

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y
MEDICINA PREVENTIVA

INTERVALO QT EN RECIÉN NACIDOS DE
DIFERENTE ORIGEN ÉTNICO.
UTILIDAD DEL CRIBADO CON ECG NEONATAL.

Memoria de Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Presentada por: Rubén Berrueco Moreno

Dirigida por: Prof. Antonio Mur Sierra y Prof. Oscar García Algar

Año 2011



Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría, Obstetricia, Ginecología y Medicina Preventiva

Antonio Mur Sierra, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad Autónoma de Barcelona y Oscar García Algar, Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad Autónoma de Barcelona:

Certifican:

Que Rubén Berrueco Moreno, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección la Tesis Doctoral sobre el tema: "Intervalo QT en recién nacidos de diferente origen étnico: utilidad del cribado con ECG neonatal", que reúne los requisitos para ser defendida ante el tribunal oportuno para la obtención del grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Lo certifico en Barcelona a 10 de Enero de 2011.

Antonio Mur Sierra

Oscar García Algar

Abreviaturas y definiciones

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

AHA: American Heart Association.

BAV: Bloqueo aurículo-ventricular.

BIRDHH: Bloqueo incompleto de rama derecha de Haz de His.

Ca⁺⁺: Ión calcio.

CIA: Comunicación Interauricular.

Cl⁻: Ión cloro.

ECG: Electrocardiograma.

EG: Edad gestacional.

FV: Fibrilación ventricular.

K⁺: Ión potasio.

MS: Muerte súbita.

Na⁺: Ión sodio.

QT: Intervalo QT.

QTc: Intervalo QT corregido.

Lpm: Latidos por minuto.

mV: milivoltio.

mseg: milisegundo.

RN: Recién nacido.

RNAT: Recién nacido a término.

RNPT: Recién nacido pretérmino.

RR': distancia comprendida entre una onda R y la misma onda del complejo QRS inmediatamente anterior.

SB: Síndrome de Brugada.

SMSL: Síndrome de muerte súbita del lactante.

SQTC: Síndrome del QT corto.

SQTL: Síndrome del QT largo.

TORCH: Acrónimo que incluye a las infecciones: Toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus y Virus herpes simple.

WPW: Wolff-Parkinson-White.

Indice

INDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. La muerte súbita	2
1.2. El síndrome de muerte súbita del lactante	4
1.2.1. Aspectos epidemiológicos asociados al SMSL	5
1.2.2. Teoría infecciosa del SMSL	7
1.2.3. Canalopatías y SMSL	8
1.2.4. Modelo de triple riesgo	9
1.2.5. Prevención del SMSL	10
1.3. Interpretación del electrocardiograma neonatal	11
1.3.1. Realización e interpretación del ECG	12
1.3.2. Peculiaridades de la edad pediátrica	18
1.3.2.1. La medición del QTc	21
1.3.2.2. Fórmulas según modelos matemáticos logarítmicos	22
1.3.2.3. Fórmulas según modelos matemáticos lineales	22
1.3.3. Artefactos	23
1.4. Datos patológicos del ECG en el periodo neonatal: canalopatías y otras arritmias relacionadas con el SMSL	24
1.4.1. Síndrome de QT largo (SQTL)	25
1.4.1.1. El SQTL adquirido	29
1.4.2. Síndrome de QT corto	30
1.4.3. Síndrome de Brugada	31
1.4.4. Síndrome de Wolf Parkinson White	33
1.5. Predictores electrocardiográficos de la muerte súbita en la edad pediátrica	35
1.5.1. Relación del SQTL con el SMSL	35

1.5.2. Otras canalopatías	36
1.6. Predictores genéticos de la muerte súbita en la edad pediátrica	37
1.6.1. El potencial de acción cardiaco	38
1.6.2. Canales iónicos implicados en el potencial de acción cardiaco	41
1.6.3. Genes implicados en las canalopatías descritas en la edad pediátrica y su relación con el SMSL	46
1.7. Cribado electrocardiográfico en recién nacidos	47
1.7.1. Antecedentes sobre el tema	47
1.7.2. Coste-efectividad del cribado ECG neonatal	48
1.7.3. Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología	48
1.7.4. Recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón	53
1.8. Consideraciones finales	54
2. JUSTIFICACIÓN	55
3. HIPÓTESIS	59
4. OBJETIVOS	61
5. PACIENTES Y MÉTODOS	63
5.1. Pacientes	63
5.1.1. Definiciones	63
5.1.1.1. Clasificación por grupos étnicos utilizada para este estudio	64
5.1.2. Criterios de inclusión	65
5.1.3. Criterios de exclusión	65
5.2. Métodos	66
5.2.1. Instrumentalización	66
5.2.1.1. Datos sociodemográficos	66
5.2.1.2. Datos ECG	66
5.2.1.3. Otros datos a valorar	67
5.2.2. Cronología y plan de trabajo	68
5.2.2.1. Cronología	68
5.2.2.2. Plan de trabajo	68

5.2.3. Lectura de los ECG	69
5.2.4. Variables analizadas	69
5.2.4.1. Variables dependientes	69
5.2.4.2. Variables independientes	70
5.2.5. Aspectos éticos	70
5.2.6. Método estadístico	71
6. RESULTADOS	73
6.1. Estudio descriptivo de la muestra	73
6.1.1. Sexo	73
6.1.2. Peso al nacimiento	74
6.1.3. Edad gestacional	75
6.1.4. Patologías diagnosticadas	75
6.1.4.1. Prematuridad	76
6.1.4.2. Retraso de crecimiento intrauterino	76
6.1.4.3. Clasificación según el peso	77
6.1.4.4. Patología materna	77
6.1.4.5. Patología neonatal	79
6.2. Grupos étnicos de la muestra	82
6.2.1. Grupo étnico autóctono: España	83
6.2.2. Grupo étnico África-Caribe	84
6.2.3. Grupo étnico India-Pakistán	86
6.2.4. Grupo étnico China	87
6.2.5. Grupo étnico Europa del Este	88
6.2.6. Grupo étnico Sudeste Asiático-Filipinas	89
6.2.7. Grupo étnico Centroamérica-Suramérica	90
6.2.8. Grupo étnico Magreb-Oriente Próximo	92
6.2.9. Grupo étnico Gitanos	93
6.2.10. Grupo étnico Europa Occidental	94
6.2.11. Grupo étnico Mixto	95

6.2.12. Estudio comparativo entre grupos étnicos	96
6.3. Resultados del ECG globales	97
6.3.1. Frecuencia cardiaca y ritmo	98
6.3.1.1. Frecuencia cardiaca	98
6.3.1.2. Ritmo cardiaco	98
6.3.2. QTc	98
6.3.3. Otras alteraciones significativas	99
6.4. Resultados del ECG por grupo étnicos	100
6.4.1. Frecuencia y ritmo cardiaco por grupos étnicos.	100
6.4.1.1. Frecuencia cardiaca	100
6.4.1.2. Ritmo cardiaco	100
6.4.2. QTc por grupos étnicos	101
6.5. Resultados comparativos del QTc entre grupos étnicos	102
6.5.1. Estudio comparativo entre grupos étnicos	102
6.5.2. Estudio comparativo con el grupo autóctono	103
6.5.2.1. QTc en el grupo autóctono	103
6.5.2.2. Comparación grupo autóctono con grupo étnico África-Caribe	104
6.5.2.3. Comparación grupo autóctono con grupo étnico India-Pakistán	104
6.5.2.4. Comparación grupo autóctono con grupo étnico China	105
6.5.2.5. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Europa del Este	105
6.5.2.6. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Sureste Asiático-Filipinas	106
6.5.2.7. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Centroamérica-Suramérica	107
6.5.2.8. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Magreb-Oriente Próximo	108

6.5.2.9. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Gitanos	108
6.5.2.10. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Europa Occidental	109
6.5.2.11. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Mixto	110
6.5.2.12. Resumen	112
6.6. Resultados comparativos del QTc entre países	113
6.6.1. Comparación del porcentaje de pacientes con QTc \geq 440 mseg	114
6.6.2. Comparación del porcentaje de pacientes con QTc \geq 470 mseg	115
6.6.3. Resumen	116
6.7. Resultados comparativos del intervalo QTc según patologías	117
6.7.1. Prematuridad	118
6.7.2. Bajo peso / Peso elevado para la edad gestacional.	119
6.7.3. Retraso de crecimiento intrauterino	120
6.7.4. Patología materna	120
6.7.5. Patología neonatal	122
6.7.6. Resumen	125
6.8. Características de los RN con QTc prolongado	125
6.8.1. Resultados del ECG realizado en las primeras 48 horas de vida	125
6.8.1.1. QTc prolongado	125
6.8.1.2. Otras alteraciones	126
6.8.2. Resultados del ECG realizado en el primer control	127
6.8.2.1. Pérdida de pacientes. Contacto con los familiares	127
6.8.2.2. Pacientes con ECG de control	128
6.8.2.3. Resultados del QTc en el ECG de control	129
6.8.2.4. Pacientes con ECG patológico en el control	130
6.8.3. Resultados del seguimiento	131
6.9. QTc medido con fórmulas de corrección diferentes	132
6.9.1. Pacientes con QTc \geq 470 mseg según la fórmula de Bazett	132
6.9.2. Pacientes con QTc 440 – 470 mseg según la fórmula de Bazett	133

8. CONCLUSIONES	151
9. MATERIAL DERIVADO DE LOS TRABAJOS	153
9.1. Artículos en revistas	153
9.2. Ponencias en congresos	153
10. BIBLIOGRAFÍA	155
11. ANEXOS	165

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La rentabilidad del cribado electrocardiográfico neonatal en búsqueda de alteraciones como el síndrome del intervalo QT largo (SQTL) está en discusión, aunque se ha demostrado que la realización de un electrocardiograma (ECG) es más sensible que la historia clínica o la exploración física cuando se pretende identificar la existencia de factores de riesgo relacionados con la muerte súbita (MS) (Vetter, 2009).

El SQTL es una entidad ampliamente relacionada con la MS debida a alteraciones en los genes que codifican diferentes canales iónicos (fundamentalmente de potasio y de sodio) y cuyo mal funcionamiento resulta en la aparición de arritmias cardíacas potencialmente malignas (Schwartz, 2006). Este síndrome se incluye en un grupo de enfermedades conocidas como canalopatías y gracias a diferentes estudios genéticos, se pueden identificar como entidades propias. No obstante, aunque algunas de estas canalopatías pueden ser sospechadas con un simple ECG de superficie, dada su diferente penetrancia algunos pacientes portadores de la enfermedad y con riesgo de MS pueden quedar enmascarados (Shimizu, 2005).

Las canalopatías más fácilmente reconocibles mediante ECG, además del SQTL, son el síndrome de Brugada (SB) y el síndrome de QT corto (SQTC). Su importancia radica en que diversos estudios atribuyen un porcentaje del síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) a estas canalopatías (Morris et al, 2009).

Aunque la prevalencia de canalopatías en relación con el SMSL ha sido descrita en otros países (Vetter, 2009), todavía no se ha llevado a cabo un registro de las mismas en nuestro país.

1.1. LA MUERTE SÚBITA

Las arritmias cardíacas son una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad en la población general. Su manifestación clínica más temida es la muerte súbita (MS), definida como aquella que se produce en un tiempo inferior a una hora desde el inicio de los síntomas hasta su desenlace final y producida en la mayoría de casos por una fibrilación ventricular (FV) subyacente (Adabag *et al*, 2010). La MS cardíaca es responsable de aproximadamente 800.000 muertes anuales en el mundo occidental, lo que suma más muertes que las causadas en conjunto por el SIDA, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y los accidentes cerebrovasculares (Myerburg *et al*, 1993; Priori *et al*, 2003). No obstante, es difícil determinar la verdadera incidencia de la MS en la comunidad (por ejemplo, la incidencia estimada de MS en Estados Unidos varía entre 300.000 y 450.000 según los estudios) (Chugh *et al*, 2004; Zheng *et al*, 2001), ya que no existe un consenso en cuando a la definición utilizada para el diagnóstico de esta entidad. Además, a menudo puede ser difícil excluir las causas no cardíacas del fallecimiento tras una MS. A este respecto, algunos estamentos como la Asociación Americana del Corazón recomiendan que se registren todos los paros cardíacos extrahospitalarios, con el fin no sólo de conocer el número exacto de casos de MS, sino también para poder identificar mejor cuáles son sus causas (Nichol *et al*, 2008).

Además de tener un importante impacto social y económico, la MS comporta importantes secuelas psicológicas en el entorno en el que se produce, especialmente cuando afecta a sujetos jóvenes o sin ninguna enfermedad previa conocida por el paciente o su familia. Por otra parte, se debe tener en cuenta que aunque la mayoría de los episodios arrítmicos tienen lugar en corazones con alteraciones estructurales definidas (sobre todo en pacientes adultos), ya sean genéticas o adquiridas, un porcentaje que oscila entre el 5 y el 10% de los casos de MS ocurre en corazones estructuralmente normales, cifra que puede ascender hasta el 30% en poblaciones más jóvenes. En estos casos, la arritmia suele ser consecuencia de un trastorno

eléctrico puro, a menudo de origen genético y transmitido de forma hereditaria (Priori *et al*, 2003).

La MS se presenta en dos picos etarios: durante la infancia, antes de los 5 años de edad y tras los 45 años de vida. De hecho, en adultos el riesgo de MS aumenta con la edad y va a la par de una enfermedad coronaria subyacente, aunque es cierto que hasta en el 50% de los casos, la MS será la primera manifestación de una enfermedad cardíaca. En la población más joven, como ya se ha apuntado, se han de tener en cuenta otras causas diferentes a la enfermedad coronaria como son las cardiomiopatías, anomalías coronarias, el abuso de drogas y las arritmias. Además, los hombres de mediana edad tienen un riesgo cuatro veces mayor cuando se comparan con el sexo femenino, probablemente en relación con el efecto protector de los estrógenos durante la edad fértil, ya que esta diferencia disminuye conforme se avanza en edad (Adabag *et al*, 2010).

En cambio, no se han estudiado en profundidad las diferencias étnicas a este respecto, aunque algunos datos sugieren, por ejemplo, que la MS ocurre con más frecuencia en la población afroamericana en Estados Unidos (Zheng *et al*, 2001).

A lo largo de los últimos años se han identificado una serie de factores de riesgo tanto clínicos como estructurales que pueden predisponer a la MS. Además, gracias a la introducción de nuevos métodos diagnósticos en la práctica clínica diaria, como son la genética y la biología molecular, se han podido identificar una serie de mutaciones responsables de algunos de los trastornos arrítmicos que podrían conducir a la MS, tanto en presencia de una cardiopatía estructural (como la cardiopatía isquémica, la miocardiopatía dilatada, la miocardiopatía hipertrófica o la displasia arritmogénica de ventrículo derecho), como en presencia de un corazón estructuralmente normal pero con algún tipo de problema de disfunción eléctrica. Este segundo tipo incluye las enfermedades producidas por la alteración de los canales iónicos transmembrana que participan en el potencial de acción cardíaco y

que se conocen como canalopatías. Algunos ejemplos de estas relacionados con la MS son el SQTC, el SQTL y el SB (Schwartz, 2006).

Sin embargo, a pesar de los avances realizados, la MS continúa siendo un importante problema de salud pública ya que la gran mayoría de los casos suceden en pacientes sin una enfermedad cardíaca previa y *a priori*, sin factores de riesgo para padecerla (Myerburg, 2002).

1.2. EL SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

El SMSL ha preocupado a la humanidad desde la antigüedad debido a las importantes implicaciones sociales que conlleva. De hecho, incluso su existencia queda plasmada en el primer Libro de los Reyes del Antiguo Testamento.

En 1965 esta entidad se incluyó por primera vez en la Clasificación Internacional de Enfermedades y se describe como la muerte repentina e inesperada de un recién nacido (RN) o lactante de entre 7 y 365 días de vida que no queda explicada por la autopsia posterior, por el estudio del entorno donde ha ocurrido el fallecimiento, por la revisión de los síntomas o afecciones que padeció el niño antes de la muerte, así como por cualquier otro dato de su historia clínica. De hecho, se trata de un diagnóstico por exclusión de otras patologías (Adams *et al*, 2009).

Por lo general, se trata de individuos previamente sanos que mueren después de un periodo de sueño. En otras ocasiones el niño está despierto y repentinamente presenta una parada cardio-respiratoria o algún tipo de convulsión con privación de oxígeno al cerebro. No obstante, tampoco está claro el hecho de si la muerte ocurre durante el periodo de sueño o en alguna de las transiciones entre sueño y vigilia que se producen durante el mismo (Mitchell, 2009; Morris *et al*, 2009; Kinney & Thach, 2009).

La incidencia del SMSL es baja (0,80 por cada 1000 RN en Nueva Zelanda; 0,44 por cada 1000 RN en Italia; 0,57 por cada 1000 RN en Estados Unidos o 0,09 por cada

1000 RN en Japón, la más baja descrita a nivel mundial) (Kinney & Thach, 2009). En nuestro país la incidencia es de 0,23 por cada 1000 RN (Camarasa F, 2003).

1.2.1 Aspectos epidemiológicos asociados al SMSL

A lo largo de la historia se han llevado a cabo múltiples estudios epidemiológicos en busca de la incidencia real de SMSL en diferentes países sobre todo orientados a encontrar las situaciones de riesgo asociadas a la muerte de estos pacientes. Se ha descrito la relación del SMSL con diferentes aspectos como la edad, el sexo, el peso al nacimiento, determinadas características ambientales, el ambiente social y familiar o incluso con la época del año. Éstas se describen a continuación (Morris *et al*, 2009; Mitchell, 2009; Kinney & Thach, 2009; Adams *et al*, 2009):

- En la mayor parte de los estudios se describe una mayor incidencia de SMSL desde el nacimiento hasta los 2-3 meses de edad. Esta disminuye posteriormente, siendo más raro a partir de los 6 meses de edad.
- Existe una predominancia del sexo masculino con respecto al femenino con un ratio 3:2.
- La incidencia es mayor entre los nativos Americanos, los Afroamericanos, los Maoris de Nueva Zelanda, los aborígenes Australianos e individuos de origen mixto en Sudáfrica.
- Los prematuros, los RN de bajo peso para la edad gestacional y los que al nacimiento presentan un test de Apgar bajo también tienen un riesgo superior de SMSL.
- La lactancia artificial también se ha descrito como un factor de riesgo para SMSL.
- Ha sido descrito que los lactantes que no reciben las vacunaciones habituales tienen un riesgo superior de SMSL.
- Los RN tienen más riesgo de SMSL si duermen en decúbito prono o de costado, si están excesivamente arropados o si duermen en una habitación separada de sus

- padres, aunque paradójicamente también lo tienen si comparten la cama con sus padres o si duermen en el sofá con uno de sus progenitores.
- El SMSL aumenta en los domicilios de madres jóvenes y solteras, en aquellos en los que los padres están desempleados y en las casas en las que existe un hábito tabáquico habitual. Todos estos factores están relacionados con un estatus socioeconómico bajo.
 - La utilización del chupete se ha descrito como protectora del SMSL.
 - El riesgo es mayor con el hijo más pequeño que con el primogénito y también aumenta de forma directamente proporcional a la edad de la madre.
 - En la década de los 80 se aconsejaba que los RN durmieran en decúbito prono, momento en el que se describió que el SMSL se producía con más frecuencia en los meses de invierno. Los investigadores relacionaron la posición del lactante con una imposibilidad de responder a la obstrucción de las vías aéreas secundaria a infecciones virales a este nivel propias de los meses más fríos. Este hecho motivó una serie de campañas que promovieron desde entonces la recomendación de que los RN duerman en la posición de decúbito supino.
 - El riesgo de SMSL también es superior en latitudes más altas.

A lo largo del tiempo, han sido muchas las teorías con respecto a la etiología del SMSL que han sido abandonadas conforme se han estudiado en profundidad, como por ejemplo la teoría de la apnea como responsable del SMSL, que cayó en el olvido después de que se demostrara que los pacientes afectos no tenían un mayor número de pausas de apnea si se comparaban con el resto de niños. De hecho, los programas de monitorización cardiorrespiratoria no consiguieron disminuir la incidencia de SMSL (Mitchell, 2009). Asimismo, se han desechado con el paso de los años otras etiologías que en la actualidad parecen algo insólitas, como la muerte por asfixia por el tamaño del timo (que conllevó durante un tiempo la irradiación del timo como prevención del SMSL) y el infanticidio.

