44 ± 10	40 ± 10
Peso	72 ± 16	73 ± 11
Talla	1.67 ± 0.09	1.73 ± 0.08
IMC	21.4 ± 4	21 ± 2.4
Colesterol total	204 ± 35	194.37 ± 48
HDL-CT	46 ± 12	51 ± 21
LDL	130 ± 36	120 ± 35
Triglicéridos	114 (52-386)	119 (52-2665)

(mediana- Max-
min)

* HAS= Hipertensión arterial sistémica p= 0.01, ** Mareo p= 0.04, ***PR p=0.04, ****QTc p= 0.0001

El consumo de tabaco se encontró incrementado en los sujetos que presentaban trastorno de la repolarización se muestra en la Tabla 2

TABAQUISMO	REPOLARIZACION			Total
	SIN TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION	CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION < A 2 MM	CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION >A 2 MM	
	n=53 (%)	n=41 (%)	n= 28 (%)	
NO	48 (96)	26(63)	24(86)	98
SI	5 (9)	15 (37)	4 (14)	24
Total	53	41	28	122

De acuerdo al tipo de trastorno de la repolarización se analizaron 81 as medias del QTC y del PR se muestran en Figura 2, 3 y tabla 3, y en la Tabla 4 sus significancias estadísticas y tendencias.

Tabla 3 Media y DE del QTC y de el PR de acuerdo al tipo de trastorno de la repolarizacion

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
QTC SIN TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION	53	416.04	22.217	3.052	409.91	422.16	360	460
CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION < A 2 MM	41	392.39	23.857	3.726	384.86	399.92	343	440
CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION >A 2 MM	28	376.93	78.069	14.754	346.66	407.20	1	440
Total	122	399.11	44.888	4.064	391.07	407.16	1	460
PR SIN TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION	53	148.6792	28.42248	3.90413	140.8450	156.5135	.00	240.00
CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION < A 2 MM	41	159.8049	18.20744	2.84352	154.0579	165.5519	120.00	220.00
CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION >A 2 MM	28	155.2500	20.13404	3.80498	147.4428	163.0572	120.00	200.00
Total	122	153.9262	23.90379	2.16415	149.6417	158.2107	.00	240.00

¿Repolarización precoz y Muerte súbita? Estudio "ARMA"

Tabla 4

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
QTC	Between Groups	30814.856	2	15407.428	8.608	.000
	Within Groups	212993.538	119	1789.862		
	Total	243808.393	121			
PR	Between Groups	2925.100	2	1462.550	2.629	.076
	Within Groups	66213.236	119	556.414		
	Total	69138.336	121			

Figura 2 que muestra la distribución de medias entre los sujetos con y sin alteración de la repolarización

