



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"**

**"MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME
ANDERSEN – TAWIL RELACIONADAS CON LA
MUTACIÓN R218W"**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA.

PRESENTA:

DIEGO NEACH DE LA VEGA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. MANLIO FABIO MÁRQUEZ MURILLO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:
DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ



Ciudad de México, 2019



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"
TESIS DE POSGRADO
"MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME ANDERSEN – TAWIL
RELACIONADAS CON LA MUTACIÓN R218W"



DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANLIO FABIO MÁRQUEZ MURILLO
DIRECTOR DE TESIS



DR. DIEGO NEACH DE LA VEGA
TESISTA



DR. DIEGO NEACH DE LA VEGA

Residente de tercer año, curso de especialización en Cardiología

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Juan Badiano 1, Col. Belisario Domínguez – Sección XVI, Tlalpan, Cd. México CP 14080

Teléfono 55732911

Correo: diegoneach@gmail.com.

DR. MANLIO FABIO MÁRQUEZ MURILLO

Médico cardiólogo adscrito a la unidad de electrocardiografía cardíaca.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Juan Badiano 1, Col. Belisario Domínguez – Sección XVI, Tlalpan, Cd. México CP 14080

Teléfono 55732911

Agradezco a mi esposa por su infinito amor y cariño, por el incansable apoyo, motivación y por creer en mi en todo momento.

A mis papás por darme todas las oportunidades y enseñarme el camino del bien, la responsabilidad y la disciplina.

A mis maestros, compañeros, familia y amigos por ser parte fundamental en mi desarrollo personal y profesional y en especial al Dr. Diego Yacamán por su invaluable apoyo en este trabajo.

INDICE

INDICE	5
INTRODUCCIÓN	6
SÍNDROME DE QT LARGO	6
SÍNDROME DE ANDERSEN – TAWIL	8
CANAL DE POTASIO KIR 2.1 Y MUTACIÓN R218W	9
FISIOPATOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO	10
MANEJO Y TRATAMIENTO	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
OBJETIVOS	16
DISEÑO DEL ESTUDIO	17
MATERIAL Y MÉTODOS	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	17
RESULTADOS	17
DATOS DEMOGRÁFICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.	17
FENOTIPO CARDIOLÓGICO	19
ELEMENTOS DE LA TRÍADA	19
ARRITMIAS VENTRICULARES	21
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIÓN	23
BIBLIOGRAFÍA	24

INTRODUCCIÓN

Síndrome de QT largo

El síndrome de QT largo (SQTL) es una enfermedad genética referida como canalopatía cardíaca. Se caracteriza por un corazón anatómicamente sano con trastornos en la repolarización ventricular y que frecuentemente se asocia a síncope y muerte súbita. Se ha reportado que hasta un 9% de los pacientes puede debutar con muerte súbita y una mortalidad registrada del 20% al año y 50% a los diez años después de documentar un episodio de arritmia ventricular, por lo que la identificación y tratamiento temprano es fundamental para disminuir este riesgo y mejorar el pronóstico de los pacientes que lo padecen. (1)

La gran mayoría de las veces se evidencia el intervalo QT prolongado asociado a alteraciones morfológicas electrocardiográficas en la onda T (Tabla 1).

Tabla 1

Tipo	Corriente	Efecto funcional	Frecuencia entre los SQTL	ECG ^{12,13}	Desencadenante de evento cardíaco letal ¹⁰	Penetrancia*
SQTL1	Potasio	↓	30-35%		Ejercicio (68%) Emociones (14%) Sueño, descanso (9%) Otros (19%)	62%
SQTL2	Potasio	↓	25-30%		Ejercicio (29%) Emociones (49%) Sueño, descanso (22%)	75%
SQTL3	Sodio	↑	5-10%		Ejercicio (4%) Emociones (12%) Sueño, descanso (64%) Otros (20%)	90%

Tomado de: Medeiros-domingo A, et al. 2007;60(7):739–52.

En otras ocasiones se evidencian alteraciones electrocardiográficas así como expresión extracardíaca fenotípica con dismorfias faciales o alteraciones funcionales auditivas como en el SQTL tipo 7 o síndrome de Jervell – Lange Nielsen respectivamente. (2)

Este síndrome fue descrito desde 1957 por Anton Jervell y Fred Lange Nielsen pero fue hasta 1995 que se documentaron los principales genes asociados a esta enfermedad. Actualmente se han descrito 13 genes y más de 500 mutaciones, sin embargo, la gran mayoría (70 – 90%) corresponden a 3 genes: KCNQ1, KCNH2, y SCN5A. (1,2). Estos genes codifican canales iónicos por donde se transporta potasio y sodio respectivamente. Estos canales son responsables de los fenómenos eléctricos en el corazón.

El síndrome de QT largo se puede sospechar principalmente por la medición del intervalo QT. Sin embargo, existen otras herramientas como la puntuación de Schwartz que aumentan o disminuyen la probabilidad de padecer la enfermedad. Los elementos de esta puntuación toman en consideración las características clínicas, electrocardiográficas y la historia familiar. La medición del intervalo QT por arriba de 480 ms en DII o V5, *torsades de pointes* y síncope con el estrés son los puntos mas importantes que aumentan la probabilidad del diagnóstico (Tabla 2).

Tabla 2

Variable	Puntos
Electrocardiograma	
QTc ms ^a ≥ 480	3
460-470	2
450 (varones)	1
<i>Torsades de pointes</i>	2
Alternancia en onda T	1
Muecas onda T 3 derivaciones	1
Bradicardia ^b	0,5
Historia clínica	
Síncope	
Con estrés	2
Sin estrés	1
Sordera congénita	0,5
Historia familiar ^c	
Familiares con SQTl confirmado ^d	1
Muerte súbita inexplicada en familiares de primera línea < 30 años	0,5

^aQTc calculado con la fórmula de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$).

^bFrecuencia cardíaca en reposo por debajo del segundo percentil para la edad.