1.2.2 Teoría infecciosa del SMSL

Existen una serie de estudios que apoyan una teoría infecciosa como causa del SMSL, al menos en una parte importante de los casos.

Para comprender la base de esta teoría se ha de tener en cuenta que al nacimiento el RN presenta IgG procedente de la madre gracias al paso transplacentario. A lo largo de los primeros meses de vida estos anticuerpos son eliminados del cuerpo, pero no será hasta unos meses más tarde cuando el lactante consiga por sí mismo alcanzar niveles similares de IgG en plasma. De este modo, se perdería la protección contra infecciones bacterianas y contra toxinas (también de origen bacteriano), que pueden ser responsables de una infección fatal o incluso una muerte inesperada por la liberación de una serie de toxinas que provocarían el fallecimiento del paciente incluso antes de que se ponga en marcha la respuesta inflamatoria (y por lo tanto sin evidencia histológica de la infección). De hecho, la infección bacteriana es la causa más frecuente de SMSL explicado. Los microorganismos asociados con mayor frecuencia al SMSL explicado son *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, el estreptococo del grupo B y el *Streptococcus pneumoniae*. En cuanto a las toxinas relacionadas con el SMSL, se han descrito los hallazgos de toxinas estafilocócicas, la toxina del síndrome de shock tóxico y la enterotoxina C en los tejidos de pacientes fallecidos en el contexto de SMSL (Morris *et al*, 2009).

Por otra parte, la teoría infecciosa también es capaz de explicar otras asociaciones bien descritas, como la relación entre la posición del niño y el SMSL, puesto que se ha demostrado que los pacientes en decúbito prono presentan un mayor número de carga bacteriana en sus secreciones nasofaríngeas en el contexto de un cuadro catarral, desde dónde podrían provocar una infección generalizada en el RN o lactante. En cambio, en los pacientes en decúbito supino las secreciones caen por la fuerza de la gravedad hacia el esófago (Harrison *et al*, 1999).

1.2.3 Teoría arritmogénica del SMSL

Además de los diversos factores epidemiológicos, a lo largo de los últimos años se están investigando diversas alteraciones genéticas que puedan predisponer a la muerte súbita, incluyendo la alteración de los receptores serotoninérgicos y las canalopatías. Entre estas últimas, la enfermedad que ha recibido mayor atención hasta ahora es el SQT. Este síndrome se caracteriza por un intervalo QT anormalmente prolongado en el ECG y por la presencia de arritmias ventriculares malignas en forma de torsadas de puntas (Schwartz, 2006).

Schwartz et al describieron en una gran serie de RN la relación entre el SQT y el riesgo de presentar SMSL, apoyando de ésta manera la teoría arritmogénica como etiología del SMSL (Schwartz *et al*, 1998). Desde entonces, se han realizado diversos estudios a este respecto buscando no sólo una relación, sino también la herramienta que permita predecir e incluso prevenir el SMSL, llegando incluso a realizar estudios genéticos con el fin de descartar o diagnosticar una serie de canalopatías asociadas a alteraciones relevantes en el ECG y con una relación más o menos conocida con el SMSL. Uno de estos estudios describió que hasta un 10% de los pacientes fallecidos por SMSL era portador de una mutación causante de SQT (Arnestad *et al*, 2007).

No obstante, se ha de incidir en que no todos los pacientes con una mutación germinal asociada a una canalopatía mueren de un SMSL; mientras que la teoría infecciosa parece poder explicar la relación con otros datos epidemiológicos asociados que no explica la teoría arritmogénica. De esta manera se ha llegado a generar una nueva hipótesis que incluye a las dos y en la que se preconiza que las toxinas bacterianas podrían interactuar con los canales iónicos de las membranas celulares, siendo entonces la disregulación electrolítica consecuente la responsable de un mayor riesgo arritmogénico. Si a esto añadimos una predisposición genética subyacente, el riesgo de SMSL puede aumentar (Morris *et al*, 2009).

Otro factor importante a tener en cuenta en el SMSL es el papel del sistema nervioso autónomo en la aparición de las arritmias asociadas al QT prolongado (Schwartz *et al*,

1991; Morita *et al*, 1996). El tono autonómico afecta directamente a la frecuencia cardíaca y a la repolarización ventricular. Existen evidencias indirectas que hacen pensar que el sistema nervioso autónomo juega un papel fundamental en los pacientes con riesgo de desarrollar arritmias en forma de torsadas de puntas; por ejemplo, la excelente respuesta a betabloqueantes de la mayoría de los SQTL o la respuesta positiva de la estelectomía para evitar el predominio simpático (Schwartz *et al*, 1991). De esta manera, los RN, que presentan una inmadurez en su sistema nervioso autónomo con predominio del sistema simpático sobre el parasimpático, podrían expresar con más frecuencia un QT prolongado, que mejoraría al desaparecer esta discordancia con el paso de los primeros días o semanas de vida.

Las alteraciones electrocardiográficas y los marcadores genéticos asociados al SMSL se desarrollarán ampliamente más adelante.

1.2.4 El modelo de triple riesgo

Los estudios más actuales relacionados con el SMSL contemplan la teoría de un “triple riesgo” que propone que el SMSL precisa de la coincidencia de tres factores simultáneos que lo puedan condicionar y que probablemente terminen generando, de una u otra manera, la asfixia de un RN vulnerable que padece un defecto previo, bien cardio-respiratorio o bien de los sistemas de auto-alarma en cuanto a la capacidad de despertar (*arousal*) durante un periodo crítico del desarrollo, aquel en el que los mecanismos de defensa son todavía inmaduros y no están totalmente integrados (Kinney & Thach, 2009).

Este modelo sugiere que el SMSL precisa de:

- Un primer factor de vulnerabilidad subyacente que predisponga al SMSL;
- El segundo factor tiene en cuenta que el momento en el que se produce el SMSL se trata de un periodo crítico del desarrollo en el que el individuo no ha desarrollado

todavía de una forma adecuada la capacidad de respuesta al estrés, es decir que por ejemplo, no sería capaz de despertarse tras un periodo de asfixia;

-Por último, el tercer factor consiste en una causa exógena que sirve de activador, como por ejemplo la posición en decúbito prono o cualquier otra de las expuestas en el apartado referente a los aspectos epidemiológicos del SMSL (Adams *et al*, 2009; Kinney & Thach, 2009).

La búsqueda del primer factor, el factor subyacente en el RN o lactante que lo predispone al SMSL, se está realizando sobre todo en los últimos años y en la actualidad, uno de los puntos principales de estudio son las canalopatías (sobre todo el SQT), aunque también se está valorando la relación que pueden tener las alteraciones del sistema nervioso autónomo y los efectos de la nicotina en el desarrollo cerebral con el SMSL (Adams *et al*, 2009).

1.2.5 Prevención del SMSL

Son muchos los países en los que grupos de trabajo especializados han puesto en marcha diversas campañas dirigidas a la prevención del SMSL, sobre todo las recomendaciones relacionadas con la postura durante el sueño. Un estudio acerca de este problema en varios países industrializados explica como el SMSL ha disminuido desde la década de los 90 al 2005, quizás en parte gracias a las campañas de prevención puestas en marcha en estos países. No obstante, también se debe tener en cuenta el aumento de SMSL explicados gracias a la mejora de los métodos diagnósticos y terapéuticos (Hauck & Tanabe, 2008).

En nuestro país el Grupo de Trabajo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita Infantil (GEPMSL) trabaja a este respecto y ha promovido diversas campañas preventivas, así como la publicación del *Libro Blanco sobre el SMSL*, que ofrece una revisión del mismo y define los protocolos de estudio y actuación tras un SMSL (GEMPSI (Grupo de Trabajo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita Infantil de la Asociación Española de Pediatría), 2003).

Las recomendaciones para la práctica clínica se resumen en la tabla 1 y muestran junto a cada una de ellas el nivel de evidencia que se dispone al respecto.

Recomendación clínica	Grado de evidencia
Para reducir el riesgo de SMSL, los padres deben:	
1. Colocar al RN en decúbito supino mientras duerme. La posición de costado no está recomendada.	A
2. Utilizar una superficie firme para que el RN duerma. Guardar los objetos blandos y la ropa de cama fuera de la cuna o del moisés.	C
3. Evitar sobrecalentar al RN.	C
4. No fumar durante el embarazo y asegurar un ambiente libre de humo para el RN.	C
5. El niño debe dormir cerca de los padres en una cuna o moisés separado físicamente de la cama de los mismos. No dejar al RN durmiendo con otro niño. No dormir con el RN en un sofá.	C
6. Considerar ofrecer un chupete al RN durante la siesta y el sueño nocturno. No ofrecer chupete durante el primer mes de vida en RN alimentados al pecho.	C
Grados de evidencia: A: Estudios aleatorizados y comparativos. B: Estudios de cohortes o de casos y testigos. C: Estudios descriptivos u opiniones de expertos.	

Tabla 1. **Recomendaciones para la práctica clínica para evitar el SMSL.**

1.3. INTERPRETACIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA EN EL PERIODO NEONATAL

Uno de los aspectos principales de este trabajo es conocer la interpretación del ECG, especialmente en cuanto a las características consideradas como normales en la época neonatal, para no confundirlas con posibles patologías inexistentes. A

continuación se exponen aspectos básicos acerca de la interpretación del ECG de superficie, algunas consideraciones específicas de la época neonatal y los hallazgos patológicos principales en los que se centra este trabajo.

1.3.1. Realización e interpretación del ECG

El método de realización del ECG y su interpretación son ampliamente conocidos y están bien estandarizados (Schwartz *et al*, 2002; Allen HD *et al*, 2001). A continuación se exponen las nociones básicas al respecto.

El electrocardiograma es una exploración no cruenta que mide la actividad eléctrica del corazón a través de una serie de electrodos colocados de forma estratégica en la superficie del paciente a explorar. Estos electrodos se colocan de la siguiente manera: cuatro en las extremidades y seis en el tórax. De esta manera, se podrá conseguir una visión detallada de la actividad eléctrica del músculo cardiaco desde diferentes ángulos, 12 en total. Cada uno de estos ángulos o puntos de visión recibe el nombre de derivación y se denominan como sigue: I, II, III, aVR, aVL, aVF, V₁, V₂, V₃, V₄, V₅ y V₆.

Los electrodos de las derivaciones de los miembros se diferencian por colores:

- Negro: pie derecho
- Rojo: brazo derecho
- Amarillo: brazo izquierdo
- Verde: pie izquierdo (punto cero o toma a tierra)

Los electrodos precordiales se colocan como se puede ver en la figura 1 y corresponden a puntos estandarizados:

- V1: 4º espacio intercostal derecho (zona paraesternal).
- V2: 4º espacio intercostal izquierdo (zona paraesternal).
- V3: justo entre V2 y V4.
- V4: 5º espacio intercostal izquierdo en la línea media.

- V5: Entre V4 y V6 en la línea axilar anterior.
- V6: 5º espacio intercostal izquierdo en la línea media axila.

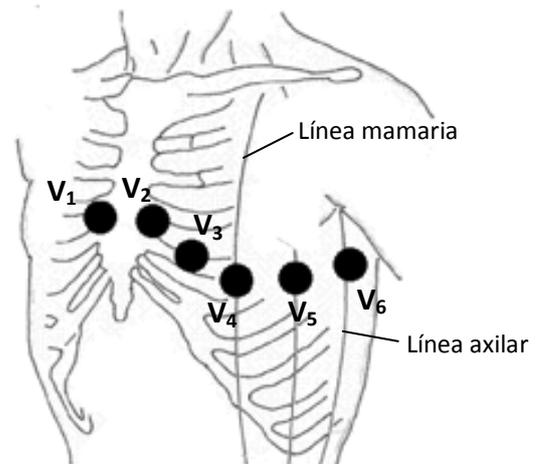


Fig. 1: Detalle de la colocación de las derivaciones torácicas.

Las derivaciones de las extremidades se obtienen colocando un electrodo en el brazo derecho, otro en el brazo izquierdo y otro en el pie izquierdo. Si unimos estos tres puntos se obtiene un triángulo cuyos lados corresponde a cada una de las derivaciones I, II y III (Figura 2).

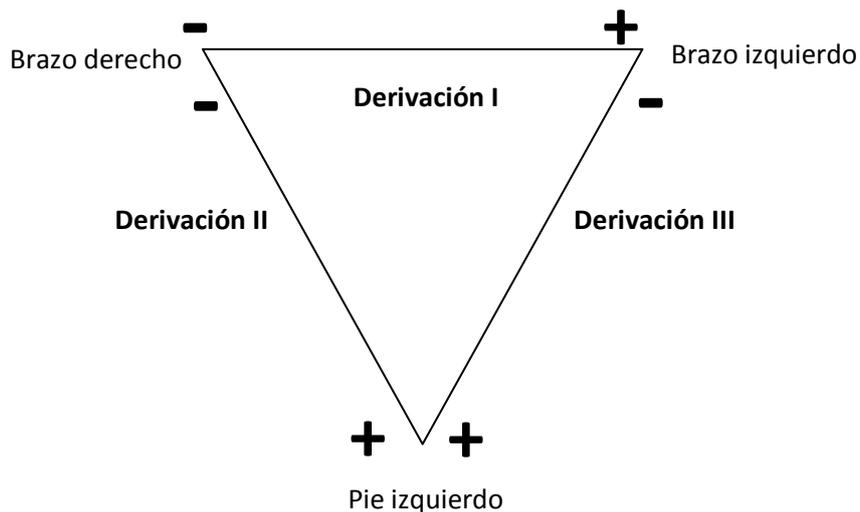


Fig. 2: Representación esquemática de los electrodos y derivaciones de extremidades. Cada derivación corresponde a una de las tres combinaciones posibles entre 2 de los 3 electrodos.

Existen otras derivaciones que se obtienen a partir de estos electrodos utilizando como electrodo positivo uno de ellos y como negativo el formado por los restantes. aVR utiliza como positivo el brazo derecho, aVL el brazo izquierdo y aVF el del pie. De

esta manera I, II, III, aVR, aVL y aVF “miran” al corazón desde el plano coronal y su ángulo dependerá de la situación de cada una: aVR desde el hombro derecho, aVL desde el hombro izquierdo y aVF desde los pies. En cambio, las seis derivaciones torácicas lo miran desde el tórax, mirándolo de frente y desde diferentes ángulos. De esta manera, el fragmento de miocardio que cada una de ellas registra es diferente. Por ejemplo, con aVF se tendrá una visión adecuada de la cara inferior del corazón. Las vistas desde las que cada una de las derivaciones miran al corazón están representadas en las Figuras 3 y 4.

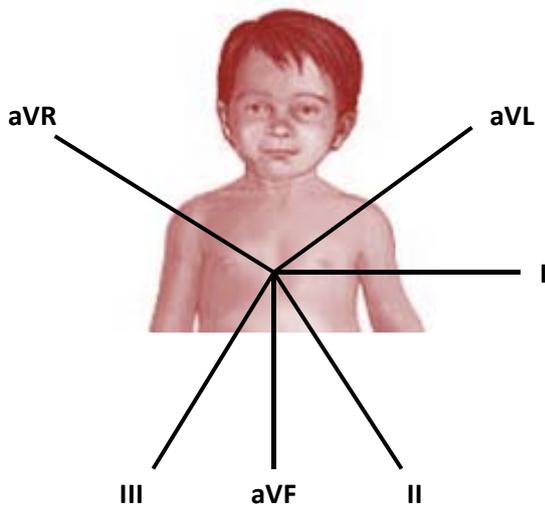


Fig. 3: Sistema de referencia hexaxial. Vista del corazón de las derivaciones I, II, III, aVR, aVL y aVF.

El registro de las derivaciones precordiales (V_1 a V_6) se realiza con los seis electrodos positivos fijados en el tórax.

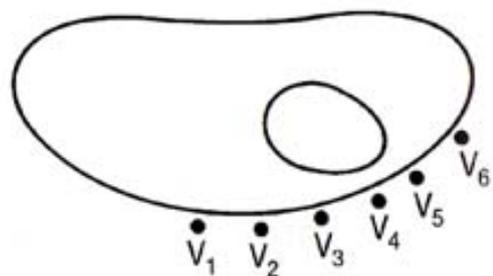


Fig. 4: Sistema de referencia horizontal. Vista de las derivaciones torácicas con respecto al corazón.

Dependiendo de la dirección del impulso eléctrico podremos ver en cada una de las derivaciones una onda ascendente (si el impulso se dirige hacia la derivación) o una descendente (si éste se aleja de la misma) (Figura 5).

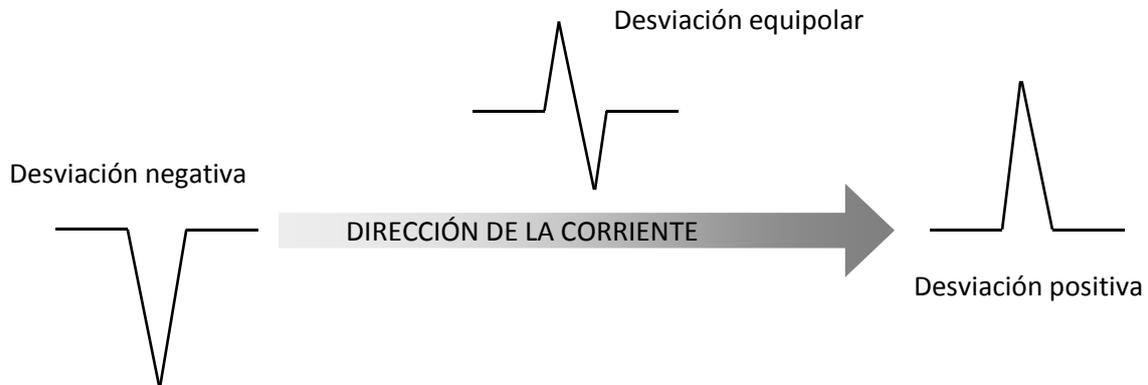


Fig. 5: Relación entre la dirección de la corriente y la desviación de la onda

La realización del ECG en la edad pediátrica es similar a la técnica utilizada en pacientes adultos, con la diferencia de que se pueden utilizar los electrodos precordiales V_{3R} y V_{4R} para obtener información adicional sobre el ventrículo derecho. Además, es importante tener en cuenta que los electrodos a utilizar, sobre todo los precordiales, deben ser de un tamaño adecuado para evitar interferencias entre ellos y para asegurar que el lugar en el que están colocados es el preciso.

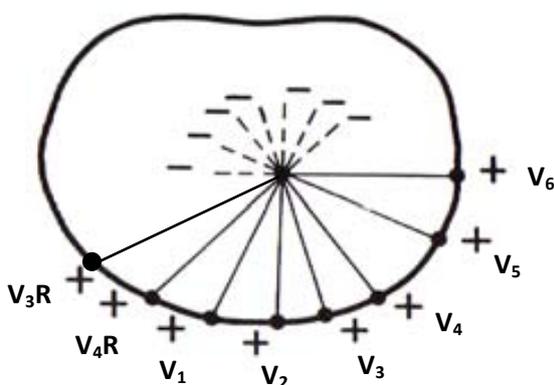


Fig. 6: Sistema de referencia horizontal incluyendo los electrodos adicionales V_{3R} y V_{4R} .

La Figura 7 muestra la representación normal de un ECG y explica los nombres de las ondas y principales intervalos utilizados en la práctica clínica (O'Connor *et al*, 2008). Por convenio, las ondas reciben los nombres de P, Q, R, S, T y U. Lo que cada onda

representa no es otra cosa que la despolarización o la repolarización de cada una de las regiones del corazón, de modo que el tamaño de cada una de ellas se corresponde a la intensidad de la despolarización o repolarización que lo ha producido: a mayor voltaje, mayor onda. Por ejemplo, las ondas P son más pequeñas en comparación con el complejo QRS, puesto que la despolarización auricular (representada por la primera) causa menos voltaje que la despolarización ventricular.

