



**Universidad Nacional Autónoma de
México**

Facultad de Medicina



Facultad de Medicina

**Prevalencia de anticuerpos anti Ro/SSa en pacientes con QT largo
congénito y síndrome de QT largo en enfermedades reumáticas
autoinmunes con anti Ro positivos.**

TESIS

Para obtener el título de:

Especialista en Medicina Interna

PRESENTA

Dra. Arlette Enríquez Román

ASESORES

Dra. Olga lidia vera lastra

Dr. Milton Guevara Valdivia

Dr. Antonio Sánchez González





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



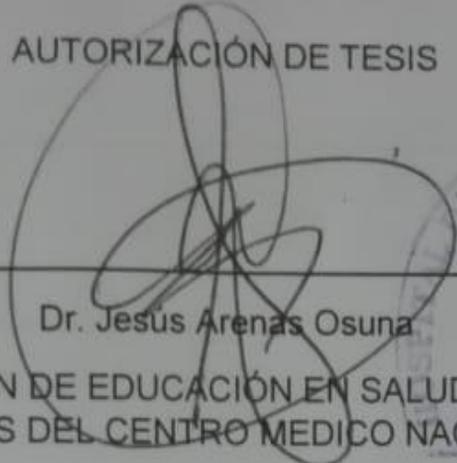
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

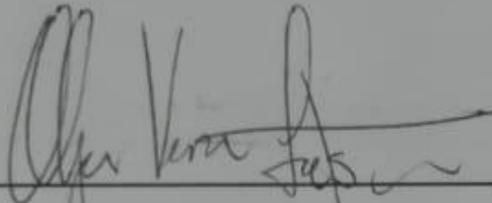
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIÓN DE TESIS



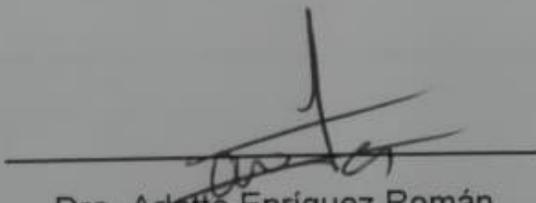
Dr. Jesús Arenas Osuna

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



Dra. Olga Lidia Vera Lastra

JEFE DE DEPARTAMENTO CLINICO Y TITULA DEL CURSO DE MEDICINA
INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL LA RAZA



Dra. Arlette Enríquez Román

MEDICO ESPECIALISTA EN FORMACIÓN EN MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

No. De Protocolo

R-2017-3501-89

Índice

1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	6
3. Material y métodos.....	12
4. Resultados.....	17
5. Discusión.....	23
6. Conclusión.....	25
7. Bibliografía.....	26
8. Anexos.....	27

Resumen

Título: Prevalencia de anticuerpos anti Ro/SSa en pacientes con QT largo congénito y síndrome de QT largo en enfermedades reumáticas autoinmunes con anti Ro positivos.

Objetivos: Determinar la prevalencia de anticuerpos anti-Ro/SSA en pacientes con síndrome de QT congénito en comparación con la población general y prevalencia de síndrome de QT largo en pacientes con enfermedad reumática autoinmune con anticuerpos anti-Ro/SSA positivos en comparación con anticuerpos anti-Ro/SSA negativos.

Material y método: Estudio observacional trasversal de casos y controles de pacientes con síndrome de QT largo congénito y su prevalencia de anticuerpos anti Ro/SSA y pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes con anti Ro/SSA positivos y su prevalencia de síndrome de QT largo.

Resultado: Se incluyeron 46 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes con media de edad 52.0 (± 12.1), género femenino (95.7%), con esclerosis sistémica (73.9%), lupus eritematoso sistémico (10.9%), artritis reumatoide (8.7%) y dermatomiositis (4.3%). El 37.0% tuvieron anti-Ro/SSA (+). La presencia de síndrome de QT largo en pacientes con anti-RO/SSA (+) y anti-Ro/SSA (-) no fue estadísticamente significativa (p 0.608). De los 8 pacientes con síndrome de QT largo congénito la presencia de anticuerpos anti Ro/SSA fue de 0%.

Conclusión: La prevalencia de síndrome de QT largo en pacientes con enfermedades autoinmunes no fue significativamente diferente según la presencia o ausencia de anticuerpos anti Ro/SSA. No se encontró un aumento en la prevalencia de anticuerpos anti Ro/SSA positivos en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

Palabras claves: Síndrome QT largo, anti Ro/SSA, enfermedades reumáticas autoinmunes, prueba Vinskin

Title: Prevalence of anti Ro / SSa antibodies in patients with congenital long QT and long QT syndrome in autoimmune rheumatic diseases with anti Ro positive.

Objectives: To determine the prevalence of anti-Ro / SSA antibodies in patients with congenital QT syndrome compared to the general population and prevalence of long QT syndrome in patients with autoimmune rheumatic disease with anti-Ro / SSA positive antibodies compared to antibodies anti-Ro / SSA negative.

Material and method: Cross-sectional observational study of cases and controls of patients with congenital long QT syndrome and its prevalence of anti Ro / SSA antibodies and patients with autoimmune rheumatic diseases with anti Ro / SSA positive and its prevalence of long QT syndrome.

Result: 46 patients with autoimmune rheumatic diseases were included, with a mean age of 52.0 (\pm 12.1), female gender (95.7%), with systemic sclerosis (73.9%), systemic lupus erythematosus (10.9%). rheumatoid arthritis (8.7%) and dermatomyositis (4.3%). 37.0% had anti-Ro / SSA (+). The presence of long QT syndrome in patients with anti-RO / SSA (+) and anti-Ro / SSA (-) was not statistically significant (p 0.608). Of the 8 patients with congenital long QT syndrome, the presence of anti Ro / SSA antibodies was 0%.

Conclusion: The prevalence of long QT syndrome in patients with autoimmune diseases was not significantly different according to the presence or absence of anti Ro / SSA antibodies. No increase in the prevalence of positive Ro / SSA antibodies was found in patients with congenital long QT syndrome.