^cEl mismo familiar no debe considerarse en ambos.

^dPuntuación Schwartz ≥ 4: < 1 punto: baja probabilidad; 2-3 puntos: probabilidad intermedia; ≥ 4 puntos: alta probabilidad.

Tomado de: Medeiros-domingo A, et al. 2007;60(7):739–52.

Otra herramienta de la que se dispone es la prueba con adrenalina la cual sirve para desenmascarar a los tipos 1 y 2 con buena sensibilidad y especificidad. Los estudios genéticos son de utilidad en el sentido de orientación del tratamiento, clasificación y evaluación del riesgo, consejo genético familiar y evaluación del pronóstico. (1)

El tratamiento esta basado en la prevención de síncope y muerte súbita, asociado a la reducción total o parcial de los síntomas. Los betabloqueadores en conjunto con el desfibrilador automático implantable (DAI) son estrategias que han demostrado reducir de manera importante la incidencia de muerte súbita. A pesar de esta importante reducción de eventos cardíacos, 30% de los pacientes serán susceptibles a arritmias a pesar del

tratamiento con betabloqueador (1,3). Los ahorradores de potasio como la espironolactona pueden reducir hasta un 24% el intervalo QT corregido (QTc) sobre todo en SQTL tipo 1 y 2 por lo que es una terapia común junto con los betabloqueadores. Los betabloqueadores no son del todo recomendados en el SQTL tipo 3 ya que los eventos arrítmicos en estos son dependientes de bradicardia y la mayoría ocurren en el reposo o en el sueño. Para estos últimos se ha demostrado que los bloqueadores de canales de sodio como la flecainida y mexiletina así como la estimulación por medio de marcapos definitivo son de gran utilidad. (1)

Los desfibriladores automáticos externos están indicados cuando los pacientes persisten con síncope o arritmias ventriculares graves a pesar de estar en tratamiento con bloqueadores beta, contraindicaciones para los mismos, QTc por arriba de 550 ms y datos de inestabilidad eléctrica como la alternancia de la onda T. Actualmente la selección de pacientes para la colocación de un DAI sigue siendo un reto ya que existen efectos adversos como choques inapropiados, problemas en los cables, oclusión vascular, infección de los cables, dispositivo o la bolsa e incluso en algunos casos discriminación social. (3) (Tabla 3)

Tabla 3 Indicaciones para DAI en SQTL	
En conjunto con bloqueadores beta en pacientes con diagnóstico de SQTL y antecedente de paro cardíaco	IB
En conjunto con bloqueadores beta en pacientes con diagnóstico de SQTL en presencia de síncope o taquicardia ventricular	IIA
En conjunto con bloqueadores beta en pacientes asintomáticos con una mutación detectada (KCNJ2, SCN5A) e intervalo QT > 500 ms	IIB

Síndrome de Andersen – Tawil

El síndrome de Andersen-Tawil (ATS) o síndrome de QT largo tipo 7 es una enfermedad rara, la cual, hasta el año 2017 se han descrito poco más de 200 casos en el mundo. Algunos autores reportan una prevalencia estimada de 1 en 500,000 hasta 1,000,000. Es un trastorno autosómico dominante, y en el 30% de los casos mutaciones de novo, con alteraciones cardíacas, musculares y esqueléticas. (4,5) El gen afectado corresponde a KCNJ2 el cual está presente en el 60 al 80% del ATS por lo que se ha descrito como tipo

1. En consecuencia, el tipo 2 comprende todos los casos de ATS en los que las pruebas genéticas no revelaron una mutación en KCNJ2, en estudios recientes se ha descrito el gen KCNJ5 como otro responsable de la enfermedad. KCNJ2 es el gen responsable de codificar la proteína Kir2.1 que conforma un canal de potasio y su mutación genera pérdida de la función del mismo. Este canal es el encargado de la estabilización y duración del potencial de acción de membrana en el sistema musculoesquelético y cardíaco, específicamente en la fase 3 del potencial de acción de este último. (6,7)

La manera clásica de presentación es por medio de una tríada la cual consta de: parálisis muscular periódica, alteraciones cardíacas como: intervalo QT limítrofe o ligeramente prolongado, ondas U prominentes, arritmias ventriculares y en tercer lugar dismorfismo esquelético a expensas de implantación baja de pabellón auricular, hipertelorismo ocular, hipoplasia mandibular, clinodactilia de quinto dedo, sindactilia, estatura baja, escoliosis y una frente ancha. (6,8)

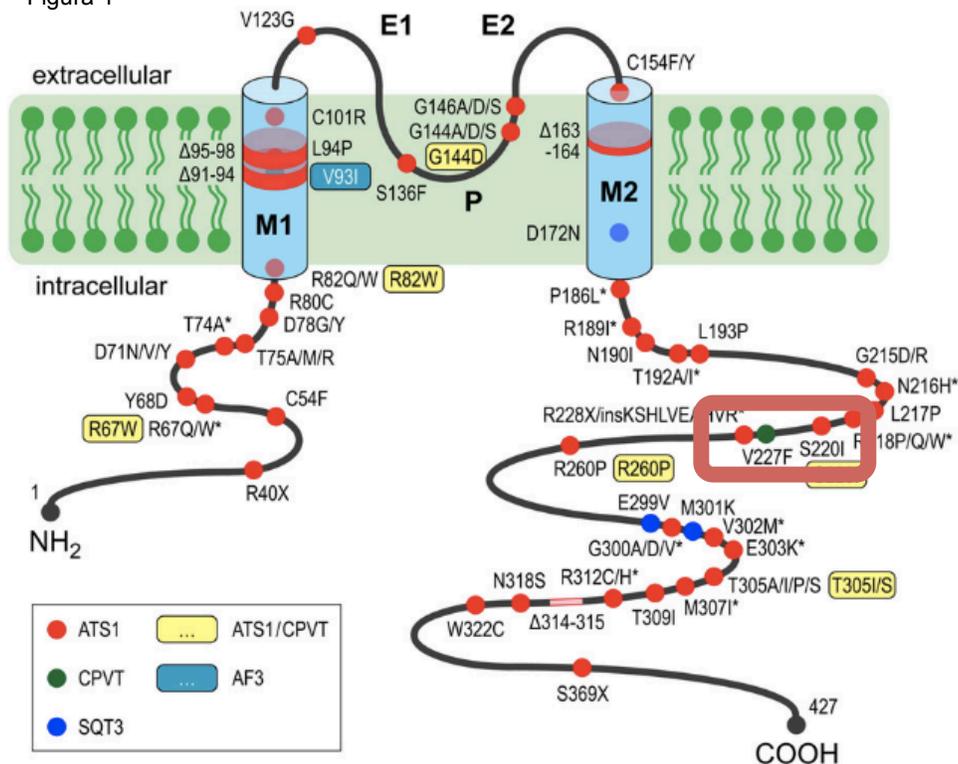
La primera descripción del SQTL tipo 7 fue por Ellen Andersen, Peter Krasilnikoff y Hans Overvad en 1971 y posteriormente en 1994 el Dr. Tawil desarrolló los criterios diagnósticos por lo que hoy en día se conoce como síndrome de Andersen – Tawil. (6)