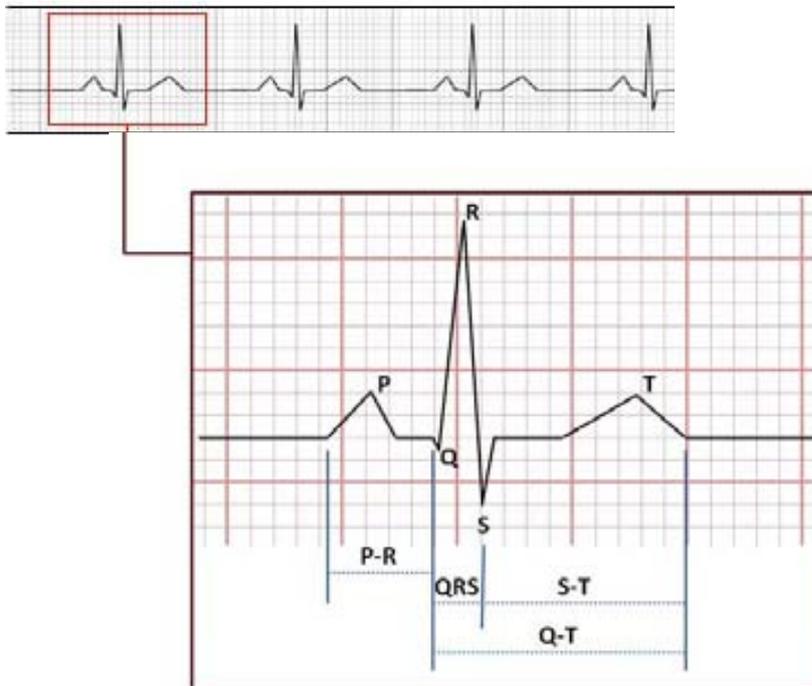


Fig. 7: Representación esquemática de las ondas del ECG. Se puede apreciar la onda P, el intervalo PR, el complejo QRS, la onda T, así como los intervalos ST y QT.

El ECG permite conocer la duración de los eventos que en él se representan, puesto que el papel en el que se registra se mueve a un ritmo constante de 25 mm por segundo. Dicho papel es cuadriculado y en él podemos encontrar una serie de cuadros pequeños cuya duración en tiempo corresponde a 0,04 segundos. Cinco de estas pequeñas celdas o cuadros genera el lado de un cuadro grande que corresponde a 0,2 segundos (Figura 8).

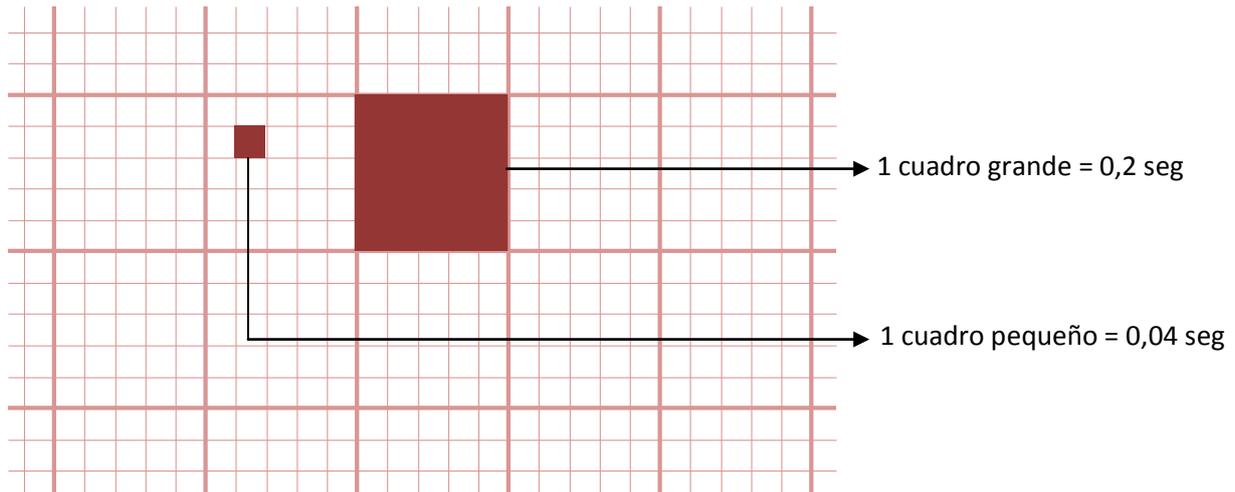


Fig 8: Representación gráfica de la correspondencia del papel cuadrado del ECG con el tiempo en segundos a una velocidad de 25 mm por segundo.

De forma fisiológica, cada latido se inicia con la despolarización del nodo sinusal de la aurícula derecha. Este estímulo no produce ninguna onda en el ECG. La primera en aparecer es la onda P, que corresponde a la despolarización de la aurícula. Esta onda es positiva en todas las derivaciones salvo en aVR, donde la electricidad se aleja y por tanto, la onda P es negativa.

Las aurículas y los ventrículos están separados por un anillo fibroso que no conduce el impulso eléctrico salvo a nivel del nodo atrioventricular. De nuevo, la activación del nodo no produce ninguna onda en el ECG, pero sí que forma parte del intervalo de tiempo entre la onda P y la onda Q o R que aparecerá después. El intervalo comprendido entre el inicio de la onda P hasta el inicio de la onda R se denomina intervalo PR.

El complejo QRS está formado por las ondas que se producen por la despolarización ventricular. Por convenio, si la primera onda que aparece es descendente se denomina onda Q y por el contrario, si la onda es ascendente se denominará onda R, exista o no onda Q previamente. Si aparece una onda descendente tras una onda R, ésta se llamará S. Los complejos QRS serán positivos o negativos dependiendo de si es mayor la onda R o la onda S y esto va a depender de la derivación que se esté observando. La onda T, por último, corresponde a la repolarización ventricular.

El segmento ST corresponde al espacio comprendido entre el final de la onda S y el inicio de la onda T, y el segmento QT mide la distancia entre el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T. La duración de este último intervalo varía con la frecuencia cardiaca, dato que se ha de tener en cuenta para su cálculo final, como se comentará en el siguiente apartado.

1.3.2. Peculiaridades de la edad neonatal

A lo largo de la infancia, los hallazgos que se pueden objetivar en un ECG varían por una serie de cambios tanto físicos como biológicos. Por este motivo es importante tener en cuenta la edad del paciente para interpretar correctamente los resultados obtenidos. Estos cambios ocurren de forma más relevante durante el primer año de vida y han sido ampliamente estudiados, de modo que se conoce bien la dispersión de los valores considerados normales, aunque es importante tener en cuenta una serie de aspectos técnicos a la hora de la realización del ECG en las edades más tempranas de la vida. Por ejemplo, la utilización de aparatos más modernos y sensibles, así como la utilización de análisis informáticos pueden ayudar a obtener datos más fiables (Rijnbeek *et al*, 2001; Schwartz *et al*, 2002; O'Connor *et al*, 2008).

Durante la época fetal, la presión de la arteria pulmonar hace que el ventrículo derecho tenga una pared muscular más grande en proporción a la de la vida adulta, existiendo una dominancia anatómica que se refleja en el ECG. Esta predominancia se prolonga durante los primeros meses de vida (O'Connor *et al*, 2008).

Entre los estudios realizados a lo largo de las últimas décadas destaca una serie realizada en 1979 por Davignon *et al* de 2141 niños entre 0 y 16 años que ha servido de guía desde entonces como referencia para los valores normales, sobre todo en la edad neonatal, ya que aunque hay otros estudios más recientes éstos no recogen un número tan alto de RN como el previo, no son tan exactos o no realizan ECG a RN de 1 o 2 semanas de vida (Schwartz *et al*, 2002). Los datos considerados como normales en este estudio del año 1979 se recogen en la tabla 2.

Grupo de edad	0-1 días	1-3 días	3-7 días	7-30 días	1-3 meses
Frecuencia cardiaca (lpm)	93-154 (123)	91-159 (123)	90-166 (129)	107-182 (149)	121-179 (150)
Eje QRS (°)	59-192 (135)	64-197 (134)	77-187 (132)	65-160 (110)	31-114 (75)
Intervalo PR (mseg)	80-160 (110)	80-140 (110)	80-140 (100)	70-140 (100)	70-130 (100)
Duración QRS (mseg)	20-80 (50)	20-70 (50)	20-70 (50)	20-80 (50)	20-80 (50)

Tabla 2: Valores independientes de la derivación en ECG de RN hasta los 3 meses de edad: 2º percentil, 98º percentil (media) (Davignon A *et al*, 1979).

Un estudio más reciente (del año 2001) realizado por Rijnbeek *et al* en una gran serie de pacientes pediátricos de todas las edades, utilizó sistemas informáticos para la valoración de los ECG y también tuvo en cuenta el sexo de los pacientes estudiados, encontrando algunas diferencias con el estudio de 1979. Pero una de las limitaciones de este nuevo estudio fue que el grupo de pacientes de 0 a 1 mes era relativamente pequeño y no contenía ECG de RN en los primeros 10 días de vida, por lo que la recomendación de la Sociedad Europea de Cardiología es continuar utilizando como referencia para la edad neonatal el estudio de Davignon *et al* (Schwartz *et al*, 2002). El resumen de los valores normales según el estudio de Rijnbeek *et al* (2001) para los tres primeros meses de vida quedan recogidos en la Tabla 3.

	0-1 meses		1-3 meses	
	Sexo masculino	Sexo femenino	Sexo masculino	Sexo femenino
Frecuencia cardiaca	160 (129-192)	155(126-187)	152 (126-187)	154 (126-200)
Duración onda P (mseg)	78 (64-85)	79 (69-106)	78 (64-85)	78 (62-105)
Intervalo PR (mseg)	99 (77-120)	101 (91-121)	98 (85-120)	99 (78-133)
Eje QRS (°)	97 (75-140)	110 (63-155)	87 (37-138)	80 (39-121)
Duración QRS (mseg)	67 (50-85)	67 (54-79)	64 (52-77)	63 (48-77)
Intervalo QTc (mseg)*	413 (378-448)	420 (379-462)	419 (396-458)	424 (381-454)

Tabla 3: Valores independientes de la derivación en ECG de niños y niñas hasta los 3 meses de edad: media (2º percentil, 98º percentil). QTc: Intervalo QT corregido según la fórmula de Bazett (Rijnbeek *et al*, 2001).

La frecuencia cardiaca normal es superior a los 100 latidos por minuto (lpm) durante los primeros meses de vida (incluso puede llegar fácilmente hasta los 200 lpm si el RN está llorando o inquieto) y como se puede objetivar en la tabla adjunta, no existen grandes diferencias entre ambos sexos. En la vida adulta, gracias a la inervación vagal del nodo sinusal, la frecuencia cardiaca normal desciende hasta aproximadamente los 80 lpm. La onda P, que representa la despolarización auricular, es positiva en I, II y aVF ya que se despolariza de derecha a izquierda y desde la zona superior a la inferior. El intervalo PR tiene una duración media de 100 mseg y disminuye si aumenta la frecuencia cardiaca, por lo que aumenta con la edad. El complejo QRS en un RN a término es estrecho debido a que presentan una masa muscular ventricular inferior a la del adulto, pero tanto la masa como la duración del complejo QRS aumentará con la edad. El hallazgo de una onda Q en las derivaciones V₅ y V₆ indica que la despolarización septal se produce de izquierda a derecha, lo cual es normal en esta edad. El análisis de la onda T, que representa la repolarización ventricular, no tiene una gran significación en la edad neonatal y pediátrica. Se ha de tener en cuenta que durante los primeros 7 días de vida, ésta es picuda en muchas derivaciones. Por último, como ya se ha apuntado previamente, el intervalo QT puede variar dependiendo de la frecuencia cardiaca, por lo que se debe tener en cuenta para su valoración. Su medición se debe llevar a cabo en las derivaciones II, V₅ y V₆, desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T, punto que puede ser dificultoso de definir, sobre teniendo en cuenta que la frecuencia cardiaca propia de esta edad puede hacer que la onda P se solape con el final de la onda T, sobre todo en los casos en los que el intervalo QT se encuentre prolongado. La fórmula de Bazett y otras de las que se hablará en el siguiente apartado, permiten tener en cuenta cómo afecta la frecuencia cardiaca al intervalo QT, calculando así lo que se conoce como intervalo QT corregido (QTc). La fórmula de Bazett establece que el QTc resulta del cálculo del intervalo QT en segundos dividido por la raíz cuadrada del intervalo RR del complejo inmediatamente previo en segundos. Según esto, el QTc en los primeros días de vida tiene un valor aproximado de 400 ± 20 mseg (según el grupo Italiano para estudio de

la electrocardiografía neonatal y el SMSL), considerando como límite superior normal el valor de 440 mseg (que corresponde al percentil 97.5). De esta manera, se espera que un 2,5% de RN tengan un QTc superior a esta cifra. Por el contrario, para Rijnbeek *et al*, el valor más alto considerado como límite alto de la normalidad es de 450 mseg (O'Connor *et al*, 2008;Rijnbeek *et al*, 2001;Schwartz *et al*, 2002).

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR'}}$$

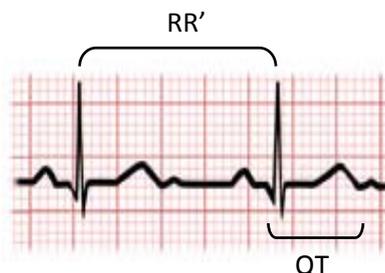


Fig. 9: Fórmula de Bazett para el cálculo del QTc

1.3.2.1. La medición del QTc

Para comenzar, es importante señalar que la medición del QTc se ha de realizar manualmente, ya que se ha demostrado que la medición automática que realiza el propio aparato (utilizando la fórmula de Bazett) no es capaz de diferenciar en muchas ocasiones la duración real de la repolarización ventricular (hasta en más de un 50%) (Charbit *et al*, 2006).

El problema de la medición manual, además del inevitable consumo de tiempo, consiste en que se ha demostrado que menos de un 40% de los médicos, incluso incluyendo cardiólogos, no son capaces de reconocer un QT prolongado de una manera adecuada en un ECG estándar. De este modo, la medición automática puede ser útil para que un médico inexperto pueda identificar a los pacientes en los que un especialista deberá llevar a cabo una medición manual del QTc (Viskin *et al*, 2005).

Los primeros modelos matemáticos que describieron la relación entre el intervalo QT y el ritmo cardíaco fueron publicados en 1920 por Bazett y Fridericia. La relación entre el intervalo RR y el QT según las fórmulas obtenidas es curvilínea, siguiendo un modelo matemático logarítmico.

Desde entonces, han aparecido una gran diversidad de formas matemáticas que modelan la relación entre el intervalo QT y la frecuencia cardiaca. De esta manera, además de la fórmula de Bazett y la fórmula de Fridericia, que son las más populares, existen otras muchas fórmulas basadas en modelos matemáticos de tipo parabólico, polinomio, lineal, hiperbólico, exponencial, formas de tablas y nomogramas (Benatar & Decraene, 2001). Las más importantes son las siguientes (Tabla 4):

1.3.2.2. Fórmulas según modelos matemáticos logarítmicos:

- Fórmula de Bazett: (ver figura 9).
- Fórmula de Fridericia: Según esta fórmula el $QT_c = QT / \sqrt[3]{VRR'}$, de modo que el QT se trata del intervalo QT en mseg y $1/\sqrt[3]{VRR}$ puede ser sustituido por un parámetro de corrección que depende de la frecuencia cardiaca (Charbit *et al*, 2006). De este modo:

$QT_c = QT \times \text{parámetro corrección}$

Frecuencia cardiaca	Parámetro de corrección
40-44 lpm	0,90
45-54 lpm	0,95
55-64 lpm	1,00
65-74 lpm	1,05
75-84 lpm	1,10
85-94 lpm	1,15
95-104 lpm	1,20
105-114 lpm	1,25
115-124 lpm	1,30

Fig. 10: Fórmula de Fridericia y parámetro de corrección para el cálculo del QT_c

1.3.2.3. Fórmulas según modelos matemáticos lineales:

- Fórmula de Framingham-Sagie (Chiladakis *et al*, 2010): $QT_c = QT + 0,154 (1 - 60/\text{Frecuencia cardiaca})$. Esta fórmula parece ser más fiable si nos encontramos ante frecuencias cardiacas elevadas, pero un estudio en niños en los que se valoraba el QT_c en diferentes momentos del ejercicio demostró que en

realidad el mejor momento para su medición era un minuto tras haber finalizado el ejercicio, por lo que no puede asegurarse su fiabilidad a frecuencias cardíacas elevadas de forma mantenida (como en el caso de los RN).

- Fórmula de Hodges (Hodges & Salerno, 2003): Hodges y Salerno utilizaron un modelo lineal para asociar el intervalo QT y la frecuencia cardíaca. El resultado es esta fórmula: $QT_c = QT + 1,75 (frecuencia\ cardíaca - 60)$.

Fórmulas de corrección del intervalo QT	
Fórmula de Bazett	$QT_c = QT / \sqrt{RR'}$
Fórmula de Fridericia	$QT_c = QT / \sqrt[3]{RR'}$
Fórmula de Framingham	$QT_c = QT + 0,154 (1 - 60/Frecuencia\ cardíaca)$
Fórmula de Hodges	$QT_c = QT + 1,75 (frecuencia\ cardíaca - 60)$

Fig. 4: Principales fórmulas de corrección del intervalo QT.

1.3.3. Artefactos

El ECG registra actividad eléctrica, de modo que también se puede registrar la actividad del músculo esquelético durante su realización. Por este motivo, es importante que el paciente permanezca en reposo, siendo de esta manera más fácil su interpretación. Mantener al RN en reposo puede ser complicado. No obstante, la frecuencia cardíaca no se ve afectada por estos movimientos y se podrán estudiar complejos de aspecto normal entre estos artefactos, que se obviarán en el momento de la interpretación.

Otros artefactos que aparecen con frecuencia son los derivados por pequeñas mioclonias musculares o temblores que pueden derivar del frío, la hipoglucemia o la hipocalcemia neonatal, entidades que se pueden presentar con cierta frecuencia durante esta edad de la vida. En esta ocasión la frecuencia cardíaca tampoco se ve alterada (Schwartz *et al*, 2002).

Además, es importante evitar la aparición de artefactos de tipo eléctrico. Se deben evitar las fuentes de este tipo, por ejemplo, en neonatología es frecuente la utilización de pequeñas mantas eléctricas con el fin de mantener una temperatura adecuada mientras el RN está desnudo y expuesto al ambiente. Se debe recordar, por lo tanto, desenchufar este tipo de fuentes de calor o energía eléctrica durante la realización del ECG.

1.4. DATOS PATOLÓGICOS DEL ECG EN EL PERIODO NEONATAL: CANALOPATÍAS Y OTRAS ARRITMIAS RELACIONADAS CON SMSL

Entre el 10 y el 20% de pacientes afectados de SMSL no presentan ningún tipo de alteración estructural en su corazón (Schimpf *et al*, 2009). En estos casos se han de tener en cuenta una serie de enfermedades arritmogénicas tales como el SQTL, el SQTC, el SB y las taquiarritmias catecolaminérgicas polimórficas ventriculares. Por su posible relación con el SMSL (de lo que se hablará más adelante) este apartado se centrará en las tres primeras y en el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

La repolarización ventricular puede ser evaluada en el ECG mediante la medición del intervalo QT y mediante el análisis de la morfología del segmento ST y de la onda T. Es importante recordar, no obstante, que la duración del intervalo QT puede cambiar a lo largo del tiempo dependiendo de diferentes circunstancias. De esta manera, se recomienda repetir el ECG en los RN que presentan algún tipo de alteración en un periodo razonable de tiempo, como también se comentará más adelante (Schwartz *et al*, 2002).

1.4.1. Síndrome de intervalo QT largo (SQTL)

El SQTL congénito es una causa importante de muerte súbita especialmente en jóvenes, aunque afortunadamente su prevalencia es baja. Es un trastorno genético caracterizado por un intervalo QT anormalmente prolongado en el ECG y por la presencia de arritmias ventriculares malignas en forma de torsadas de puntas, en ocasiones desencadenadas por un aumento súbito de la actividad simpática (Schwartz *et al*, 1975).