Key words: Long QT syndrome, anti Ro / SSA, autoimmune rheumatic diseases, Vinskin test

Introducción

Los anticuerpos anti Ro/SSA son autoantígenos que se identificaron inicialmente en pacientes con Lupus eritematoso sistémico y Sjögren. Sin embargo, se presenta también en otras enfermedades autoinmunes como esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias, colangitis biliar primaria y artritis reumatoide; así como hasta en un 3% de la población general (1). Inicialmente se consideraba que los anti-Ro/SSA eran anticuerpos IgG contra el antígeno Ro, una ribonucleoproteína intracelular que estaba constituida por dos subunidades de 52 y 60 kD de peso molecular y una molécula de ácido ribonucleico citoplasmático pequeño (1). Actualmente se sabe que los antígenos Ro52 y Ro60 se codifican en diferentes genes, no ha podido probarse que sean proteínas relacionadas y estudios recientes indican que se localizan en diferentes compartimentos celulares y realizan diferentes funciones (2). El antígeno anti Ro/60 forma complejos con un RNAs pequeños conocidos como Y RNAs. Por sí solo, el antígeno Ro60 se une a los RNAs pequeños mal plegados y puede funcionar como un control de calidad de estos RNAs pequeños. Esto es importante para facilitar la supervivencia de las células expuestas a luz ultravioleta (3,4). Por su parte, el anti Ro52 es un miembro de la familia de RING/Bbox/coiled-coil (RBCC) tripartite motif proteins (TRIM) y como una ligasa de ubiquitina se sobreexpresa en las células mononucleares de sangre periférica en pacientes con LES y Sjögren (2). Se ha atribuido un papel importante al Ro52 en la inmunidad adaptativa: actúa como un receptor citosólico de IgG, dirigiéndose a los anticuerpos contra el proteosoma intracelular en virtud de su actividad E3 ubiquitina ligasa (3,5). También se cree que conecta varios estímulos extracelulares y la vía apoptótica intracelular por supresión de Bcl-2 (3,6). Tanto Ro60 como Ro52 se expresan dentro de las vesículas apoptóticas, donde son traslocadas desde el citoplasma a la superficie celular, lo que sugiere un mecanismo de presentación antigénica en el sistema inmune (3,4, 5). No obstante, se

desconoce la importancia fisiopatológica de la presencia de anticuerpos anti Ro-52 o anti Ro60 (3).

A nivel cardiaco el subtipo que se ha relacionado a mayor reactividad es anti-Ro 52, específicamente anti-Ro 52 p200 (1, 7). A este respecto, la presencia de anticuerpos anti Ro en mujeres embarazadas tiene un riesgo incrementado para bloqueo AV congénito, relación que se ha observado desde 1970 (7). El bloqueo AV congénito es una enfermedad severa que afecta 1 de cada 20, 000 embarazos (8). La etiología principal en 14 a 42 % de los casos corresponde a anomalías anatómicas cardíacas que incluyen defectos del septum atrioventricular, isomerismo de la aurícula izquierda y anomalías de las grandes arterias, las cuales producen alteraciones en la continuidad electrofisiológica entre la aurícula y el ventrículo. El resto de los casos, corresponden a corazones estructuralmente sanos y puede ser causada por infecciones virales, fármacos, enfermedades infiltrativas, cardiopatía isquémica y la mayoría de los casos se asocia a la transferencia placentaria de anticuerpos anti Ro/La maternos (9). El bloqueo AV congénito se ha asociado a la presencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, en mujeres embarazadas con enfermedades autoinmunes, pero también en mujeres sanas, con una incidencia del 1 al 2% en la mayoría de las series (10,11); sin embargo, un estudio prospectivo de Tonello y colaboradores con seguimiento de 81 pacientes embarazadas con anti-SSA/Ro \pm anti-SSB/La encontraron una incidencia de 19.8% (7,12). La mitad de los casos de esta patología correspondieron a mujeres portadoras asintomáticas de anticuerpos anti Ro/SSA, de la otra mitad dos terceras partes tenían diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y/o la esclerosis sistémica, una tercera parte se diagnosticaron como enfermedad autoinmune no definida. Se han reportado casos raros asociados con artritis reumatoide, enfermedad mixta de tejido conectivo, enfermedades tiroideas autoinmunes, púrpura trombocitopenica idiopática, dermatomiositis, lupus discoide, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmune y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (13). Esta enfermedad

se puede detectar en el feto entre las 16-25 semanas de gestación, debido a que los anticuerpos maternos cruzan la placenta y lesionan el nodo AV (10); se ha encontrado una mortalidad importante del 17 al 30% en útero y en los primeros meses de vida (1) y un requerimiento de marcapaso definitivo de hasta 70% de los casos. Además, las mujeres que ya han presentado embarazos con fetos con bloque AV congénito tienen una tasa de recurrencia del 17-18% (7). Además, al estudiar a los recién nacidos de madre anti Ro/SSA positivos también pueden desarrollar bloque AV de primer y segundo grado (1). Los efectos en el corazón que se han asociado a anti-Ro y anti-La son bradicardia sinusal, prolongación de QT, fibroelastosis endomiocárdica y cardiomiopatía dilatada (10,13). La asociación de anti-Ro con bloqueo AV congénito es mayor que la asociación de anti-La/SSA, la cual representa menos del 1% de los casos de bloqueo AV congénito autoinmune (1,13). En 2002, Salomonsson y colaboradores identificaron en 9 pacientes con hijos con bloqueo AV congénito, un subtipo de anticuerpo anti Ro52 (anti-p200) dirigido contra una secuencia de aminoácidos específica de la proteína Ro52 (aa200-239) y sugirieron que los anticuerpos anti-p200 puede ser el subtipo específico de anti Ro52 responsable del desarrollo de bloqueo AV congénito (14). Patológicamente se ha encontrado en el bloqueo AV congénito depósito de IgG y la presencia de células inflamatorias en el nodo AV fetal, fibrosis y calcificación del nodo AV. Se han encontrado también afectos en el nodo sinusal del feto, encontrándose bradicardia sinusal en pacientes y en modelos animales (10). Se cuenta con evidencia de que la IgG actúa sobre los canales de calcio de los cardiomiocitos fetales. Linn y colaboradores encontraron de forma experimental que los anticuerpos maternos tienen en el corazón fetal como blanco un epítipo de los canales de calcio tipo T α 1G y α 1H (10). Otros investigadores como el grupo de Boutjdir demostraron la unión de IgG a los canales de calcio tipo L y tipo T en la subunidad α 1, tanto en la isoforma α 1C y α 1D (15). Por su parte, Xiao y colaboradores mostraron que el anti Ro/SSA 52 kD en conejos inmunizados producen regulación a la baja de canales tipo L (16). En el sistema de conducción se encuentran principalmente dos tipos de