La enfermedad en México se documentó desde 1999 en una misma familia a cargo de Canún *et al* y en ese mismo año se confirmó por medio de un estudio genético la mutación en el gen KCNJ2 causante del síndrome. (9)

Canal de potasio Kir 2.1 y mutación R218W

El gen KCNJ2 se encuentra en el cromosoma 17 en el locus 17q23. Este gen codifica los canales iónicos Kir 2.1 de potasio que consisten en un dominio N-terminal intracelular, dos segmentos trans-membrana que forman una región de poro, y un segmento C-terminal intracelular. (Figura 1) (10) Kir2.1 se expresa predominantemente en el corazón, el cerebro y el músculo esquelético y es responsable de evitar la pérdida excesiva de potasio durante la fase de meseta del potencial de acción cardíaco con una función parecida en el músculo esquelético y sistema nervioso central. Se ha demostrado que la mutación p.Arg218Trp (R218W), la cual corresponde a cambio de adenina por timina resulta en un cambio en el dominio aminoterminal en la última posición de una alfa-hélice que genera una pérdida de función del canal. (6,10) Se ha descrito que esta posición puede ser un “hotspot” para mutaciones frecuentes, por lo que es de los sitios más estudiados en esta enfermedad con más de 20 estudios publicados en la literatura (5).

Figura 1



Canal de potasio codificado por KCNJ2, se muestra en un rectángulo el lugar de la mutación. Tomado de: Nguyen H-L, et al. 2013 Dec 5;170(1):1-16.

Fisiopatología, características clínicas y diagnóstico

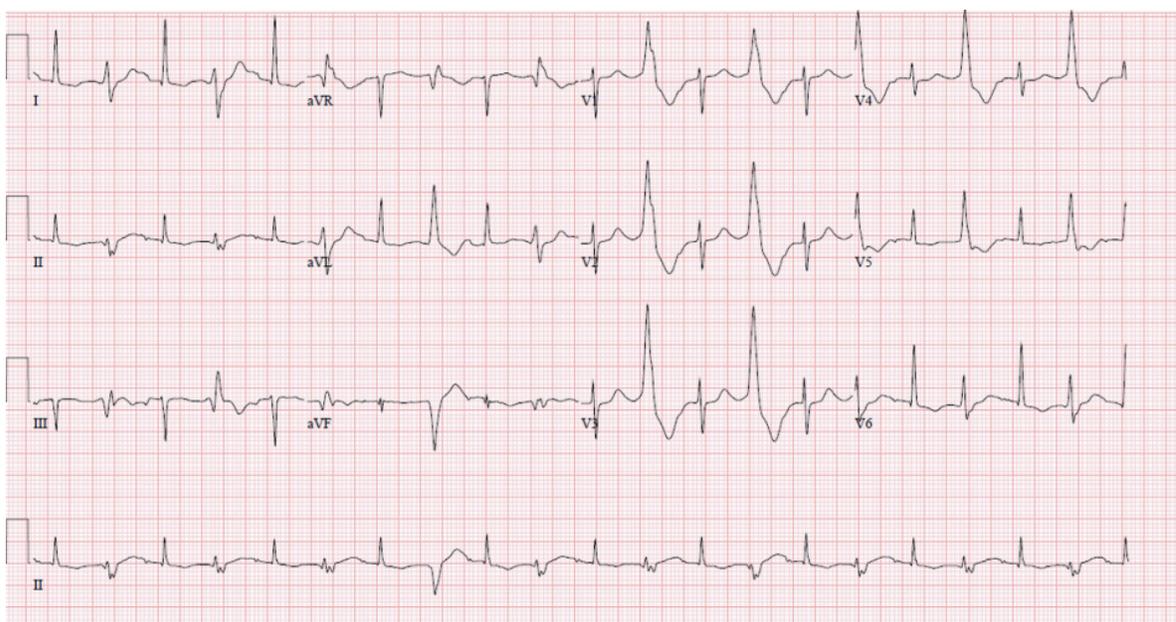
Se ha observado que el canal de potasio Kir2.1 se encuentra de manera importante en el corazón, sistema musculoesquelético y cerebro lo que explica las manifestaciones clínicas de la tríada clásica.

