



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**ANÁLISIS CLÍNICO Y GENÉTICO DEL SÍNDROME
DE QT LARGO EN NIÑOS MEXICANOS**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. EVELYN DORESLEY RAMOS MORALES
DIRECTOR DE TESIS: DRA. NORMA ALICIA BALDERRÁBANO SAUCEDO



Ciudad de México, Febrero 2018



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.



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.

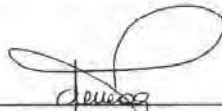
Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Julio Roberto Erdmenger Orellana
Jefe del Departamento de Cardiología
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Norma Alicia Balderrábano Saucedo
Director de tesis
Médico Adscrito al departamento de Cardiología
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Gabriela Tercero
Tutor metodológico
Departamento de investigación
Hospital Infantil de México Federico Gómez

A DIOS quien supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades y sin desfallecer en el intento.

A mis padres Enrique y Norma por su apoyo incondicional, consejos, comprensión, amor y por ayudarme con los recursos necesarios para ser quien soy.

A mis hermanas Jennifer y Leslie por darme un gran ejemplo de madurez y perseverancia, y enseñarme que los sueños no tienen límites.

Y a mis niños quienes son los verdaderos héroes en las historias, demostrándonos que su sonrisa y su inocencia pueden hacer brillar todo a su alrededor, y quienes nos enseñan en el día a día.

A mi tutora, Dra. Norma Balderrabano, gran maestra y amiga que supo orientarme durante este periodo de formación
Y a mis maestros por la paciencia y dedicación.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| I. Resumen | 5 |
| INTRODUCCIÓN | 6 |
| ANTECEDENTES: | 6 |
| MARCO TEORICO | 7 |
| Antecedentes y prevalencia | 8 |
| Genética y Biología Molecular | 8 |
| Figura 2C | 10 |
| Figura No. 3 | 11 |
| Tabla 1: PUNTAJE DE SCHWARTZ PARA EL DIAGNOSTICO DE SÍNDROME DE QT LARGO (1993)..... | 12 |
| Estratificación de Riesgo : | 12 |
| ABORDAJE DEL PACIENTE CON SINDROME DE QT LARGO. | 14 |
| Marcapaso y Desfibrilador: | 15 |
| MARCO METODOLOGICO | 16 |
| Estudios a realizar: | 16 |
| Criterios de eliminación. | 17 |
| Metodología | 17 |
| Definición operacional de las variables | 19 |
| JUSTIFICACIÓN | 20 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 21 |
| RESULTADOS | 21 |
| Pruebas de normalidad | 21 |
| Demográficos: | 22 |
| Grafica No. 1 Distribución de niños con SQT del HIMFG por unidad de referencia..... | 22 |
| Grafica No. 2 Distribución por Estados de niños con SQT del HIMFG | 23 |
| Clínicos | 23 |
| Tabla No. 1 Primeros Signos y Síntomas | 23 |
| Grafica No. 3 Primeros Signos y Síntomas en niños con SQT del HIMFG | 24 |
| Electrocardiográficos: | 24 |
| Tabla No. 2 Intervalos electrocardiográficos evaluados en los niños con SQT del HIMFG..... | 24 |
| Tabla No. 3 Intervalos electrocardiográficos evaluados en los niños con SQT del HIMFG..... | 25 |
| Tabla No. 4 Anormalidades en ST..... | 25 |
| Tabla No. 5 Anomalías en encontradas en la onda T, en pacientes con diagnóstico de SQT en el HIMFG..... | 25 |
| Grafica No. 4 Anomalías en encontradas en la onda T, en pacientes con diagnóstico de SQT en el HIMFG..... | 26 |
| TABLA No. 6 BRDHH..... | 26 |
| TABLA No. 7 BRIHH..... | 27 |
| Tabla No. 8 Tipos de SQT de acuerdo a morfología en electrocardiograma..... | 27 |
| Tabla No. 9 Síncope con y sin actividad desencadenante..... | 27 |

| | |
|---|-----------|
| Antecedentes Familiares | 28 |
| Tabla No. 10 Historia Familiar de SQTl | 28 |
| Tabla No. 10 Historia Familiar de Muerte Súbita | 28 |
| Tabla No. 11 Historia familiar de sordera congénita | 28 |
| Base genética | 29 |
| Tabla No. 12 Número de pacientes en quienes se identificó uno o más genes..... | 29 |
| Gráfica No. 5 Número de pacientes en quienes se identificó uno o más genes. | 30 |
| Tabla No. 13 Genes con mayores mutaciones detectadas en niños con SQTl EN EL HIMFG..... | 31 |
| Gráfica No. 6 Genes con mayores mutaciones detectadas en niños con SQTl en el HIMFG..... | 31 |
| DISCUSIÓN DE RESULTADOS..... | 32 |
| CONCLUSIONES..... | 35 |
| Cronograma de Actividades:..... | 36 |
| Aspectos Éticos:..... | 36 |
| Limitaciones del Estudio: | 36 |
| BIBLIOGRAFIA | 37 |

I. RESUMEN

Título. Análisis Clínico y Genético del Síndrome de QT Largo en Niños Mexicanos.

Objetivo: Describir las características clínicas y la base genética de niños mexicanos con SQTL

Material y Métodos: Estudio prospectivo que inició en el 2014. Se realizó evaluación clínica y genética en 87 genes candidatos por medio de secuenciación masiva de nueva generación (NGS).

Resultados: 41 pacientes, 22 niñas (53.7%) y 19 niños (46.3%), que comprenden las edades 10 ± 4 (1-15) años; con historia de muerte súbita (26.8%). QTc: 448-675 todos los pacientes en tratamiento con beta-bloqueador, 4 con MCP, 2 con DAI, un paciente falleció durante el seguimiento (2.4%). Todos tuvieron mutaciones en 1-16 genes, por lo que un paciente puede tener más de un gen mutado. Para un total de 121 mutaciones en 46 genes. Diez y nueve tuvieron mutaciones en los principales genes asociados a SQTL (SCN5A, KCNH2, KCNQ1). Siendo SCN5A el más frecuente afectado en 9 niños (6.62%). Veinte y cinco tuvieron mutaciones en otros genes menos frecuentes como (AKAP9, ANK2, CACNA1C, CAV3, KCNE2, KCNJ5, SNTA1). Y treinta y cinco tuvieron mutaciones en genes no previamente descritos en asociación a SQTL en orden de frecuencia (SCN10A, DLG1, PXDNL, RYR2, KCNA5, SCN11A, KCNJ14, PKP2, SCN7A) entre otros. Los pacientes que manifestaron los genes con mayor asociación a SQTL a su vez expresaron algunos genes menos frecuentes, y genes no previamente descritos.

Conclusiones: la tecnología con NGS permitió conocer las mutaciones causales en el 100% de los casos e identificar nuevos genes candidatos asociados a la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La primera descripción formal clínica y electrocardiográfica del síndrome de QT largo (SQTL), se realizó en 1957 por A. Jervell y F. Lange-Nielsen (1). Sin embargo, existen varios casos relatados anteriormente en la literatura médica, que sugieren la sospecha de la existencia de la enfermedad previamente. Así pues, en 1856 FL. Meissner (2) expone probablemente el primer caso de SQTL en una niña sorda que sufre un síncope y muere al ser amonestada públicamente en la escuela. Aproximadamente 50 años más tarde, L. Morquio (3) narra la historia de una gran familia uruguaya en la que varios hermanos sincopan y mueren en edad temprana y en 1937 AD. Latham y TA. Munro (4) relatan que todos los niños de un matrimonio en el que había consanguinidad por tener sordera congénita y convulsiones. En 1953, KM. Herrlin y J. Möller (5) describen por primera vez en un niño con sordera congénita y síncope de repetición, las características electrocardiográficas del SQTL: bradicardia, intervalo ST y ondas T anormales en todas las derivaciones precordiales y un intervalo QT prolongado. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, la primera descripción completa de una familia con SQTL congénito fue realizada por A. Jervell y F. Lange-Nielsen en 1957 (1). En esta familia había cuatro niños con sordera neurosensorial congénita, síncope de repetición y con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG); tres de los cuatro niños sufrieron muerte súbita (MS); los progenitores estaban asintomáticos, tenían un ECG normal y no presentaban problemas de audición, por lo que se especuló que dicho síndrome podría tener una herencia autosómica recesiva. Más tarde, en 1963- 1964 C. Romano y OC. Ward (6;7) publicaron dos familias en la que varios miembros de las mismas, heredaban de manera autosómica dominante un fenotipo con prolongación del intervalo QT, síncope y MS, sin déficits auditivos asociados.

En 1986 AJ. Moss y PJ. Schwartz sugirieron por primera vez que el fundamento fisiopatológico del síndrome podía estar en relación con una alteración en la regulación de las corrientes repolarizantes de potasio. Sin embargo, el punto de inflexión vendría en 1991 de la mano de M. Keating (14), que llevó a cabo uno de los progresos más importantes en esta enfermedad, al relacionar el SQTL con el locus Harvey ras-1 en el brazo corto del cromosoma 11. En el año 1995 se describen los principales genes implicados (15;16), que son responsables de los tipos 1 a 3 del SQTL (QTL1-3). Conjuntamente, el SQTL se reconoce por primera vez como una canalopatía cardíaca, siendo probablemente la canalopatía mejor estudiada hasta la fecha. A partir de este momento, comienza de forma acelerada el descubrimiento de los diferentes genes responsables de los 13 tipos de este síndrome descritos en la actualidad (QTL1-13). Así pues, con la introducción de la genética molecular, se han reescrito el diagnóstico y el manejo del SQTL, incorporándose datos de estudios de correlación genotipo-fenotipo que han revelado la complejidad y la heterogeneidad de esta enfermedad.

Los continuos avances en genética molecular y en la fisiopatología de la enfermedad han hecho que las publicaciones relacionadas con el SQTL hayan crecido de manera exponencial en los últimos años.

ANTECEDENTES:

Síndrome de QT Largo en México: se describe que la historia clínica detallada con respecto a eventos cardíacos en el paciente y miembros de su familia en combinación con la interpretación cuidadosa del ECG de 12 derivaciones (con la medición del intervalo QT en todos los ECG disponibles y la evaluación morfológica de la onda T) son suficientes para diagnosticar el síndrome. El SQTL presenta gran heterogeneidad genética y según esta descripción publicada en el 2009 por el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, se han identificado ya más de 500

mutaciones distribuidas en 10 genes. Y a pesar de los avances en la materia, aun 25% a 30% de los pacientes permanece sin diagnóstico genético. Determinando que los estudios de genética juegan un papel importante y son útiles en casos con resultados no diagnóstico o de ECG limítrofes. (15)

En el 2008 se realiza una revisión de los mecanismos moleculares y su correlación con la clínica, y se mencionan sus particularidades clínicas y los factores de riesgo asociados los cuales fueron sordera congénita, sexo femenino, presentación a una edad temprana, antecedente de síncope, duración del QTc mayor a 500ms y antecedente de torsades de pointes. La mortalidad por este padecimiento ha disminuido a menos de 10% con el empleo de beta (β) bloqueadores y la implantación de un marcapaso o de un desfibrilador automático. (18)

En el 2007 se realizó una publicación por parte de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, Instituto de Investigaciones Biomédicas en donde se realiza un resumen de los principales conceptos desarrollados en los último diez años que han sido cruciales en el manejo de esta enfermedad, describiendo que se ha logrado entender con mayor detalle los efectos adversos de distintas drogas que interactúan con los canales iónicos, permitiendo así generar fármacos más seguros y, en su defecto, monitorizar de cerca aquellos que a pesar de tener este efecto adverso, es necesaria su administración. Los avances son importantes, pero no todo está dicho, 25% de los casos no tienen mutaciones en los genes descritos, por lo que el SQTL continúa siendo motivo de investigación.