canales de calcio. El canal de calcio tipo L se encuentra distribuido ampliamente en el corazón, tanto en el tejido nodal como en el tejido miocárdico. Los canales de calcio tipo T son más selectivos para el nodo sinusal que está involucrado en la actividad de marcapaso (1). Los experimentos antes mencionados nos demuestran la reactividad de los anti-Ro/SSA a regiones del sistema de conducción cardiaco que condicionan alteraciones del mismo. A pesar de la asociación de los anti-Ro/SSA en bloqueo AV de tercer grado en neonatos, no se ha asociado a bloqueo AV de tercer grado en adultos. Se considera que en el adulto no se producen estas alteraciones porque tiene mayor expresión de canales de calcio tipo L que los que expresa el corazón fetal, el cual tiene un retículo sarcoplásmico funcional y estructuralmente no desarrollado (1, 17). Existen también estudios contradictorios sobre la relación o no de la prolongación de QT en hijos de madres con anticuerpos anti Ro/SSA positivos (1).

Por otra parte, en adultos con anti Ro/SSA es más frecuente la alteración de la repolarización ventricular, principalmente la prolongación de QT corregido (QTc), con una prevalencia que va del 10 al 60% (4). No se sabe cuál es el mecanismo, pero se ha sugerido que los anticuerpos anti Ro/SSA producen una alteración en la repolarización ventricular. La repolarización ventricular es el periodo de recuperación que, seguido de la fase de despolarización, permite el regreso del potencial de membrana del cardiomiocito a sus niveles de reposo, logrando el estado que permita la próxima despolarización (1). Esta repolarización depende principalmente de la apertura de algunos canales iónicos específicos las cuatro corrientes de flujo de potasio (corriente transitoria hacia afuera (I_{to}), componente rápido de la corriente rectificadora tardía del potasio (I_{Kr}), componente lento de la corriente rectificadora tardía (I_{Ks}) y corriente rectificadora hacia dentro (I_{K1})), la corriente de sodio (I_{Na}) y los canales tipo L (long lasting) de calcio (18).

Se cree que la presencia de anticuerpos anti Ro/SSA provoca un alargamiento de QT al presentar una reactividad cruzada con los canales de potasio KCNH2 (HERG) de la corriente I_{Kr} en el cardiomiocito (11, 19). Este canal KCNH2 se reconoce como el canal más susceptible en el síndrome de QT largo adquirido (19). Es probable que esta alteración dependa de los niveles de anti-Ro, el subtipo y el número de canales de potasio bloqueados (11). Por ejemplo, un estudio experimental realizado por Jaeggi y colaboradores publicado en 2010 demostró que la cantidad de anticuerpos maternos anti Ro/SSA circulantes era más importante para el desarrollo de bloqueo AV congénito que únicamente la presencia de estos anticuerpos, el cual ocurría únicamente en mujeres con niveles moderados altos (>50 UI/ml) de anticuerpos circulantes (20). Se ha encontrado además que en paciente con enfermedades reumáticas autoinmunes con anticuerpos anti-Ro/SSA positivos presenta QT más prolongados que aquellos con anti-Ro/SSA negativos (445 ± 21 vs 419 ± 17 p < 0.001) en estudios de Cohorte (1,21). También se han estudiado poblaciones con enfermedades reumáticas autoinmunes por medio de monitorización con EKG ambulatorio en 24 hrs, encontrando que 46% de los pacientes con anti Ro/SSA positivos (contra 5% de los negativos) presentan prolongación persistente de QTc a través del día, así como cinco veces más presencia de arritmias ventriculares complejas (incluyendo episodios de taquicardia ventricular sostenida) (1,22). En estudios realizados por Lazzerini y colaboradores se ha encontrado relación entre los niveles de anti-Ro/SSA y la prolongación de QTc. Se demostró mayor prevalencia de QTc largo en paciente con Anti Ro/SSA 52 kd > 50 UI/ml, que en aquellos con niveles menores a 50 UI/ml o positivos a Anti Ro/SSA 60 kd (4). Debe tomarse en cuenta que existen estudios previos, como los realizados por Costedoat-Chalumeau y Gordon con colaboradores (23), en los cuales no se encontró diferencia en el QTc en pacientes con anti-Ro/SSA positivos o negativos, por lo que existe controversia al respecto, en estos estudios en paciente con enfermedades de tejido conectivo a diferencia de los estudios donde sí se encontró diferencia la mayoría de los pacientes presentaban lupus eritematoso

sistémico. Sin embargo, aun en los que no fue significativa la relación se encontró una tendencia a un QT más prolongado en pacientes con anti-Ro/SSA positivo. La explicación de que en los pacientes con lupus eritematoso sistémico exista menos relación de anti-Ro/SSA positivos y QTc prolongado, es que en esta enfermedad la prevalencia de anti-Ro 52 es menor que en otras enfermedades reumáticas autoinmunes (1). Estudios posteriores han confirmado la presencia de relación en la presencia de anti Ro/SSA y QT prolongado (22, 24), sin embargo, en nuestro medio no contamos con estudios en esta rama por lo que este estudio también nos permitirá ver la prevalencia de síndrome de QT largo en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes con anti Ro/SSA positivo.

Aun menos estudios hay, respecto la relación de síndrome de QT largo congénito y la presencia de anti Ro/SSA positivos. El síndrome de QT largo es una canalopatía que, se caracteriza por alteración de la repolarización ventricular y predispone a arritmias. Se ha dividido tradicionalmente como congénito o adquirido. El síndrome de QT largo congénito fue descrito en 1957 por Anton Jervell y Ferd Lange Nielsen en pacientes con sordera congénita, síncope y muerte súbita (25). Esta forma autosómica recesiva de síndrome de QT largo congénito se llegó a conocer como síndrome de Lang-Nielsen. La forma más común de síndrome de QT largo congénito autosómico dominante que se presenta sin sordera fue descrita en 1934 y 1964 por dos casos separados que llegó a conocerse como síndrome de Romano-Ward (26). La incidencia de esta enfermedad puede ser de cerca de 1:2000 nacidos vivos. Es una enfermedad genética heterogénea donde se han identificado más de 500 mutaciones distribuidas principalmente en 10 genes: *KCNQ1*, *HERG*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *ANKB*, *KCNJ2*, *CACNA1*, *CAV3* y *SCN4B*. Estos genes codifican para unidades de canales iónicos de canales de potasio I_{ks} , I_{kr} y sodio Nav en el 75% de los casos (25).