En el corazón se altera la repolarización ventricular que trae como consecuencia la prolongación del intervalo QTc o QUc prolongado, onda U prominente o bifásica, arritmias ventriculares como extrasístoles ventriculares, bigeminismo o incluso taquicardia ventricular (bidireccional, helicoidal o polimórfica) y algunos casos de bloqueo atrioventricular o fascicular. La presentación de muerte súbita y torsades de pointes tiene menor incidencia que otros tipos de SQTL. (6,11) (Figura 2 a 4 y Tabla 4)

TABLA 4**Datos electrocardiográficos en pacientes con ATS**

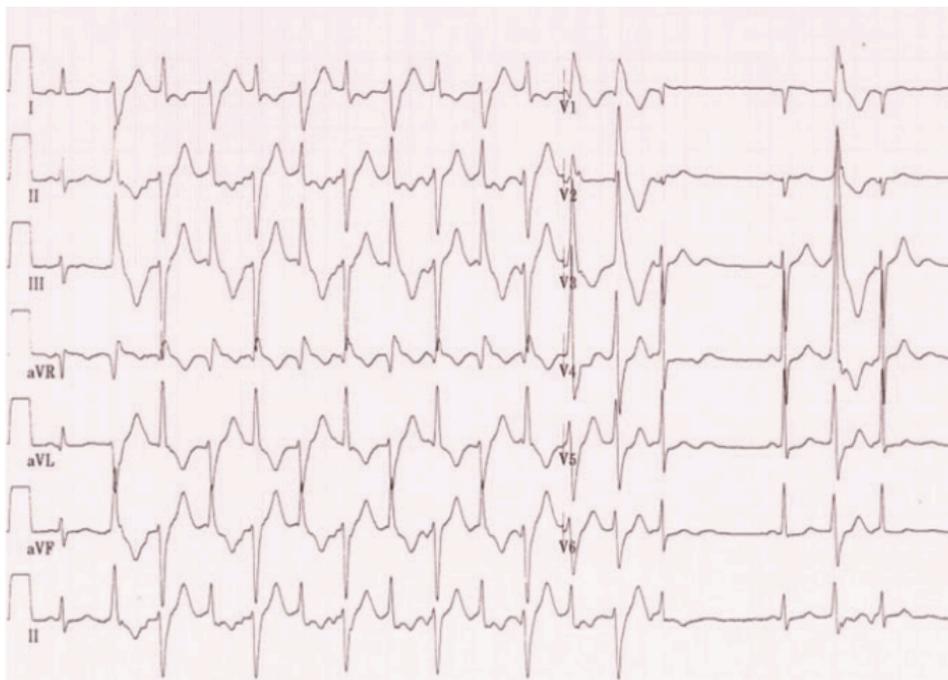
Onda U prominente o bifásica	Bloqueo auriculoventricular
Intervalo QTc/Q-Uc prolongado	Bloqueo de rama (derecha o izquierda)
Bigeminismo ventricular	Bloqueo bifascicular
Extrasístoles ventriculares	
Taquicardia ventricular: bidireccional, polimórfica, helicoidal	

Figura 2



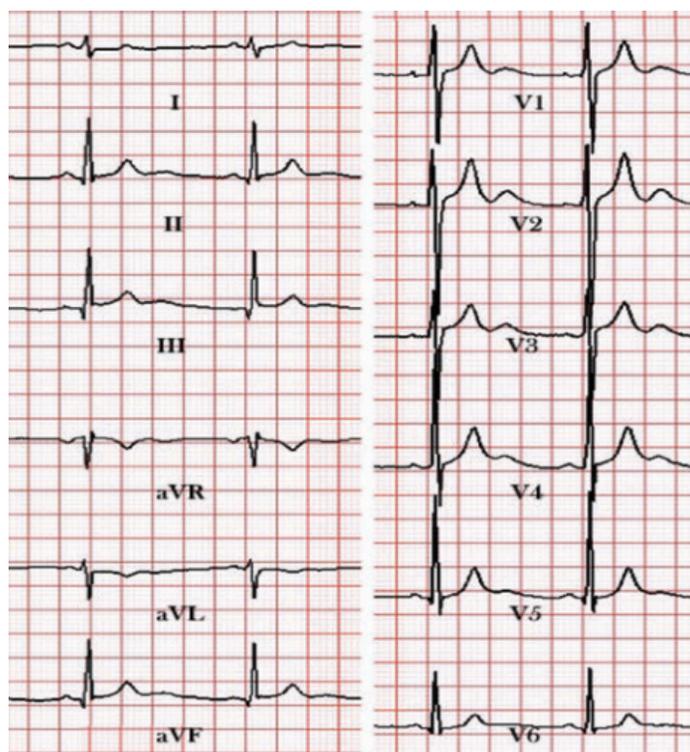
Bigeminismo e intervalo QT prolongado en un paciente con ATS. Tomado de: Fadahunsi O, et al 2015;1(5):352-5.

Figura 3



Taquicardia bidireccional en un paciente con ATS tipo 1. Tomado de: Delannoy E, et al. 2013 Jul 17;15(12):1805-11.

Figura 4



Ondas U prominentes en reposo en un paciente con ATS.

Tomado de: Koppikar S. Et al. 2015;6(11):2179-85.

La parálisis o debilidad muscular es provocada por una despolarización sostenida del sarcolema por lo que no es posible propagar el potencial de acción lo que genera ausencia de contracción muscular. Es uno de los primeros síntomas en aparecer o la razón por la cual es investigado el paciente. De manera característica se presenta después de una actividad física prolongada y puede durar desde algunas horas hasta días. La concentración de potasio no parece ser factor para presentarlas aunque en los eventos en donde se detecte hipokalemia puede ser útil la administración de potasio. (6,12)

En un inicio no se sabía con exactitud cual es la fisiopatología de las alteraciones esqueléticas y existió la teoría de que este canal es necesario para la función de los osteoclastos y la resorción ósea para mantener el medio ácido por lo que una alteración en el canal de potasio lleva a un cambio en el intercambio iónico y afecta el metabolismo óseo. (5,6) Recientemente Adams et al demostró que las anomalías craneo faciales asociadas con ATS son causadas efectivamente por el canal de potasio mencionado. Sin embargo estas inician durante el desarrollo temprano, específicamente en el potencial de membrana en reposo de las células del ectodermo anterior durante el proceso de la formación del tubo neural. (13) Las características dismórficas principales son: implantación baja de pabellón auricular, hipertelorismo ocular, hipoplasia mandibular, clinodactilia de quinto dedo, sindactilia, estatura baja, escoliosis y una frente ancha. De estos se ha reportado que la clinodactilia y la hipoplasia mandibular son los mas frecuentes. (11) (Figura 5 y 6)

De esta forma se integra la triada clásica de la enfermedad con lo que se puede sospechar o hacer diagnóstico. En la siguiente tabla se mencionan los criterios diagnósticos (Tabla 5).