En el 2016 Yukiko Nakano y Wataru Shimizu realizaron una revisión donde resumen los avances recientes en genética en SQTL y una breve descripción de las perspectivas de la investigación en SQTL. Describen que en 600 pacientes con SQTL tipo 1, demostraron que aquellos con mutaciones en la región transmembrana de Kv7.1, con mutaciones sin sentido tienen mayor riesgo en desarrollar arritmias cardíacas que aquellos con otro tipo de mutaciones. Un estudio multicéntrico realizado en Japón también reporto que los pacientes con SQTL tipo 1 y mutaciones transmembranas están en mayor riesgo de eventos cardíacos y tienen gran sensibilidad a la estimulación simpática que aquellos con mutaciones C-terminal. Posteriormente, Barsheshet et al. Demostraron que los pacientes con mutaciones sin sentido C-terminal en el gen KCNQ1 exhibieron mayor riesgo a eventos que amenazan la vida y que la terapia con beta bloqueadores fue efectiva para ellos. (19)

En cuanto al SQTL tipo 2, shimizu et al. Demostraron que en 858 pacientes que tienen mutaciones sinsentido en la región transmembrana se asocian a su vez con mayores riesgos de eventos cardíacos que otras mutaciones sin sentido. Recientemente, Liu et al. También reporto que una mutación deficiente en la región transmembrana Kv11.1 causa un efecto dominante negativo y un curso clínico grave. (19)

Los pacientes con SQTL que tienen las dos variantes patogénicas ya descritas y un QTc>500ms están también en alto riesgo, en particular cuando están asintomáticos. En contraste, los pacientes con SQTL genéticamente diagnosticados asintomáticos son evaluados con menor riesgo. Un factor de riesgo importante para estos pacientes proviene de fármacos que bloquean la corriente IKr y las condiciones que disminuyen su nivel plasmático de potasio. (20)

MARCO TEORICO

Canalopatías: los canales iónicos son proteínas que atraviesan la membrana celular y que regulan el paso de iones a través de ella. Las alteraciones en los genes que codifican su formación dan lugar a diferentes enfermedades, causadas por modificaciones en su estructura y función. Son las llamadas Canalopatías o alteraciones en los canales iónicos (1).

Antecedentes y prevalencia

El síndrome de QT largo (LQTS) es un trastorno cardíaco hereditario causado por anomalías genéticamente codificadas en los canales de iones cardíacos, caracterizados clínicamente por palpitaciones, síncope y muerte súbita cardíaca, con diferentes grados de prolongación QT y anomalías morfológicas de la onda T en el electrocardiograma de superficie. Los avances en cardiología molecular y genética en los últimos 20 años, junto con el aumento de la conciencia de las condiciones hereditarias en la etiología de la muerte súbita cardíaca, movió al síndrome de QT largo de la periferia a la medicina clínica convencional. Un análisis clínico y genético reciente de 45,000 neonatos sugiere que la prevalencia está en el rango de 1: 2,000-2,500 (2).

Muerte súbita cardíaca (MSC) en los jóvenes tiene un impacto devastador en las familias, los proveedores de cuidado y la comunidad. Muerte súbita se define como la ocurrida de forma inesperada y rápida (< 1 hora) en personas sin datos previos de enfermedad grave hasta el inicio de los síntomas (3,4). Definiendo joven como aquellos menores de 25, 30, 35, o 40 años de edad. Las estimaciones de la incidencia de (sin incluir los lactantes) varían ampliamente de 0.6 a 6.2 por 100 000 personas (1-3).

El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) puede estar relacionado con la muerte súbita en algunos lactantes. El síndrome de muerte súbita del lactante se define como la muerte súbita de un niño de 1 año de edad que no se puede explicar después de una investigación exhaustiva. La incidencia de SMSL varía de 50 a 100 en 100,000 y los datos emergentes sugieren que entre el 10% y el 15% de las muertes por SMSL están asociadas con variantes funcionales del gen de la canalopatía iónica cardíaca (4).

Epidemiología: Los pacientes afectados por el síndrome de QT largo (SQTL) han sido identificados en todo el mundo y en todos los grupos étnicos. Una posible excepción está representada por una escasez de casos identificados entre los negros africanos y entre los afroamericanos. Entre los caucásicos, la prevalencia de SQTL ha sido establecida por un estudio prospectivo de ECG, completado por *screening* molecular, realizado en más de 44,000 lactantes a la edad de 15-25 días. En el SQTL mutaciones causantes de la enfermedad se identificaron en el 43% y el 29% de los lactantes con un QTc superior a 470 y 460 milisegundos (ms), respectivamente. Estos hallazgos demuestran una prevalencia de alrededor de 1: 2,000 nacimientos vivos aparentemente sanos (IC del 95%, 1: 1,583 a 1: 4,350). Esta prevalencia sólo refleja a niños con un QTc anormalmente largo y no toma en cuenta el número significativo de "pacientes ocultos con mutación positiva" (5).

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

En la era actual, ninguna discusión del síndrome QT largo es significativa sin familiaridad con la biología molecular de la condición. Tradicionalmente, los modos de herencia se consideraron autosómicos dominantes, como lo describen Romano y Ward, en los que no suele haber ninguna otra anomalía fenotípica; y autosómica recesiva, como en la descripción de Jervell y Lange-Nielsen. Este último se caracteriza por la presencia de sordera congénita neurosensorial, debido a la misma anomalía del canal iónico. También hay casos esporádicos y casos adquiridos. Con los avances en biología molecular, SQTL ya no se piensa como simplemente los síndromes de Jervell y Lange-Nielsen y Romano-Ward. Más bien, el SQTL es una llamada canalopatía, una enfermedad debida a anomalías en los canales iónicos que controlan el potencial de acción en células eléctricamente activas, en este caso las células miocárdicas. Los canales iónicos son

proteínas transmembranales encargadas de transportar 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 (varía según subtipo de canal). Los fenómenos eléctricos y contráctiles que suceden en el cardiomiocito son controlados por estas estructuras. Los canales iónicos forman complejos macromoleculares; hay una unidad principal formadora del poro del canal y proteínas auxiliares que lo regulan (figura.1). la afección en la función de un canal en el SQTl se puede dar en 2 sitios: en la proteína principal o en las proteínas reguladoras. La afección en la unidad formadora del poro, conocida como alfa, genera los 3 subtipos más comunes de SQTl.

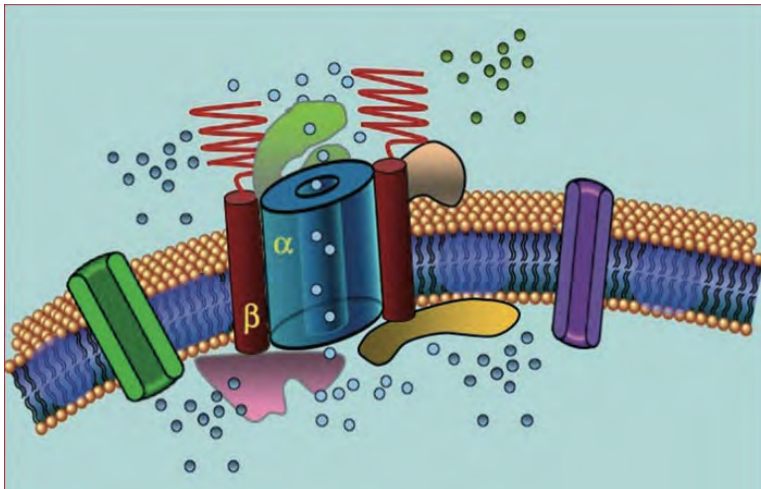


Figura 1. Representación esquemática del complejo macromolecular. Los canales iónicos son proteínas transmembranales (α) reguladas por diversas proteínas, una de ellas es la llamada subunidad (β).

SQTl típicamente muestra una herencia mendeliana autosómica dominante con penetrancia variable y rara vez se hereda de manera recesiva asociada con sordera neurosensorial. Ahora se están reconociendo variantes de novo de formas particularmente graves. El análisis de ligamiento identificó primero las proteínas del canal iónico de potasio KvLQT1 (KCNQ1) y HERG (KCNH2) como base para los tipos 1 y 2 de LQT, y la proteína de canal de sodio NaV1.5 (SCN5A) para el tipo 3. En aproximadamente el 70% de los pacientes con un diagnóstico clínico tendrán mutaciones identificables en uno de los 13 genes que ahora están asociados con la enfermedad, y la mayoría se encuentra en genes que codifican componentes variables para el canal de potasio (2).

La Despolarización (fase 0) del potencial de acción cardíaco resulta de la entrada rápida de los iones de sodio (INa), mientras que la repolarización (fase 2 y fase 3) es dirigida por la salida de iones de los canales lentos de potasio (Iks) y rápidos (Ikr) de la corriente de rectificación retardada (figura 2A). LQT1 y LQT2 resultan de mutaciones dentro de las subunidades α de Iks e Ikr, respectivamente, que reducen la corriente neta de potasio y retardan la repolarización. Es importante destacar que la pérdida de mutaciones funcionales heterocigóticas no reproduce los fenotipos LQTS 1 y 2, sugiriendo efectos más complejos a nivel genómico, de ARN o de proteína. LQT3 resulta de la ganancia de función en el INa, lo que conduce a la persistente entrada tardía de los iones de sodio (Figura 2B); los agentes que prolongan el intervalo QT inhiben adicionalmente la función Ikr que conduce a mayores grados de prolongación del intervalo QT y a menudo desenmascara SQTl de otro modo activo (Figura 2C). Se cree que la arritmia en SQTl

es el resultado de la función de canales de iones variables y la dispersión transmural de la repolarización (TDR) a través del miocardio ventricular, iniciando un aumento de la entrada de calcio, la corriente de intercambio sodio-calcio y la sobrecarga de calcio. Esto desencadena ulteriores corrientes en el gradiente transmembra que se manifiestan en las primeras despolarizaciones (EAD) durante la fase 2/3, iniciando *torsades de pointes* (TdP), la arritmia característica de SQT. Los disparadores focales subendocárdicos generan rollos de excitación rotatoria que se bifurcan y terminan como resultado del bloqueo de conducción funcional, explicando tanto la apariencia clásica del ECG como la alta propensión al TdP a terminar espontáneamente (2,6).

Figura 2A

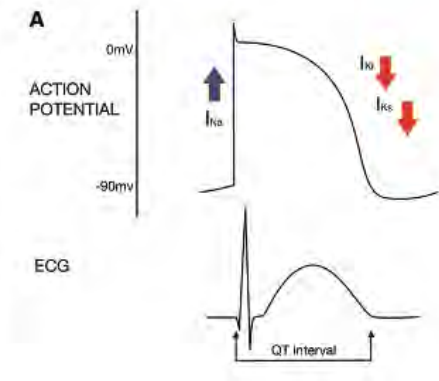


Figura 2B

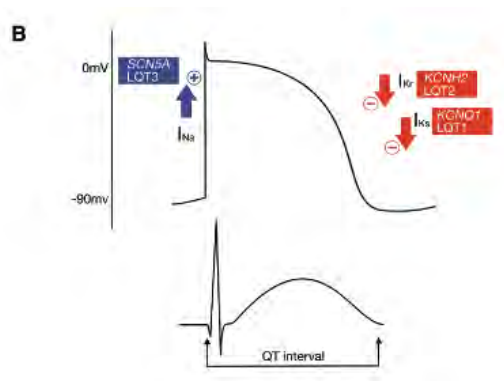
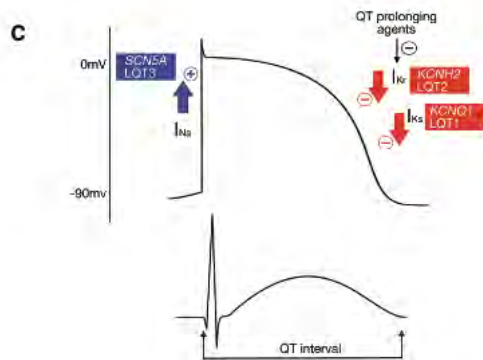


Figura 2C



Síndrome de QT largo: El síndrome de QT largo es un trastorno de arritmia cardíaca hereditaria caracterizado por un intervalo QT prolongado en un ECG de superficie de 12 derivaciones en reposo, debido a la repolarización cardíaca tardía, en ausencia de enfermedad cardíaca estructural. Clínicamente, SQT se presenta con síncope, paro cardíaco abortado (PCA) o muerte cardíaca súbita (MS). (5) Estos síntomas son debidos a arritmias, en particular, *torsades de pointes*, el sello de la enfermedad, que puede deteriorarse posteriormente hasta la fibrilación ventricular (VF). En el 10-15% de los pacientes con SQT, el primer y único síntoma es MCS. Sin embargo, un porcentaje significativo de los pacientes permanece asintomático durante toda su vida. De los individuos que se hacen sintomáticos, el 50% experimentan su primer evento cardíaco a la edad de 12 años y el 90% a la edad de 40 años (6).