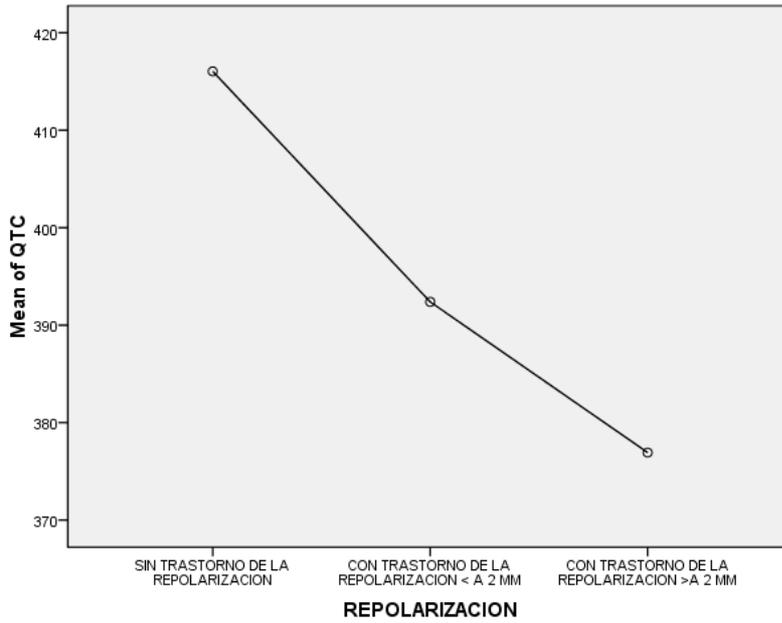


Figura 2

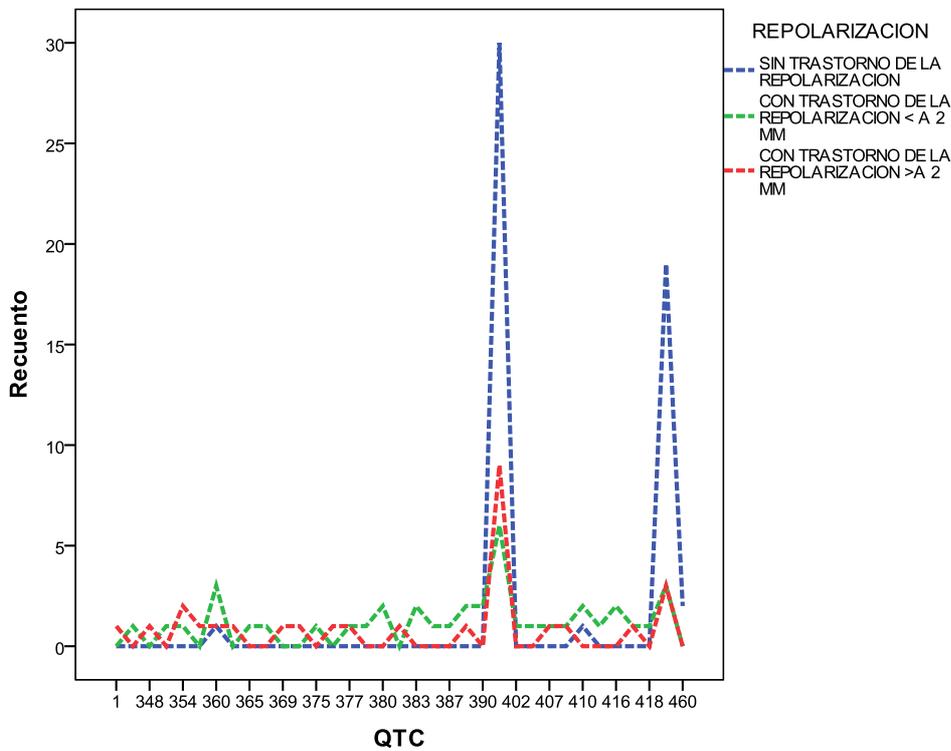


Figura 3 Medias del PR de acuerdo a la presencia o no de trastorno de la repolarización

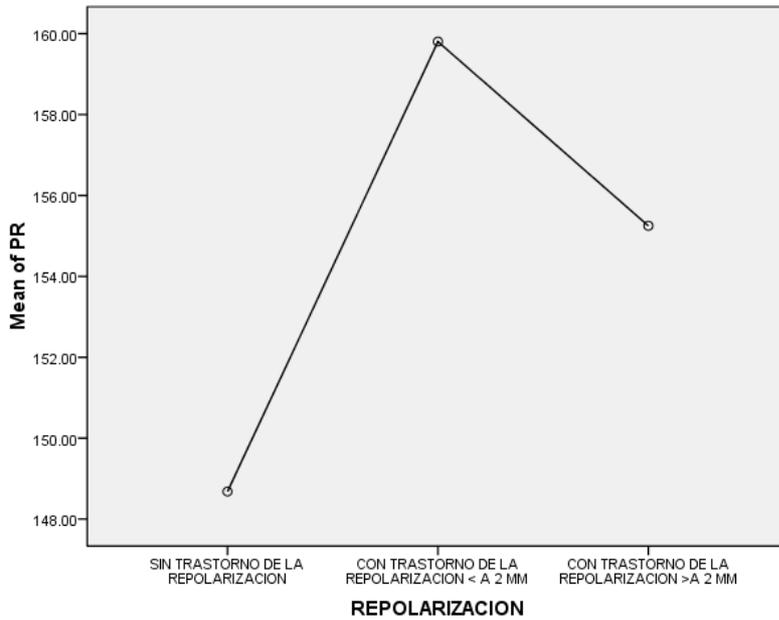
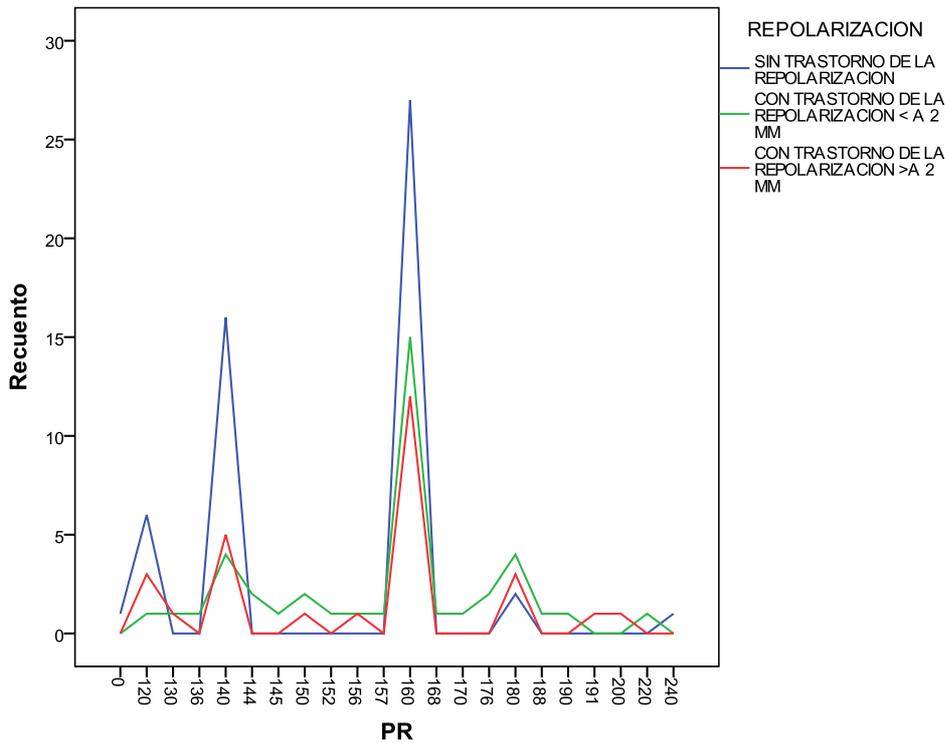


Figura 3



Cuando se analizaron los parámetros de laboratorio de acuerdo a la presencia de repolarización únicamente se encontró que en los sujetos con alteración de la repolarización mayor a 2 mm había una media discretamente más elevada de LDL y esto alcanzó significancia estadística $p = 0.008$ (Tabla 5 y 6).