Este síndrome es raro, apareciendo con una frecuencia entre 1 de cada 3000 a 5000 RN vivos. En pacientes adultos, la mayoría de los investigadores apuntan que la incidencia es de 1 por cada 10.000 habitantes. Se trata, por lo tanto, de una enfermedad genética que puede aparecer por la afectación de diversos genes, todos ellos responsables de la expresión de canales iónicos de sodio y potasio, a su vez involucrados en la correcta repolarización ventricular (Schwartz *et al*, 2002; Crotti *et al*, 2008).

La forma de presentación clínica más típica es en forma de presíncope, síncope, palpitaciones y paro cardíaco. Los síncofes, por lo general, son atribuidos a una forma de taquicardia ventricular polimórfica denominada torsadas de puntas y los pacientes que fallecen lo hacen de forma secundaria a la aparición de una FV. Estos individuos, no obstante, también pueden permanecer asintomáticos y ser diagnosticados en el contexto de un estudio de extensión familiar o de forma casual al realizar un ECG de rutina. Por otra parte, tanto el examen físico como el ecocardiograma (si se realiza) no mostrarán hallazgos patológicos de interés (Roden, 2008). El diagnóstico se establece con el ECG de superficie que mostrará un QTc superior a 460 mseg en mujeres y 440 mseg en hombres.

Hasta la actualidad se han descrito cientos de mutaciones en un total de 10 genes asociados al SQTL. No obstante, las mutaciones de tres genes, cada uno responsable de codificar proteínas de tres canales iónicos diferentes responsables de la repolarización ventricular, dan lugar a los subtipos genéticos denominados como

LQT1, LQT2 y LQT3 (Roden, 2008) (Tabla 5, Figura 11). Otros genes asociados al SQTl son: KCNE1, KCNE2, CACNA1c, CAV3 y SCN4B (Crotti *et al*, 2008) (Tabla 6).

Variable	Subtipo genético		
	LQT1	LQT2	LQT3
Gen asociado	KCNQ1	KCNH2	SCN5A
Canal afectado	I _{ks}	I _{kr}	I _{Na}
Desencadenante arritmia	Estrés. Natación. Buceo	Estrés. Ruido repentino	Descanso. Sueño
ECG reposo	Onda T amplia	T baja amplitud. Espículas	Segmento ST largo
Respuesta a β -bloqueante	Si	Menos que LQT1	Incierto

Tabla 5: Formas genéticas más frecuentes de SQTl y sus características principales (Roden, 2008).

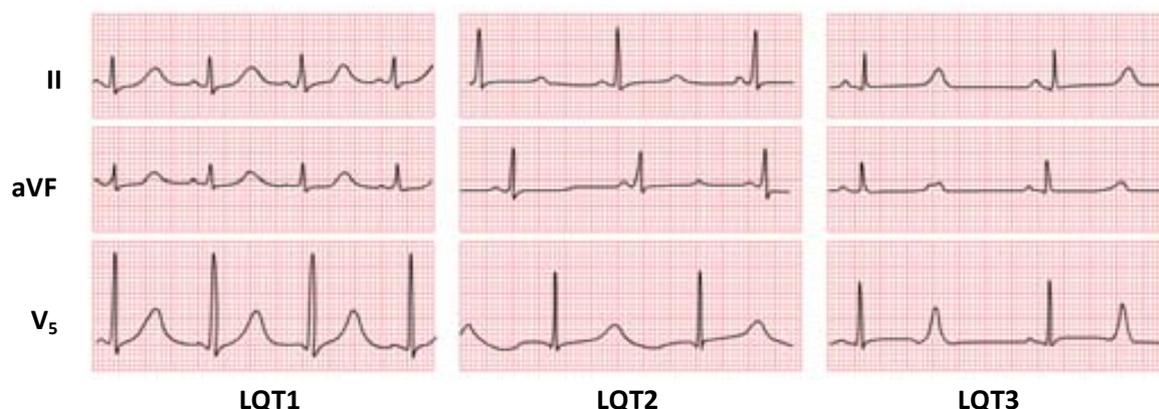


Figura 11: Patrones electrocardiográficos de las formas más frecuentes de SQTl.

Subtipo SQTl	Gen	Prevalencia (% de todos los casos genotipados)
LQT1	KCNQ1	>50
LQT2	KCNH2	35-40
LQT3	SCN5A	10-15
LQT4	ANK2	
LQT5	KCNE1	
LQT6	KCNE2	
LQT7	KCNJ2	
LQT8	CACNA1c	
LQT9	CAV3	
LQT10	SCN4B	

Tabla 6: Subtipos del SQTl, genes asociados y prevalencia (Crotti *et al*, 2008).

Dentro del SQTL se pueden identificar dos variantes hereditarias descritas en 1975. Una, de carácter autosómico recesivo y que se asocia con sordera, el Síndrome de Jervell & Lange-Nielsen (que puede afectar a los genes responsables de LQT1 o LQT5). La otra no se asocia con sordera, se denomina síndrome de Romano-Ward y se asocia con una mutación en el gen responsable del LQT5 (Crotti *et al*, 2008; Schwartz, 2006). Los casos típicos de SQTL no han de generar grandes dudas diagnósticas. No obstante, existen casos que pueden crear serias dudas diagnósticas. Para evitarlo, se propusieron unos criterios diagnósticos en 1985, que se modificaron en 1993 y que se recogen en la tabla 7.

	Puntuación
Hallazgos ECG (En ausencia de medicaciones o alteraciones que los puedan afectar)	
QTc (calculado según la fórmula de Bazett)	
>480 mseg	3
460-470 mseg	2
450 mseg (varón)	1
Torsadas de puntas	2
Ondas T alternantes	1
Onda T espiculada en 3 derivaciones	1
Frecuencia cardiaca baja para la edad (por debajo del 2º percentil para la edad)	0,5
Historia clínica	
Síncope	
Con estrés	2
Sin estrés	1
Sordera congénita	0,5
Historia familiar	
Familiares con SQTL definido	1
Familiares 1 ^{er} grado con muerte súbita no explicada antes 30 años	0,5

Tabla 7: Criterios diagnósticos del SQTL de 1993 (Schwartz, 2006).

Sumando la puntuación obtenida de la puntuación correspondiente a cada parámetro se obtiene un total que se interpreta de la siguiente manera:

<1 punto: **Baja probabilidad de SQTL.**

1-3 puntos: **Probabilidad intermedia de SQTL.**

>3 puntos: **Probabilidad alta de SQTL.**

Además, ante un intervalo QT prolongado se han de llevar a cabo una serie de estudios para comprobar que éste no se debe a alguna circunstancia diferente de un SQTl congénito. De esta manera, se ha de tener en cuenta (Schwartz *et al*, 2002; Stramba-Badiale *et al*, 1997; Cimaz *et al*, 2000):

- Determinadas alteraciones hidroelectrolíticas pueden producir un intervalo QT prolongado tales como:
 - Hipocalcemia (inferior a 7,5 mg/dL).
 - Hipopotasemia e hipomagnesemia, frecuentes en niños con diarrea y vómitos, que suelen hacer descender la onda T e incrementar la aparición de onda U, causando confusión en la medida del QT.
- Alteraciones en el sistema nervioso central también pueden producir un QT prolongado e inversión de la onda T.
- Fármacos que bloquean I_{KR} , uno de los canales iónicos relacionados con la repolarización ventricular y del que se hablará ampliamente en apartados ulteriores. Algunos de éstos son medicamentos utilizados en el periodo neonatal y durante la infancia con cierta frecuencia, de modo que pueden inducir una prolongación del intervalo QT, entre otros:
 - Antibióticos como la espiramicina, la eritromicina, la claritromicina y el trimetoprim.
 - Procinéticos: cisapride.
 - Antihistamínicos.
- Los RN de madres con enfermedades autoinmunes portadoras de anticuerpos anti-Ro o anti-SSA también pueden mostrar un alargamiento transitorio del intervalo QT incluso superior a 500 mseg y que mejora a lo largo de los primeros meses de vida.

El diagnóstico molecular se recomienda únicamente en familiares de pacientes diagnosticados o en individuos en los que se tenga una alta sospecha o el diagnóstico definitivo de SQTl. Dicho estudio puede servir para establecer el diagnóstico en pacientes asintomáticos con ECG dudosos (Crotti *et al*, 2008).

El tratamiento de elección en el SQTl son los beta-bloqueantes, que son efectivos en cuanto a que previenen la recurrencia de la sintomatología en un 80% de los pacientes. Si éstos no son efectivos, se debe pensar en otras armas terapéuticas tales como la denervación simpática cardíaca, la colocación de un marcapasos o un desfibrilador implantable (Schwartz *et al*, 2002).

1.4.1.1. El SQTl adquirido

Un amplio número de fármacos pueden dar lugar a una prolongación importante del intervalo QT, con el riesgo de producir una taquiarritmia en forma de torsadas de puntas. La mayoría de estos fármacos que producen un SQTl adquirido tienen como diana específica el canal de potasio I_{Kr} (codificado por el gen KCNH2), responsable del LQT2 en los pacientes en los que se presenta alterado por una mutación congénita. Esta afinidad se explica por una serie de características específicas de éste canal (Kannankeril & Roden, 2007):

- Presencia de aminoácidos aromáticos (tirosina en la posición 652 y fenitoína en la posición 656) con sus cadenas laterales orientadas hacia la cavidad central del poro. Estos son lugares de alta afinidad para una amplia variedad de compuestos y que no aparecen en otros canales de potasio ni de sodio.
- Los canales de potasio contienen dos residuos de prolina en la hélice que forma parte del poro de modo que restringen el acceso de fármacos en su interior. Estos residuos no aparecen en el canal I_{Kr}, por lo que los fármacos pueden penetrar e interactuar con más facilidad.

Por otra parte, en la actualidad se ha descrito que el tratamiento crónico con otros fármacos produce una interrupción de la expresión del gen KCNH2, disminuyendo de esta manera la proteína en la superficie celular y por lo tanto, produciéndose un SQTl adquirido por la disminución del canal iónico en la célula (Anderson *et al*, 2006; Kuryshev *et al*, 2005).

No obstante, no todos los pacientes a los que se les administra un mismo fármaco presentarán una prolongación patológica del intervalo QT, de modo que hay otros factores de riesgo sobreañadidos. Por ejemplo, las mujeres tienen un riesgo más elevado que los hombres a presentar un SQTL secundario a la administración de determinados fármacos. Se ha demostrado que la testosterona incrementa I_{kr} e I_{kur}, de modo que acorta el QT_c de los individuos de sexo masculino postpuberales. Otro factor de riesgo conocido es la hipokaliemia. De hecho, ésta puede causar en sí misma un SQTL secundario, ya que el potasio bajo a nivel extracelular reduce los canales I_{kr} de forma paradójica (Kannankeril & Roden, 2007).

1.4.2. Síndrome de intervalo QT corto (SQTC)

El SQTC es otra canalopatía asociada con una alta incidencia de muerte súbita, síncope y/o fibrilación auricular incluso en pacientes jóvenes y RN. De hecho se han descrito casos de muerte súbita abortada en tres pacientes de menos de un año y en dos pacientes de menos de treinta años, aunque en todos ellos existían antecedentes familiares. A diferencia del SQTL, este síndrome se define por la aparición en el ECG de superficie de un QT_c inferior a 300 mseg. Además de esto, presentan un ST corto o inexistente y ondas T a menudo altas, simétricas y picudas (Schimpf *et al*, 2005).



Fig. 12. ECG de superficie de 12 derivaciones de una paciente de 16 años con SQTC (QT_c 252 mseg). Velocidad del papel 25 mm/seg. De (Schimpf *et al*, 2005)

Se desconoce su prevalencia exacta tanto en la población general adulta como en la edad pediátrica, por ser una enfermedad descrita recientemente en el contexto de estudios de familias con intervalos QT cortos. El primer caso, descrito en el año 2000, correspondía a una adolescente de 17 años que presentaba fibrilación auricular y un intervalo QT de 225 mseg (Gussak *et al*, 2000). Tras este primer caso se han sucedido algunas publicaciones al respecto, de modo que hasta el año 2005, se habían descrito en la literatura médica un total de 15 casos con fibrilación auricular familiar e intervalo QT corto. Ninguno de ellos presentaba enfermedad estructural cardiaca asociada y su media de edad era de 40 ± 24 años (7 mujeres y 11 varones) (Schimpf *et al*, 2005).

El SQTC es, al igual que el SQTL, una canalopatía ligada a alteraciones al menos de dos de los genes que codifican los canales de potasio I_{kr} , I_{ks} e I_{k1} : KCNH2, KCNQ1 y KCNJ2 (Belloq *et al*, 2004; Brugada *et al*, 2004). En este caso, el desarrollo de las temidas taquiarritmias ventriculares secundarias a este síndrome puede ser un aumento de la repolarización ventricular (Schimpf *et al*, 2005).

El tratamiento de elección en estos pacientes es la instauración de un desfibrilador implantable en aquellos que presentan clínica de síncope y una historia familiar positiva de muerte súbita, aunque el tratamiento debe ser individualizado en cada caso (Schimpf *et al*, 2005).

1.4.3. Síndrome de Brugada

La prevalencia en adultos del SB en países como Japón es de 146,2 por 100.000 habitantes y su incidencia es de 14,2 por cada 100.000 habitantes y año (Matsuo *et al*, 2001). De hecho, un estudio en este país observó que el ECG de Brugada característico está presente en el 0,14% de la población japonesa asintomática (Furuhashi *et al*, 2001).

En la población de nuestro entorno, sin embargo, se desconoce cuál es la prevalencia exacta del SB. Lo más cercano es un estudio en población europea realizado en

Finlandia en dos grupos poblacionales: 2.479 controles sanos pertenecientes a las fuerzas aéreas y con edades comprendidas entre los 18 y los 30 años de edad y 542 sujetos sanos de edad media (entre 40 y 60 años). En estos grupos la prevalencia de ECG de Brugada fue de 0,61 y 0,55% respectivamente, si bien no se detectó ningún ECG de Brugada tipo 1, sino que todos eran de tipos 2 y 3, que en realidad son variantes de la normalidad y no predictores específicos de MS (Junttila *et al*, 2004). De hecho, el ECG del SB es muy dinámico y frecuentemente normal, por lo que resulta difícil saber cuál es la incidencia real de la enfermedad en la población general (Antzelevitch *et al*, 2003).

El SB se caracteriza por la existencia de una mutación del gen SCN5A que codifica una proteína de uno de los canales de sodio responsable de la repolarización ventricular. Su alteración crea un gradiente de voltaje endoepicárdico, responsable de la arritmia maligna (FV).

Existen tres tipos de repolarización descritos en el SB, el tipo 1 que es muy específico del mismo y los tipos 2 y 3, que son más inespecíficos (Junttila *et al*, 2004):

- El ECG tipo 1, caracterizado por la presencia de bloqueo de rama derecha y elevación del ST (coved type, es decir con pendiente descendente) en precordiales derechas.
- El ECG tipo 2, caracterizado por la elevación del ST en V1-V2 en forma de silla de montar (saddleback type) mayor a 2 mm en V1 y V2.
- El ECG tipo 3, que se caracteriza por una elevación del punto J mayor o igual a 1 mm en esas mismas derivaciones.

De esta manera, el SB está constituido por:

- a. Existencia de un ECG típico (especialmente el ECG tipo 1), basal o bajo infusión de drogas del tipo de ajmalina u otros bloqueantes de los canales del sodio como la flecainida o la procainamida.
- b. Uno de los datos siguientes:
 - FV documentada.

- Taquicardia ventricular polimórfica autolimitada.
- Historia familiar de MS por debajo de los 45 años.
- ECG de tipo 1 en algún miembro de la familia.
- Taquicardia ventricular inducible con estimulación ventricular programada.
- Antecedentes personales de síncope o respiración agónica nocturna.

La existencia aislada de un ECG tipo Brugada se considera en la actualidad únicamente una variante de la normalidad.

Además de realizar un diagnóstico diferencial con otras alteraciones que puedan dar la misma significación electrocardiográfica, su presencia nos obliga a descartar que el paciente esté recibiendo fármacos que puedan dar lugar a patrones Brugada-like como los antiarrítmicos de clase 1C o clase 1A, los betabloqueantes, calcioantagonistas, nitratos, abridores de los canales de potasio como el nicorandil, drogas psicotropas como antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina, fenotiacinas o incluso drogas de abuso como la heroína o el alcohol.

1.4.4. Síndrome de Wolff-Parkinson-White

El síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW) se produce por una conexión muscular anormal entre la aurícula y el ventrículo que genera una vía accesoria de excitación ventricular que llega al mismo de forma prematura, dando lugar a un intervalo PR corto. La conducción a través del nodo atrioventricular y la vía accesoria resulta en la aparición de la onda delta que se funde con el complejo QRS. Se estima que su incidencia en la edad pediátrica varía entre 0,15 y 0,3%, con una incidencia de 4 casos de nuevo diagnóstico por cada 100.000 habitantes y año para todos los grupos de edad. De hecho, la incidencia varía dependiendo de los síntomas que genera, la edad, el sexo y la anatomía intracardiaca (Schwartz *et al*, 2002) (Figura 13).

Su diagnóstico se basa en los hallazgos del ECG, aunque no es frecuente encontrar la alteración típica en RN y lactantes. No obstante, existen signos indirectos que nos pueden llegar a hacer pensar en su existencia (Perry *et al*, 1990):

- Intervalo PR inferior a 100 mseg. No obstante, este dato no es específico, podemos encontrarlo también en otras entidades como la enfermedad de Fabry o la enfermedad de Pompe (Schwartz *et al*, 2002).
- Complejo QRS de duración superior a 80 mseg.
- Falta de onda Q en V₆.
- Desviación del eje QRS hacia la izquierda.

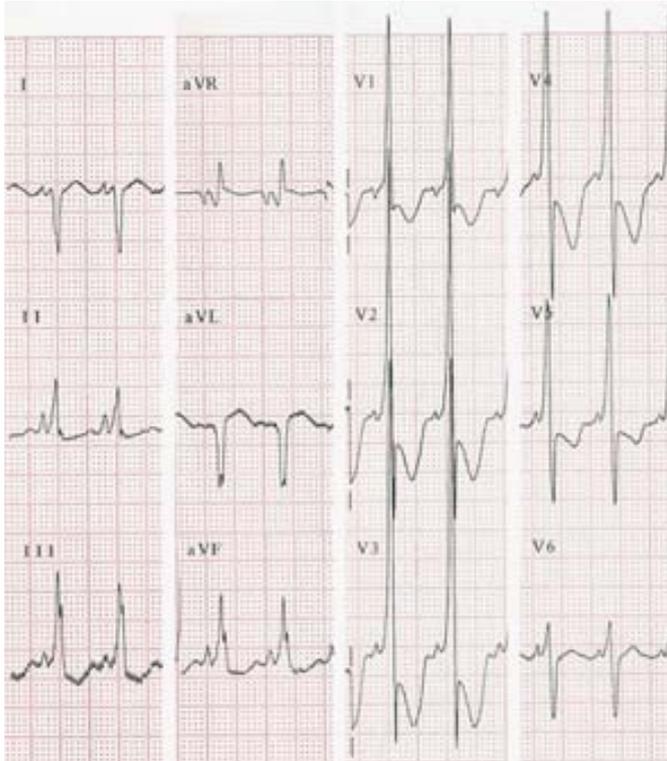


Fig. 13. ECG de paciente con WPW. Se puede objetivar onda delta precediendo al complejo QRS.

La vía accesoria presente en el síndrome de WPW hace que la conducción eléctrica anterógrada del nodo auriculo-ventricular vuelva de forma retrógrada a la aurícula a través de dicha vía. El resultado final es la aparición de una taquicardia paroxística supraventricular.

Por último, es importante destacar que los niños que presentan una vía accesoria tienen un riesgo elevado (hasta del 45%) de padecer una enfermedad cardíaca congénita. Su hallazgo nos debe orientar a la realización de un ecocardiograma para descartar algún tipo de alteración intracardiaca (anomalía de Ebstein, transposición de grandes vasos, por ejemplo).