Variabes Genéticas: Una mutación patogénica puede ser identificada en el 60% de los pacientes con SQT. Principalmente, se hereda como un rasgo autosómico dominante. El síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, raro y altamente maligno, que se acompaña de sordera neuronal congénita, afecta entre 1: 1,000,000 y 1: 4,000,000 de individuos, se hereda de forma autosómica recesiva con mutaciones heterocigóticas o homocigotos compuestas en KCNQ1 o KCNE2 (7); sin embargo, casi el 90% de las mutaciones se encuentran en tres genes: KCNQ1 (que codifica Kv7.1), KCNH2 (que codifica Kv11.1) y SCN5A (Codificación de Nav 1.5) causando LQT1, LQT2 y LQT3, respectivamente. Por otro lado, el síndrome conocido como Romano-Ward corresponde a mutaciones generalmente heterocigotas, los pacientes no presentan trastornos en la audición y la gravedad de la enfermedad es muy variable (8). Ver figura 3

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Las manifestaciones clínicas del SQT se clasifican en dos categorías principales: los eventos arrítmicos y los aspectos electrocardiográficos (ECG).

Los episodios arrítmicos son debidos a *torsades de pointes* VT que, según su duración, producen síncope, paro cardíaco y cuando se deteriora en VF-muerte súbita. Entre los pacientes no tratados, la historia natural está representada por la ocurrencia de una serie de episodios sincopales, que eventualmente conduce a la muerte súbita. La muerte súbita como primera manifestación representa la razón principal para el tratamiento de pacientes asintomáticos. Las arritmias auriculares, específicamente la fibrilación auricular, son más frecuentes en pacientes con LQTS en comparación con los controles (9,10).

Las condiciones asociadas con los episodios arrítmicos son, en gran medida, específicas de genes, con la mayoría de los episodios arrítmicos que ocurren durante el estrés físico o emocional en LQT1, en reposo o en asociación con ruidos repentinos en pacientes LQT2 y en reposo o durante el sueño en LQT3 pacientes (9). Ver figura 3

Figura No. 3

| Tipo | Corriente | Efecto funcional | Frecuencia entre los SQT | ECG ^{12,13} | Desencadenante de evento cardíaco letal ¹⁰ | Penetrancia* |
|------|-----------|------------------|--------------------------|---|---|--------------|
| SQT1 | Potasio | ↓ | 30-35% |  | Ejercicio (68%) Emociones (14%) Sueño, descanso (9%) Otros (19%) | 62% |
| SQT2 | Potasio | ↓ | 25-30% |  | Ejercicio (29%) Emociones (49%) Sueño, descanso (22%) | 75% |
| SQT3 | Sodio | ↑ | 5-10% |  | Ejercicio (4%) Emociones (12%) Sueño, descanso (64%) Otros (20%) | 90% |

DIAGNOSTICO: El diagnóstico de SQT se basa principalmente en la medición del intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) utilizando la fórmula de Bazett. Cuando se utiliza un QTc prolongado para diagnosticar SQT, se deben excluir las causas secundarias de prolongación QTc que pueden ocurrir con fármacos, afecciones cardíacas adquiridas, desequilibrio electrolítico y dietas desequilibradas. Se ha establecido un sistema de puntuación que tiene en cuenta la edad del paciente, la historia médica y familiar, los síntomas y el QTc y proporciona una probabilidad de diagnóstico de SQT (10). (Tabla No. 1).

Tabla 1: PUNTAJE DE SCHWARTZ PARA EL DIAGNOSTICO DE SÍNDROME DE QT LARGO (1993)

| Variable | Puntaje |
|---|---------|
| Electrocardiograma | |
| QTc ms >480 | 3 |
| 460-479 | 2 |
| 450 | 1 |
| Torsades de pointes | 2 |
| Alternancia de onda T | 1 |
| Muecas en la onda T (en tres derivaciones) | 1 |
| Bradicardia | 0.5 |
| Historia Clínica | |
| Sincope | |
| Con estrés | 2 |
| Sin estrés | 1 |
| Sordera Congénita | 0.5 |
| Historia Familiar | |
| Familiares con intervalo QT prolongado | 1 |
| Muerte Súbita en familiares <30años | 0.5 |
| QTc calculado por la fórmula de Bazett (QTc= QT/RR). + FC en reposo menor para la edad ++ Un mismo miembro de la familia no puede ser considerado dos veces. *puntaje de Schwartz <1punto: baja probabilidad; 2-3 puntos: intermedio; >4puntos: alta probabilidad. | |

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO :

SQTL tipo 1: Datos recientes indican que la localización, el tipo y la función biofísica de la mutación KCNQ1 son importantes factores de riesgo independientes que influyen en el curso clínico de los pacientes con LQT1. Moss et al. (referencia) han demostrado entre 600 pacientes con 77 mutaciones KCNQ1 diferentes, que los pacientes con mutaciones en la región transmembrana (incluidos los dominios de las asas citoplásmicos [C-asa]) en comparación con las mutaciones en el extremo C del canal KCNQ1 tuvieron un doble aumento del riesgo de síncope, paro cardíaco abortado y muerte súbita ($p < 0.001$). (6,9)

Además, este estudio ha demostrado que los pacientes con mutaciones con cambio de sentido tenían un riesgo significativamente mayor de eventos cardíacos en comparación con aquellos con mutaciones sin sentido. Más recientemente, se ha analizado los datos de 860 pacientes con una mutación KCNQ1 del registro internacional LQTS. Los pacientes fueron categorizados como portadores de mutaciones con cambio de sentido localizadas en el asa terminal C (dominios S2-S3 y S4-S5) Dominio, C / N-terminal, y mutaciones sin sentido. Hubo 27 paros cardíacos abortados y 78 eventos de muerte súbita, desde el nacimiento hasta la edad de 40 años. La presencia de mutaciones en el asa- C fue asociada con el QTc más largo en el ECG y con el riesgo más alto para paro cardíaco abortado o muerte cardíaca súbita comparado con mutaciones sin sentido. (10) Se sabe que las asa- C terminal desempeñan un papel importante en la regulación simpática del canal KCNQ1. Basados en los resultados de estudios de expresión

celular, se ha sugerido que una combinación de disminución en la función basal y regulación adrenérgica alterada de los canales de los IK subyace el aumento del riesgo cardíaco en este subgrupo de pacientes (11).

SQTL Tipo 2: Los pacientes con SQTL2 suelen presentar arritmias ventriculares en respuesta al estrés emocional (49%) o estímulos auditivos súbitos y con menos frecuencia durante el sueño (22%) o el ejercicio (29%). La penetrancia estimada es del 79% lo que significa que hasta un 20% pueden no tener un ECG diagnóstico. En este subtipo la onda T suele ser de baja amplitud, bífida, con muescas. El gen afectado es el KCNH2 o HERG, localizado en el cromosoma 7 (7q35-36), el cual codifica la subunidad alfa del canal de potasio I_{kr} ; explica el 25 al 30% de los casos. La disfunción de este canal disminuye la corriente saliente de K^+ durante la fase 3 del potencial de acción, prolongando su duración (8).

SQTL Tipo 3: Comprende el 5% de todos los síndromes de QT largo congénito. Este tipo presenta un riesgo mayor de presentar arritmias malignas durante el reposo (sueño) o bradicardia. La penetrancia de las mutaciones en el gen SCN5A es cercana al 90%. (8) Las mutaciones se localizan en las porciones del canal que controlan su inactivación; El retraso en la inactivación del canal de sodio o su reapertura durante las fases 1 y 2 del potencial de acción cardíaco dan lugar a una corriente despolarizante, que desplaza ambas fases hacia niveles más positivos y retrasa el comienzo de la repolarización, prolongando la duración del potencial de acción y el intervalo QT del electrocardiograma. El canal de Na^+ se encuentra alterado durante la fase de meseta. El ECG en el SQTL suele mostrar onda T acuminada, de aparición tardía, que deja observar con claridad el alargamiento del segmento ST. Estos pacientes suelen ser menos sintomáticos que los casos con SQTL1 o SQTL2, pero los eventos son característicamente más letales (12).

Síndrome de QT largo diagnóstico prenatal: la bradicardia fetal e incluso el bloqueo AV de 2do grado y 3er grado pueden ser una de las primeras manifestaciones del SQTL.

Al igual que el síndrome de muerte súbita infantil, el SQTL fetal y neonatal raramente son familiares y la muerte puede ocurrir en ausencia de una taquiarritmia ventricular documentada o una historia familiar sugerente. Hallazgos demuestran que las mutaciones SQTL, particularmente las que afectan al canal de sodio codificado por SCN5A, confieren un riesgo de pérdida fetal tardía y de muerte súbita infantil. El papel importante de las mutaciones de novo en el SQTL perinatal es apoyado por el hecho de que las mutaciones causantes de la enfermedad en el mismo residuo SCN5A han surgido de forma independiente al menos tres veces, y una serie de otras mutaciones espontáneas en el SQTL. Los genes asociados se han relacionado con arritmias letales en el feto y en el recién nacido. El mal pronóstico de los lactantes con SQTL neonatal contribuye indudablemente a una baja heredabilidad (13).

La evaluación de la repolarización cardíaca fetal entre la semana 14 y 39 es un método útil para el diagnóstico oportuno, y si la sospecha es alta se podrá realizar amniocentesis a partir de la semana 16 (14).

ABORDAJE DEL PACIENTE CON SINDROME DE QT LARGO.

- **Historia clínica:** Se debe conocer los antecedentes familiares y/o personales de muerte súbita, tanto para el diagnóstico como para la estratificación de riesgo. Asimismo, los factores desencadenantes en el contexto de síncope pueden ayudarnos a conocer el subtipo de SQTL. En la valoración inicial es importante descartar causas desencadenantes (desequilibrio electrolítico, acidosis, uso de fármacos que prolongan el intervalo QT).
- **Alteraciones electrocardiográficas/ Diagnóstico:** Alteraciones en la onda T: alternancia en la polaridad, apariencia bifásica, variaciones en la amplitud, muescas. La alternancia de la onda T se define con cada latido de la amplitud, morfología en ritmo sinusal, sin variaciones en el complejo QRS (15). Constituye un indicador de inestabilidad eléctrica, refleja dispersión regional en la repolarización ventricular y en ocasiones precede a la fibrilación ventricular (16).

Los pacientes con SQTL pueden cursar con signos de disfunción del nódulo sinusal, bradicardia y/o pausas. Los subtipos 1 y 3, particularmente este último, presentan con frecuencia bradicardia sinusal. Mientras que el SQT4 se ha asociado con disfunción del nódulo sinusal (15). El bloqueo AV 2:1 es otra de las manifestaciones que se presentan la cual tiene una incidencia del 4 al 5% y es de mal pronóstico.

El QRS es usualmente angosto y el bloqueo se ha localizado en la zona infrahisiana, pero el sitio de bloqueo podría depender del genotipo. Hasta el momento cuatro genes han sido relacionados a bloqueo 2:1 en el contexto de QT largo: HERG(SQTL2), SCN5A (SQTL3), CACNA1 (SQTL8) Y SCN4B (SQTL10) (15).

Además, se observa como arritmia ventricular característica del SQTL, la taquicardia helicoidal, conocida también como "torsades de pointes" la cual se presenta cuando el intervalo QT se prolonga, independientemente de la etiología. Es una taquicardia ventricular polimórfica por reentrada, caracterizada electrocardiográficamente por un giro continuo del eje de QRS sobre una línea imaginaria; suele ser precedida por una pausa seguida de una extrasístole intervalo RR corto-largo-corto. Puede culminar en fibrilación ventricular y muerte súbita. Si esto no sucede el paciente puede experimentar sólo síncope, o incluso, si el episodio es breve, puede pasar inadvertido (17).

TRATAMIENTO: La información más significativa en lo que concierne a la terapia para síndrome de QT largo aún se mantiene desde 1985, cuando se demostró que pacientes sintomáticos demostraban un cambio dramático en la sobrevida, comparados con aquellos que se encontraban sin tratamiento farmacológico.

Bloqueadores B- Adrenérgicos: Representan la primera opción terapéutica en pacientes sintomáticos con SQTL; los más efectivos son propranolol y nadolol. Propranolol es aun el más utilizado, en dosis de 2 a 3 mg/kg por día; la dosis se puede incrementar a 4mg/kg y en casos de difícil control se justifican dosis altas. Nadolol también es usado por su vida media que permite la administración de 1 a 2 veces al día, la dosis usuales son de 1 a 1.5mg/kg por día. Metoprolol es menos eficiente y se ha demostrado mayor recurrencias de arritmias (18).

En un estudio de 869 pacientes SQTL de genotipo desconocido, la mortalidad global con el tratamiento con β -bloqueantes fue del 2% y fue del 1,6% cuando se limitó a pacientes con síncope (sin paro cardíaco) y sin eventos en el primer año de vida. Existe evidencia clara de que los β -bloqueantes son extremadamente eficaces en pacientes con LQT1 (19).