¿Repolarización precoz y Muerte súbita? Estudio “ARMA”

Tabla 5. Descripción de las medias de laboratorios de acuerdo a la presencia o no de trastorno de la repolarización y si esta es mayor o menor a 2 mm

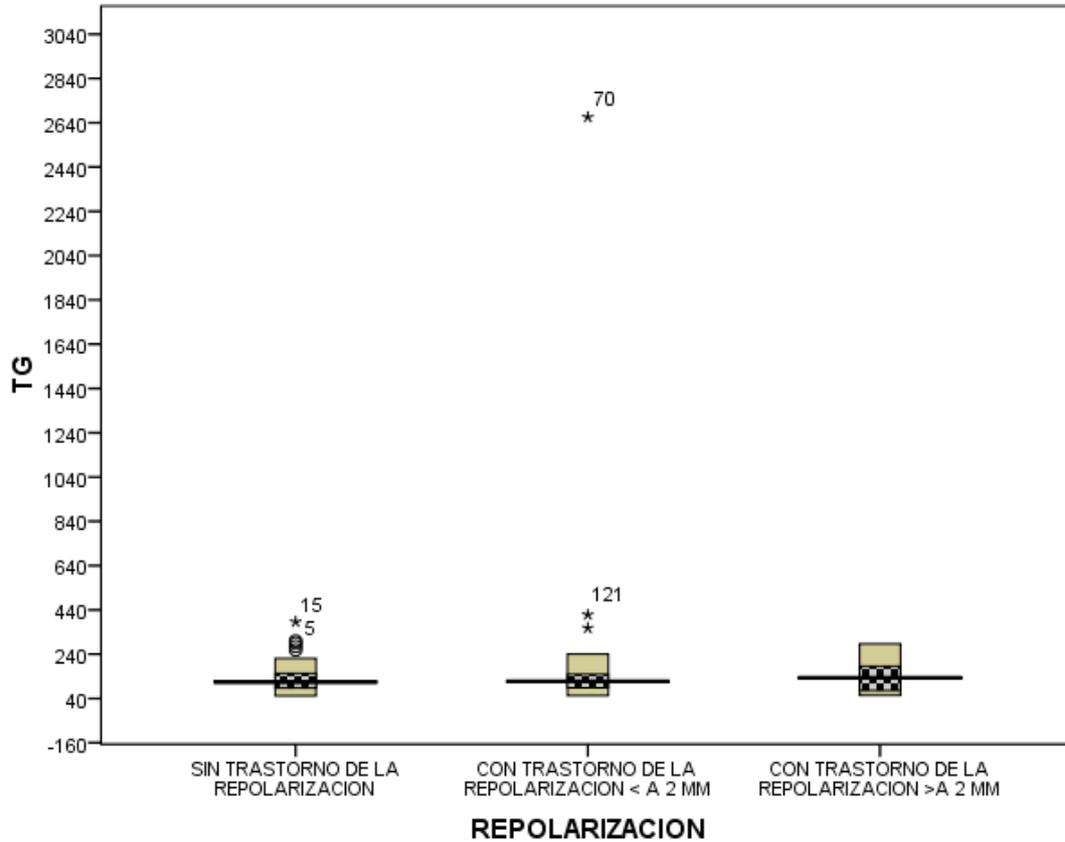
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Colt2 SIN TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION < A 2 MM CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION >A 2 MM Total	53	203.96	35.671	4.900	194.13	213.79	108	313
	39	191.62	42.340	6.780	177.89	205.34	130	349
	28	198.21	55.742	10.534	176.60	219.83	0	289
	120	198.61	43.154	3.939	190.81	206.41	0	349
LDL SIN TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION < A 2 MM CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION >A 2 MM Total	53	130.02	36.110	4.960	120.07	139.97	11	232
	38	109.68	34.432	5.586	98.37	121.00	41	180
	28	133.43	32.429	6.129	120.85	146.00	52	205
	119	124.33	35.920	3.293	117.81	130.85	11	232
HDL SIN TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION < A 2 MM CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION >A 2 MM Total	53	46.13	12.337	1.695	42.73	49.53	24	72
	39	53.56	22.528	3.607	46.26	60.87	20	134
	28	48.21	19.615	3.707	40.61	55.82	27	125
	120	49.03	18.069	1.650	45.77	52.30	20	134
TG SIN TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION < A 2 MM CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION >A 2 MM Total	53	131.13	71.301	9.794	111.48	150.79	52	386
	41	193.68	402.522	62.863	66.63	320.73	53	2665
	28	138.68	69.208	13.079	111.84	165.51	54	286
	122	153.89	240.067	21.735	110.86	196.91	52	2665