1.5. PREDICTORES ELECTROCARDIOGRÁFICOS DE LA MUERTE SÚBITA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

La realización de un ECG es especialmente útil para descartar alteraciones eléctricas del corazón que muestren alteraciones claras y sean, de esta forma, fácilmente identificables. Entre otras, las alteraciones de la repolarización ventricular son muy importantes, puesto que pueden desembocar en una arritmia que ponga en peligro la vida del paciente (Schwartz *et al*, 2002). Estas enfermedades arritmogénicas son raras, pero se han relacionado en un momento u otro con la MS (Ott & Marcus, 2006; Al *et al*, 2007). Son principalmente el SQTL, el SQTC, el SB y la cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. También se ha de tener en cuenta el síndrome de Wolff-Parkinson-White aunque no se trate, como el resto, de un problema de repolarización ventricular (Adabag *et al*, 2010).

1.5.1. Relación del SQTL con el SMSL

Ya se ha comentado que los RN que presentan un QTc superior a 440 msec en el cuarto día de vida tienen un riesgo aumentado de presentar un SMSL (Schwartz *et al*, 1998). No obstante, el SQTL tiene una baja penetrancia, de modo que los portadores de la enfermedad no necesariamente presentan un fenotipo alterado en cuanto a un QTc prolongado. Por otra parte, ser portador de una mutación relacionada con el SQTL no implica necesariamente que se padezca un SMSL en el primer año de vida. No obstante, la sintomatología puede aparecer más adelante, durante la infancia o adolescencia (Schwartz *et al*, 2002).

Volviendo al macroregistro italiano de Schwartz *et al*, se recogieron ECG en 34.442 RN en el tercer y cuarto día de vida, desde 1976 hasta 1998. De ellos, 33.034 (96%) completaron el seguimiento de un año. El intervalo QTc fue de 400 ± 20 msec, sin diferencias en cuanto al sexo. Se consideró que el QTc era largo cuando su valor era superior a la media en dos desviaciones estándar, es decir, superior a 440 msec. En

este estudio, un 2,5% de los RN presentaban un QTc prolongado. Durante el seguimiento de todos los pacientes hubo un total de 34 muertes, 24 de las cuáles fueron catalogadas de SMSL y en este grupo, 12 de los 24 tenían un SQTL. Además, el examen postmortem de esos pacientes fue negativo, no tenían historia familiar de SQTL ni antecedentes de MS. El análisis del QTc demostró que los pacientes que murieron por SMSL tenían un QTc significativamente superior (435 ± 45 mseg) que los que murieron por otras causas (393 ± 24 mseg) y que el resto de los controles sanos (400 ± 20 mseg). El riesgo absoluto de SMSL en lactantes con QTc normal es de 0,037%, mientras que en los lactantes con QTc prolongado (> 440 mseg), el riesgo es de 1,53% (Schwartz *et al*, 1998).

De esta manera, un intervalo QTc prolongado en las primeras semanas de vida está fuertemente relacionado con el SMSL. El cribado electrocardiográfico neonatal nos va a permitir, de esta manera, identificar de forma precoz a los lactantes con riesgo elevado de presentar un SMSL y aplicar medidas preventivas que puedan evitarlo.

1.5.2. Otras canalopatías

No sólo el SQTL podría estar implicado en la hipótesis arrítmica del SMSL, sino que también otras canalopatías como el **SB**, que es la primera causa de muerte súbita en jóvenes del sudeste asiático (Antzelevitch, 2001). Los pacientes con más riesgo de MS en el SB son aquellos que se detectan después de recuperarlos de una MS (69% anual), mientras que aquellos con síncope y ECG anormal (tipo 1) tienen una recurrencia anual del 19%. Entre los pacientes asintomáticos, los de mayor riesgo son los que tienen basalmente el patrón ECG típico, mientras que los que tienen un ECG normal y sólo se detectan con fármacos, son de bajo riesgo arrítmico. En un análisis multivariado, los pacientes de mayor riesgo de MS en el SB son los varones, con arritmias ventriculares inducibles y con un ECG de tipo 1 espontáneo (Antzelevitch *et al*, 2003).

En cuanto al **SQTC**, aunque no hay evidencia de su relación con el SMSL, probablemente en el futuro se describirán casos ligados al SMSL, dado que si que se ha descrito su relación con la MS.

Se estima que la relación de MS durante la infancia con el **síndrome de WPW** es alta, sobre un 0,5% y de hecho, el fallo cardiaco puede ser la presentación inicial en niños de la existencia de una vía accesorio. Sin embargo, faltan datos sobre la relación del WPW con el SMSL: sólo existe una serie de 90 RN y lactantes afectados de WPW de los cuales dos murieron tras ser tratados con digoxina, contraindicada en este síndrome, pues facilita la aparición de un episodio de taquicardia paroxística. Además, tampoco hay datos suficientes que apoyen el hecho de que un ECG neonatal normal excluya la existencia de un síndrome de WPW subyacente que aparezca a lo largo de la vida (Schwartz *et al*, 2002).

Por último, se debe recordar que existen **otras canalopatías** como la FV catecolaminérgica cuyo diagnóstico no es posible con una herramienta tan asequible como lo es el ECG. Otras más raras como la enfermedad de Lenegre sí que lo son, una canalopatía que se expresa electrocardiográficamente en forma de bloqueo A-V. Así pues, el SQTL, el SQTC y el SB son las principales canalopatías que se pueden descartar con un simple ECG.

1.6. PREDICTORES GENÉTICOS DE LA MUERTE SÚBITA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

La predisposición genética de los diferentes tipos de síndromes arritmogénicos se ha sospechado desde hace ya varias décadas. En un estudio a este respecto se encontró como el riesgo de padecer un episodio de MS para un individuo concreto era dos veces mayor si uno de los progenitores había muerto de forma súbita. Este riesgo aumenta hasta en nueve veces al comparar a un individuo concreto con el resto de la población general si sus dos progenitores han muerto de forma súbita (Jouven *et al*,

1999). De esta manera, parece claro que determinados factores hereditarios pueden jugar un papel importante en cuanto a determinar el riesgo de padecer un episodio de MS. No obstante, en la actualidad se sabe que hasta un 30% de las canalopatías son debidas a mutaciones de novo, lo cual implica que lo más probable es que no exista una historia familiar previa. Estas mutaciones de aparición espontánea se han demostrado a posteriori en pacientes fallecidos por SMSL (Schwartz *et al*, 2002).

Hoy en día, gracias al avance de la genética y tanto a estudios experimentales como gracias a la práctica clínica diaria, la predisposición genética se conoce con más exactitud aunque no en su totalidad.

1.6.1. El potencial de acción cardíaco

Para entender cómo afectan las diferentes mutaciones de los canales de sodio y potasio a la polarización y repolarización cardíaca, se ha de comprender previamente cómo actúan estos canales de forma fisiológica (Guyton AC & Hall JE, 2010).

La membrana de la célula miocárdica, como el resto de células del organismo, está cargada positivamente en su exterior y negativamente en su interior, registrándose una diferencia de potencial entre ambas partes llamado potencial de membrana de reposo. Este potencial se debe a un mecanismo activo mediante consumo de ATP por acción de la bomba Na-K, que expulsa sodio hacia el espacio extracelular, provocando la carga externa positiva. Dicho potencial de reposo en el miocardio varía entre -85 y -95 milivoltios (es decir, el potencial en el interior de la célula es entre 85 y 90 milivoltios más negativo que el potencial del líquido extracelular), aunque en las fibras encargadas de la conducción (las fibras de Purkinje) varía entre -90 a -100 milivoltios.

El potencial de acción cardíaco es el proceso de despolarización y repolarización de la célula que provoca la conducción de la señal para que se produzca la contractilidad cardíaca. Éste depende de la activación y/o inactivación temporal de canales transportadores de iones y se trata de un proceso absolutamente coordinado. Es

importante, por lo tanto, que dichos transportadores se mantengan íntegros y que funcionen de una manera normal. El potencial de acción registrado en el músculo ventricular es de 105 milivoltios, de modo que el potencial de membrana se eleva desde su valor normal (muy negativo) hasta un valor discretamente positivo de +20 milivoltios. Esta porción positiva se denomina potencial de inversión. Tras esta primera “espiga” inicial la membrana permanece despolarizada durante 0,2 segundos en el músculo auricular y durante 0,3 segundos en el ventricular, dando lugar a la aparición de una meseta que finaliza en una rápida repolarización. La presencia de dicha meseta es lo que hace que la contracción del músculo cardíaco dure de 3 a 15 veces más que la del músculo esquelético.

En el miocardio el potencial de acción está causado por la apertura o activación de dos tipos de canales (a diferencia del músculo esquelético, en el que se produce únicamente por la apertura de canales rápidos de sodio que permanecen abiertos durante unas pocas diezmilésimas de segundo):

- 1) Los mismos canales rápidos del sodio que se abren en el músculo esquelético.
- 2) Canales lentos de calcio, denominados también canales de calcio y sodio. Se caracterizan porque se abren más lentamente y permanecen abiertos durante varias décimas de segundo. Durante este tiempo fluyen al interior de la fibra miocárdica grandes cantidades de iones de calcio y de sodio, lo que mantiene un periodo de despolarización prolongado, que a su vez causa la meseta del potencial de acción.

Además, en el músculo cardíaco se produce una disminución de la permeabilidad del potasio, por lo que de este modo, se evita que el potencial vuelva a su nivel de reposo de una manera tan rápida como en el músculo esquelético. Finalmente, cuando se cierran los canales lentos de calcio y sodio, y cesa de esta manera la entrada de iones de calcio y de sodio, la permeabilidad de la membrana para el potasio aumenta rápidamente, volviendo así la membrana a su potencial de reposo.

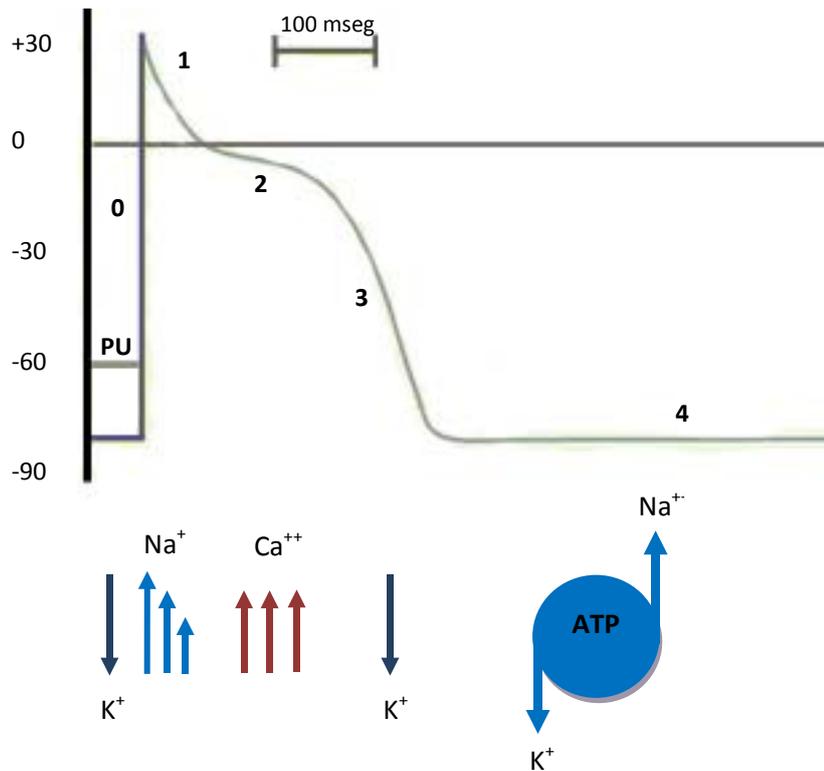


Fig. 14: Fases del potencial de acción y flujos iónicos principales. En el margen izquierdo se muestra el potencial transmembrana en milivoltios. PU: potencial umbral.

La figura 14 muestra el potencial de acción de una fibra muscular ventricular. Éste se compone de cinco fases:

- **Fase 0:** despolarización rápida. Cuando se estimula eléctricamente la membrana celular, se produce una alteración de la permeabilidad. Así, el sodio extracelular entra en la célula a través de los canales rápidos del sodio, de modo que se invierte la carga de la membrana, quedando la superficie interna positiva y la externa negativa.
- **Fase 1 y 2:** repolarización lenta o fase de meseta. Se produce porque hay una entrada de calcio a través de los canales lentos del calcio, produciéndose un equilibrio entre la entrada de calcio y la salida de potasio.

- **Fase 3:** repolarización rápida. Fundamentalmente por salida masiva de potasio al exterior celular, y descenso marcado en el flujo de entrada de calcio, retornando así la célula a su estado de reposo.

- **Fase 4:** en la mayoría de las células ésta es la fase de reposo, pero en las células marcapaso o células de Purkinje se produce una despolarización espontánea lenta sin necesidad de estímulo externo, que es causada por la entrada de calcio y sodio. Cuando la despolarización espontánea de la fase 4 alcanza el potencial umbral (-60 mV), se desencadena la despolarización rápida y todo el potencial de acción. A este fenómeno se le llama automatismo, y está influenciado por el sistema nervioso autónomo.

El sistema parasimpático, a través del nervio vago, produce un aumento de la entrada de K: la frecuencia del nodo sinusal disminuye al igual que la excitabilidad del nódulo aurículoventricular y la fuerza de contracción. El sistema simpático, a través de receptores beta1, aumenta la entrada de Na y Ca; se disminuye así la diferencia de potencial transmembrana, dando lugar a aumento de la frecuencia cardíaca, la excitabilidad del nodo AV y la fuerza de contracción.

1.6.2. Canales iónicos implicados en el potencial de acción cardiaco

La disfunción heredada o adquirida de los canales iónicos puede derivar en la aparición de alteraciones del potencial de acción que pueden hacerse o no evidentes en el trazado del ECG a modo, por ejemplo, del alargamiento del intervalo QT.

Los canales iónicos son proteínas de membrana que median el paso de determinados iones a través de las membranas celulares en los que están instalados de forma selectiva. Dicho de otra manera, son poros que permiten un flujo de más de 100.000 iones por segundo. A continuación se detallan los tipos de canales específicos implicados en cada fase del potencial de acción del músculo cardiaco (Marban, 2002; Roden & George, Jr., 1996; Schwartz *et al*, 2000):

Es bien conocido que la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$, mediante el gasto de ATP, mantiene aproximadamente el 98% del K^+ a nivel intracelular, mientras que ocurre lo contrario con el Na^+ , un ión preferiblemente extracelular. De esta manera, al abrirse los canales de K^+ , éste saldrá del interior al exterior de la célula mientras que ocurrirá lo contrario con el Na^+ cuando sean los canales específicos de este ión los que se abran. Por último, cuando se abren los canales de Ca^{++} y Cl^- la tendencia de éstos es, como con el Na^+ , a salir fuera de la célula. Los canales que permanecen abiertos en ausencia de estímulo (es decir, cuando la célula miocárdica presenta un potencial de reposo) son los canales rectificadores de entrada de potasio, **Ik1**, responsables de una corriente de salida de K^+ y que se cierran cuando los potenciales son más positivos.

Cuando se genera un estímulo eléctrico suficiente para llevar el potencial de reposo hasta el potencial de umbral, se estimula la apertura de los canales de entrada rápida de Na^+ , **INa⁺** (inward rapid channels). En ese momento, la fase 0 del potencial de acción cardíaco, el potencial de membrana se hace positivo (+45 mV) buscando el potencial de equilibrio de Na^+ , que no alcanzará gracias a la inactivación de dichos canales.

A la vez que la célula pasa de un estado de reposo a un estado activo gracias a los canales **INa⁺**, comienza el proceso de inactivación, evitando que el potencial de membrana llegue hasta el potencial de equilibrio de sodio. Si esta inactivación no ocurriera, la corriente de Na^+ continuaría y se prolongaría el potencial de acción.

Una corriente transitoria de salida de K^+ (**Ito** del inglés Ionic transient outward), es la responsable de la repolarización observada en la fase inicial de la fase 1 del potencial de acción. Esta corriente transitoria de K^+ tiene dos componentes: el **Ito1** es dependiente de voltaje y presenta una rápida activación e inactivación. El **Ito2** se activa con los cambios en la concentración intracelular de Ca^{++} libre. La familia de canales **KCND/Kv4** es responsable de **Ito1**. La identidad de **Ito2** se desconoce.

La fase 2 del potencial de acción cardíaco o “de meseta” se produce gracias a la activación de los canales lentos de Na^+ y los canales lentos voltaje dependientes de

Ca^{++} (**canales L**), de forma simultánea con corrientes repolarizantes de K^+ y Cl^- . Por otra parte, los canales rápidos de Na^+ (I_{Na^+}) todavía persisten inactivos, por lo que no se puede generar un nuevo potencial de acción.

Este equilibrio entre las corrientes despolarizante (producida por los canales de Na^+ y Ca^{++}) y la repolarizante (por los canales de K^+), finaliza con el predominio de la última, debido a la inactivación de los canales de sodio y calcio. Al salir el K^+ y el Cl^- de la célula, ésta vuelve a un potencial de membrana negativo.

Los canales implicados en la repolarización de la célula miocárdica durante la fase 3 del potencial de acción cardiaco) son:

- Canales de rectificación retardada de K^+ o **IK**, dependientes del voltaje y de los cuales existen tres subtipos: **I_{ks}** o de componente lento, **I_{kr}** o de componente rápido e **I_{kur}** o de componente ultrarrápido.
- Canales de K^+ independientes del tiempo o **I_{kp}**.
- Canales de Cl^- .
- Al final de la fase 3 existe una corriente de salida de K^+ a través de **I_{k1}**, ya que este canal se activa por la alta concentración intracelular de Ca^{++} , que resulta de la entrada de Ca^{++} durante el potencial de acción.

El exceso de Na^+ y depleción de K^+ que existe al finalizar el potencial se corrige por medio de la bomba de Na^+ - K^+ dependiente de ATP, que expulsa 3 moléculas de Na^+ e introduce 2 moléculas de K^+ . A su vez, el exceso de Ca^{++} intracelular es corregido gracias a una bomba de Ca^{++} dependiente de ATP y a un mecanismo intercambiador Na^+ - Ca^{++} .

La tabla 8 resume el listado de canales implicados en el potencial de acción cardiaco, la proteína o proteínas que los forman y los genes que las codifican. Por otra parte, los flujos de entrada y de salida de todos estos canales se resumen en la figura 15.

Ión	Corriente	Apertura depende	Proteína	Gen	Fase / función
Na ⁺	Rápida Na ⁺ : I _{Na}	Voltaje	Na _v 1.5	SCN5A	Fase 0 de los miocitos.
Na ⁺	Lenta Na ⁺ (<i>funny</i>): I _f	Voltaje y receptor			Fase 4 de la corriente marcapasos en las células del nodo sinusal y nodo AV.
Ca ²⁺	Tipo L (lenta): I _{Ca(L)}	Voltaje	Ca _v 1.2	CACNA1C	Entrada lenta, de larga duración; fase 2 miocitos y fases 4-0 de las células del nodo sinusal y nodo AV.
Ca ²⁺	Tipo T (transitoria): I _{Ca(T)}	Voltaje			Corriente transitoria; contribuye a la fase 4 de la corriente marcapasos en las células del nodo sinusal y nodo AV.
K ⁺	<i>Inward rectifying</i> : I _{K1}	Voltaje	K _{ir} 2.1/2.2/2.3	KCNJ2/KCNJ12/KCNJ4	Mantiene el potencial negativo en la fase 4; se cierra con la despolarización; su descenso contribuye a las corrientes marcapasos.
K ⁺	<i>Transient outward</i> : I _{to1}	Voltaje	K _v 4.2/4.3	KCND2/KCND3	Contribuye a la fase 1 en los miocitos.
K ⁺	<i>Delayed rectifier slow</i> : I _{Ks}	Voltaje	K _v 7.1	KCNQ1	Fase 2 y 3.
K ⁺	<i>Delayed rectifier rapid</i> : I _{Kr}	Voltaje	K _v 11.1 (hERG)	KCNH2	Repolarización: fase 3.
K ⁺	Sensible a ATP: I _{K, ATP}	Receptor			El ATP lo inhibe; se abre cuando el ATP disminuye.
K ⁺	Activado por acetilcolina: I _{K, ACh}	Receptor			Activado por acetilcolina; acoplado a una proteína G.
Na ⁺ , Ca ²⁺	I _{NaCa}	Voltaje	intercambiador 3Na ⁺ -1Ca ²⁺	NCX1 (SLC8A1)	Homeostasis iónica.
Na ⁺ , K ⁺	I _{Na,K}	Voltaje	3Na ⁺ -2K ⁺ -ATPase	ATP1A	Homeostasis iónica.
Ca ²⁺	I _{pCa}	Voltaje	transportador de Ca ²⁺ -ATPase	ATP1B	Homeostasis iónica.