En una serie de 335 pacientes con genotipos LQT1, LQT2 y LQT3 se encontró una alta tasa de eventos cardíacos en pacientes que reciben terapia con b-bloqueador, en particular para pacientes con genotipos LQT2 y LQT3, lo que sugiere que, para algunos pacientes, el genotipo puede ser útil para identificar candidatos para intervenciones más agresivas, posiblemente incluyendo la colocación de desfibrilador automático implantable (20).

Marcapaso y Desfibrilador:

La estimulación con marcapasos ha sido utilizada en los pacientes con arritmia dependiente de pausa. Los pacientes con un SQT3 suelen beneficiarse más de este tratamiento, pues la prevalencia de bradicardia es mayor. Se indica estimulación DDD en los casos con arritmia dependiente de pausa o bloqueo AV 2:1 o de alto grado. Las frecuencias programadas por debajo de 70 lat/min no son útiles para prevenir las arritmias ventriculares. Se recomienda programar el sensor a una respuesta rápida, pues estos pacientes suelen tener una aceleración inapropiada de la frecuencia cardíaca en respuesta al ejercicio. Todas las funciones que impliquen la presencia de pausas deben ser apagadas, como la histéresis y la función nocturna. La función de regulación de frecuencia debe ser encendida para prevenir la pausa postextrasistólica. Hay que recordar que el sobresensado de la onda T y los fallos en la captura también pueden dar lugar a pausas (21).

Los desfibriladores autoimplantables se utilizan cada vez más en pacientes con SQT de alto riesgo, pero existen datos limitados sobre la experiencia clínica con esta modalidad terapéutica. Los pacientes con SQT que ya han tenido un paro cardíaco (abortado por desfibrilación y reanimación exitosas) tienen un riesgo extremadamente alto de paro cardíaco recurrente o muerte dentro de un período de 5 años, con una probabilidad acumulada de paro cardíaco o muerte cardíaca de aproximadamente 13% a pesar del tratamiento con beta-bloqueadores. Este riesgo es aún mayor para los niños menores de 10 años. Los pacientes con episodios repetidos de síncope también están en mayor riesgo de paro cardíaco abortado o muerte (22). El marcapaso es útil además de la terapia de bloqueadores beta; sin embargo, esta terapia de combinación no previene la muerte súbita en pacientes con SQT que continúan teniendo eventos cardíacos a pesar de ritmos estimulados a ritmos cardíacos superiores a los habituales y bloqueadores beta (24).

La denervación cardíaca simpática izquierda (DCSI): Se ha utilizado de forma segura y eficaz como tratamiento de segunda línea de las arritmias ventriculares con potencial riesgo de muerte que no responden al tratamiento farmacológico. Fundamentalmente se ha utilizado en las canalopatías, que incluyen el síndrome de QT largo congénito (SQT) y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) (23).

DCSI, idealmente realizada por un abordaje extrapleural que hace a la toracotomía innecesaria, requiere la eliminación de los primeros tres a cuatro ganglios torácicos. La porción cefálica del ganglio estelar izquierdo se deja intacta para evitar el síndrome de Horner. Un abordaje quirúrgico alternativo está representado por toracoscopia. Para los niños pequeños o cuando los cirujanos locales no tienen la experiencia adecuada, se recomienda el abordaje tradicional y fácil, representado por una abertura en el tercer espacio intercostal izquierdo, lo que permite una visualización clara del ganglio estrellado con la cadena simpática. La justificación de la DCSI está basada en gran parte en su efecto antifibrilador bastante llamativo (24,25).

Los últimos datos clínicos sobre DCSI se publicaron en 2004 e incluyeron 147 pacientes SQT que se sometieron a simpatectomía durante los últimos 35 años. Representaban un grupo de alto

riesgo (99% sintomático, con un QTc medio extremadamente largo [563 ± 65 ms], paro cardíaco previo en el 48%, síncope recurrente a pesar de los β -bloqueadores de dosis completa en el 75%). Durante un seguimiento medio de 8 años, hubo una reducción del 91% en los eventos cardíacos. En 5 pacientes sometidos a DCSI debido a múltiples choques por el desfibrilador automático implantable y tormentas eléctricas, durante un seguimiento de cuatro años hubo una disminución del 95% en el número de shocks, con una mejora dramática en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias. Curiosamente, DCSI produjo un acortamiento de QTc medio de 39 ms, que apunta a una acción sobre el sustrato, así como en el disparador. La conclusión inevitable es que siempre que se repitan episodios sincopales a pesar de una terapia de β -bloqueador de dosis completa, el DCSI debe ser considerado (26).

MARCO METODOLOGICO

Planteamiento del problema: El síndrome de QT largo (SQTL) es una enfermedad arritmogénica hereditaria con prevalencia de 1:2000 causa común de síncope y muerte súbita cardíaca (MSC). Se conocen 16 genes asociados a la enfermedad y actualmente no existen estudios que hayan identificado la base genética en la población pediátrica mexicana.

Preguntas de Investigación: ¿Cuál es la base genética de SQTL en la población pediátrica mexicana? ¿cuáles son las principales características Demográficas, clínicas, y electrocardiográficas observadas ?

Hipótesis nula: la base genética y las características clínicas, y electrocardiográficas se correlacionan con los descritos en la literatura.

Objetivo Primario: Describir las características clínicas y la base genética de niños mexicanos con SQTL.

Material y Métodos:

Diseño. Prospectivo descriptivo.

Población de estudio. Niños del HIMFG con diagnóstico de Síndrome de QT largo.

Criterios de inclusión.

- Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Síndrome de QT largo.
- Pacientes y sus padres o tutores que acepten participar en el estudio y firmen cartas de asentimiento y consentimiento informados.

Tamaño de la muestra. Se incluirán todos los niños con diagnóstico de SQTL del HIMFG que acepten participar en el estudio (41 pacientes).

Estudios a realizar:

- Electrocardiograma de 12 derivaciones..
- Monitoreo electrocardiográfico tipo Holter de 24 horas.
- Secuenciación masiva de última generación de DNA de genes estructurales, funcionales y de los canales iónicos .
- Comprobación de las mutaciones encontradas por secuenciación con el método de Sanger.

Criterios de no inclusión .

- Pacientes con SQTL secundario a medicamentos.
- Pacientes que no cumplan con los criterios diagnósticos de SQTL.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio y/o no firmen carta de asentimiento y consentimiento informado.

Criterios de eliminación.

Pacientes que por cualquier razón decidan no continuar con el estudio o muerte, antes de obtener una muestra de ADN o algún otro estudio necesario para el protocolo.

Metodología

A cada paciente se realizará:

- Historia clínica: se realizará interrogatorio de los principales síntomas el inicio de estos, y el antecedente de MSC y arritmias, además de obtener la historia clínica del paciente y antecedentes familiares de MSC y de SQTL.

- Electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones (ECG-12)

Con un electrocardiógrafo marca Phillips modelo Page Writer Trim II se realiza este estudio, es necesario que la persona esté relajada en decúbito supino, sin ropa desde la cintura hacia arriba, sin portar objetos de metal para evitar interferencia con la máquina; se colocan 12 electrodos autoadheribles: 6 en el pecho denominadas derivaciones precordiales y los otros 4 en las extremidades denominadas derivaciones monopares y bipolares de acuerdo a lo que se analice, estos van conectados a unos cables que transmiten el impulso eléctrico del corazón de acuerdo a la posición en el que se encuentra al electrocardiógrafo, donde una vez captada la señal lo muestra en la pantalla del aparato y se imprime en papel milimétrico para su análisis.

El ECG-12 permite analizar la actividad eléctrica del corazón y conocer los tiempos de conducción; mediremos la duración de PR, QRS, QT, QTc, Frecuencia cardíaca (FC), Tpe y TpeC en milisegundos; analizaremos la morfología de la onda P, onda T, complejo QRS e intervalo QT así como la presencia de supradesnivel o infradesnivel del segmento ST, presencia de onda J, onda Delta, bloqueos o algún patrón sugestivo de anormalidad.

- Monitoreo electrocardiográfico tipo Holter de 24 horas.

Es un estudio que se realiza de manera ambulatoria, se utilizará un Holter Digi Trak- Plus de 3 canales marca Phillips, su función principal es registrar la actividad eléctrica del corazón durante 24 horas; es necesario colocar 5 electrodos autoadheribles en el pecho que van conectados a cables que transmiten el impulso eléctrico al Holter y éste va guardando la información. Una vez finalizado el estudio se descarga en una computadora y con un software especial se analiza. Se realizará búsqueda intencionada de presencia de extrasístoles, taquicardias, pausas o algún otro dato de anormalidad.

- Toma de muestra de sangre periférica para extracción de ADN

A cada paciente se realizará una extracción de sangre periférica de 10 ml en niños >10 años, 5 ml de 3-10 años y 3 ml en <3 años, se almacenarán en tubos con ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) a 4°C, para el aislamiento del ADN genómico. La extracción sanguínea y del ADN se llevará a cabo en el laboratorio de investigación en cardiopatías congénitas a partir de linfocitos sanguíneos por medio del método estándar de extracción de ADN genómico con el Kit Gentra System, Puregene. El ADN liofilizado se almacenará en ultracongelador a -80°C hasta obtener un grupo adecuado de muestras para su análisis.

- Identificación Genética Molecular de Mutaciones.

Para el análisis del ADN se colaborará con el Dr. Héctor Manuel Barajas Martínez, director del departamento de genética molecular del Masonic Medical Research Laboratory (MMRL) en Utica, New York. El MMRL es un laboratorio de nivel internacional y líder en estudios de genética molecular y búsqueda de mutaciones en genes asociados a MSC. El MMRL está equipado al 100% con equipo de NGS para identificar nuevos genes. Se obtendrá la carta de consentimiento informado de cada paciente para estudio de especímenes humanos aprobado por los comités de investigación, ética y bioseguridad del HIMFG y los avalados por el instituto Americano de salud (NIH-USA). A cada paciente se le asignará un número de identificación (MMRL#ID).

Secuencia masiva de última generación de DNA de genes estructurales y de los canales iónicos (total 95 genes). La secuenciación del ADN consiste en determinar el orden de las bases A, C, G y T en un fragmento de ADN. La secuenciación utilizada hasta la fecha de manera más rutinaria es la secuenciación por el método descrito por Sanger et al en 1977, que permite obtener la secuencia de un fragmento determinado de ADN, un gen o parte de éste, como por ejemplo, uno o varios exones. Con esta técnica se obtienen secuencias de hasta 500 bases aproximadamente. Sin embargo, la alta demanda de secuenciación ha llevado al desarrollo de tecnologías de secuenciación masiva basadas en realizar múltiples secuencias cortas (de alrededor de 100 pares de bases) de un modo paralelo, produciendo millones de secuencias al mismo tiempo y a un coste bajo. Una vez ensambladas estas secuencias a un genoma de referencia, se puede secuenciar, en lugar de un gen, 12 múltiples genes o incluso un genoma completo. Se permite a conocer con exactitud la secuencia de millones de pares de bases, esta es la llamada NGS, que establece un salto de varias órdenes de magnitud en cuanto a la longitud de los fragmentos secuenciados y a la rapidez en su secuenciación. Mediante la NGS es posible la secuenciación del genoma humano completo de un individuo en el mismo tiempo y coste económico que la secuenciación de dos o tres genes grandes con la técnica de Sanger.

Mediante PCR se amplificarán todos los exones e intrones de 95 genes candidatos entre los cuales se encuentran: KCNA5, KCND3, DPP10, SCN7A, ANK2, CAV1.2, RYR2, SCN11A, CACNG7, CAV1, CACNA1C, SCN11A, SCN9A, SEMA3A, AKAP9, SCN5A, RANGRF (MOG1), TRPM4, SCN7A, SCN10A, SCN1A, TRDN, SCN8A, CACNG8, NAS (KV1.5), PKP2, CACNB1, (Mink), DLG1, PRKAG2, DPP6, PKP2, ANK2, PXDNL, CACNA1C, SEA3A, PKP2, SCN8A, SNTA1, PXDNL, ABCC8 (Sur1), SCN2B, HCN2, CAV3, SCN1-4B (4 genes), KCNQ1, KCNH2, KCNE1-5 (5 genes), SUR1A, SUR2A, KCNJ8, KCNJ11, KCNJ2, CACNA1C, CACNB2B, CACNA2D1, GPD1L, KCND3, KCNIP2, DPP10, KCNJ3 y KCNJ5. Se utilizarán secuenciadores Ion Proton TM System for Next- Generation Sequencing y el Ion PGM TM System for Next- Generation Sequencing, ambos de Thermo Fisher Scientific. Comprobación de las mutaciones encontradas por secuenciación con el método de Sanger Por medio de Secuenciación directa mediante la técnica de Sanger en ambas direcciones con el uso del secuenciador de ADN automático ABI PRISM 3100- Avant (Automatic DNA sequencer) se corroborarán las mutaciones encontradas con NGS. Para determinar la prevalencia de las variaciones genéticas, se contrastarán con 200 sujetos de manera aleatoria de un banco de ADN existente del proyecto 1000 genomes, la población control de sujetos será de la misma etnia, anónimos y sin problemas cardiovasculares, se presume que el 100 % de ellos no presentarán mutaciones en los genes seleccionados o candidatos y ningún síntoma de las enfermedades y síndromes estudiados. Se determinará si las variaciones genéticas (mutaciones) identificadas son causantes de la enfermedad mediante el cálculo de frecuencia alélica en la población control. También se obtendrá el grado de patogenicidad funcional y genética sobre el cambio de aminoácido mutante en base al sitio de conservación en diferentes especies y el grado de co-

segregación de la mutante en la familia. Se realizará análisis de la relación genotipo-fenotipo en la población de estudio. El MMRL tiene una experiencia extensa en este tipo de técnicas.