Tabla 6

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	
Colt2	Between Groups	3430.722	2	1715.361	.920	.401
	Within Groups	218183.870	117	1864.819		
	Total	221614.592	119			
LDL	Between Groups	12184.170	2	6092.085	5.045	.008
	Within Groups	140066.049	116	1207.466		
	Total	152250.218	118			
HDL	Between Groups	1265.487	2	632.744	1.970	.144
	Within Groups	37588.380	117	321.268		
	Total	38853.867	119			
TG	Between Groups	98851.333	2	49425.666	.856	.428
	Within Groups	6874655.061	119	57770.211		
	Total	6973506.393	121			

En relación a los triglicéridos, las medianas son similares y los cambios observados se deben a la presencia de Outliers como se aprecia en la figura 4

Figura 4. Medianas y valores mínimos y máximos dentro de los grupos con trastornos de la repolarización



La presencia de elevación del ST detectada en el ECG al momento de evaluación inicial se muestra en tabla 7

Tabla 7 Porcentajes de pacientes con elevación del ST y Medida de la elevación.

		Frecuencia	Porcentaje
	>0.1	3	2.5
	0	58	47.5
	0.05	2	1.6
	0.1	22	18.0
	0.15	4	3.3
	0.2	10	8.2
	0.25	2	1.6
	0.3	1	.8
	0.35	1	.8
	1	10	8.2
	1.5	4	3.3

¿Repolarización precoz y Muerte súbita? Estudio "ARMA"

	1.56	1	.8
	2	3	2.5
	2.5	1	.8
Total		122	100.0

Un total de 5 refirieron como deseñarse tener palpitations. Tres fueron mujeres (7%) y dos hombres (2%) del total por género.

De los 3 pacientes que presentaron trastornos de la repolarización al momento de que se realizó el ECG solo 1 persistía, y de 4 que se habían quejado de palpitations y no habían tenido trastornos de la repolarización solo persistieron con esta sintomatología.

La distribución por género de la presencia de palpitations

Tabla 8. Frecuencia de palpitations por género con sin trastornos de la repolarización

GENERO	PALPITACIONES	REPOLARIZACION		
		SIN TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION n (%)	CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION < A 2 MM n (%)	CON TRASTORNO DE LA REPOLARIZACION >A 2 MM n (%)
HOMBRE	NO	28 (100)	30 (97)	22 (96)
	SI	0	1 (3)	1 (4)
	Total	28 (100%)	31 (100%)	23 (100%)
MUJER	NO	22 (88)	10 (100)	5 (100)
	SI	3 (12)	0	0
	Total	25 (100)	10 (100)	5 (100)

Descripción de parámetros de laboratorio entre hombres y mujeres de acuerdo a si tenían o no trastorno de la repolarización											
		Hombres					Mujeres				
		N	Media	DE	Mínimo	Máximo	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
C O L - T	Sin trastorno de la repolarización	28	208.50	38.527	108	313	25	198.88	32.19	151	296
	Con trastorno de la repolarización < a 2 mm	30	193.50	44.405	130	349	9	185.33	36.19	139	263
	Con trastorno de la repolarización > a 2 mm	23	199.87	36.636	112	262	5	190.60	116.20	0	289
	Total	81	200.49	40.321	108	349	39	194.69	48.85	0	296
L D L	Sin trastorno de la repolarización	28	131.75	43.235	11	232	25	128.08	26.74	93	212
	Con trastorno de la repolarización < a 2 M mm	29	108.00	36.074	41	172	9	115.11	29.75	82	180
	Con trastorno de la repolarización > a 2 mm	23	128.61	28.253	52	190	5	155.60	44.28	102	205
	Total	80	122.24	37.956	11	232	39	128.62	31.36	82	212
H D L	Sin trastorno de la repolarización	28	42.93	11.601	24	70	25	49.72	12.37	31	72
	Con trastorno de la repolarización < a 2 M mm	30	52.67	25.532	20	134	9	56.56	5.88	47	68
	Con trastorno de la repolarización > a 2 mm	23	45.39	20.011	27	125	5	61.20	11.76	45	75
	Total	81	47.23	20.258	20	134	39	52.77	11.72	31	75
T G	Sin trastorno de la repolarización	28	155.25	83.873	53	386	25	104.12	40.77	52	201
	Con trastorno de la repolarización < a 2 M mm	31	225.52	459.828	53	2665	10	95.00	31.50	54	150
	Con trastorno de la repolarización > a 2 mm	23	148.78	68.867	61	286	5	92.20	54.40	54	178
	Total	82	180.00	288.489	53	2665	40	100.35	39.75	52	201

Promedios del QT y PR por género, con y sin trastorno de la repolarización											
		Hombres					Mujeres				
		N	Media	DE	Min	Max	N	Media	DE	Min	Máximo
Q T	Sin RP	28	413.93	20.24 6	400	460	25	418.40	24. 440	360	460
	Con R P < 2mm	31	390.19	26.21 6	343	440	10	399.20	13. 054	383	416
	Con R P > 2 mm	23	387.57	23.82 3	348	440	5	328.00	185 .40 6	1	440
	Total	82	397.56	26.21 2	343	460	40	402.30	69. 347	1	460
P R	Sin RP	28	147.14	36.60 2	0	240	25	150.40	15. 406	120	180
	CON TRASTOR NO DE LA REPOLAR IZACION < A 2 MM	31	158.52	17.99 0	120	220	10	163.80	19. 263	130	190
	CON TRASTOR NO DE LA REPOLAR IZACION >A 2 MM	23	153.74	18.72 6	120	200	5	162.20	27. 096	120	191
	Total	82	153.29	26.17 7	0	240	40	155.22	18. 628	120	191