El síndrome de QT largo adquirido frecuentemente representa el efecto adverso de medicamentos o es el resultado de alteraciones hidroelectrolíticas (27). La base molecular de los medicamentos que inducen alargamiento del QT involucra la reducción de la corriente IKr a través del bloque del canal hERG de potasio (28). Otras causas reconocidas de QT largo adquirido incluyen alteraciones estructurales, bradiarritmias, trastornos endocrinos, enfermedades hepáticas, lesiones de sistema nervioso, infección por VIH, hipotermia y toxinas (18).

Existen pocos estudios sobre la presencia de autoanticuerpos en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Nakamura y colaboradores describieron el caso de una mujer de 49 años con anti-SSA/anti Ro positivos con prolongación severa de QTc (700 milisegundos) que se complicó con torsades de pointes, en la cual se encontraron anticuerpos IgG contra el canal de potasio KCNH2. En esta paciente se buscaron genes asociados al síndrome de QT largo congénito, sin encontrar mutación en los genes KCNH2, KCNQ1, SCN5A, KCNE1, KCNE2 y KCNJ2 encontrándose únicamente un polimorfismo (D85N) en KCNE1, la cual se puede encontrar en 2% de la población japonesa; y ya que la paciente contaba con EKG de 4 años previos no le atribuyeron la causa de la prolongación de QT al polimorfismo D85N-KCNE1 (18, 19). En este estudio se buscaría la prevalencia de pacientes con anticuerpos anti-Ro/SSA positivos en pacientes con diagnóstico de QTc prolongado congénito en el hospital de especialidades Centro Médico Nacional La Raza, así como la prevalencia de síndrome de QT largo en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes con anticuerpos anti-Ro positivos.

En este trabajo de investigación se plantea determinar la prevalencia de anticuerpos anti Ro positivos en pacientes con síndrome de QT largo congénito y la prevalencia de síndrome de QT largo en paciente con enfermedades reumáticas autoinmunes con anti Ro positivos. La importancia de establecer la prevalencia de síndrome de QT largo en paciente con

enfermedades reumáticas autoinmunes con anti Ro positivos consiste en poder realizar una vigilancia cardiológica, por el riesgo de arritmias ventriculares, evitar fármacos o corregir trastornos hidroelectrolíticos en pacientes con anticuerpos anti Ro/SSA positivos. Por otra parte, en los estudios realizados en otros países se incluyen únicamente paciente con enfermedades reumáticas autoinmunes y anticuerpos anti-Ro/SSA positivos. En este trabajo además se plantea buscar la prevalencia anticuerpos anti-Ro/SSA en pacientes con diagnóstico de síndrome de QT congénito, para determinar si además del origen genético de esta patología se puede agregar otra causa de síndrome de QT largo adquirido como presencia de anticuerpos anti Ro/SSa.

Material y método

Se realizó un estudio observacional transversal de casos y controles de pacientes con síndrome de QT largo congénito y su prevalencia de anticuerpos anti Ro/SSA y pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes con anti Ro/SSA positivos y su prevalencia de síndrome de QT largo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Para lo cual se realizaron dos grupos de estudio, un grupo de pacientes con síndrome de QT largo congénito y un segundo grupo de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes.

El primer grupo incluyó pacientes mayores de 16 años con diagnóstico genético y electrofisiológico de síndrome de QT congénito, QTc mayor de 450 ms en varones y 470 ms en mujeres, prueba de Viskin positiva y consentimiento informado firmado por el paciente para participar en el estudio. Se excluyeron pacientes menores de 16 años y pacientes con muestras sanguíneas inadecuadas. En este grupo de pacientes posterior a la entrega de consentimiento informado se realizó toma de 10 cc de sangre, la cual se centrifugó y almacenó a -20°C, para posteriormente realizar la determinación semicuantitativa de anticuerpos anti-Ro/SSA por técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) en el laboratorio central de nuestro hospital.

El segundo grupo incluyó pacientes mayores de 16 años, pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico por criterios de clasificación de SLICC, pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica por criterios de clasificación ACR/EULAR 2013, pacientes con diagnósticos de síndrome de Sjögren por criterios de clasificación de ACR 2012 los cuales contaban con determinación en expediente clínico de anti-Ro/SSA por técnica ELISA. Se excluyeron menores de 16 años, uso de medicamentos que produzcan prolongación de QT (antiarrítmicos como quinidina y procainamida, amiodarona, sotalol, antihistamínicos de segunda generación como terfenadina y astemizol, antipsicóticos tioridazina y risperidona, procinéticos como la cisaprida y domperidona, antibióticos como macrólidos y quinolona), trastornos hidroelectrolíticos que prolonguen el QT (hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia); y se eliminaron pacientes con

electrocardiograma y prueba de Viskin con técnica inadecuada y pacientes que desconocían los medicamentos que estaban tomando. A este grupo de pacientes posterior a la entrega de consentimiento informado se le realizó medición de QTc basal y la prueba de Viskin para la determinación de síndrome de QT largo. La prueba consiste en la toma de un electrocardiograma de 12 derivaciones mientras el paciente se encuentra en reposo en posición supina y posteriormente se le pide que se ponga rápidamente de pie mientras se toma un EKG continuo. Se determina el intervalo QT basal y durante la taquicardia sinusal máxima, así como la prolongación máxima del intervalo QT. La determinación del QTc basal y la prueba de Viskin serán interpretadas por un cardiólogo especialista en electrofisiología. Este grupo se dividió para su estudio en pacientes con anti Ro/SSa positivos y anti Ro/SSa negativos.

Con base a los datos obtenidos en las mediciones antes expuestas se determinó la prevalencia de anti-Ro/SSa positivos en pacientes con diagnóstico de síndrome de QT congénito y se comparó con la prevalencia de anticuerpos anti Ro-SSa en la población general según la literatura. Por otra parte, se determinó la prevalencia de síndrome de QT largo (QT mayor de 450 milisegundos en varones y mayor 470 milisegundos en mujeres con prueba de Viskin positiva) en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes con anti Ro/SSa positivos y se comparó con la prevalencia de síndrome de QT largo en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes con anti Ro/SSa negativos.

Se trató de un estudio prospectivo transversal comparativo para determinar la prevalencia de anticuerpos anti Ro/SSa en pacientes con síndrome de QT largo congénito y la prevalencia de síndrome de QT largo en paciente con enfermedades reumáticas autoinmunes con anti Ro/SSa positivos.