Definición operacional de las variables

| Variable | Operacional | Tipo de Variable | Unidad de medición |
|--|--|------------------|--------------------|
| Edad | Tiempo al momento del diagnóstico de SQTl registrado en el expediente. | Cuantitativa | Continua |
| Sexo | Hombre o mujer | Nominal | Dicotómica |
| Lugar de Origen | Lugar de procedencia del paciente | Cualitativa | Nominal |
| Hospital de referencia | Hospital del cual es referido el paciente para continuar estudios, con diagnóstico presuntivo de SQTl | Cualitativa | Nominal |
| Puntaje de Schwartz para SQTl | Criterios diagnósticos para SQTl, modificados en 1993, que representan una importante guía en la evaluación inicial de los casos potenciales y estratificación de riesgo así: probabilidad baja, intermedia, y alta. | Cualitativa | Nominal |
| Tipo de SQTl | Fenotipo en los síndromes de QTL más frecuentes, correlacionados con el genotipo | Cualitativa | Nominal |
| Signos y síntomas iniciales, de SQTl | Síntomas más frecuentes con los que debuta el paciente. | Cualitativa | Nominal |
| Sincope | Perdida del estado de consciencia que se asocia o no a ejercicio. | Cualitativa | Nominal |
| Historia Familiar de Muerte súbita | Definiendo muerte cardíaca súbita como aquella inesperada de causa cardíaca con periodo corto <1hora del inicio de los síntomas, en un familiar de primer grado sin ninguna condición que pueda ser fatal. | Cualitativa | Nominal |
| Historia Familiar de SQTl | Familiar de primer grado con antecedente de SQTl. | Cualitativa | Nominal |
| Historia Familiar de otras enfermedades arritmogénicas | Historia familiar de arritmias cardíacas malignas | Cualitativa | Nominal |
| Historia Familiar de sordera congénita | Historia familiar de sordera en familiares de primer grado. | Cualitativa | Nominal |
| Tratamiento actual | La cual reduce el riesgo de eventos hasta en un 64%. Regulando de forma importante el sistema simpático. Sin modificar el intervalo QT, pero si su dispersión | Cualitativa | Nominal |
| Frecuencia cardíaca(FC) | Número de latidos en un periodo de 1 minuto, medido en electrocardiograma de 12 derivaciones | Cuantitativa | Continuo |
| Intervalo PR | Es el periodo de tiempo comprendido entre el inicio de P hasta el inicio de QRS, tiempo en que el estímulo tarda en recorrer las aurículas hasta llegar al nodo AV justo antes de la despolarización cardíaca expresada en ms. | Cuantitativa | Continua |
| Duración del complejo QRS | Periodo de tiempo que comprende desde el inicio de Q hasta el final de S, representa la despolarización ventricular, expresado en ms. | Cuantitativa | Continua |

| | | | |
|--|--|--------------|-----------|
| Intervalo QT medido (QTm) | Representa la duración de la sístole por completo que comprende desde el inicio de la onda Q hasta el término de la onda T, que es la despolarización y repolarización ventricular, expresado en ms. | Cuantitativa | Continua |
| Intervalo QT corregido (QTc) | La medición del intervalo QT ajustado a la frecuencia cardíaca. Esta corrección sirve para independizarlo de la fc de cada individuo y transformarlo en la medida de la actividad eléctrica comparable entre pacientes sanos y enfermos. Expresado en milisegundos. | Cuantitativa | Continua |
| Duración Tpe medido (Tpe) | Es la diferencia del tiempo en que ocurre la repolarización ventricular en las paredes del músculo cardíaco, expresado en milisegundos. Se mide desde el pico máximo de la onda T hasta el final de la misma en derivaciones precordiales.. | Cuantitativa | Continua |
| Intervalo Tpe corregido (Tpec) | La medición del intervalo Tpe ajustado a la frecuencia cardíaca. Esta corrección sirve para independizarlo de la FC de cada individuo y transformarlo en una medida de la actividad eléctrica comparable entre pacientes sanos y enfermos. Expresado en milisegundos. | Cuantitativa | Continua. |
| Bloqueo de rama derecha del haz de his (BRDHH) | Retraso del estímulo eléctrico en la conducción del impulso en la rama derecha, provocando retraso en la despolarización del ventrículo derecho. Gráficamente es expresado en RSR con QRS mayor de 120 ms en V1,V2,V3. | Dicotómica | Ordinal |
| Eje del complejo QRS | Es la dirección de la despolarización que pasa por los ventrículos, promediado de todos los vectores en que se dirige el impulso, expresada en grados. | Cuantitativa | Continua |
| JTc | Intervalo entre el punto J y el fin de la onda T. Medición de utilidad en los casos de bloqueos de rama o preexcitación ventricular en los cuales la medición del intervalo QT puede ser incorrecta por estar la repolarización falsamente prolongada al incluir una despolarización de mayor duración. Obtenido a partir de medición $JTc = JT \text{ medido} / \sqrt{\text{intervalo R-R}}$ | Cualitativa | Nominal |

JUSTIFICACIÓN

El síndrome de QT largo (SQTL) es un trastorno genético que se caracteriza por prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) y propensión a la taquicardia ventricular polimorfa "torsades de pointes", la que con frecuencia origina síncope, falla cardíaca o muerte súbita, por los canales iónicos de potasio y de sodio o de las proteínas reguladoras de estos canales. Un análisis clínico y genético reciente de 45,000 neonatos sugiere que la prevalencia está en el rango

de 1: 2,000-2,500, debido a su forma de presentación y la respuesta del tratamiento es de vital importancia la detección temprana, y el estudio genético ya que diversas mutaciones se han correlacionado con mayor morbimortalidad.

No se cuentan con estudios en la población pediátrica a cerca de la expresión genética en la población infantil de México, por lo cual es importante realizar un estudio que nos brinde dicha información para implementar nuevas estrategias en el manejo y la correlación de estos con la presentación clínica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se describieron de acuerdo a su naturaleza y distribución. Las continuas se expresaron como medias y desviación estándar para las que tuvieron distribución normal, como medianas e intervalos intercuartil para las de distribución no normal. Las variables categóricas se describieron como frecuencias y porcentajes. Los datos serán analizados en el programa estadístico Stata para Mac versión 12.

RESULTADOS

Pruebas de normalidad

| | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|--------------------------|---------------------------------|----|-------|--------------|----|------|
| | Estadístico | gl | Sig. | Estadístico | gl | Sig. |
| Schwartz score for LQTS | .307 | 11 | .005 | .760 | 11 | .003 |
| PR | .238 | 11 | .081 | .940 | 11 | .525 |
| QT | .200 | 11 | .200* | .905 | 11 | .215 |
| QTc | .236 | 11 | .087 | .923 | 11 | .341 |
| RR | .249 | 11 | .055 | .910 | 11 | .247 |
| QRS | .325 | 11 | .002 | .800 | 11 | .009 |
| JTc | .177 | 11 | .200* | .918 | 11 | .301 |
| Tpe | .332 | 11 | .001 | .628 | 11 | .000 |
| TpeC | .263 | 11 | .032 | .796 | 11 | .008 |
| Duración de RR más largo | .325 | 11 | .002 | .720 | 11 | .001 |
| Duración de RR más corto | .299 | 11 | .007 | .823 | 11 | .019 |
| QTc con RR largo | .154 | 11 | .200* | .896 | 11 | .165 |
| Qtc con RR corto | .264 | 11 | .031 | .709 | 11 | .001 |
| Eje de QRS | .344 | 11 | .001 | .765 | 11 | .003 |
| Eje de P | .329 | 11 | .002 | .811 | 11 | .013 |
| edad | .200 | 11 | .200* | .892 | 11 | .148 |

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Se utilizó prueba de shapiro wilk por tener una n menor a 50 pacientes para valorar la distribución de las variables.

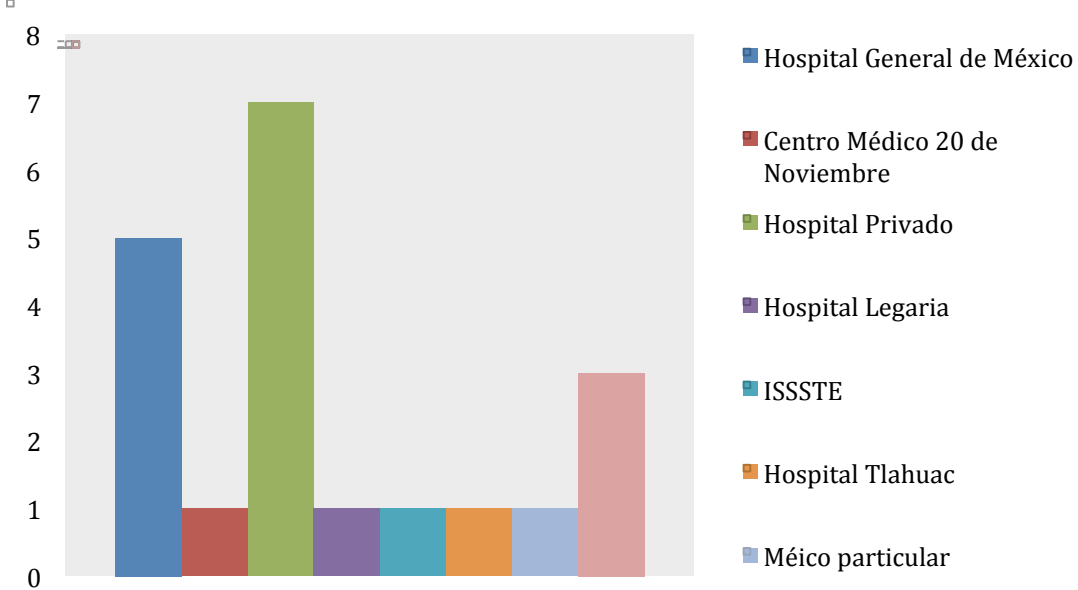
Distribución de las variables, son normales en: PR, QT, QTC, RR, JTC, QTC CON RR LARGO, EDAD . Por lo que se describirán en Medias y desviación estándar.

Las variables: QRS, TPE, TPEC, RR MAS LARGO, RR MAS CORTO, QTC RR CORTO, EJE QRS, EJE P, NO son normales, se van a describir como mediana y rango intercuartilico.

Demográficos:

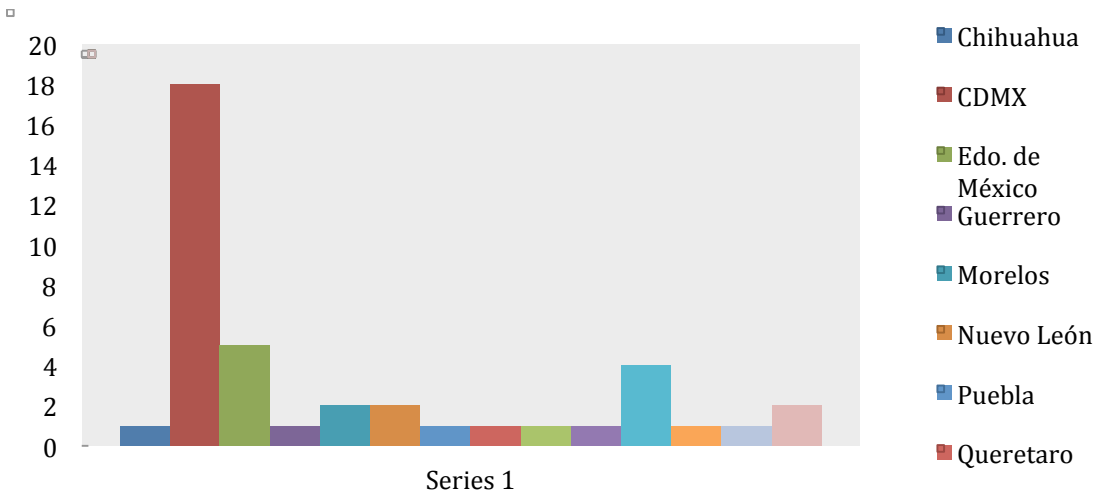
Se incluyeron 41 niños con SQTL, 22 niñas (53.7%) y 19 niños (46.3%), edades de 10 ± 4 (1-15) años; se recibieron 20 niños de otros hospitales (48.8%) ya con el diagnostico establecido (Grafica 1)

Grafica No. 1 Distribución de niños con SQTL del HIMFG por unidad de referencia



La mayoría de los niños provienen de la Ciudad de México en un 43.9% (Grafica 2).