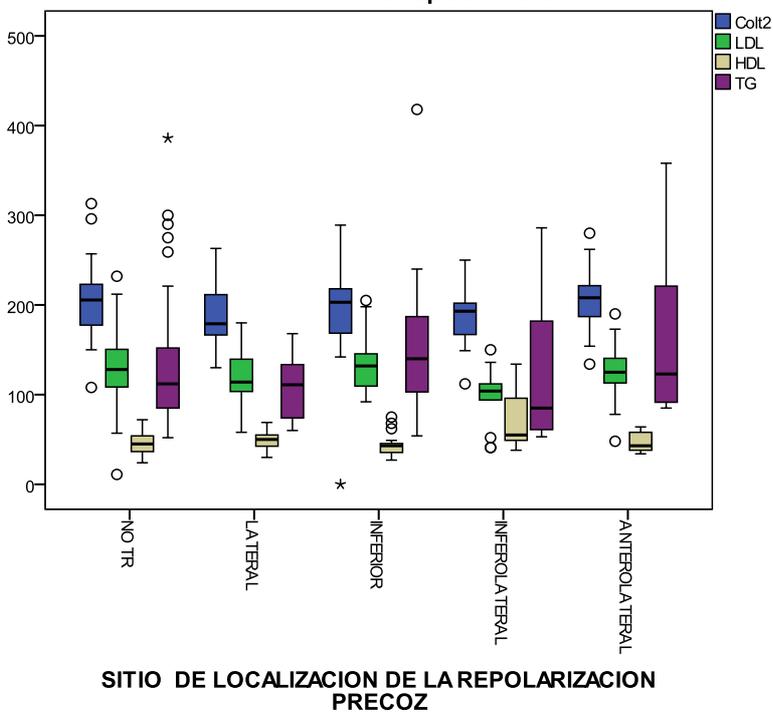
La frecuencia de los sitios de localización de la repolarización precoz fueron: Lateral 22 (32%), inferior 19 (28%), inferolateral 13 (19%) y anterolateral 15 (22%).

En sujetos con y sin trastorno de la repolarización el QT y PR se encontró dentro de límites normales, sin embargo cabe mencionar que la media del PR fue mayor en sujetos con trastornos de la repolarización y esto tuvo significancia estadística ($p=0.04$) así también en este grupo la media del QT fue menor comparado al grupo sin TR ($p=0.001$).

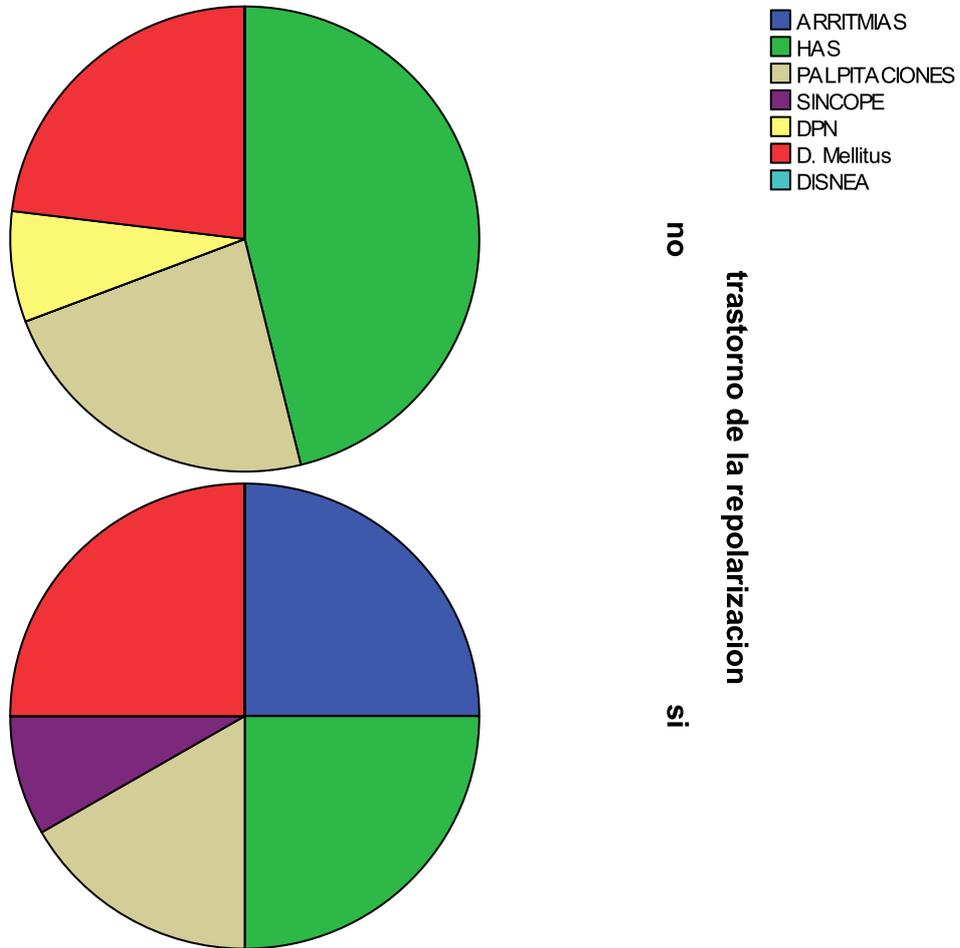
Promedio del PR y QT entre sujetos con y sin trastorno de la repolarización					
	Trastorno de repolarización	N	Med ia	Desviación	Error t íp. de l a media
PR	No	53	148.68	28.422	3.904
	Si	69	157.96	19.001	2.287
QT	No	53	416.04	22.217	3.052
	Si	69	386.12	53.040	6.385