La población a estudiar fueron los pacientes con síndrome de QT largo congénito que se encontraban en seguimiento por el servicio de electrofisiología del Hospital de Especialidades de CMN La Raza, que correspondía a una población finita de 16 pacientes, por lo que para el cálculo de la muestra con un nivel de confianza de 95% y un intervalo de confianza de 5% correspondió a los 16 pacientes con

esta patología. El tamaño de los grupos de controles con enfermedades reumáticas autoinmunes anti Ro/SSA positivos y enfermedades reumáticas autoinmunes anti Ro/SSA negativas se pareará 1:1 con el grupo de síndrome de QT largo congénito.

Para su análisis estadístico se utilizó medidas de tendencia central para la descripción de las características de los grupos, para analizar la distribución de las variables se utilizó prueba de Chi cuadrada. Se determinó la prevalencia de anticuerpos anti Ro positivos en los grupos de síndrome de QT largo congénitos. Por su parte, se determinó la prevalencia de síndrome de QT largo en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes con anti Ro/SSa positivos y anti Ro/SSa negativos.

Resultados

Se identificaron 8 casos de síndrome de QT largo congénito tratados en el Servicio de Electrofisiología de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, incluyendo a la totalidad de los mismos. En cuanto a los pacientes con afección Reumatológica, se incluyó a 46 pacientes, a los cuales se les realizó electrocardiograma y prueba de Viskin con técnica adecuada. El rango de edad de los pacientes incluidos fue de 20 a 80 años, todos los pacientes contaban con determinación de anti-Ro/SSA por técnica ELISA en el expediente clínico. Con respecto a los pacientes con síndrome de QT largo congénito, el 100% fueron mujeres, con rango de edad entre 20-35 años, media de 26.7 años con desviación estándar de 5.6 años. En la tabla 1 se observan las características generales de los pacientes con síndrome de QT largo y los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes incluidos en el estudio.

Tabla 1. Datos demográficos, anti RO y pruebas electrocardiográficas de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes y pacientes con síndrome de QT largo congénito.

VARIABLES	TOTAL 54 (100%)
Pacientes con síndrome de QT largo congénito	
Edad	26.7 (\pm 5.6)*
Sexo	
Femenino	8 (100)
Masculino	0 (0)
Pacientes con enfermedad reumáticas	
Total 46 (100%)	
Edad	52.0 (\pm 12.1)*
Sexo	
Femenino	44 (95.7)
Masculino	2 (4.3)
Diagnóstico reumatológico	
Esclerosis sistémica	34 (73.9)

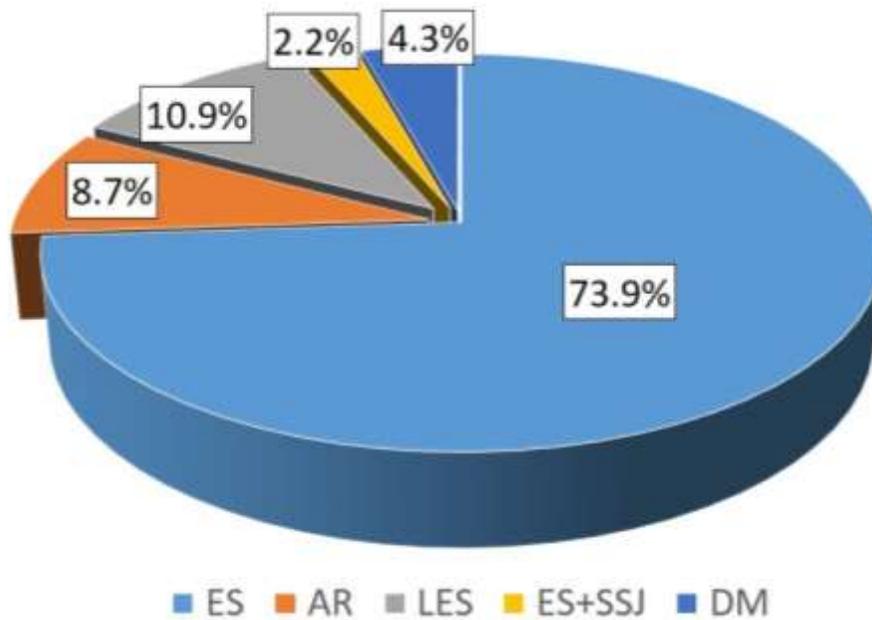
Artritis reumatoide	4 (8.7)
Lupus eritematoso sistémico	5 (10.9)
ES / Síndrome de Sjogren	1 (2.2)
Dermatomiositis	2 (4.3)
Anti-Ro/SSA (+)	17 (37.0)
FC basal	69.1 (\pm 11.3)*
QT basal	397.8 (\pm 34.5)*
QTc basal	422.8 (\pm 27.8)*
FC ortostático	77.8 (\pm 17.0)*
QT ortostático	383.9 (\pm 34.9)*
QTc ortostático	435.7 (\pm 28.2)*
Diferencia de QTc	12.8 (\pm 27.7)*
Prueba de Viskin (+)	2 (4.3)

*Media \pm desviación estándar

ES: Esclerosis sistémica, FC: Frecuencia cardiaca, QTc: QT corregido.

En los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes se encontró que la media de edad fue de 52.0 años (\pm 12.1), con género femenino presente en un 95.7%. El diagnóstico reumatológico más frecuente encontrado fue la Esclerosis Sistémica (73.9%), seguido de Lupus Eritematoso Sistémico (10.9%) y Artritis Reumatoide (8.7%) (Figura 1).