Tabla 5

Criterios diagnósticos de Síndrome de Andersen – Tawil	
Sección A Dos de tres criterios	1.- Parálisis periódica 2.- Arritmia sintomática o evidencia electrocardiográfica de arritmias ventriculares, onda U prominente o intervalo QTc prolongado 3.- Dismorfias que incluyen: <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones faciales: frente amplia, fisuras palpebrales cortas, puente nasal amplio, punta de la nariz bulbosa, hipoplasia mandibular y maxilar, labio superior delgado y cara triangular. • Alteraciones dentales • Manos y pies pequeños • Al menos dos de los siguientes: implantación baja de pabellones auriculares, hipertelorismo, micrognatia, clinodactilia del quinto dedo, sindactilia.
Sección B	1 de los 3 criterios de la sección A mas: familiar con 2 de los 3 criterios de la sección A.

Figura 5



Paciente con ATS en donde se documentó implantación baja de pabellón auricular, hipertelorismo ocular, hipoplasia mandibular
Tomado de : Canún S, et al. 1999 Jul 16;85(2):147-56.

Figura 6



Madre (A) e hijo (B) con ATS, nótese el hipertelorismo ocular y la frente ancha, características típicas de ATS. Tomado de: Almuqbil M, et al. 2015 Mar 17;84(11):e78 LP-e80

A pesar de estos criterios el ATS presenta una alta variabilidad fenotípica familiar e intrafamiliar que varía entre el 6% y el 20% lo que representa un desafío diagnóstico por lo que la identificación del gen suele ser de gran ayuda. (4,14)

Otras características reportadas en la literatura incluyen debilidad muscular asociada a miopatía crónica, depresión, lesiones focales en la sustancia blanca del sistema nervioso, y deterioro cognitivo leve. Debido a estos hallazgos neurológicos (presentes también en otros SCTL) se ha considerado como un síndrome cardio-cerebral. (15)

Manejo y Tratamiento

El manejo se basa en una exploración física para detectar las anomalías esqueléticas, seguido de análisis de laboratorio que incluya electrolitos y pruebas de función tiroidea y por último electrocardiograma y estudio holter de por lo menos 24 horas. (Tabla 6)

Tabla 6	
Aspecto a evaluar	Estudios
Cardiovascular	Electrocardiograma Holter de 24 horas Electrolitos séricos Pruebas de función tiroidea
Neurológico	Estudios de conducción muscular
Musculo – esquelético	Talla, escoliosis
Dental	Anomalías asociadas
Genetista	Estudio genético Dismorfias asociadas

El objetivo principal del tratamiento tiene 2 pilares fundamentales: disminuir las arritmias ventriculares con prevención de muerte súbita y disminuir o eliminar los eventos de parálisis.

Al ser un enfermedad poco prevalente el tratamiento se basa en poca evidencia y los resultados en algunos casos son contradictorios e incluso a pesar de tratamiento se han reportado casos de muerte súbita (16). Los bloqueadores beta, bloqueadores de canales de calcio y la flecainida son los mas usados, en especial esta última. (17) La ablación de

arritmias ventriculares con radiofrecuencia sigue siendo controversial por no tener el éxito esperado. (6) En pacientes en los que el tratamiento farmacológico no es exitoso y persisten con arritmias ventriculares potencialmente letales o con antecedente de muerte súbita abortada, el uso de un DAI se puede considerar sin embargo, su eficacia sigue siendo motivo de debate. Para los eventos de parálisis de ha decriito tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica como la azetazolamida y suplementos de potasio cuando se detecten que las parálisis sean hipokalémicas. (8)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Justificación

El ATS es una enfermedad muy rara con poco mas de 200 casos reportados en el mundo y con gran variabilidad en al expresión fenotípica. Se ha demostrado que la mutación en canal de potasio KCNJ2 es el responsable de generar esta enfermedad en el 60 a 80% de los casos. Hay varios sitios los cuales se han propuesto como “hotspot” del ATS, entre ellos, R218W ha surgido como una posibilidad amplia de investigación. El estudio de las características clínicas y el fenotipo cardiológico reportado en la literatura relacionado con la mutación nos ayudará a dilucidar las características fenotípicas mas comunes entre los pacientes reportados. Se estima que el resultado, cualquiera que éste sea, tenga una rápida difusión y un gran impacto en el avance del conocimiento de esta rara enfermedad.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas y el fenotipo cardiológico reportado en la literatura del Síndrome de Andersen – Tawil relacionado con la mutación R218W?

Objetivos

Objetivo general: Describir las características clínicas generales y el fenotipo cardiológico mas común entre los pacientes con Síndrome de Andersen – Tawil y la matuación R218W reportada en la literatura.

Objetivos secundarios:

- Reportar que tan frecuente es la tríada clásica en este grupo de pacientes.
- Desglosar los elementos de la tríada clásica y su frecuencia.
- Describir las arritmias ventriculares mas frecuentes.
- Reportar la frecuencia de muerte súbita.
- Comparar al grupo de pacientes con y sin manifestciones cardiovasculares.

Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo, descriptivo y transversal.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes y familiares de los mismos con mutación en el canal de potasio KCNJ2 en la posición p.Arg218Trp (R218W) por medio de una revisión extensa de la literatura. Se incluyeron pacientes hasta febrero de 2019, se utilizaron las siguientes bases de datos: PubMed / MEDLINE, ClinicalKey, Research Gate, Google Scholar, SciELO y SpringerLink con los siguientes criterios de búsqueda: Síndrome de Andersen-Tawil, ATS, R218W, Arg.218.Trp, Síndrome de QT largo tipo 7, SQT7, muerte súbita cardíaca y muerte súbita. De las publicaciones encontradas se revisó detalladamente la bibliografía a fin de identificar el mayor número de pacientes. Se registró en un base de datos el perfil cardiovascular y manifestaciones clínicas de cada paciente publicado o familiar del mismo. Se encontraron 31 casos índices de los cuales derivaron en 36 familiares con al menos la mutación descrita con un total de 67 casos analizados.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Andersen – Tawil (caso índice).
- Familiares con diagnóstico de Síndrome de Andersen – Tawil.
- Pacientes con detección de mutación en KCNJ2 posición R218W.

Exclusión:

- Pacientes sin estudio genético.
- Pacientes con Síndrome de Andersen – Tawil con otra mutación que no sea R218W.

RESULTADOS

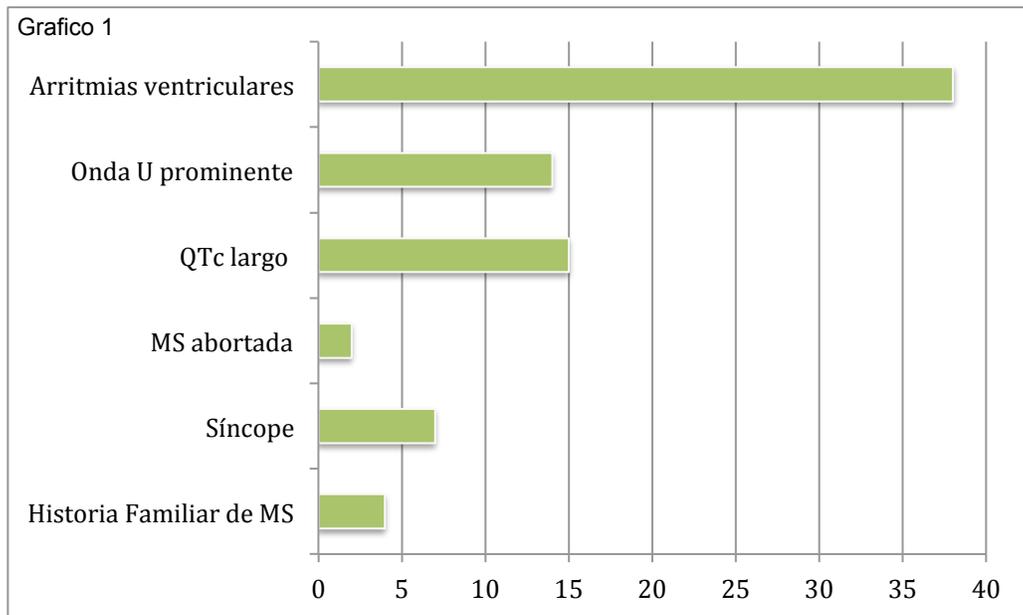
Datos demográficos y manifestaciones clínicas.

Se realizó un análisis descriptivo y se encontraron 67 pacientes con mutación en el sitio R218W, de los cuales 25 (52%) eran mujeres; la mediana de la edad (rango intercuartil) fue de 17 (10-28) años y la mediana de QTc fue de 458 ms (410 - 488 ms). Las arritmias ventriculares fueron los hallazgos más frecuentes en 38 pacientes (57%) seguido de parálisis periódica (35 (52%) y características dismórficas (34 (51%) de forma individual, sin embargo solo 13 (19%) pacientes tenían la tríada clásica. Se encontró 15 pacientes

con intervalo QTc prolongado que representa el 22% y 14 de ellos tenían una onda U prominente (21%). Los eventos de síncope, muerte súbita (MS) en familiares y muerte súbita en los pacientes índices fueron poco frecuentes (10, 6 y 3% respectivamente). En el fenotipo cardiológico se incluyeron pacientes que tuvieran historia familiar de MS, síncope, MS abortada, QTc largo, onda U prominente y arritmias ventriculares que representa las alteraciones cardiovasculares de la población muestra y estos representaron el 63% de la misma. (Tabla 7).

Tabla 7		N
Datos demográficos y manifestaciones clínicas		
Sexo (%)		48
Mujeres	25 (52%)	
Hombres	23 (48%)	
Edad	17 (10-28)	37
Casos índice (atención médica de inicio)	31 (46%)	67
Historia familiar de muerte súbita	4 (6%)	67
Síncope	7 (10%)	67
Muerte súbita abortada	2 (3%)	67
QTc largo	15 (22%)	67
QTc (ms)	458 (410 - 488)	21
Onda U prominente	14 (21%)	67
Arritmias ventriculares	38 (57%)	67
Fenotipo cardiológico	42 (63%)	67
Dismorfia	34 (51%)	67
Parálisis periódica	35 (52%)	67
Tríada clásica	13 (19%)	67
Portadores de DAI	5 (7%)	67

Fenotipo cardiológico



En gráfico anterior (Gráfico 1) se representa de manera individual el fenotipo cardiológico de los pacientes encontrados. Se encontró que las arritmias ventriculares y el intervalo QT prolongado fueron los hallazgos mas frecuentes (38 y 15 pacientes respectivamente) seguido de onda U prominente y síncope. Los eventos de muerte súbita y antecedentes familiares de muerte súbita fueron infrecuentes (3 y 6% de la población).

Elementos de la tríada

En los pacientes con un solo criterio (42%), las arritmias ventriculares fueron los hallazgos principales (13 (19%) seguidos de 12 (18%) pacientes asintomáticos y asignológicos (solo genotipo). Se agruparon a los pacientes con 2 criterios y se encontró que la gran mayoría (21%) tenían características dismórficas y parálisis periódica sin arritmias ventriculares (Gráfico 2). Dependiendo de la variable se comparó por medio de la prueba exacta de Fisher y Kruskal-Wallis los pacientes con la tríada clásica y con solo 2 o 1 criterio a fin de documentar si existen diferencias significativas entre estos grupos, sin embargo no se encontró ninguna, estos hallazgos se describen en la tabla 8.