La determinación de Colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos de acuerdo al sitio de la localización del trastorno de la repolarización.

Parametros de Laboratorio en relacion al sitio de localizacion del trastorno de la repolarizacion



Proporción de síntomas y comorbilidades entre sujetos con y sin trastornos de la repolarización



SITIO DE LOCALIZACION DE LA REPOLARIZACION PRECOZ Y ELEVACION DEL ST						
			Elevación ST			Total
			No tiene	Elevación entre 1 y 2	Elevación mayor a 2	
SITIO DE LOCALIZACION DE LA REPOLARIZACION PRECOZ	E	NO TIENE	51	1	0	52
		LATERAL	3	19	0	22
		INFERIOR	2	12	5	19
		INFEROLA	1	7	5	13

	TERAL				
	ANTEROL ATERAL	0	7	8	15
Total		57	46	18	121

Frecuencia de sujetos en cuyo desenlace refirieron palpitations y tipo de elevación del ST					
		Elevación ST			Total
		no tiene	elevación entre 1 y 2	elevación mayor a 2	
Desenlace	Asintomático	56	44	17	117
	Palpitations	2	2	1	5
Total		58	46	18	122

Tipos de ST					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	NO TIENE CAMBIOS EL ST	89	73.0	73.0	73.0
	ST DESCENDENTE	17	13.9	13.9	86.9
	ST ASCENDENTE	16	13.1	13.1	100.0
	Total	122	100.0	100.0	

Trastornos de la conducción					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
	Sin T de Conducción	109	89.3	89.3	89.3
	BRD	2	1.6	1.6	91.0
	AV 1er grado	1	.8	.8	91.8
	Fascículo anterior	6	4.9	4.9	96.7
	Fascículo posterior	2	1.6	1.6	98.4
	Crecimiento de aurícula derecha	1	.8	.8	99.2
	Hipertrofia del Ventrículo derecho	1	.8	.8	100.0
	Total	122	100.0	100.0	

Discusión

El trastorno de repolarización se presentó en 64 de 122 sujetos estudiados (52%). Entre estos pacientes la frecuencia de los sitios de localización de la repolarización precoz se presentaron de la siguiente manera: Lateral 22 (32%), Inferior 19 (28%), Inferolateral 13 (19%) y Anterolateral 15 (22%). De los sujetos estudiados con RP con elevación del ST entre 1 y 2 mm, 31 fueron del sexo masculino y 10 del sexo opuesto. Entre estos un solo individuo masculino presentó palpitaciones. Los que presentaron elevación mayor a 2mm, 23 fueron del sexo masculino y 5 del sexo femenino. Solo un paciente masculino entre este grupo manifestó palpitaciones.

Las características demográficas de los pacientes con y sin el trastorno estudiado se resumen en la tabla 1. 24 pacientes refirieron el antecedente de tabaquismo, 5 (9%) no presentaban el trastorno, 15 (37%) con elevación del ST entre 1 y 2mm y 4 (14%) mayor a 2mm.

Las palpitaciones se presentaron en 5 pacientes del grupo de 122 estudiado. 2 de estos no se encontró RP en el electrocardiograma, 2 con elevación entre 1 y 2 mm y solo 1 sujeto presentó elevación mayor a 2 mm.

En sujetos con y sin trastorno de la repolarización, el QT y PR se encontró dentro de límites normales, sin embargo cabe mencionar que la media del PR fue mayor en sujetos con trastornos de la repolarización y esto tuvo significancia estadística ($p=0.04$), así también en este grupo la media del QT fue menor comparado al grupo sin RP ($p=0.001$).

Cuando se analizaron los parámetros de laboratorio de acuerdo a la presencia de repolarización, únicamente se encontró que en los sujetos con alteración de la repolarización mayor a 2 mm había una media discretamente más elevada de LDL y esto alcanzó significancia estadística $p=0.008$ (Tabla 5 y 6).

Se encontró el antecedente de hipertensión arterial sistémica en 9 pacientes. Los sujetos que no presentaron RP fueron 6 (11%) y los que si presentaron fueron 3 (4%), alcanzando significancia estadística ($p=0.01$).