Grafica No. 2 Distribución por Estados de niños con SQT del HIMFG

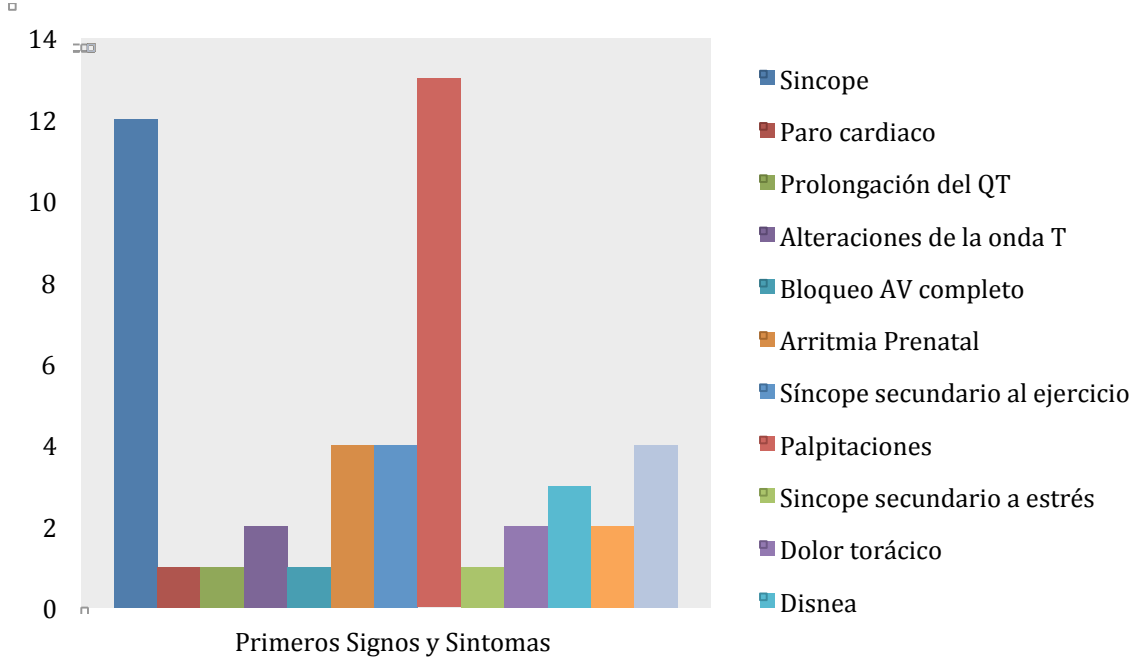


Clínicos

Tabla No. 1 Primeros Signos y Síntomas

| | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------------------|------------|------------|
| Sincope | 12 | 23.5 |
| Paro cardiaco | 1 | 2 |
| Prolongación del QT | 1 | 2 |
| Alteraciones de la onda T | 2 | 3.9 |
| Bloqueo AV completo | 1 | 2 |
| Arritmia Prenatal | 4 | 7.8 |
| Sincope secundario al ejercicio | 4 | 7.8 |
| Palpitaciones | 13 | 25.5 |
| Sincope secundario a estrés | 1 | 2 |
| Dolor torácico | 2 | 3.9 |
| Disnea | 3 | 5.9 |
| Asintomático | 2 | 3.9 |
| Fatiga | 4 | 7.8 |

Grafica No. 3 Primeros Signos y Síntomas en niños con SQTl del HIMFG



Podemos observar que el síntoma más frecuente en los niños con SQTl fueron las palpitaciones, seguido del síncope, y en tercer orden de frecuencia las arritmias y fatiga.

Electrocardiográficos:

Se observó una duración del PR 130 ± 26 (90-180)ms, QRS 80 (RIC 69-90), se observó QTc de 500 ± 76 (675-448) y con RR corto QTc (RIC 644-897) y en R-R más largo (RIC 730-1100) ver tabla No. 2 y 3.

Tabla No. 2 Intervalos electrocardiográficos evaluados en los niños con SQTl del HIMFG.

| VARIABLE | MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | MÍNIMO | MÁXIMO |
|------------------|-------|---------------------|--------|--------|
| PR | 130 | 26 | 90 | 180 |
| QT | 454 | 70 | 360 | 600 |
| QTc | 500 | 76 | 448 | 675 |
| RR | 858 | 203 | 600 | 1250 |
| JTc | 121 | 23 | 90 | 168 |
| QTc con RR largo | 453 | 77 | 375 | 606 |
| edad | 10 | 4 | 1 | 15 |

Tabla No. 3 Intervalos electrocardiográficos evaluados en los niños con SQTL del HIMFG.

| VARIABLE | MEDIANA | CUARTIL 1 | CUARTIL 3 |
|------------------|---------|-----------|-----------|
| QRS | 80 | 69 | 90 |
| Tpe | 70 | 56 | 126 |
| TpeC | 86 | 70 | 129 |
| RR más largo | 980 | 730 | 1100 |
| RR más corto | 750 | 644 | 897 |
| QTc con RR corto | 499 | 473 | 571 |
| Eje QRS | 69 | 21 | 117 |
| Eje P | 41 | 31 | 50 |

Tabla No. 4 Anormalidades en ST

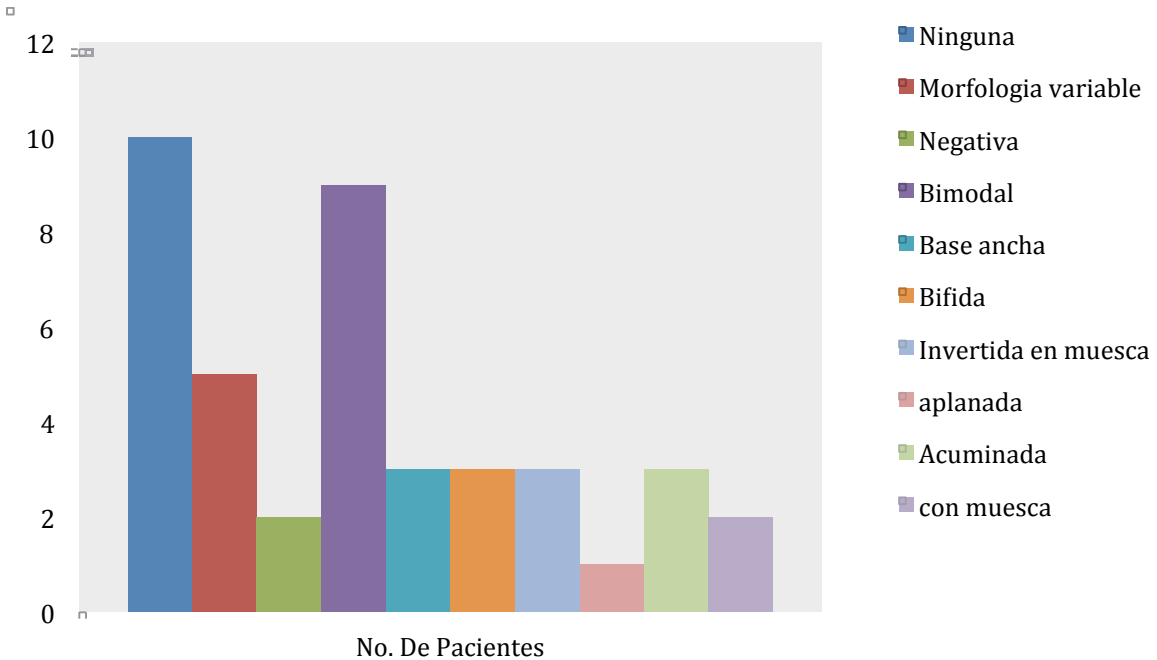
| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos Ninguna | 40 | 97.6 | 97.6 | 97.6 |
| Elevación | 1 | 2.4 | 2.4 | 100.0 |
| Total | 41 | 100.0 | 100.0 | |

Otros trastornos de la repolarización observados son las anomalías en ST encontrándola únicamente en un paciente (2.4%).

Tabla No. 5 Anomalías en encontradas en la onda T, en pacientes con diagnóstico de SQTL en el HIMFG

| | No. De Pacientes | Porcentaje | Porcentaje Acumulado |
|---------------------|------------------|------------|----------------------|
| Ninguna | 10 | 24.40% | 24.40% |
| Morfología variable | 5 | 12.20% | 36.60% |
| Negativa | 2 | 4.90% | 41.50% |
| Bimodal | 9 | 22.00% | 63.40% |
| Base ancha | 3 | 7.30% | 70.70% |
| Bifida | 3 | 7.30% | 78.00% |
| Invertida en muesca | 3 | 7.30% | 85.40% |
| aplanada | 1 | 2.40% | 87.80% |
| Acuminada | 3 | 3.00% | 95.10% |
| con muesca | 2 | 4.90% | 100.00% |

Grafica No. 4 Anomalías en encontradas en la onda T, en pacientes con diagnóstico de SQTl en el HIMFG



La morfología Bimodal de onda T el patrón que con mayor frecuencia se observa en el periodo de repolarización en 9 pacientes (22.0%), seguido por la morfología variable en 5 niños (12.2%), el tercer patrón en frecuencia de presentación se constituye por aquel de base ancha, como bífida, invertida en la muesca y acuminada y conforman el 7.3% cada uno respectivamente.

Otros hallazgos electrocardiográficos que pueden influir en la medición del intervalo QTc son los bloqueos de ramas, de estos encontramos que 9 pacientes presentaron BRDHH (22%) y un paciente BIRIHH (2.4%), para estos casos se utilizó Jtc, ya que la medición del intervalo QT puede ser incorrecta por estar la repolarización falsamente prolongada al incluir una despolarización de mayor duración, el Jtc fue de 121 ± 23 (90-168).

TABLA No. 6 BRDHH

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | No | 31 | 75.6 | 77.5 | 77.5 |
| | Sí | 9 | 22.0 | 22.5 | 100.0 |
| | Total | 40 | 97.6 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 1 | 2.4 | | |
| Total | | 41 | 100.0 | | |

TABLA No. 7 BRIHH

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | No | 39 | 95.1 | 97.5 | 97.5 |
| | Sí | 1 | 2.4 | 2.5 | 100.0 |
| | Total | 40 | 97.6 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 1 | 2.4 | | |
| Total | | 41 | 100.0 | | |

De acuerdo a la morfología de T además observamos que de los 3 patrones de síndrome de QT largo más frecuente el tipo 1, 17 niños (41.5%), y una misma frecuencia de presentación para el tipo 2 y el tipo 3, 12(29.3%) para cada uno respectivamente. Ver tabla No. 8

Tabla No. 8 Tipos de SQTl de acuerdo a morfología en electrocardiograma.

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|--------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | Tipo 1 | 17 | 41.5 | 41.5 | 41.5 |
| 2 | Tipo | 14 | 34.1 | 34.1 | 75.6 |
| 3 | Tipo | 10 | 24.3 | 24.3 | 100 |
| Total | | 41 | 100 | 100 | |

Tabla No. 9 Síncope con y sin actividad desencadenante.

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|---|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | Sin Síncope | 18 | 43.9 | 43.9 | 43.9 |
| | Sin actividad específica desencadenante | 9 | 22.0 | 22.0 | 65.9 |
| | Con actividad física desencadenante | 14 | 34.1 | 34.1 | 100 |
| Total | | 41 | 100 | 100 | |

Clínicos: De los más importantes a destacar Síncope, manifestándose en 22 pacientes(53.7%) , de estos en 9 (21%) niños se presentó sin actividad específica desencadenante, y el resto está relacionado a actividad física.