Gráfico 2

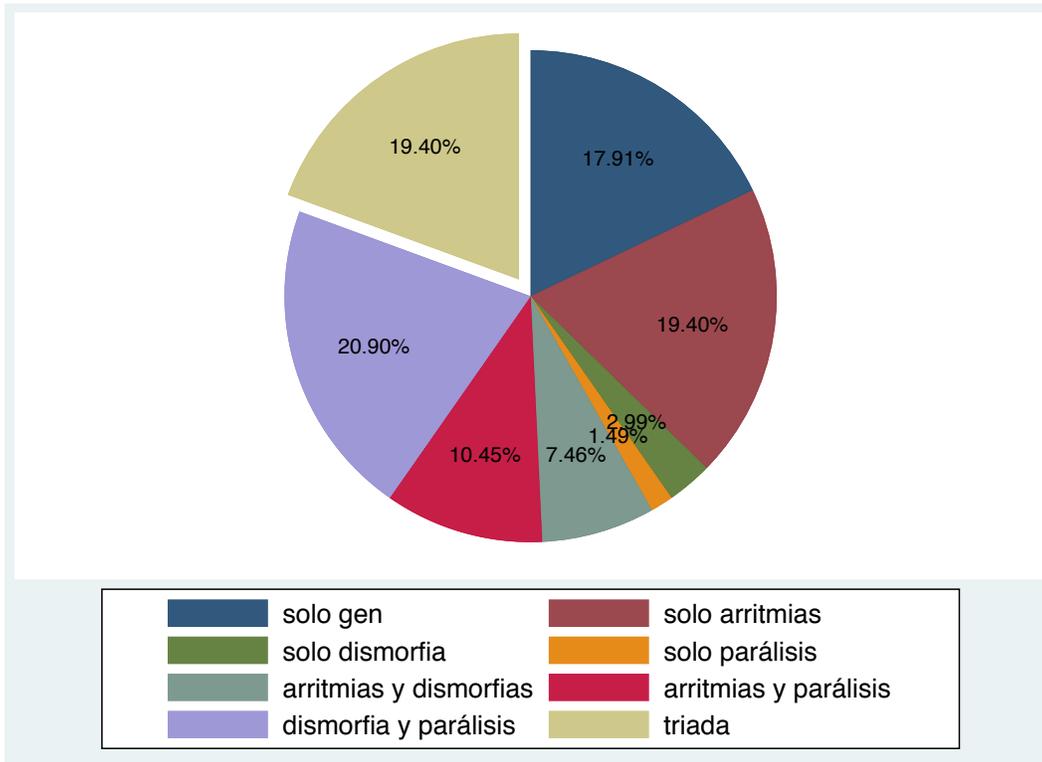


Tabla 8	Un criterio	Dos criterios	Triada	
	N=28	N=26	N=13	Valor de p
Sexo (masculino)	10 (62%)	10 (45%)	3 (30%)	0.28
Edad	17 (10-29)	15 (11-27)	18 (9-18)	0.96
Caso índice	9 (32%)	13 (50%)	9 (69%)	0.080
Historia familiar de muerte súbita	1 (4%)	2 (8%)	1 (8%)	0.67
QTc largo	7 (25%)	5 (19%)	3 (23%)	0.93
Onda U prominente	1 (4%)	7 (27%)	6 (46%)	0.002
Fenotipo cardiológico	13 (46%)	16 (62%)	13 (100%)	0.002

Arritmias ventriculares

Las extrasístoles ventriculares fue la manifestación mas frecuente seguido de la taquicardia ventricular monomorfa (47 y 45%, respectivamente), le sigue bigeminismo con 14 pacientes y la taquicardia ventricular bidireccional en 9. Sin embargo, la torsades de pointes y la fibrilación ventricular fueron poco frecuentes (Tabla 9).

Tabla 9

Arritmias ventriculares	N=38
TV monomórfica	17 (45%)
TV bidireccional	9 (24%)
TV polimórfica	5 (13%)
Torsades de pointes	4 (11%)
Fibrilación ventricular	3 (8%)
Bigeminismo	14 (37%)
Extrasístoles ventriculares	18 (47%)
Extrasístoles ventriculares polimórficas	6 (16%)
Dupletas	3 (8%)

DISCUSIÓN

El síndrome de Andersen – Tawil es una enfermedad muy poco frecuente causada por la mutación en un canal de potasio. Tiene una amplia variabilidad fenotípica con manifestaciones cardiovasculares bien definidas, y el estudio genético es importante para el diagnóstico, consejo genético y valor pronóstico. El análisis del genotipo – fenotipo, como en otros síndromes de QT largo, se ha convertido en tema de estudio por su relevancia en el tratamiento y la prevención por existencia de manifestaciones mas agresivas que otras dependiendo de la mutación.

Se han reportado múltiples sitios anómalos en el gen de potasio relacionados con el síndrome de QTL tipo 7, de estos el R218W se ha considerado como “hotspot” y su estudio ha sido relevante en los últimos años. Este trabajo se centró en recabar de

manera conjunta los casos encontrados en la literatura hasta febrero de 2019 a fin de analizar las manifestaciones cardiovasculares mas frecuentes así como la presentación extracardíaca general de los pacientes.

Se encontró que no hubo gran diferencia en el género y la mayoría de los pacientes son relativamente jóvenes. Muchos de los reportados son diagnosticados a partir del caso índice con un número no despreciable de asintomáticos (solo portadores de la mutación) por lo que esta enfermedad es infradiagnosticada. Llama la atención que a pesar de que una característica es el intervalo QT prolongado se encontró que solo el 22% cuentan con esta característica con un rango intercuantílico de 458 ms. Estos hallazgos son compatibles con algunos reportes de la literatura.