Tabla 8: Canales iónicos implicados en el potencial de acción cardíaco, momento y lugar de acción y gen que codifica cada una de dichas proteínas.

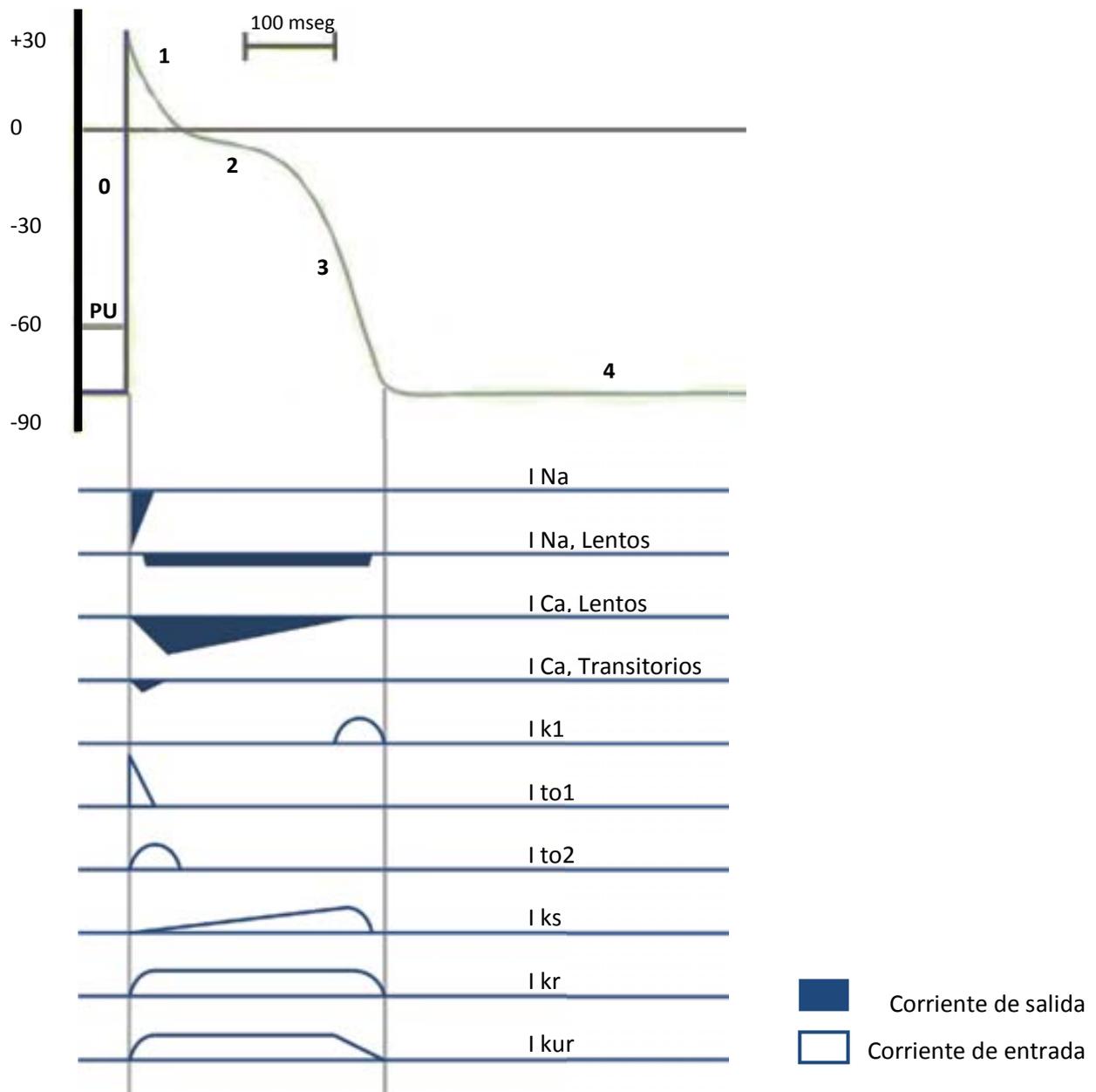


Fig. 15: Corrientes iónicas de un potencial de acción de una célula ventricular

La actividad eléctrica generada durante la despolarización y la repolarización del ventrículo viene representada en el ECG por el intervalo QT, por lo que, en cierto modo, este intervalo es el que nos va a dar una buena información acerca de la duración del potencial de acción cardiaco.

1.6.3. Genes implicados en las canalopatías de la edad pediátrica y su relación con el SMSL

Desde 1991 se han descrito hasta 10 genes y se han identificado más de 300 mutaciones que explican aproximadamente el 70% de los pacientes afectados de SMSL. De los 10 tipos descritos los más relevantes son los causados por KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2) y SCN5A (LQT3), responsables alrededor del 50% de los casos (Roden, 2008; Tester *et al*, 2006). El listado completo de genes se puede ver en el apartado referente a la descripción del SQT (Tabla 6). En el caso concreto del SMSL, estudios postmortem han demostrado que hasta casi un 10% pueden ser debidos a mutaciones causantes de SQT (Arnestad *et al*, 2007).

Tras los estudios del grupo italiano de Schwartz *et al*, que relacionaron el SQT con el SMSL, se han llevado a cabo estudios genéticos en pacientes fallecidos por SMSL en busca de alguna de las mutaciones causantes de SQT. El primer caso descrito, en el año 2000, fue el de un lactante fallecido de SMSL cuyos padres tenían un intervalo QT dentro de la normalidad, pero cuyo estudio genético puso en evidencia una mutación en el gen SCN5A (Schwartz *et al*, 2000). Posteriormente, en el 2001 este mismo grupo describió otro caso, esta vez un lactante fallecido por SMSL y en el que al analizar su genoma descubrieron una mutación en el gen KCNQ1, responsable como ya se ha comentado de la forma más frecuente de SQT (el LQT1) (Schwartz *et al*, 2001).

Tras la descripción de los primeros casos se realizaron estudios más amplios al respecto. El primero llevado a cabo estudió la existencia de mutaciones en el gen SCN5A (responsable del LQT3), puesto que aunque aparece con menos frecuencia en la población, es el que puede tener una relación más importante con el SMSL. Esto es debido a que el desencadenante de la arritmia ventricular fatal en este tipo de SQT es el descanso y el sueño. Los investigadores encontraron que aproximadamente un 2% de los pacientes tenían una mutación en este gen, sugiriendo que las mutaciones en los canales iónicos encargados de la repolarización ventricular pueden ser la causa subyacente del SMSL en algunos pacientes (Ackerman *et al*, 2001).

Otro estudio posterior, más amplio y realizado en Noruega, estudió 201 RN y lactantes fallecidos por SMSL y los comparó con 187 controles. Encontraron diversas mutaciones en los genes responsables de SQTL en el 12,9% de 201 víctimas de SMSL (en 26 de los casos) mientras que no encontraron ninguna alteración en dichos genes en los pacientes sanos (Tabla 9). De esta manera se demuestra de una forma más consistente la relación entre el SQTL y el SMSL. De hecho, apoya la realización del ECG de superficie como cribado en la época neonatal como método de prevención de la muerte de los pacientes afectados de SQTL a una edad temprana (Arnestad *et al*, 2007).

Variante genética	Número de pacientes diagnosticados	
	Casos SMSL	Controles sanos
KCNQ1	5	0
KCNH2	5	0
SCN5A	13	0
CAV3	2	0
KCNE2	1	0

Tabla 9: Mutaciones en los principales genes de SQTL identificados en el grupo de pacientes fallecidos por SMSL y en el grupo de pacientes control (Arnestad *et al*, 2007).

1.7. CRIBADO ELECTROCARDIOGRÁFICO EN RN.

1.7.1 Antecedentes sobre el tema

A partir de que Schwartz sugiriera hace algo más de tres décadas la existencia de una posible conexión del SQTL con la MS de algunos lactantes (Schwartz, 1976), se llevó a cabo un estudio en Italia consistente en la realización de un ECG en el contexto de un programa de cribado neonatal, identificando una serie de alteraciones que predisponían a algunos RN a la MS. Este estudio incluyó alrededor de 33.000 neonatos y encontró que la mitad de los 24 lactantes que murieron de un SMSL

durante este periodo habían presentado en el ECG previo un intervalo QTc superior a 440 msg. Además, cuatro de ellos presentaban un QTc superior a 460 msg (Schwartz *et al*, 1998).

Aunque este artículo fue controvertido en su momento, una serie de estudios genéticos moleculares posteriores demostraron que entre el 5 y el 9% de los pacientes afectos de un SMSL presentaban variantes genéticas o mutaciones de los genes relacionados con el SQT1 (Arnestad *et al*, 2007; Christiansen *et al*, 2005; Schwartz *et al*, 2000).

Los últimos datos del programa de cribado neonatal italiano muestran una incidencia de QTc > a 470 msg en el 0,7% de los RN estudiados y en la mitad de ellos se ha identificado una mutación del SQT1 (Goulene, 2005).

1.7.2. Coste-efectividad del cribado ECG neonatal

Otro aspecto importante es el coste-efectividad de este tipo de estudios, principalmente teniendo en cuenta que su objetivo es que se traten de estudios poblacionales con un alcance lo más universal posible. El análisis de los datos del estudio de cribado electrocardiográfico neonatal italiano indicó que este tipo de programa tiene un coste muy elevado, con un coste por año de vida salvada entre 7.400 y 20.400 euros (Quaglini *et al*, 2006).

Desde los Estados Unidos, no obstante, un estudio realizado con un modelo hipotético de pacientes, determinó que el coste-efectividad de este cribado puede ascender hasta 28.376 dólares por año de vida salvada si se tienen en cuenta todos los gastos que puede implicar un diagnóstico certero, incluyendo el genético. Además, la cifra puede llegar hasta 118.900 dólares por año de vida salvada si lo que se pretende es realizar un cribado universal. Finalmente, se advierte de que el gasto será altamente dependiente tanto de la incidencia del SQT1, del mecanismo fisiopatológico subyacente al SMSL, como de la eficacia y de la monitorización del tratamiento antiarrítmico (Zupancic *et al*, 2000).

De hecho, otro grupo estadounidense no solo pone en duda que los gastos relacionados con este tipo de cribado sean infravalorados por el grupo italiano, sino que compara el coste-efectividad del cribado electrocardiográfico con otro de distribución universal: el cribado de hipotiroidismo congénito, patología con una incidencia similar al SQTL (aproximadamente 1 paciente cada 1.800 RN vivos) y una prueba diagnóstica con una sensibilidad aproximada del 95%, una especificidad del 99.9% y un valor predictivo positivo del 29%. Desde su punto de vista, los datos no son comparables cuando se habla de realizar un cribado del SQTL, puesto que en este caso, el método de cribado utilizado no dispone de tanta sensibilidad y especificidad ni mucho menos de un valor predictivo positivo similar (en el caso del cribado electrocardiográfico es de 1,4% para el estudio de SQTL) (Vetter, 2009). Por otra parte no es fácil de interpretar, precisando de especialistas experimentados para hacerlo. Además, este proceso consume tiempo y puede producir una ansiedad no justificada a los familiares y a los médicos responsables del paciente, así como una posible terapia con potenciales efectos adversos, no estando de este modo, de acuerdo con la realización de este tipo de cribados (Van Hare *et al*, 2007).

1.7.3 Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología

La Sociedad Europea de Cardiología ha recomendado que el cribado electrocardiográfico (Schwartz *et al*, 2002) se realice entre la tercera y cuarta semanas de vida, aunque también reconoce que la realización de un ECG debe ser valorada en el contexto de cada paciente, por ejemplo teniendo en cuenta la historia familiar, puesto que las alteraciones del ECG no necesariamente conllevan la presencia de enfermedad subyacente o un riesgo relevante de padecer alguna alteración significativa. No obstante, es cierto que el hallazgo de alteraciones electrocardiográficas en el RN son el primer paso para poder tomar medidas preventivas a este respecto tanto en el RN como en otros posibles familiares afectos.

Aunque se sabe que la probabilidad de padecer un SQTL es mayor si existe un alargamiento del QTc y es raro que un paciente con un QTc inferior a 440 mseg padezca un SQTL, esta relación no es absoluta. De esta manera, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda que si se llega a un diagnóstico probable de SQTL, el paciente ha de ser enviado con relativa urgencia a un especialista, dada la posibilidad potencial de MS.

Las recomendaciones generales de la Sociedad Europea de Cardiología en cuanto a la realización del ECG neonatal como prueba de cribado del SQTL serían las siguientes y quedan resumidas más adelante en la Figura 16:

1. Primer ECG: Valorar el intervalo QT y el intervalo QTc según la frecuencia cardiaca (utilizando la fórmula de Bazett). En el caso de que el QTc sea > 440 mseg (considerado como el límite superior de la normalidad) se han de seguir los siguientes pasos:

- Descartar las causas adquiridas de QT prolongado: alteraciones electrolíticas, fármacos administrados a la madre durante el embarazo y que puedan prolongar el intervalo QT.
- Realizar una historia familiar detallada: episodios de muerte súbita en edades tempranas de la vida, convulsiones, epilepsia e historia de desvanecimientos.
- Repetir el ECG en unos días para confirmar el hallazgo patológico.

2. Segundo ECG:

a. Si es normal:

- Si el primer ECG mostraba un QTc < a 470 mseg se puede dar de alta al paciente.
- Si el primer ECG mostraba un QTc > a 470 mseg, se debe programar un tercer ECG en 1-2 meses para asegurarse de que no existe un QTc prolongado.

- b. Si muestra un QTc entre 440 y 470 mseg:
- Valorar de nuevo alteraciones electrolíticas que incluyan calcio y magnesio.
 - Descartar la existencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La en la madre.
 - Otros hallazgos del ECG pueden ayudar en la valoración del paciente. De esta manera:
 - La aparición de ondas T picudas en las derivaciones precordiales sugiere la presencia de SQTl.
 - La bradicardia moderada también puede sugerir SQTl.
 - Realización de un ecocardiograma.
 - Realizar un ECG a los padres y a los hermanos mellizos (en caso de que existieran).
 - En el caso de que no exista historia familiar de SQTl, síntomas o arritmias, se debe realizar una monitorización Holter de 24 horas para observar las alteraciones de la onda T, arritmias ventriculares complejas o una prolongación del QTc de forma mantenida a lo largo del día.
 - Realizar un ECG de forma periódica para monitorizar al paciente.
 - No se recomienda tratamiento aunque exista historia familiar positiva. En cambio, un estudio Holter compatible o sugestivo de SQTl (o en todo caso un estudio genético positivo), apoyan el diagnóstico e inicio de tratamiento con beta-bloqueantes.
- c. Si muestra QTc entre 470 y 500 mseg:
- Realizar los mismos estudios que en el apartado anterior.
 - Programar un tercer ECG en un mes.
 - Si la historia familiar es positiva la terapia debe ser iniciada e incluso aunque ésta no exista, se debería considerar iniciarla.
 - Si no existe historia familiar, el resto de procedimientos diagnósticos no apoyan el SQTl y el ECG se normaliza con el tiempo, se ha de considerar entonces retirar el tratamiento y realizar controles periódicos.

1.7.4 Recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón

La AHA (*American Heart Association*) (Rautaharju *et al*, 2009) ha realizado una serie de recomendaciones para la lectura e interpretación del ECG, pero no se tratan de guías específicas para la edad neonatal. De forma general, no obstante, coincide con las recomendaciones europeas en cuanto a que la medición automatizada del espacio QT es más fiable que la medición manual, sobre todo si se realiza con aparatos modernos capaces de hacer una medición no secuencial, sino simultánea de todas las derivaciones. Asimismo, recomiendan la utilización de la fórmula de Bazett para valorar cómo la frecuencia cardíaca afecta a la duración del intervalo QT, pero también creen necesario hacer una distinción de los valores considerados como normales según el sexo, de modo que para varones se consideraría patológico un QTc > a 450 mseg, mientras que en mujeres éste sería de 460 mseg. No obstante, la diferencia del QTc entre sexos en la edad pediátrica sólo ha sido descrita en el grupo de pacientes entre 12 y 16 años.

Una vez se lleva a cabo un diagnóstico de QT prolongado en un ECG es importante descartar otras causas que lo puedan producir, además de un problema propio del paciente: Se deben descartar los fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, así como realizar un estudio clínico detallado con respecto a descartar otras causas como podrían ser la hipocalcemia o la hipokaliemia.

La AHA recomienda la realización de ECG seriados en los pacientes con QTc prolongado, sobre todo si se sospecha una causa farmacológica, puesto que se podrá objetivar una mejoría tras la retirada del fármaco. Igualmente ocurrirá tras la corrección de algún trastorno electrolítico responsable del trastorno.

1.8. CONSIDERACIONES FINALES

La pregunta de si es necesario realizar un ECG neonatal como cribado del SQTL (como posible prevención del SLML) no tiene aun una respuesta clara. Algunos estudios moleculares recientes, como el de Arnestad *et al* (Arnestad *et al*, 2007), que relacionan de forma directa la existencia de determinadas mutaciones de SQTL con el SMSL, apoyan su realización ya que se trataría de muertes que se podrían prevenir.

No obstante, hay una serie de investigadores en contra de dicho cribado, sobre todo cuando se obvia el estudio genético. El problema principal para muchos es la mala relación coste-efectividad de la prueba, de modo que el valor predictivo positivo es tan solo del 1,4%. Pero no sólo eso, sino que además la medición del QT neonatal no es sencilla (determinar el final exacto de la onda T puede ser muy complicado) y según algunos autores, la utilización de la fórmula de Bazett no es adecuada en el periodo neonatal tal y como utilizó el grupo italiano para su estudio de cribado y recomienda la Sociedad Europea de Cardiología (Crotti *et al*, 2008; Malik, 2002; Sinner, 2005)

Además, se debe tener en cuenta que la identificación de un SQTL en un RN no debe dirigirnos de forma directa a la prevención del SMSL y a iniciar un tratamiento específico inmediato, sino que es importante valorar cada caso de forma individual. No obstante, la identificación de una canalopatía en un neonato puede llevar a realizar un cribado de sus familiares, pudiendo prevenir la MS en los posibles individuos afectados en la misma familia, lo cual es evidentemente, algo beneficioso para el paciente y para la salud pública (Vetter, 2009).

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

Algunas canalopatías pueden ser detectadas fácilmente mediante un ECG de superficie con una especificidad y sensibilidad altas siguiendo la normativa propuesta en las guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología (Schwartz *et al*, 2002).

Dado que se desconoce qué papel juegan las canalopatías en relación con el SMSL, como primer paso proponemos un estudio que determine cuál es la prevalencia de canalopatías detectables por ECG (LQTS, SB y SQTS) en los RN de nuestro entorno.

Por otro lado, en el SB existen probablemente diferencias étnicas importantes (Furuhashi *et al*, 2001; Matsuo *et al*, 2001) de las que no se ha explicado todavía la causa, por lo que sería interesante desarrollar este proyecto en un centro donde nazcan niños de diferentes procedencias, como ocurre en el Hospital del Mar.

En España, la inmigración ha ido en aumento desde 1990 y en el año 2004 los datos oficiales de la Secretaría de Estado de Inmigración y Emigración del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (Información en www.mtas.es) indicaban que el 8,6% de la población residente en España era extranjera (en el año 2008 este porcentaje había ascendido al 11,4%), alcanzando un porcentaje cercano al 15% en Cataluña. De hecho, la población extranjera se concentra en las ciudades más grandes, de modo que en Barcelona el porcentaje de población extranjera ascendía ya en 2004 al 8% (Información disponible en www.idescat.net).

El Hospital del Mar es un hospital municipal situado en el centro histórico de Barcelona. La Sección de Neonatología tenía un nivel de complejidad IIb durante la realización del estudio (en la actualidad IIIa) y atendía RN con edades gestacionales superiores a las 32 semanas.