La sensación de mareo se presentó en 9 pacientes, de los cuales 1 (2%) no manifestaba RP y 8 (12%) si presentaban el trastorno electrocardiográfico, alcanzando significancia estadística ($p=0.04$).

De los 122 pacientes dentro del estudio, 109 (89%), no se encontraron trastornos electrocardiográficos de conducción, 2 sujetos presentaron bloqueo completo de rama derecha del Haz de His (2%), 1 sujeto con bloqueo auriculoventricular de primer grado (0.8%), 6 con hemibloqueo del

fascículo anterior (4.9%), 2 con hemibloqueo del fascículo posterior (1.6%), 1 con anormalidad auricular izquierda (0.8%) y 1 con hipertrofia del ventrículo derecho (0.8%).

Riesgo de muerte

Durante el seguimiento de 7 ± 1 año ningún sujeto de los 122 estudiados fallecieron. Se realizaron llamadas telefónicas desde la Unidad Coronaria del Centro Médico ABC Observatorio, donde se interrogó a todos los sujetos en estudio, preguntando acerca de su condición actual y en busca de sintomatología. No se encontró aumento de la mortalidad en pacientes con RP en el electrocardiograma.

Conclusiones

Se ha reportado al rededor de l mundo el aumento de riesgo de muerte cardíaca entre pacientes que presentan RP electrocardiográfica a través de las series de *Tikkanen y Sinner*, sin embargo en nuestro estudio, a pesar de no contar con la cantidad de pacientes en las series mencionadas, no se encontró dicho hallazgo, independientemente de las derivaciones analizadas.

La presencia de RP de manera tradicional se ha aceptado como un trastorno electrocardiográfico benigno e inocuo. Nuestro estudio, hasta este momento, apoya esta teoría a pesar de los resultados publicados en otros países.

El estudio "ARMA" plantea un seguimiento de 7+- 1 años de pacientes con RP y su objetivo principal es demostrar que dicho trastorno no se encuentra relacionado con aumento de riesgo por muerte cardíaca. En un futuro cercano se planea realizar sub estudios en diferentes poblaciones de otros hospitales , ya que la población estudiada está representada únicamente por sujetos que acudieron a la clínica de Medicina Preventiva del Centro Médico ABC Santa Fe.

Nuestro protocolo continuará activo estudiando un mayor número de pacientes y con un seguimiento prospectivo a mas de 10 años para dilucidar los aspectos inciertos incrustados en el trastorno de repolarización precoz.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1. Myerburg, RJ. Sudden cardiac death in persons with normal (or near normal) hearts. *Am J Cardiol* 1997; 79:3.
2. Chugh, SS, Kelly, KL, Titus, JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation* 2000; 102:649.
3. Wever, EF, Robles de, Medina EO. Sudden death in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1137.
4. Zheng, Z J, Croft, JB, Giles, W H, Mensah, G A. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104:2158.
5. Kannel, WB, Doyle, JT, McNamara, PM, et al. Precursors of sudden coronary death. Factors related to the incidence of sudden death. *Circulation* 1975; 51:606.
6. Topaz, O, Edwards, JE. Pathologic features of sudden death in children, adolescents, and young adults. *Chest* 1985; 87:476.
7. Bayes de Luna, A, Coumel, P, Leclercq, J F. Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117:151.
8. Lehman SE, Ackerman M J, Benson D W, Jr, Brugada R, Clancy CE, et al. Inherited Arrhythmias: A National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases Workshop Consensus report About the Diagnosis, Phenotyping, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Approaches For Primary Cardiomyopathies of Gene Mutations Affecting Ion Function. *Circulation* 2007;116:2325-2345.
9. Antzelevitch C, Gussak I. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000;33(4):299-309
10. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquie JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le Scouarnec S, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S,

Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ, Clementy J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008;358:2016–2023.

11. Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, et al. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization: Role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:612-9.

12. Shott JJ, Aïshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hooftje T M, Hulsbeek M, Wilde AA, Escande D, Mannens MM, Le Marec H. Cardiac conduction defects associated with mutations in SCN5A. *Nat Genet*, 1999;23:20-21.

13. Nam GB, Kim YH, Antzelevitch C. Augmentation of J waves and electrical storms in patients with early repolarization. *N Engl J Med*.2008;358:2078-9

14. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation*. 2000;102:2849-55

15. Murphy JG, Lloyd MA. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook. Third Ed. Mayo Clinic Scientific Press and Informa Healthcare USA, INC.2007. Chap 19 p 219-308.

16. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005;2:569-74

17. Marcus FI. Electrocardiographic Features of Inherited Diseases that Predispose to the Development of Cardiac Arrhythmias, long QT syndrome, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia, and Brugada syndrome. *J Electrocardiol*. 2000;33 Suppl:1-10

18. Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, et al: The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med* 2003; 115: 171-7

19. Torp-Pedersen C, Kober L, Eimring H, Burchart H: Classification of sudden and arrhythmic death. *Pacing Clin Electrophysiol* 20:245, 1997.