Las arritmias ventriculares fue una característica predominante, sin embargo los eventos de muerte súbita en familiares y casos índice fueron poco frecuentes y solo se encontró a 5 pacientes que portaban DAI. Del mismo modo 26 pacientes no tuvieron expresión cardiovascular, específicamente 14 con dismorfia y parálisis y 12 solo con genotipo positivo. Estos pacientes acudieron de manera inicial al neurólogo, ortopedista o genetista y ante el análisis genético de la mutación y diagnóstico de ATS no se encontró arritmias ventriculares los que nos plantea la alta variabilidad fenotípica de la enfermedad. No se encontró el seguimiento de estos pacientes por lo que no podemos descartar la progresión o aparición de la enfermedad cardiovascular.

Se considera que los pacientes padecen la enfermedad con dos de tres criterios de la tríada clásica y en algunas ocasiones con solo uno de ellos pero con antecedentes familiares que cumplan el requisito previo. En nuestro trabajo los tres criterios estuvieron presentes en poco menos del 20%, el número de pacientes incrementa hasta el 38% si se toman 2 criterios diagnósticos. Llama la atención que la gran mayoría de estos pacientes no tuvieron eventos cardiovasculares por lo que se realizó una comparación entre estos grupos a fin de documentar alguna característica predominante. De manera interesante no se encontró ninguna diferencia significativa lo cual confirma la amplia heterogeneidad en la expresión del ATS y de ahí la importancia de la sospecha clínica y tomar en cuenta las manifestaciones menos llamativas del síndrome de QTL tipo 7.

Este trabajo tiene varias limitaciones, la mas importante es la falta de información de los casos reportados. No se logró reportar el género y edad de todos los pacientes (sobre todo de familiares) y en algunas ocasiones solo se documentó el intervalo QT como normal o prolongado pero no en milisegundos. Es un estudio descriptivo y retrospectivo por lo que no se reportó el seguimiento de los pacientes en la literatura.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Andersen – Tawil es un reto diagnóstico en donde se debe de tener gran perspicacia clínica para sospecharlo. Es baja la incidencia de muerte súbita sin embargo la investigación meticulosa es obligada para establecer el pronóstico cardiovascular y control de síntomas. Tiene amplia variabilidad fenotípica y con gran cantidad de pacientes sin manifestaciones cardiovasculares por lo que es necesaria una valoración por un grupo multidisciplinario del paciente y de familiares. Se encontró pacientes asintomáticos portadores de la mutación por lo que se debe de relizar un seguimiento estrecho a fin de detectar anormalidades cardiovasculares o alguna otra manifestación de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medeiros-domingo A, Iturralde-torres P, Ackerman J. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. 2007;60(7):739–52.
2. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Sudden Cardiac Death and Genetic Ion Channelopathies. *Circulation* 2012 Apr 24;125(16):2027–34.
3. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence Vol. 44, *Current Problems in Cardiology*. Elsevier; 2019. p. 92–106.
4. Ardisson A, Sansone V, Colleoni L, Bernasconi P, Moroni I. Intrafamilial phenotypic variability in Andersen–Tawil syndrome: A diagnostic challenge in a potentially treatable condition. *Neuromuscul Disord* 2017;27(3):294–7.
5. Nguyen H-L, Pieper GH, Wilders R. Andersen-Tawil syndrome: Clinical and molecular aspects. *Int J Cardiol* 2013 Dec 5;170(1):1–16.
6. Márquez MF, Totomoch-Serra A, Vargas-Alarcón G, Cruz-Robles D, Pellizzon OA, Cárdenas M. Síndrome de Andersen-Tawil: una revisión del diagnóstico genético y clínico con énfasis en sus manifestaciones cardíacas. *Arch Cardiol México*. 2014;84(4):278–85.
7. Nez-Acosta E, Lerma C, Márquez MF, José M V. Mutual information analysis reveals bigeminy patterns in AndersenTawil syndrome and in subjects with a history of sudden cardiac death. *Phys A Stat Mech its Appl* 2012;391(3):693–707.
8. Almuqbil M, Srour M. Child Neurology: Andersen-Tawil syndrome. *Neurology* 2015 Mar 17;84(11):e78 LP-e80.
9. Canún S, Pérez N, Beirana LG. Andersen syndrome autosomal dominant in three generations. *Am J Med Genet* 1999 Jul 16;85(2):147–56.
10. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canún S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir2.1 Cause the Developmental and Episodic Electrical Phenotypes of Andersen’s Syndrome. *Cell* 2001 May 18;105(4):511–9.
11. Smith AH, Fish FA, Kannankeril PJ. Andersen-Tawil syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2006 Jan 1;6(1):32–43.
12. Almuqbil M. Child Neurology : Andersen-Tawil syndrome. 2015;78–81.
13. Adams DS, Uzel SGM, Akagi J, Wlodkowic D, Andreeva V, Yelick PC, et al. Bioelectric signalling via potassium channels: a mechanism for craniofacial dysmorphogenesis in KCNJ2-associated Andersen–Tawil Syndrome. *J Physiol*

- 2016 Jun 15;594(12):3245–70.
14. Veerapandiyan A, Statland JM, Tawil R. Andersen-Tawil Syndrome. GeneReviews®. 2019;1–19.
 15. Márquez MF, Totomoch-Serra A, Burgoa JA, Méndez A, Gómez-Flores JR, Nava S, et al. Abnormal electroencephalogram, epileptic seizures, structural congenital heart disease and aborted sudden cardiac death in Andersen-Tawil syndrome. *Int J Cardiol* 2015 Feb 1;180:206–9.
 16. Delannoy E, Sacher F, Maury P, Mabo P, Mansourati J, Magnin I, et al. Cardiac characteristics and long-term outcome in Andersen–Tawil syndrome patients related to KCNJ2 mutation. *EP Eur* 2013 Jul 17;15(12):1805–11.
 17. Van Ert HA, McCune EC, Orland KM, Maginot KR, Von Bergen NH, January CT, et al. Flecainide treats a novel KCNJ2 mutation associated with Andersen-Tawil syndrome. *Hear Case Reports* 2017 Feb 1;3(2):151–4.