Debido a su situación geográfica y a las áreas a las que este Hospital presta atención sanitaria (Ciutat Vella y Sant Martí), el número de inmigrantes es significativamente superior al resto de la ciudad.

De esta manera, entre los años 2003 y 2004, el 52% de los RN atendidos en la Sección de Neonatología eran hijos de madres inmigrantes, porcentaje que se ha mantenido estable hasta la actualidad (en los años 2007-2008 el número de RN hijos de padres inmigrantes llegó al 57%) (Martin, I *et al*, 2006; Mur, A *et al*, 2010).

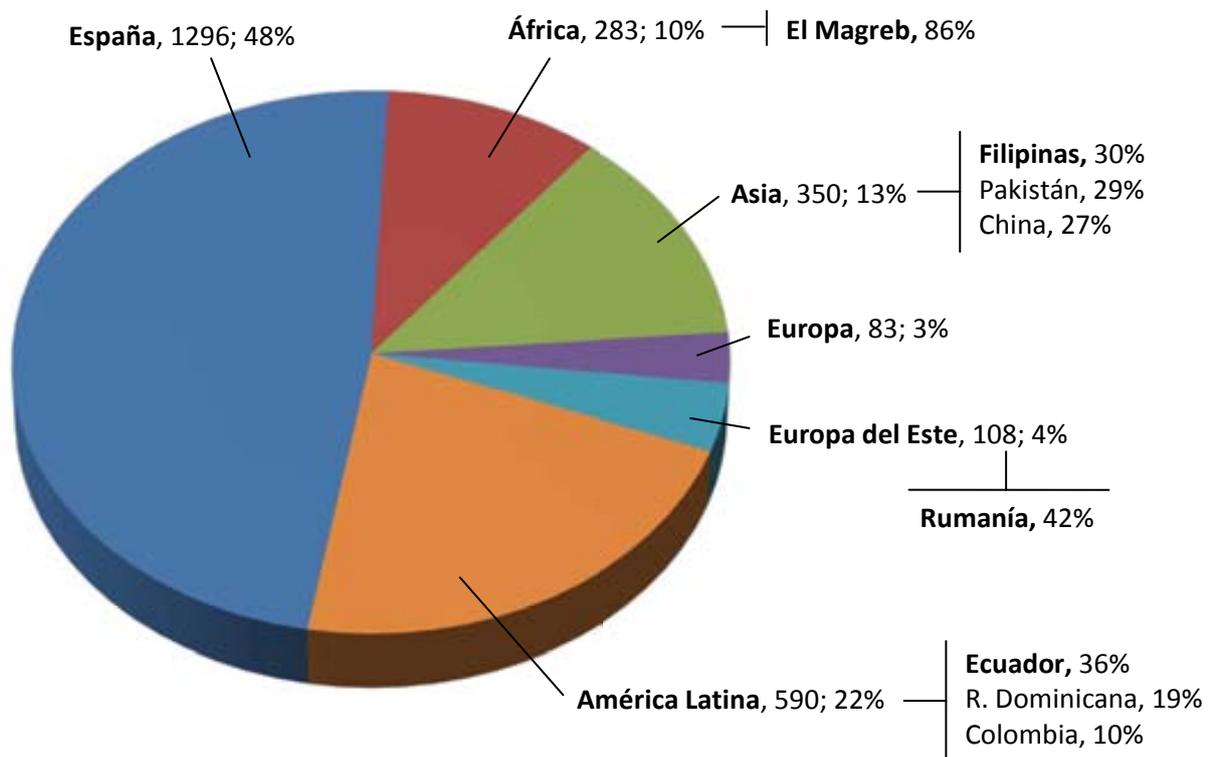


Fig. 1. Origen de los RN en el Hospital del Mar entre los años 2003 y 2004. De (Martin, I *et al*, 2006).

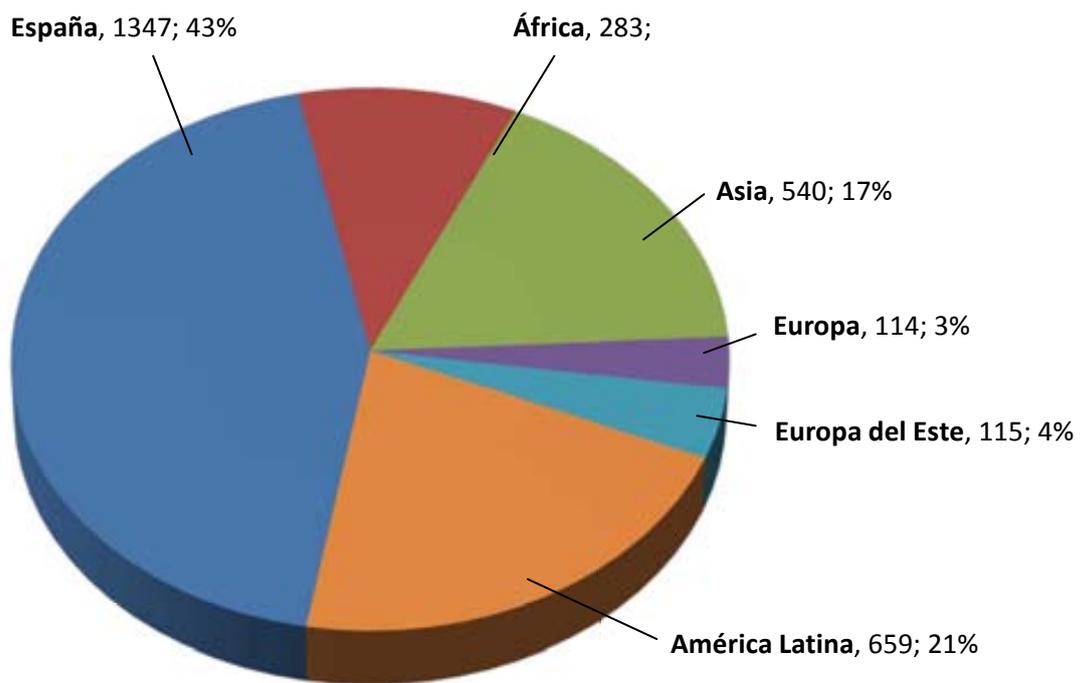


Fig. 2. Origen de los RN en el Hospital del Mar entre los años 2007 y 2007. De (Mur, A *et al*, 2010).

Dado el inusual número de inmigrantes en el área de atención del Hospital del Mar, la diversidad étnica del estudio con ECG de superficie puede ser útil para comparar los datos obtenidos entre los RN autóctonos y el resto de grupos étnicos.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Algunas canalopatías pueden ser detectadas fácilmente en la época neonatal mediante un ECG de superficie. Es preciso conocer los valores del QTc promedio en RN de diferentes etnias (de origen autóctono y no autóctono).

PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de QTc largo en nuestra población de RN?

¿Existen diferencias en los valores del QTc promedio en RN de diferentes etnias (de origen autóctono y no autóctono)?

¿Existen diferencias en los valores del QTc promedio en RN según la patología que presenten?

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Conocer los valores promedio (media \pm DS) del QTc en RN de etnias diferentes (de origen autóctono y no autóctono) en nuestro medio.
2. Conocer si existen diferencias en el intervalo QTc según el origen étnico o país de procedencia de los RN.
3. Conocer si existen diferencias del intervalo QTc dependiendo de la patología padecida por el RN.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

4. Conocer los valores de QTc obtenidos con otras fórmulas de corrección además de la fórmula de Bazett (Fridericia, Hodges y Framingham).
5. Conocer si la realización de un cribado ECG neonatal estaría justificado de forma universal.

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1. PACIENTES

Los pacientes incluidos en este estudio fueron todos los RN atendidos en la Sección de Neonatología del Hospital del Mar de Barcelona durante el período de un año. Los datos de estos pacientes se recogieron de forma prospectiva, llevando a cabo de esta manera un estudio unicéntrico prospectivo poblacional, transversal y descriptivo.

La complejidad de la Sección de Neonatología durante el periodo del estudio (complejidad IIb), limitó las edades gestacionales de los RN que podían recibir atención médica en dicho hospital durante el periodo del estudio a las 31 semanas. Asimismo, los RN afectados con patología grave o potencialmente quirúrgica eran trasladados en las primeras horas de vida para su atención en centros especializados dotados de unidad de cuidados intensivos neonatales, por lo que no podían ser incluidos en la serie.

5.1.1. Definiciones

-QTc: Intervalo QT corregido a la frecuencia cardiaca según la fórmula de Bazett ($QTc = QT/VRR'$) según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología.

También se utilizaron para el cálculo del QTc las fórmulas de Fridericia ($QTc = QT / \sqrt[3]{VRR'}$), Framingham ($QTc = QT + 0,154 (1 - 60/\text{Frecuencia cardiaca})$) y Hodges ($QTc = QT + 1,75 (\text{frecuencia cardiaca} - 60)$).

-QTc largo: Se definió como un QTc superior a 440 mseg.

-QTc corto: Se definió como un QTc inferior a 300 mseg.

La diferenciación étnica se realizó según la clasificación de J. Black en “Child health in a multicultural society”, aunque se adaptó para extraer el grupo de etnia gitana y se hizo un grupo exclusivo para los autóctonos de España, diferenciándolos del resto de Europa occidental.

-RN autóctono: Hijo de ambos progenitores nacidos en España. A su vez se distinguió entre:

·RN no perteneciente a etnia gitana: Ambos progenitores nacidos en España y que no pertenecían a la etnia gitana.

·RN de etnia gitana: Ambos progenitores son de etnia gitana. En cuanto al análisis de este grupo étnico por separado, se han de tener en cuenta diversos estudios que apuntan a que existen diferencias sanitarias entre la población autóctona y gitana e incluso ha sido descrita como una población sanitaria de riesgo (Black J, 1989;Van, 2000;Van & Parry, 2001).

-RN no autóctono: Hijo de ambos progenitores originarios de un país diferente a España y perteneciente a la misma familia geográfica. Para simplificar el estudio, se decidió establecer una clasificación de los RN del grupo no-autóctono según sus países de origen. Aunque se pensó en utilizar la clasificación de la CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) de Países por Regiones para los Viajes Internaciones, se prefirió una clasificación que englobase áreas geográficas con características etno-culturales como la propuesta por J. Black (Black J, 1989), realizando diversas modificaciones para nuestro estudio.

-RN de origen mixto: RN de una pareja en la que cada uno de los progenitores pertenecía a una familia geográfica de origen diferente.

5.1.1.1. Clasificación por grupos étnicos utilizada para este estudio:

- I. Grupo étnico autóctono no perteneciente a la etnia gitana.
- II. Grupo étnico Centroamérica y Suramérica.

- III. Grupo étnico Magreb - Oriente Próximo: El Magreb engloba a estos países: Marruecos, Túnez, Argelia, Mauritania y Libia. Si se incluyen estos dos últimos se denomina Gran Magreb.
- IV. Grupo étnico India - Pakistán.
- V. Grupo étnico Gitano.
- VI. Grupo étnico África – Caribe.
- VII. Grupo étnico Sudeste Asiático – Filipinas.
- VIII. Grupo étnico China.
- IX. Grupo étnico Europa del Este.
- X. Grupo étnico Europa Occidental.
- XI. Grupo étnico mixto: Incluye el resto de procedencias étnicas no incluidas en los grupos anteriores.

5.1.2. Criterios de inclusión

Todos los RN durante el periodo de un año: entre Noviembre de 2005 y Noviembre de 2006, previa información y firma del consentimiento informado por parte de los padres o tutores de los RN.

Se incluyeron, igualmente, todos los RN que nacieron en el Hospital y aquellos que ingresaron en la Sección de Neonatología procedentes de otros centros y enviados por diversos motivos, siempre que tuvieran menos de 48 horas de vida.

5.1.3. Criterios de exclusión

- Pacientes que por su situación clínica grave precisaran de un traslado a un centro especializado dotado de unidad de cuidados intensivos neonatales en las primeras horas de vida.
- Malformaciones mayores y patología malformativa cardíaca.
- Negativa de los padres o tutores a participar en el estudio.

5.2. MÉTODOS

5.2.1. Instrumentalización

5.2.1.1. Datos sociodemográficos

- Edad de los padres.
- Países de procedencia y etnia de los padres según la clasificación étnica de Black modificada (Black J, 1989).
- Sexo del RN, peso, talla y perímetro craneal al nacimiento.
- Antecedentes de muerte súbita en la familia.
- Semanas de gestación en el momento del parto.
- Hábitos tóxicos en la madre.
- Fármacos administrados durante el embarazo a la madre.

5.2.1.2. Datos ECG

Se obtuvo un ECG de superficie antes de las 48 horas de vida con el paciente tranquilo y evitando fuentes de energía cercanas (manta térmica bajo el RN apagada) y utilizando electrodos de tamaño adecuado a los pacientes.

El ECG se registró a velocidad normal (25 mm/seg) y a doble velocidad (50 mm/seg) para la correcta medida manual del QT, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología, y para observar la presencia de alteraciones del ST-T en precordiales derechas que pudieran sugerir la existencia de un SB. Se registraron:

- Ritmo y frecuencia cardiaca.
- Intervalo PR, QT y RR'.
- Cálculo del intervalo QTc según la fórmula de Bazett: $QTc = QT/\sqrt{RR'}$.

- Otras alteraciones electrocardiográficas dignas de mención (WPW, bloqueo auriculoventricular congénito, SB, bloqueo de rama, existencia de onda epsilon).

5.2.1.3. Otros datos a valorar

En los RN con alteraciones en el ECG (principalmente QTc), además se registraron los siguientes datos:

- Para descartar causas secundarias de alteración del ECG que pudieran llevar a un diagnóstico erróneo se valoraron:

- Determinación en el RN con QTc alargado de las cifras plasmáticas de calcio, calcio iónico, potasio y magnesio, dado que sus déficits se han relacionado con el incremento de dicho intervalo.

- Determinación de calcemia y kaliemia en los RN con ECG sugestivo de SB, ya que sus aumentos pueden dar lugar a imágenes electrocardiográficas similares.

- Por el momento no se han descrito anomalías metabólicas que puedan causar QTc corto, no obstante, se valoraron igualmente las cifras plasmáticas de calcio, calcio iónico, potasio y magnesio.

- Descartar la administración de determinados fármacos en la madre que:

- Sean conocidos prolongadores del QTc como macrólidos, cisapride, antihistamínicos o trimetropim.

- Que puedan producir imágenes compatibles con SB en el ECG: antiarrítmicos de clase 1C o clase 1A, los betabloqueantes, calcioantagonistas, nitratos, abridores de los canales de potasio como el nicorandil, drogas psicótropas como antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina o fenotiacinas.

- Descartar en la madre la existencia de anticuerpos anti-Ro y anti-SSA, dado que su presencia puede alargar el QT los primeros 6 meses de vida.

- Repetir el ECG al RN durante el 1^{er} y 2^o mes de vida.
- Realizar ECG a los padres.
- Seguimiento clínico de los lactantes con alteraciones (ver apartado siguiente).

5.2.2. Cronología y plan de trabajo

5.2.2.1. Cronología

El estudio se inició en Noviembre de 2005 y finalizó en Noviembre de 2007. Durante el primer año se llevó a cabo la recogida de ECG de superficie y durante el año siguiente se realizó el seguimiento de los últimos pacientes incluidos con alteraciones en el ECG.

5.2.2.2. Plan de trabajo

El reclutamiento de los RN se realizó durante un año, de modo que un equipo de tres enfermeras de diferentes turnos de trabajo (coordinadas por un pediatra) realizó un ECG de superficie durante las primeras 48 horas de vida tras el nacimiento del neonato.

Los datos sociodemográficos, antecedentes familiares de muerte súbita y el resto de datos se recogieron de forma prospectiva en una base de datos informatizada (Microsoft Access®) en la Sección de Neonatología creada para este fin. Dicha base de datos estaba asociada a otra base de datos informatizada de la Sección que recogía los códigos correspondientes a las patologías que presentaban los RN.

Todos los ECG realizados se transfirieron al ordenador del grupo de Cardiología, compuesto por cuatro miembros. Estos dieron lectura al mismo y realizaron los cálculos oportunos de QT y QTc, así como la valoración de posibles anomalías (WPW, bloqueo auriculoventricular congénito, SQTC, SB u otras).

En el caso de que el ECG estudiado presentara alguna alteración significativa, se llevaba a cabo un seguimiento de forma conjunta entre los servicios de Pediatría y

Cardiología: En primer lugar, repetición de un ECG durante el 1^{er} y 2^o mes de vida y posteriormente cada 6 meses (visitas extras al control del niño sano), para repetir el ECG y determinar la existencia de algún caso de SMSL, aunque la probabilidad de un SMSL durante el seguimiento posterior era muy baja, dado el número de pacientes reclutados.

5.2.3. Lectura de los ECG

El ECG fue leído de forma independiente por dos cardiólogos, para evitar la variabilidad entre observadores. Se utilizó un electrocardiógrafo homologado Trim II (Phillips Inc., Eindhoven, Países Bajos), con derivación a un ordenador, donde posteriormente se hacía su análisis, permitiendo una ampliación del registro de hasta 8 veces y la utilización de marcadores para la medida correcta.

En casos de discrepancias en los valores analizados superiores a 10 mseg, se llegaba a un valor consensuado.

5.2.4. Variables analizadas

5.2.4.1. Variables dependientes

Son aquellas variables cuyos valores dependen de los que asuma otra variable. En este estudio dichas variables, es decir, las que pueden modificarse en función del grupo en que el RN se clasifica según su origen fueron:

- Sexo del RN: masculino o femenino.
- Características antropométricas del RN:
 - Peso al nacimiento.
 - Edad gestacional.

- Registro de la patología con que fue diagnosticado durante su ingreso o la ausencia de ésta (se describen en el apartado de resultados).
- Fármacos administrados a la madre durante el embarazo.
- Historia familiar de muerte súbita.
- Valoración del ECG realizado en las primeras 48 horas de vida:
 - Ritmo.
 - Frecuencia cardiaca (lpm).
 - Alteraciones dignas de mención: WPW, onda épsilon, alteraciones ST/T en precordiales derechas, patrón propio del SB, bloqueo auriculoventricular, taquicardia paroxística supraventricular, bloqueo bifascicular.
 - Intervalo QT.
 - Intervalo QTc según la fórmula de Bazzet descrita en el apartado de la introducción.

5.2.4.2. Variables independientes

Son aquellas variables que no dependen de ninguna otra, aunque pudieran depender de otras si estudiáramos otro problema. En este estudio, las variables independientes fueron únicamente la etnia de procedencia del RN, entendida como la etnia de origen de ambos progenitores.

5.2.5. Aspectos éticos

Se respetaron los principios de la Declaración de Helsinki. Se siguió, asimismo, la normativa legal sobre la confidencialidad de los datos (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal, LOPD). El protocolo del estudio se sometió a la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria (CEIC-IMAS) y se redactó una hoja de

información para los posibles participantes (sus padres y/o tutores legales), que firmaron un impreso de consentimiento informado (ANEXO).

5.2.6. Método estadístico

Se utilizó la prueba de la χ^2 de Pearson (o la exacta de Fisher) para las diferencias de frecuencias entre los grupos.

Se consideraron significativos los resultados con $p < 0,05$ ($\alpha = 0,05$).

Se utilizó el test de ANOVA de un factor con corrección múltiple de Tukey para determinar si había diferencias entre etnias. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v14 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Durante el periodo comprendido entre noviembre de 2005 y noviembre de 2006 se realizaron un total de 1308 ECG de superficie a un total de 1453 RN atendidos en la Sección de Neonatología del Hospital del Mar. Los motivos que justificaron no realizar un ECG a 145 RN fueron los siguientes:

- Traslado durante las primeras horas de vida: 17.
- Malformaciones mayores/cardiacas graves: 10.
- ECG no realizado por falta de personal dedicado al estudio: 118.

Por otra parte, 3 de los ECG fueron desechados por haber sido recogidos en condiciones subóptimas y/o ser de mala calidad, por lo que el número final de la muestra fue de **1305 RN**.

Las características principales de la muestra obtenida se estudian en los siguientes apartados.

6.1.1. Sexo

De los 1305 RN, 673 eran de sexo masculino (51,6%) y 632 eran de sexo femenino (48,4%). (Fig. 1).