20. Viskin S, Belhassen B: Idiopathic ventricular fibrillation. *Am Heart J* 1990;120(3):661-71.

21. Kui C, Congxin H, Xi W, et al. Characteristic of the prevalence of J wave in apparently healthy Chinese adults. *Arch Med Res* 2008; 39: 232-5.
22. Kukla P, Jastrzebski M, Haissaguerre syndrome- a new clinical entity in the spectrum of primary electrical diseases? *Kardiol Pol* 2009; 67:178-84.
23. Noda T, Shimizu W.: Idiopathic Ventricular fibrillation associated with Jwave and early repolarization: a really benign electrocardiographic sign? *Future Cardiol*; 2009 5(3), 227, 229.
24. Metha M Jain AC, Metha A: Early repolarization. *Clin Cardiol*.1999; (22) 59-65.
25. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. Tikkanen JT et al. *N Engl J Med*. (2009)
26. Barnes AR, Katz LN, Levine SA, Pardee HEB, White PD, Wilson FN. Report of the committee of the American Heart Association on the standardization of electrocardiographic nomenclature. *Am Heart J* 1943;25:528–534.
27. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the duration of the QRS interval. *Am Heart J* 1952;44:80–88.
28. Osborn JJ. Experimental hypothermia; respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol* 1953;175:389–398.
29. Clinical significance of variants of J-points and J-waves: early repolarization patterns and risk. *European Heart Journal* (2012) 33, 2639–2644
30. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, Sager SJ, Rissanen HA, Myerburg RJ, Reunanen A, Huikuri HV. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation* 2011;123:2666–2673.
31. Sinner MF, Reinhard W, Muller M, Beckmann BM, Martens E, Perz S, Pfeufer A, Winogradow J, Stark K, Meisinger C, Wichmann HE, Peters A, Riegger GA, Steinbeck G, Hengstenberg C, Knaab S. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med* 2010;7:e1000314.

32. Haruta D , M atsuo K , T suneto A , I chimaru S , H ida A , S era N , Imaizumi M, Nakashima E, Maemura K, Akahoshi M. Incidence and prognostic val ue of e arly repolarization pa ttern i n t he 12 -lead electrocardiogram. *Circulation* 2011;123: 2931 – 2937.
33. Noseworthy PA , Tikkanen JT , Porthan K , Oikarinen L , Pietila A , Harald K, Peloso GM, Merchant FM, Jula A, Va äänañen H, Hwang S-J, O'Donnell C J, Salomaa V , Newton-Cheh C , Huikuri HV. The early repolarization pat tern i n t he gener al popul ation: clinical correlates and heritability. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2284 – 2289.
34. Shimizu W , M atsuo K , K okubo Y , Satomi K , K urita T, N oda T , Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H. Sex hormone and gender difference–role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:415–421.
35. A C linical A pproach t o E arly R epolarization. M anoj N . Obeyesekere, G eorge J. Klein, S tanley N attel, P eter Leo ng-Sit, Lorne J. G ula, A llan C . S kanes, R aymond Yee and A ndrew D . Krahn. *Circulation*. 2013;127:1620-1629.
36. Rosso R, Kogan E, Belhassen B, Rozovski U, Scheinman MM, Zeltser D, Halkin A, Steinvil A, Heller K, Glikson M, Katz A, Viskin S. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1231–1238.
37. Rosso R, Glikson E, Belhassen B, Katz A, Halkin A, Steinvil A, Viskin S. D istinguishing " benign" f rom " malignant e arly repolarization": the val ue of t he S T-segment m orphology. *Heart Rhythm*. 2012;9:225–22
38. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Circ A rrythm E lectrophysiol*. 20 11;4:874–881. W atanabe H , Nogami A , Ohkubo K , Kawata H , Hayashi Y , Ishikawa T , Makiyama T , Nagao S , Yagihara N , Takehara N , Kawamura Y , Sato A , Okamura K , Hosaka Y , Sato M , Fukae S , Chinushi M , Oda H , Okabe M , Kimura A , Maemura K , Watanabe I , Kamakura S , Horie M , Aizawa Y , Shimizu W , Makita N. Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in

idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:874–881

39. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, Delpón E, Hu D, Desai M, Borggrefe M, Haissaguerre M, Kanter R, Pollevick GD, Guerchicoff A, Laino R, Marieb M, Nademanee K, Nam GB, Robles R, Schimpf R, Stapleton DD, Viskin S, Winters S, Wolpert C, Zimmern S, Veltmann C, Antzelevitch C. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2010;7:1872–1882.
40. Haissaguerre M, Chatel S, Sacher F, Weerasooriya R, Probst V, Lousseouarn G, Horlitz M, Liersch R, Schulze-Bahr E, Wilde A, Kaab S, Koster J, Rudy Y, LeMarec H, Schott JJ. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of K_{CNJ8}/KATP channel. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:93–98.
41. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isoobe M, Kamakura S, Shimizu W. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2012;9:77–83.
42. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaiapanich A, Jirasirojanakorn K, Likittanasombat K, Buripanyo K, Ngarmukos T. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation.* 2011;123:1270–1279.
43. Letsas KP, Sacher F, Probst V, Weber R, Knecht S, Kalusche D, Haissaguerre M, Arentz T. Prevalence of early repolarization pattern in inferior/lateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2008;5:1685–1689.
44. Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella G, Boussy T, De Asmundis C, Roos M, Henkens S, Kaufman L, Bui R, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:154–161.