Antecedentes Familiares

Tabla No. 10 Historia Familiar de SQTL

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | No | 32 | 78.0 | 82.1 | 82.1 |
| | Sí | 7 | 17.1 | 17.9 | 100.0 |
| | Total | 39 | 95.1 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 2 | 4.9 | | |
| Total | | 41 | 100.0 | | |

Respecto a historia de familiares con SQTL 32 niños (78%) no tienen historia de SQTL, 7 (17.1%) tienen historia para SQTL, y 2 pacientes se desconoce información por parte de familiar. (ver tabla No. 10). La Historia familiar de otras enfermedades arritmogénicas 35 niños (85.4%) no refieren historia de estas, 7 niños (17.1%) refieren un tipo de enfermedad arritmogénica, y en 2 pacientes se desconoce datos a la interrogación dirigida.

Tabla No. 10 Historia Familiar de Muerte Súbita

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | No | 28 | 68.3 | 71.8 | 71.8 |
| | Sí | 11 | 26.8 | 28.2 | 100.0 |
| | Total | 39 | 95.1 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 2 | 4.9 | | |
| Total | | 41 | 100.0 | | |

Genéticos: La historia familiar de muerte súbita se observó que 11 niños tienen historia de muerte familiar (26.8%), 28 (68.3%) sin historia conformando el mayor porcentaje, y en 2 se desconoce datos a la interrogación de familiares. (tabla No.10)

Tabla No. 11 Historia familiar de sordera congénita

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | No | 38 | 92.7 | 97.4 | 97.4 |
| | Sí | 1 | 2.4 | 2.6 | 100.0 |
| | Total | 39 | 95.1 | 100.0 | |
| Perdidos | Sistema | 2 | 4.9 | | |
| Total | | 41 | 100.0 | | |

Y de los niños con historia familiar de sordera congénita únicamente 1 niño (2.4%) se encontró con antecedente familiar positivo, el resto 38 niños (92.7) niega historia, y en 2 pacientes se desconoció dicho dato a la interrogación de familiar. (tabla No. 11)

Base genética

De los 41 pacientes en estudio, 38 cuentan con resultados genéticos, identificándose 46 genes con 121 mutaciones.

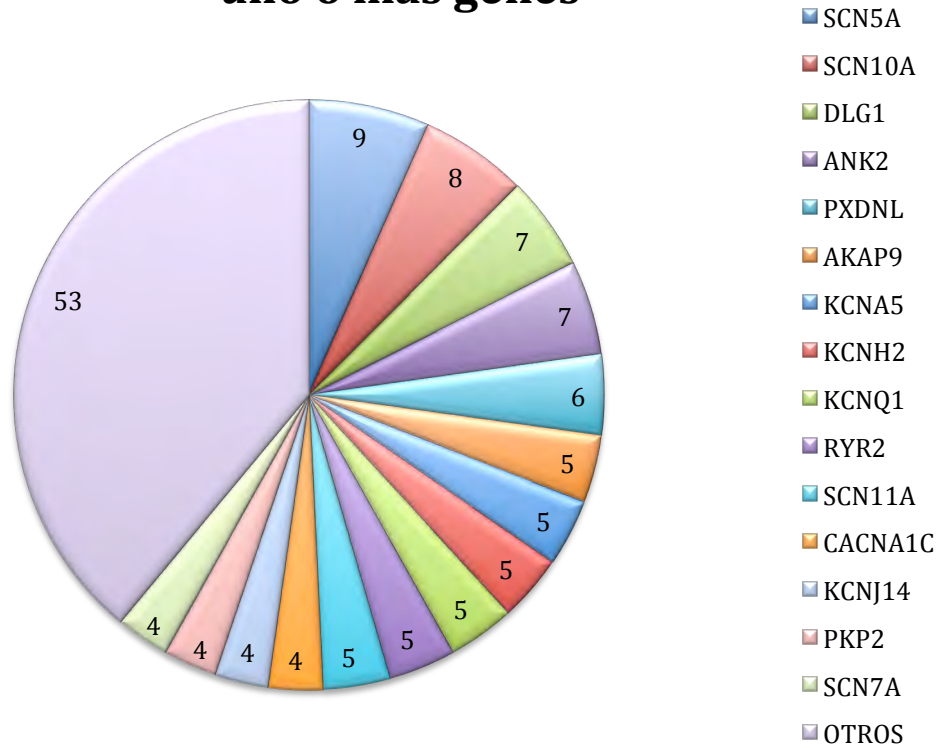
Tabla No. 12 Número de pacientes en quienes se identificó uno o más genes.

| Genes | No. De pacientes en quienes se identifico el gen | % |
|---------|--|--------|
| SCN5A | 9 | 6.62% |
| SCN10A | 8 | 5.88% |
| DLG1 | 7 | 5.14% |
| ANK2 | 4.5 | 5.14% |
| PXDNL | 6 | 4.41% |
| AKAP9 | 5 | 3.67% |
| KCNA5 | 5 | 3.67% |
| KCNH2 | 5 | 3.67% |
| KCNQ1 | 5 | 3.67% |
| RYR2 | 5 | 3.67% |
| SCN11A | 5 | 3.67% |
| CACNA1C | 4 | 2.94% |
| KCNJ14 | 4 | 2.94% |
| PKP2 | 4 | 2.94% |
| SCN7A | 4 | 2.94% |
| OTROS | 53 | 39.03% |

Gráfica No. 5 Número de pacientes en quienes se identificó uno o más genes.

□

No. De pacientes en quienes se identifico uno o mas genes



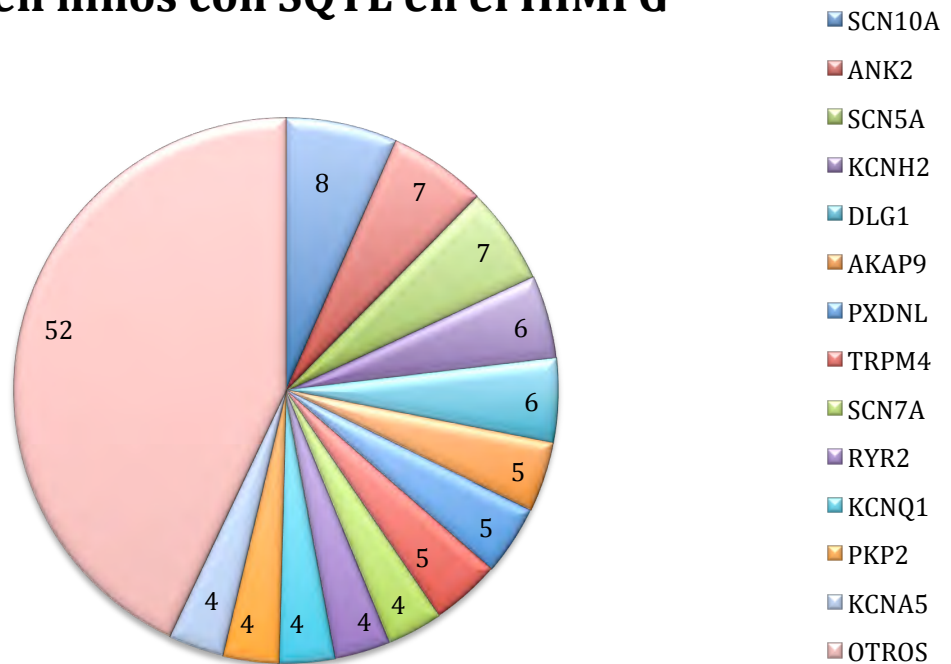
Se identificó de los 46 genes, estos se repiten 136 en los 38 casos con resultado genético, encontrándose que el gen con mayor frecuencia observado es el SCN5A el cual constituye según la literatura uno de los genes mayores relacionados a SQT.

Tabla No. 13 Genes con mayores mutaciones detectadas en niños con SQTL EN EL HIMFG

| GENES | MUTACIONES | PORCENTAJE |
|--------|------------|------------|
| SCN10A | 8 | 6.61 |
| ANK2 | 7 | 5.78 |
| SCN5A | 7 | 5.78 |
| KCNH2 | 6 | 5 |
| DLG1 | 6 | 5 |
| AKAP9 | 5 | 4.13 |
| PXDNL | 5 | 4.13 |
| TRPM4 | 5 | 4.13 |
| SCN7A | 4 | 3.3 |
| RYR2 | 4 | 3.3 |
| KCNQ1 | 4 | 3.3 |
| PKP2 | 4 | 3.3 |
| KCNA5 | 4 | 3.3 |
| OTROS | 52 | 43 |

Grafica No. 6 Genes con mayores mutaciones detectadas en niños con SQTL en el HIMFG

Genes con mayores mutaciones detectadas en niños con SQTL en el HIMFG



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De los 41 pacientes que se incluyeron en el estudio, 22 niñas que conforman el 53.7% y 19 niños que conforman el 46.3%, que comprenden las edades entre 1 a 15 años; se recibieron el 48.8% de otros hospitales de referencia con diagnóstico probable de SQTL en quienes se confirmó este mediante electrocardiograma de 12 derivaciones, además de estudio genético; el resto fueron pacientes quienes llegaron por primera vez a nuestro hospital a quienes se hizo diagnóstico por los signos y síntomas con los que debuto.

Otro de los datos demográficos a estudio fueron los lugares de procedencia, evidenciándose que la mayoría de los pacientes provienen de la Ciudad de México lo que es importante mencionar debido a la poca referencia que se tiene de los lugares fuera de la república, y la importancia que tiene el estudio para la descripción clínica y electrocardiográfica, la incidencia y así dar a conocer este, para así mejorar su sospecha, y referencia temprana.

El síndrome de QT largo (SQTL) es un trastorno cardíaco hereditario causado por anomalías genéticamente codificadas en los canales de iones cardíacos, caracterizados clínicamente por palpitaciones, síncope y muerte súbita cardíaca, con diferentes grados de prolongación del intervalo QT y anomalías morfológicas en la onda T en el electrocardiograma de 12 derivaciones. La derivación ideal para la medición del QT es en DII y V5. El intervalo debe corregirse de acuerdo con la FC; para tal motivo se utiliza en forma convencional la fórmula de Bazett. Los límites superiores normales son de hasta 440ms en hombres y 460 en mujeres.

De hecho las manifestaciones clínicas del SQTL caen bajo dos categorías: los eventos de arritmia y los aspectos electrocardiográficos.

En el contexto de los trastornos arritmogénicos hereditarios la aparición de síncope es un importante indicador de riesgo de arritmia. En este estudio el síntoma que se presentó con mayor frecuencia fue el síncope asociado al ejercicio en 13 pacientes (25.5%), seguido por el síncope sin causa desencadenante en 12 pacientes (23.5%). Según la guía de la American Heart Association del 2017 de Síncope, cuando se obtiene un puntaje de Schwartz mayor de 3.5 como en nuestra población de estudio, con un QTc entre 480 y 499 se ha observado mayor riesgo de presentar síncope, secundarios a arritmias ventriculares. En el Registro Internacional de QT largo, los pacientes que experimentaron ≥ 1 episodio de síncope tuvieron un aumento de 6 a 12 veces en el riesgo de sucesivos eventos mortales casi fatales, independientemente de la duración de QTc.

Sin embargo no hay una definición para diferenciarla del síncope de episodio causado por aquel de causa no explicada, y el vasovagal donde los eventos ocurren en relación a los cambios de postura, exposición al calor y deshidratación, emociones .

Las palpitaciones conformaron uno de los síntomas más frecuentes en 13 pacientes con un (25.5%) son un síntoma definido como la consciencia del latido del corazón y son descritos por los pacientes como una sensación desagradable de pulsación o movimiento en el pecho y/o áreas adyacentes, cualquier tipo de taquiarritmia, independientemente de que exista o no una cardiopatía estructural o arritmogénica subyacente, puede dar lugar a palpitaciones, por extrasístoles ventriculares, taquicardias ventriculares con actividad irregular , por el contrario las bradiarritmias es menor la percepción de palpitaciones. Por lo que en el contexto de nuestros pacientes las palpitaciones son uno de los principales síntomas que nos pueden orientar hacia arritmias ventriculares, en este caso desencadenadas por mecanismos de reentrada.

En cuanto a los hallazgos electrocardiográficos de mayor importancia observamos que el intervalo QTc estudiado fue de 500 ± 76 (675-448) y con RR corto QTc (RIC 644-897) y en R-R más largo

(RIC 730-1100) Encontrando una dispersión del intervalo de QTc (86-203) la excesiva dispersión en el tiempo de repolarización, trae como resultado una prolongación del período vulnerable y un aumento en la susceptibilidad a las arritmias malignas. Se observa que Tpe (intervalo pico de T al final de T) es de 86 (70-129) y valores > a 120ms están asociados con un número mayor de eventos de taquicardias ventriculares, ya que este se a correlacionado como desencadenante de las pos despolarizaciones precoces, en los niños que estudiados solo el 3er cuartil se encontró una duración mayor a 120. Por lo que podemos concluir que nuestra población tiene alto riesgo de arritmias ventriculares por el QTc mayores a 500, los hallazgos ya mencionados en la re polarización, y los síntomas más frecuentes de presentación.