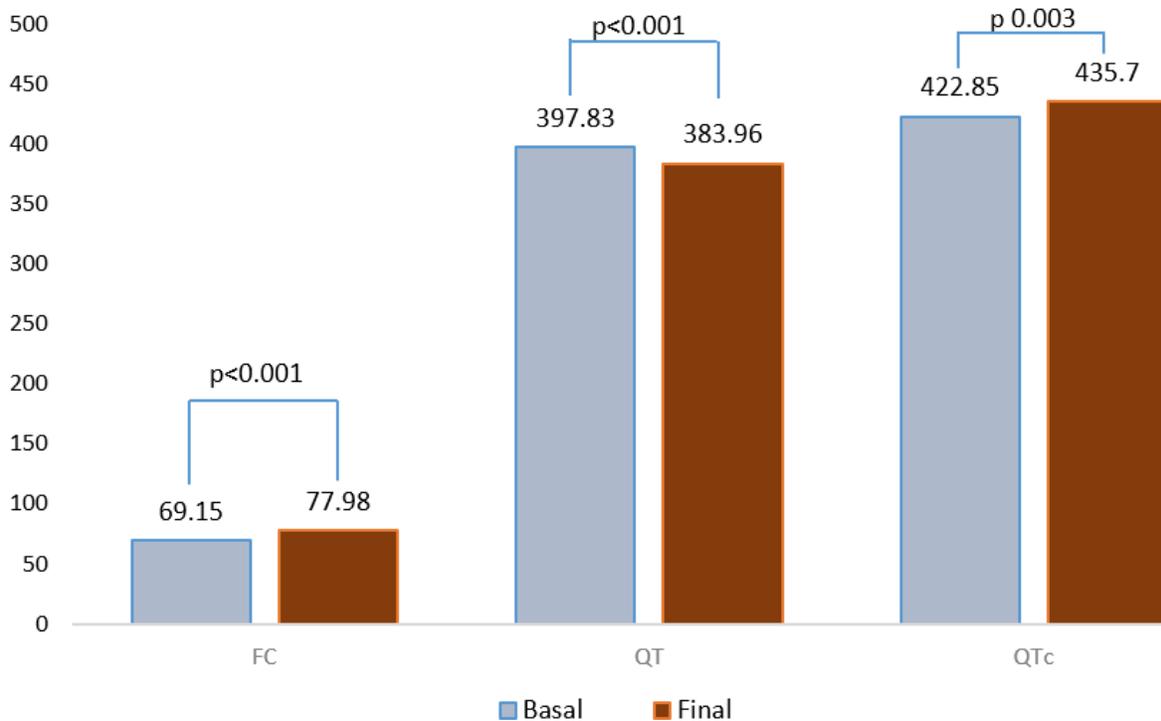
Figura 1. Distribución de los trastornos reumatológicos.



AR: Artritis reumatoide. DM: Dermatomiositis. ES: Esclerosis sistémica. ES+SSJ: Esclerosis sistémica y síndrome de Sjögren.

Con respecto a las mediciones electrocardiográficas (Figura 2), al comparar los valores basales con los valores obtenidos al final de la prueba de Viskin, se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la FC, QT y QTc (69.1 ± 11.3 vs 77.8 ± 17.0 , $p < 0.001$; 397.8 ± 34.5 vs 383.9 ± 34.9 , $p < 0.001$; 422.8 ± 27.8 vs 435.7 ± 28.2 , $p = 0.003$). La prueba de Viskin para detectar síndrome de QT largo se encontró positiva en un 4.3% de los pacientes.

Figura 2. Diferencias en las medias encontradas en las determinaciones electrocardiográficas realizadas en la Prueba de Viskin.

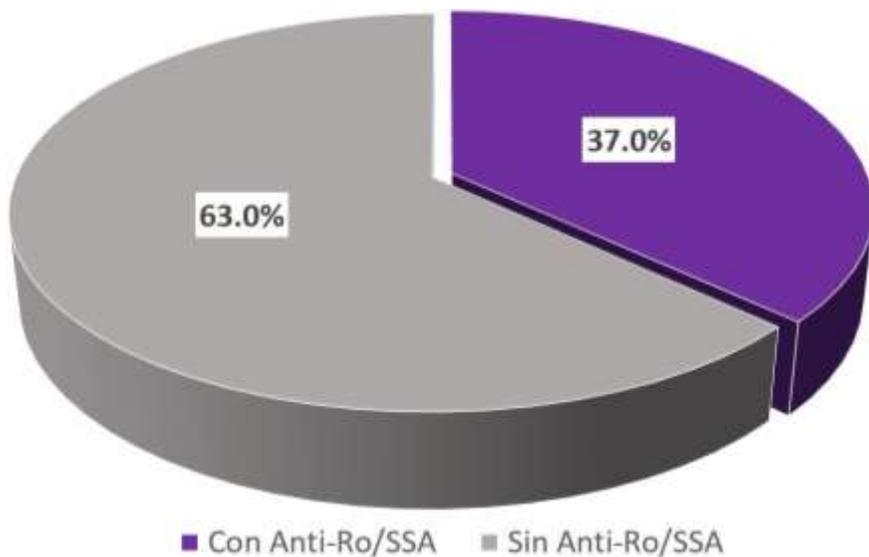


Comparación de medias a través de prueba t de student para muestras dependientes.

FC: Frecuencia cardiaca. QTc: QT corregido.

Se encontró que un 37.0% de los pacientes con trastornos Reumatológicos contaron con Anti-Ro/SSA (Figura 3).

Figura 3. Presencia de Anti-Ro/SSA en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes,



Al comparar la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA en los pacientes con síndrome de QT largo congénito de nuestro estudio (0%), con la presencia de los mismos en la población general, indicado en la literatura (3%), no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$), por lo que en nuestro estudio, la prevalencia de dichos anticuerpos en pacientes con síndrome de QT largo congénito, fue menor a la reportada para los pacientes sanos.

Tabla 2. Factores asociados a síndrome QT largo en pacientes con trastornos Reumatológicos.

VARIABLES	Con SQTL	Sin SQTL	OR (IC)	p*
Edad	50.5 (±6.3)**	52.1 (±12.4)**	-	0.857 †
Sexo femenino				
Sí	2	42		0.914
No	0	2		
Esclerosis sistémica				
Presente	1	33	-	0.458
Ausente	1	11		

Artritis reumatoide				
Presente	0	4	-	0.832
Ausente	2	40		
Anti-Ro/SSA (+)				
Presente	1	16	-	0.608
Ausente	1	28		

*Prueba exacta de Fisher

** Media \pm desviación estándar

‡ Prueba t de student para muestras independientes

SQTL: Síndrome de QT largo.

Se analizó, mediante tablas de contingencia, prueba exacta de Fisher para variables cualitativas o prueba t de student para variables cuantitativas, la asociación entre las variables independientes con la presencia de síndrome QT largo (Tabla 2). Al comparar la presencia de síndrome de QT largo en pacientes con anti-RO/SSA (+) con la presencia de dicho síndrome en pacientes anti-Ro/SSA (-), no se encontró diferencia estadísticamente significativa (p 0.608). En base a lo anterior, en nuestro estudio, la prevalencia de síndrome de QT largo es similar en pacientes con enfermedad reumática autoinmune con anticuerpos anti-Ro/SSA positivos en comparación pacientes con anticuerpos anti-Ro/SSA negativos. No se encontró asociación estadísticamente significativa con el riesgo de las variables.

Discusión

Los anticuerpos anti Ro/SSA son autoantígenos dirigidos contra los antígenos Ro52/SSA y Ro60/SSA, que se presentan positivos en múltiples enfermedades autoinmunes y en 3% de la población general. Aunque la asociación de anti Ro/SSA y anti La/SSB maternos y bloque AV congénito está bien establecida, la alteraciones de la conducción cardiaca en adulto apenas se empiezan a entender. Recientemente se ha asociado la presencia de anticuerpos anti Ro/SSA con bradicardia sinusal, prolongación de QT, fibroscistosis endocárdica y cardiomiopatía dilatada (10, 13). De forma experimental se han establecido que los anticuerpos anti Ro/SSA se unen al epítipo de los canales de calcio tipo T α 1G y α 1H, también se ha demostrado unión a los canales de calcio tipo L, aunque esto en experimentos de bloque AV congénito (10,15). Respecto a la asociación de anticuerpos anti Ro/SSA y síndrome de QT largo se han encontrado resultados contradictorios. Los estudios realizados por Lazzerini y colaboradores han encontrado relación entre los niveles de anti Ro/SSA y la prolongación de QTc (11,21), mientras que otros estudios realizados por Costedoat-Chalumeau y Gordon no encontraron asociación (23). En nuestro medio no contábamos con estudios que apoyaran o no esta postura. Por lo cual, se realizó medición de QTc basal por electrocardiograma de 12 derivaciones y prueba de Viskin en 46 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, de las cuales 29 tenían anticuerpos anti- Ro/SSA negativos y 17 anticuerpos anti-Ro/SSA positivos. La prueba de Viskin consiste en el principio de que en pacientes sanos se produce un acortamiento del intervalo QT en respuesta de la taquicardia producida por el cambio de posición, mientras que en los pacientes con síndrome de QT largo se produce una prolongación paradójica del intervalo QT (29), el haber utilizado esta prueba es una de las fortalezas de nuestro estudio. En ambos grupos se encontró un caso de síndrome de QT largo determinado por prueba de Viskin que correspondió al 4.2% de los pacientes. Al comparar la presencia de SQTl en pacientes con Anti-RO/SSA (+) con la presencia de dicho síndrome en pacientes anti-Ro/SSA (-), no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.608$). En nuestro estudio el 73.9% de las

pacientes tenía diagnóstico de esclerosis sistémica, 8.7% artritis reumatoide, 10.9% lupus eritematoso sistémico, 2.2% síndrome de Sjögren y 4.3% dermatomiositis. En concordancia con nuestro estudio, Massie no encontró asociación de anticuerpos anti-Ro/SSA con prolongación de intervalo QT en 689 pacientes con esclerosis sistémica (3). En nuestro estudio, de los pacientes con síndrome de QT largo probado con prueba de Viskin, una tenía diagnóstico de esclerosis sistémica con anticuerpos anti-Ro/SSA negativos y otra diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con anticuerpos anti-Ro/SSA positivos. Una de las debilidades del estudio es que no se diferenció entre el subtipo de anti-Ro que se midió. Se tiene además que tomar en cuenta que independientemente de la presencia o ausencia de anticuerpos anti Ro/SSA se ha encontrado evidencia en el que cualquier inflamación cardiaca o sistémica puede impactar en la duración del intervalo QT. Las enfermedades inflamatorias cardiacas, particularmente miocarditis, se asocian frecuentemente a prolongación del QTc hasta en 25% de los casos (18, 30), también se presentan en miocarditis infecciosa independientemente de la etiología y enfermedades puramente autoinmunes como carditis reumática aguda (31). Pero además de las enfermedades cardiacas las enfermedades sistémicas autoinmunes crónicas se asocian a prolongación de QT, encontrando mayor evidencia en artritis reumatoide. En esta población la prolongación de QTc esta independiente asociado con el nivel de proteína C reactiva (32).

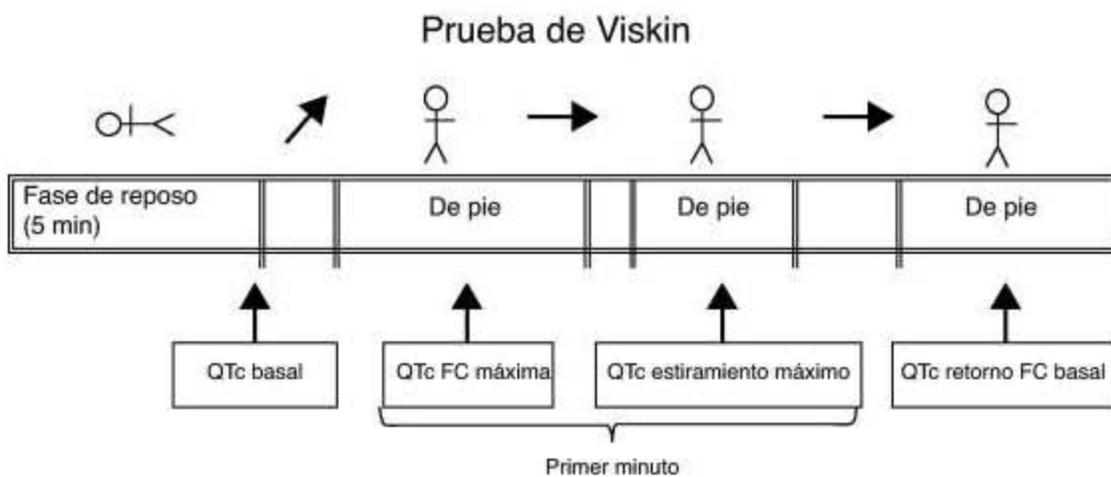
Por otra parte, a pesar de algunos reportes de caso en donde se encontró anticuerpos anti Ro/SSA en pacientes con síndrome de QT largo congénito, en nuestra población de un total de 8 pacientes con diagnóstico de síndrome de QT largo congénito, confirmado por estudio genético, a los que se le realizó medición de anti Ro/SSA por técnica de ELISA no se encontró ningún caso con anticuerpos anti-Ro positivos (0%). El número reducido de pacientes en este grupo limita los resultados al compararlo con una prevalencia del 3% de anticuerpos positivos en la población general.