Respecto las anomalías de la onda T, se encuentra de acuerdo a los resultados reportados en la bibliografías que las ondas T de morfología variable presentan un riesgo mayor de eventos, pero este riesgo no es independiente de la magnitud de la prolongación del intervalo QT. Lo que nos indica que mayor intervalo QTc medido podremos observar mayores trastornos en la repolarización por lo tanto mayor variabilidad en onda T.

Otros hallazgos electrocardiográficos que pueden influir en la medición del intervalo QTc son los bloqueos de ramas encontrando estos en 9 niños de la población a estudio (22%) con BCRDHH y en 1 paciente (2.4%) con BRIHH ambos incompletos (medición de QRS<120mseg) su correlación según la literatura con este SQTL es su interpretación como manifestación crónica del sistema de conducción, con la progresión hacia Bloqueo AV completo en la edad adulta, apareciendo ritmos de escape nodal, es por ello que es de importancia su detección desde edades tempranas.

Previo a la correlación con el estudio genético, la categorización de síndromes se realizaba a través de los patrones de repolarización de la onda T de acuerdo a su morfología en el electrocardiograma de 12 derivaciones, encontrando que el Tipo 1 onda T de base ancha y prolongada, es el que se observó con mayor frecuencia en 17 niños (41.5%) este se correlaciona con la aparición de arritmias al ejercicio en un 68%. La morfología del tipo 2 onda T de baja amplitud y mellada observada en 14 niños (34.1%) se correlaciona con arritmias ventriculares en respuesta al estrés emocional en un 49%, y finalmente el de menor incidencia reportado de estas variedades en el SQTL tipo 3 que se manifiesta en un 5 al 10% de la población según la literatura y en el que se ha observado mayor riesgo de presentar arritmias malignas durante el reposo (sueño) o bradicardia. Este lo observamos en 10 niños (24%).

Dada su correlación con herencia autosómica dominante y recesiva para alguno de los síndromes de QTL y su correlación con la estratificación de riesgo, y el propio diagnóstico, la historia familiar de muerte súbita se observó en 11 niños (26.8%) y en 28 (68.3%) sin historia familiar. Y de estos 7 pacientes (17.1%) tienen historia de familiares con SQTL.

Ya que en sus primeras dos formas de presentación, una de ellas autosómica recesiva asociada a sordera congénita, conocida como síndrome de Jervell-Lange-Nielsen (JLN) se interrogo a cerca de sordera en familiares encontrando un paciente con antecedente positivo (2.4%) y este no asociado a historia de arritmias o muerte súbita, por lo que se desconoce su asociación con dicho síndrome.

Respecto a los resultados genéticos encontramos que: Todos tuvieron mutaciones en 1-16 genes, por lo que un paciente puede tener más de un gen mutado. Para un total de 121 mutaciones en 46 genes. Diez y nueve tuvieron mutaciones en los principales genes asociados a SQTL (SCN5A, KCNH2, KCNQ1). Siendo SCN5A el más frecuente afectado en 9 niños (6.62%). Veinte y cinco

tuvieron mutaciones en otros genes menos frecuentes como (AKAP9, ANK2, CACNA1C, CAV3, KCNE2, KCNJ5, SNTA1). Y treinta y cinco tuvieron mutaciones en genes no previamente descritos en asociación a SQT1 en orden de frecuencia (SCN10A, DLG1, PXDNL, RYR2, KCNA5, SCN11A, KCNJ14, PKP2, SCN7A) entre otros. Los pacientes que manifestaron los genes con mayor asociación a SQT1 a su vez expresaron algunos genes menos frecuentes, y genes no previamente descritos.

CONCLUSIONES

1. La tecnología con NGS permitió conocer las mutaciones causales en el 100% de los casos e identificar nuevos genes candidatos asociados a la enfermedad
2. Los síntomas con mayor frecuencia encontrados fueron síncope, palpitaciones y arritmias, y entre los hallazgos electrocardiográficos QTc prolongados con una media de 500mseg, y la morfología de repolarización más frecuente fue la alternancia de onda T, por lo que la mayoría de los pacientes a estudio tienen alto riesgo de arritmias ventriculares, el cual al momento está bajo control con tratamiento con b- bloqueador en todos los pacientes a estudio, y 4 con marcapasos y 2 con DAI, con una mortalidad del 2.04% en un paciente.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

| Actividad | Mes |
|------------------------|--------------------------|
| Revisión bibliográfica | Agosto 2016 – Enero 2017 |
| Recolección de datos | Enero 2017 – Mayo 2017 |
| Análisis de resultados | Mayo 2017 – Junio 2017 |
| Revisión final | Junio 2017 |
| Entrega de Tesis | Julio 2017 |

Aspectos Éticos:

El presente estudio se diseñó como estudio transversal prospectivo con riesgo mínimo. Se seguirán los principios éticos emitidos en la declaración de Helsinki y las pautas normadas por la Organización Mundial de la Salud. Por tratarse de un estudio con riesgo mínimo y de acuerdo al artículo 17 título segundo de la Ley 17 General de Salud en materia de investigación en salud se requiere carta de consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores y dado que participan niños mayores de 7 años carta de asentimiento informado (se incluyen como anexos al protocolo de investigación). Las cartas de asentimiento y de consentimiento informado reúnen todos los requisitos condiciones impuestos por la comisión de ética del HIMGF. El protocolo se someterá a revisión de las comisiones de investigación, ética y bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez y no se iniciará hasta obtener su aprobación por escrito.

Limitaciones del Estudio:

No se pueden obtener resultados inmediatos ya que estos son enviados al departamento de genética molecular del Masonic Medical Research Laboratory (MMRL) en Utica, New York. Por lo que los resultados genéticos pueden tardar un intervalo de tiempo de hasta 30 días.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Tamariz-Martel. Canalopatías. Hospital Universitario Niño de Jesús, Madrid, España. Capítulo 36. Página: 509-520, 9na. Edición.
2. Bibliografía del párrafo : The long QT syndrome: Half a century of electrophysiology/ Issue: BCMJ, Vol. 44, No. 2, March 2002, page(s) 86-92 Artículos en secuencias de aminoácidos altamente conservadas.
3. Zipes y Wellens. Sudden Cardiac Death, Clinical Cardiology: New frontiers. 2012. Circulation, American Heart Association. Pag. 1043-1052. [citado 21 noviembre 2016]
Disponible en:
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023846>
4. Jonathan R. Kaltman, et al. Screening for sudden Cardiac Death in the Young . Special Report. Circulation. 2011;123:1911-1918. [citado 21 noviembre 2016].
Disponible en :
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.017228>
5. Silvia G. Priori, et al. HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia syndromes. Pag. 1932-1934. [citado el 15 de febrero 2017].
Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.014>
6. Tester DJ, Ackerman MJ. GENETICS OF LONG QT SYNDROME. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2014;10(1):29-33.
7. Pedro Iturralde-Torres, Argelia Medeiros. Genética en los Síndromes de QT prolongado. Archivos de Cardiología de México. Agosto 2009, 79 (supl2).
8. Argelia Medeiros-Domingo, Pedro Iturralde et al. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Revista Española de Cardiología*. 2007; 60(7): 739-52. [citado el 22 Noviembre 2016]. Disponible en : <http://revespcardiol.org.10.115713108280>.
9. Andres Ricardo Perez et al. El valor del electrocardiograma en el diagnóstico de la enfermedades eléctricas primarias o canalopatías sin cardiopatía estructural aparente. Segunda parte: descripción del síndrome de QT prolongado, del QT corto y de la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. *Rev. Fed Argentina de Cardiología* 2010;39 (2): 69-80. [citado el 4 de marzo del 2017]. Disponible en: http://www.fac.org.ar/1/revista/10v39n2/art_revis/revis01/perez_riera.php
10. Yukiko Nakano, Wataru Shimizu. Genetics of long-QT syndrome. *Journal of Human Genetics* (2016) 61, 51-55. [Citado el 10 de enero 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26108145>

11. Alon Barsheshet, M.D. et al. Genotype-Specific Risk Stratification and Management of Patients with Long QT Syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013 Nov; 18(6): 499-509. [citado el 20 de enero 2017] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206565>
12. ESCOBAR CERVANTES, Carlos et al. Síndrome de QT largo congénito: revisión de las diferentes variantes y tratamientos. *Rev. costarric. cardiol* [online]. 2005, vol.7, n.1 [citado el 13 de marzo 2017], pp. 23-29 . Disponible en : http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422005000100005&lng=en&nrm=iso. ISSN 1409-4142.
13. Todd E. Miller, PhD. Et al. Reurrent Third-Trimester Fetal Loss and Maternal Mosaicism for Long QT Syndrome. *Circulation.* 2004;109:3029-3034. [citado el 13 marzo 2017] Disponible: <http://www.circulationaha.org/10.1161/01.CIR.0000130666.81539.9E>
14. David J. Tester, Michael J. Ackerman. Et al. Prenatal Molecular Genetic Diagnosis of Congenital Long QT Syndrome by Strategic Genotyping. *The American Journal of Cardiology* Vol. 93 marzo 2010.
15. Manlio F. Márquez. El síndrome de QT largo: una breve revisión del diagnóstico electrocardiográfico incluyendo la prueba de viskin. *Archivos de Cardiología de México.* Junio 2012. [citado 14 marzo 2017] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2012.06.001>
16. Sanjiv M. Narayan MB. T- Wave Alternans and the Susceptibility to Ventricular Arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology.* Vol 47, No. 2, 2006. [citado el 16 marzo 2017] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16412847>
17. Argelia Medeiros-Domingo, Pedro Iturralde-Torres. Et al. Nuevas perspectivas en el syndrome de QT largo. *Revista de Investigacion Clínica.* Vol 59, No. 1 2007: 57-72.
18. Peter J. Schwartz, Lia crotti. Et al. Long QT Syndrome, From Genetics to Management. *Arrhythmogenic Disorders of Genetic Origin. Circulation Arrhythms Electrophysiol.* 2012; 5:868-877. [citado el 20 marzo 2017] Disponible en: <http://circep.ahajournals.org/10.1161/CIRCEP.111.962019.868>
19. Arthur J. Moss, Wojciech Zareba. Et al. Efectiveness and Limitations of β -Blocker Therapy in Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation.* 2010; 101:616-623. [Citado 9 de mayo 2017] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673253>
20. Silvia G. Priori, Carlo Napolitano. Et al. Association of Long QT Syndrome Loci and Cardiac Events Among Patients Treated with β - Blockers. *JAMA,* septiembre 2004-Vol 292, No. 11 1341-1344 [citado 9 de mayo 2017] Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367556>

21. Sami Viskin. Cardiac Pacing in the Long QT Syndrome: Review of Available Data and Practical Recommendations. *Journal of Cardiovasc. Electrophysiology*, Vol 11, 2000; 593-600. [citado el 20 mayo 2017]. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10826941>
22. Wojciech Zareba, Arthur J. Moss. Et al. Implantable Cardioverter Defibrillator in High Risk Long QT Syndrome Patients. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, Vol. 14, 2013: 337-341. [citado el 15 mayo 2017]. Disponible en : www.bahmanarrhythmia.com/articles/ic-lqts.pdf -
23. X. Tarrado, Sarquella-Brugada. Et al. Denervación cardiaca simpática izquierda en las arritmias ventriculares congénitas: experiencia inicial. Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Mallorca. Agosto 2014. [citado el 20 de mayo 2017]. Disponible en : https://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2014_27-2_98-101.pdf
24. Esteban González-Torrecilla. Indicaciones actuales del desfibrilador automático implantable. *Revista Española de Cardiología*. 2008;8:3A-8B. [citado el 20 de mayo del 2017] Disponible en: www.revespcardiol.org/en/el-desfibrilador-automatico-implantable.../13154831
25. Peter J. Schwartz, Silvia G. Priori. Left Cardiac Sympathetic Denervation in the Management of High-Risk Patients Affected by the long QT Syndrome. *Circulation*. 2014;109:1826-1833. [Citado 9 de mayo 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051644>
26. Pedro D. Arini. Cuantificación de la dispersión espacial de la repolarización ventricular cardíaca a través del electrocardiograma . *Revista Argentina de Cardiología*. 2009;77: 47-55. [citado 1 de abril 2017] Disponible en : http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482009000100011&lng=es&nrm=iso. ISSN 1850-3748.