Conclusiones

La prevalencia de síndrome de QT largo en pacientes con enfermedades autoinmunes y anticuerpos anti Ro positivos no fue diferente a la encontrada en síndrome de QT largo en pacientes con enfermedades autoinmunes y anti Ro negativos. Tampoco se encontró un aumento en la prevalencia de anticuerpos anti Ro/SSA positivos en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

Anexos

Representación gráfica de Prueba de Viskin.



Referencias bibliográficas

1. Lazzerini P, Capecchi P, Laghi-Pasini F. Anti-Ro/SSA Antibodies and Cardiac Arrhythmias in the Adult: Facts and Hypotheses. *Scandinavian Journal Of Immunology*. 2010; 72(3): 213-222.
2. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmunity Reviews*. 2009; 8(7): 632-637.
3. Massie C, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, Huynh T, Fritzler M. Absence of an association between anti-Ro antibodies and prolonged QTc interval in systemic sclerosis: A multicenter study of 689 patients. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*. 2014; 44(3): 338-344.
4. Chen X, Wolin SL. The Ro60 kDa autoantigen: insights into cellular function and role in autoimmunity. *J MolMed (Berlin)*. 2004; 82: 232–9.
5. Oke V, Wahren-Herlenius M. The immunobiology of Ro52 (TRIM21) in autoimmunity: A critical review. *Journal Of Autoimmunity*. 2012; 39(1-2): 77-82.
6. Jauharoh S, Saegusa J, Sugimoto T, Ardianto B, Kasagi S, Sugiyama D. SS-A/Ro52 promotes apoptosis by regulating Bcl-2 production. *Biochemical And Biophysical Research Communications*. 2012; 417(1): 582-587.
7. Izmirly P, Saxena A. In search of an antibody specificity highly predictive of congenital heart block. *Lupus Science & Medicine*. 2016; 3(1): e000154.
8. Brito-Zerón P, Izmirly P, Ramos-Casals M, Buyon J, Khamashta M. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015; 11(5): 301-312.
9. Capone C, Buyon J, Friedman D, Frishman W. Cardiac Manifestations of Neonatal Lupus. *Cardiology In Review*. 2011; 20(2): 72-6.
10. Strandberg L, Cui X, Rath A, Liu J, Silverman E, Liu X. Congenital Heart Block Maternal Sera Autoantibodies Target an Extracellular Epitope on the α 1G T-Type Calcium Channel in Human Fetal Hearts. *Plos ONE*. 2013; 8(9): e72668.
11. Lazzerini P, Capecchi P, Acampa M, Morozzi G, Bellisai F, Bacarelli M. Anti-Ro/SSA-associated corrected QT interval prolongation in adults: The role of

- antibody level and specificity. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63(10): 1463-1470.
12. Tonello, M, Ruffatti A, Favaro M, Tison T, Del Ross T, Calligaro A. Maternal autoantibody profiles at risk for autoimmune congenital heart block: a prospective study in high-risk patients. *Lupus Science & Medicine*. 2016; 3(1): e000129.
 13. Brito-Zerón P, Izmirly P, Ramos-Casals M, Buyon J, Khamashta M. Autoimmune congenital heart block: complex and unusual situations. *Lupus*. 2016; 25(2): 116-128.
 14. Salomonsson S, Dörner T, Theander E, Bremme K, Larsson P, Wahren-Herlenius M. A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 46(5): 1233-1241.
 15. Karnabi E, Boutjdir M. Role of Calcium Channels in Congenital Heart Block. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2010;72(3):226-234.
 16. Xiao G, Qu Y, Hu K, Boutjdir M. Down-regulation of L-type calcium channel in pups born to 52 kDa SSA/Ro immunized rabbits. *The FASEB Journal*. 2001; 15(9): 1539-1545.
 17. Itzhki I, Schiller J, Beyar R, Satin J, Gepstein L. Calcium Handling in Embryonic Stem Cell-Derived Cardiac Myocytes: Of Mice and Men. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*. 2006; 1080(1): 207-215.
 18. Lazzerini P, Capecchi P, Laghi-Pasini F. Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2015; 2.
 19. Nakamura K, Katayama Y, Kusano K, Haraoka K, Tani Y, Nagase S et al. Anti-KCNH2 Antibody-Induced Long QT Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(18):1808-1809.
 20. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E. The Importance of the Level of Maternal Anti-Ro/SSA Antibodies as a Prognostic Marker of the Development of Cardiac Neonatal Lupus Erythematosus. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55 (24):2778-2784.

21. Lazznerini P, Acampa M, Guideri F, Capecchi P, Campanella V, Morozzi G et al. Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(4):1248-1252.
22. Lazznerini P, Capecchi P, Guideri F, Bellisai F, Selvi E, Acampa M et al. Comparison of Frequency of Complex Ventricular Arrhythmias in Patients With Positive Versus Negative Anti-Ro/SSA and Connective Tissue Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2007;100(6):1029-1034.
23. Gordon P, Rosenthal E, Khamashta M, Hughes G. Absence of conduction defects in the electrocardiograms [correction of echocardiograms] of mothers with children with congenital complete heart block. *The Journal of Rheumatology*. 2001;28(2):366-369.
24. Bourré-Tessier J, Clarke A., Huynh T, Bernatsky S, Joseph L, Belisle P, Pineau C. Prolonged corrected QT interval in anti-Ro/SSA-positive adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63(7): 1031-1037.
25. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman M. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Revista Española de Cardiología*. 2007; 60(7): 739-752.
26. Bohnen M, Peng G, Robey S, Terrenoire C, Iyer V, Sampson K, Kass R. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiological Reviews*. 2017; 97(1): 89-134.
27. Khan I. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *The American Journal of Medicine*. 2002;112(1):58-66.
28. Kannankeril P, Roden D, Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. *Pharmacological Reviews*. 2010;62(4):760-781.
29. Pressler A, Vogel A, Scherr J, Wolfarth B, Halle M. Applying the “Viskin test”: QT interval in response to standing in elite athletes. *International Journal of Cardiology*. 2012; 154(1):93-94.

30. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(4):398-405.
31. Saraiva L, Santos C, Aguiar I. O alongamento do intervalo QT na cardite reumática aguda: um enigma. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2006;87(6):e254-e256.
32. Chauhan K, Ackerman M, Crowson C, Matteson E, Gabriel S. Population-based study of QT interval prolongation in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2015;33(1):84-89.