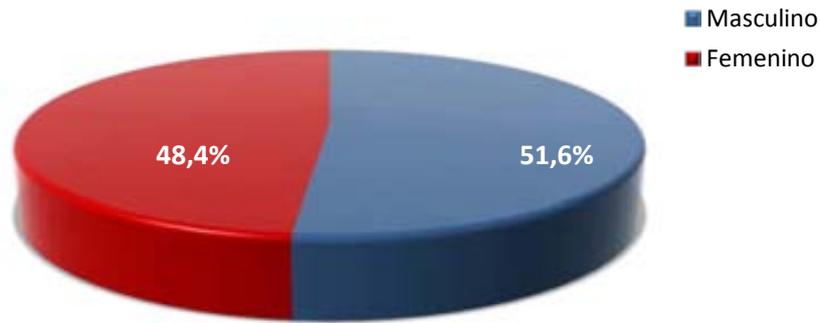


Fig. 1: Distribución de la muestra por sexos.

6.1.2. Peso al nacimiento

Los RN incluidos en el estudio presentaron un peso al nacimiento medio de $3.240 \pm 513,74$ gramos. El peso inferior fue de 1320 gramos en un prematuro extremo de 30 semanas y 4 días de edad gestacional. El peso máximo fue de 6320 gramos en un RN a término hijo de una madre afecta de diabetes pregestacional. La figura 2 presenta el número de RN según su peso al nacimiento. El 63% de los pacientes presentaban un peso que se consideraría adecuado para un RN a término (37-41 semanas de edad gestacional), pero el 93% de los registrados tuvo un peso a nacimiento superior a 2.000 gramos e inferior a 4.000 gramos.

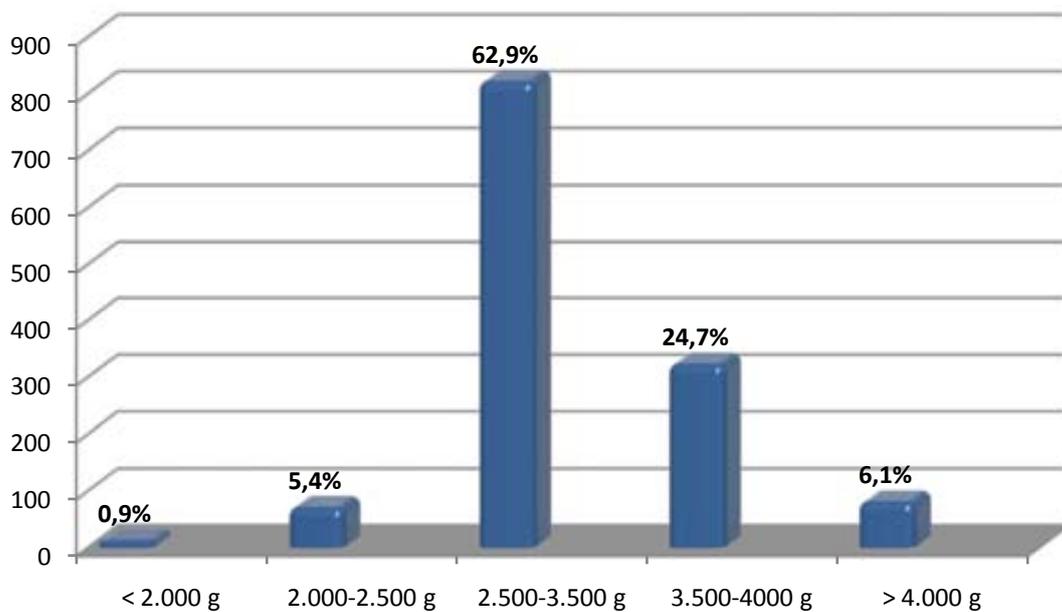


Fig. 2: Relación de pesos al nacimiento de los RN incluidos en el estudio.

6.1.3. Edad gestacional

La edad gestacional (EG) media de los RN fue de 39 semanas y 4 días \pm 1 semana y 4 días. El RN con una EG más baja correspondió a un prematuro de 30 semanas y 4 días. El postérmino de mayor EG fue un RN de 42 semanas y 5 días (Figura 3).

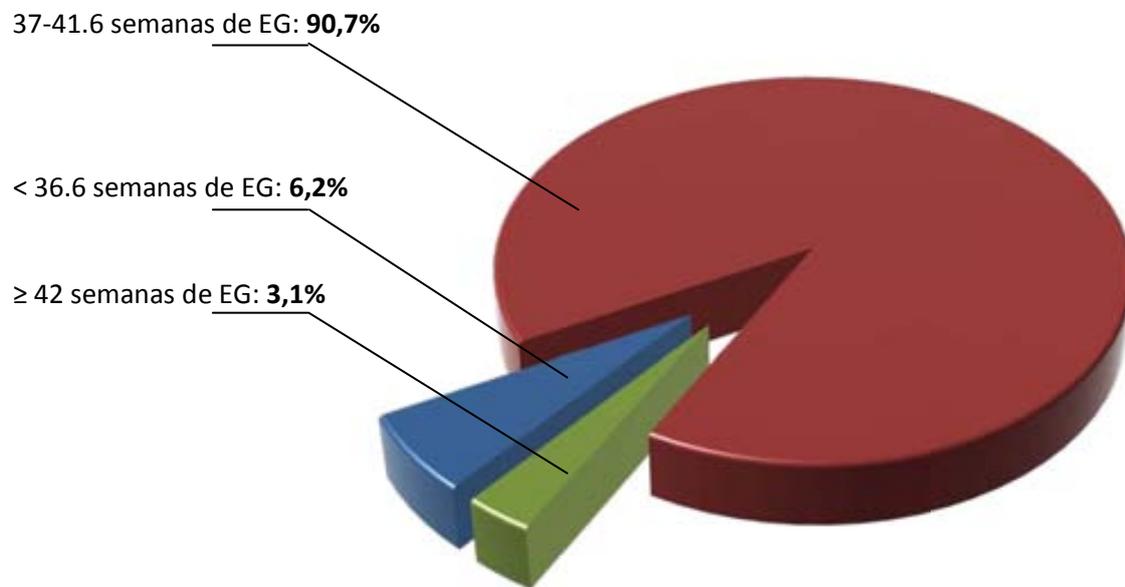


Fig. 3: Relación de edad gestacional al nacimiento de los RN incluidos en el estudio.

6.1.4. Patologías diagnosticadas

Se estudió para toda la muestra las principales patologías acontecidas en los primeros días de vida, ya fuera por problemas intrínsecos al RN, relacionados con patología materna, así como otros ocurridos postnatalmente. Dichas patologías se agruparon para facilitar su estudio ulterior y únicamente se tuvieron en cuenta las que tenían lugar o podían afectar al RN durante las primeras 48 horas de vida, excluyendo las que se producían en días posteriores.

Se excluyeron las malformaciones mayores (de hecho, eran un criterio de exclusión del estudio) y la patología de origen cardíaco. No así las malformaciones menores, como por ejemplo hipospadias o apéndices preauriculares, que en principio no deberían afectar al intervalo QTc.

Se estudiaron por grupos los RN prematuros, los afectos de retraso de crecimiento intrauterino, los RN de madres con patologías diversas y los RN afectos de distintas patologías. A continuación se detallan las patologías incluidas en cada grupo y sus respectivas incidencias.

6.1.4.1. Prematuridad

De todos los RN estudiados, 1224 fueron RN a término de más de 37 semanas de EG. El resto, 81, fueron RN pretérmino de diferentes edades gestacionales: 77 fueron RN prematuros moderados (EG entre 32 y 36 semanas) y 4 fueron RN prematuros extremos (con una EG inferior a las 32 semanas). Su distribución se detalla en la figura 4.

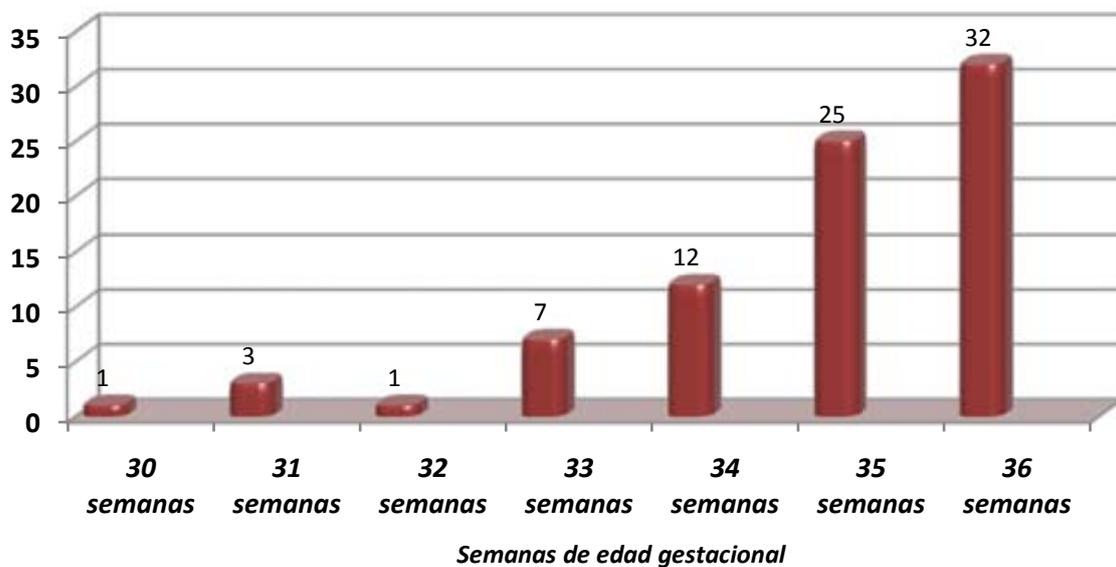


Fig. 4: Relación de edad gestacional en semanas de los RN pretérmino incluidos en el estudio.

6.1.4.2. Retraso de crecimiento intrauterino

El retraso de crecimiento intrauterino (CIR), definido como un RN con bajo peso (< percentil 10), baja talla (< percentil 5) y bajo perímetro craneal (< percentil 5) para su EG, se diagnosticó en un total de 34 RN. De esta manera, puede incluir a RN de diversas edades gestacionales, teniendo en cuenta únicamente la somatometría de los RN al nacimiento.

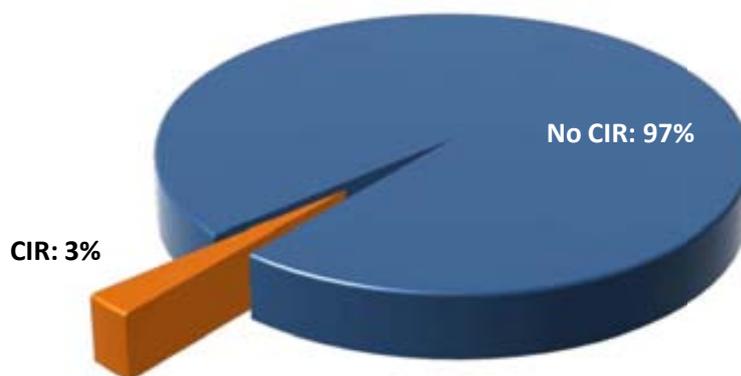


Fig. 5: Proporción de RN diagnosticados de CIR frente al resto de la muestra.

6.1.4.3. Clasificación según el peso

La serie estudiada se clasificó igualmente según su peso, de modo que independientemente de la EG, se definieron los RN según su peso fuera adecuado, bajo (peso al nacimiento < percentil 10) o elevado (peso > percentil 97) para la EG.

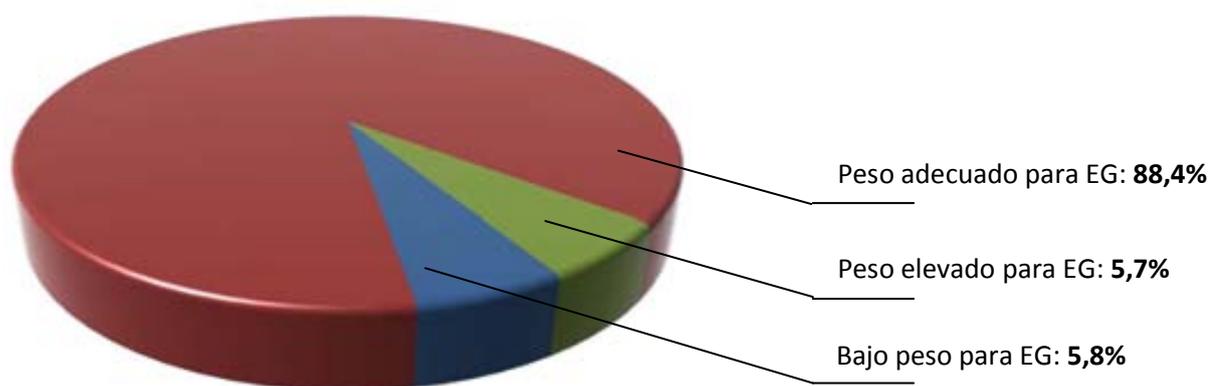


Fig. 6: Clasificación de los pacientes según el peso adecuado, bajo o elevado para la EG.

6.1.4.4. Patología materna

La patología materna que puede afectar en mayor o menor medida al RN durante las primeras 48 horas de vida se clasificó en varios subgrupos diferenciando: patología materna previa, infecciones maternas (incluyendo las del grupo TORCH) durante el embarazo con posible transmisión perinatal, consumo de drogas y el riesgo de

infección neonatal por diversas características presentes en la madre y/o durante el parto.

PATOLOGÍA MATERNA PREVIA

En este grupo se incluyeron hijos de madre con hiper o hipotiroidismo, hipertensas (pregestacionales, aunque también se incluyeron las afectas de preeclampsia durante el embarazo), diabéticas, epilépticas (recibiendo tratamiento antiepiléptico), afectas de lupus y/o afectas de algún tipo de patología psiquiátrica bajo tratamiento. No se encontraron otros diagnósticos en la base de datos que pudieran cumplir estas características. 68 RN cumplían estos criterios.

INFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO

Se incluyeron RN hijos de madre afectas durante el embarazo de patología infecciosa relativa al grupo de infecciones TORCH: Toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes simple y/o otras infecciones con posible transmisión perinatal como son la infección por VHB, VHC y VIH o la sífilis o lues (producida por Treponema Pallidum). De los RN estudiados, las madres de 224 eran portadoras de alguna de estas infecciones.

CONSUMO DE DROGAS

Este grupo incluye hijos de madre consumidoras de drogas: opiáceos, benzodiazepinas, cocaína y/o cannabis independientemente de que los RN presentaran o no síndrome de abstinencia o alteraciones neuroconductuales posteriormente al nacimiento. 49 madres consumieron alguna de las drogas citadas durante el embarazo.

RIESGO DE INFECCIÓN NEONATAL

Por último, este grupo incluía los factores maternos o acontecidos durante el parto que pueden aumentar el riesgo de infección bacteriana en el periodo neonatal. Estos son: los hijos de madre portadora de Streptococo Agalactiae del grupo B en el frotis vagino-rectal realizado a las 35 semanas de gestación; aquellos RN en los

que este estado de portadora de dicho microorganismo es desconocido; los partos con una rotura de membranas superior a 18 horas, la aparición de temperatura axilar materna $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante el parto o en las horas subsiguientes en la madre y los hijos de madre afectas de infección urinaria en la última semana de gestación.

Éste es el grupo más amplio, de modo que casi un 50% de los RN (631) presentaba alguno de estos datos en su historia clínica.

La tabla 1 resume los resultados del apartado de patología materna que puede afectar al RN en nuestra serie.

Patología materna	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Patología materna	68	5,2 %
Infecciones durante el embarazo	224	17,2 %
Consumidoras de drogas	49	3,8 %
Riesgo de infección	631	48,4 %

Tabla. 1: Número y porcentaje de pacientes incluidos en cada uno de los subgrupos de patología materna que puede afectar al RN.

6.1.4.5. Patología neonatal

Las patologías neonatales que afectaron al grupo de RN estudiados se resumen en la tabla 2. Para su mejor estudio, se dividieron en varios subgrupos: RN con pérdida del bienestar fetal, RN con patología respiratoria, infecciosa, metabólica y hematológica.

No se diagnosticaron pacientes con patología cardiaca grave entre el grupo de RN incluidos en el estudio y si habían sido diagnosticados previamente, se excluyeron del mismo.

Patología neonatal	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Pérdida del bienestar fetal	73	5,6 %
Patología respiratoria	21	1,6 %
Patología infecciosa	7	0,5 %
Patología metabólica	30	2,3 %
Patología hematológica	27	2,1 %

Tabla. 2: Número y porcentaje de individuos incluido en cada uno de los subgrupos de patología neonatal.

RN AFECTOS DE PÉRDIDA DEL BIENESTAR FETAL

Los RN de este grupo presentaban, al nacimiento, un pH de arteria / vena umbilical inferior a 7,15 y un exceso de base inferior a -8, pues estos eran los criterios utilizados en el servicio para definir la pérdida del bienestar fetal intraparto, independientemente de si aparecía posteriormente clínica secundaria y el grado de ésta. Un 5,6 % de los RN presentaban este diagnóstico.

PATOLOGÍA RESPIRATORIA

En este subgrupo se incluyeron los RN con diagnósticos de patología respiratoria. En nuestra serie sólo se diagnosticaron los siguientes: enfermedad de membrana hialina, neumotorax y/o pulmón húmedo; un total de 21 RN.

PATOLOGÍA INFECCIOSA

Los RN con sospecha clínica de infección o sospecha analítica de infección durante los dos primeros días de vida se agruparon en el subgrupo de patología infecciosa. Tan sólo 7 RN cumplieron criterios para estos diagnósticos, un 0,5 % del total del grupo.

PATOLOGÍA METABÓLICA

De las posibles alteraciones metabólicas en nuestra serie se encontraron RN con los diagnósticos de hipocalcemia e hipoglucemia. No se encontraron alteraciones del potasio, cloro ni del magnesio.

De esta manera, un total de 30 RN presentaban niveles bajos de calcio y/o glucosa durante los primeros días de vida. La importancia de este grupo es que la hipocalcemia puede producir alteraciones del intervalo QTc, motivo principal de este estudio.

La hipoglucemia, por otra parte, es un diagnóstico relativamente frecuente en la época neonatal. En este registro no se recogió el diagnóstico de hipoglucemia si no era sintomático, necesitaba aporte de glucosa endovenoso para su recuperación o si únicamente se trataba de una determinación aislada que no precisaba de maniobras especiales para remontarse, explicando de esta manera la baja frecuencia del mismo en este grupo. De hecho, de los 30 RN incluidos en el subgrupo la mayoría, un total de 25, habían sido diagnosticados únicamente de hipocalcemia.

PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA

En el subgrupo de patología hematológica se incluyeron los diagnósticos de: ictericia hemolítica, isoinmunización ABO e isoinmunización Rh. Estas patologías producen clínica y sintomatología durante las primeras 48 horas de vida, momento en el que se realizaba el ECG de superficie. 27 RN cumplieron estos diagnósticos.

6.2. GRUPOS ÉTNICOS DE LA MUESTRA

El grupo total de pacientes se distribuyó siguiendo una clasificación modificada de Black descrita en el apartado de métodos.

La tabla 3 muestra el número de pacientes incluidos en cada uno de los grupos.

Grupo étnico	Nº de pacientes
Grupo étnico autóctono	495
Grupo étnico África – Caribe	51
Grupo étnico India – Pakistán	78
Grupo étnico China	40
Grupo étnico Europa del Este	41
Grupo étnico Sureste Asiático – Filipinas	64
Grupo étnico Centroamérica – Suramérica	201
Grupo étnico Magreb y Oriente próximo	118
Grupo étnico Gitanos	60
Grupo étnico de Europa Occidental	14
Grupo étnico mixto y otros	143



Tabla. 3: Número de pacientes incluido en cada uno de los grupos étnicos según la clasificación de Black modificada.

En los siguientes apartados se presentan los datos descriptivos principales correspondientes a cada uno de los grupos étnicos: países de procedencia de los progenitores, peso al nacimiento, edad gestacional y grupos y subgrupo de patologías diagnosticadas en cada RN. Estos datos pasarán a ser analizados en un apartado posterior.

6.2.1. Grupo étnico autóctono: España

País de procedencia	Número de casos
España	495



El grupo de RN autóctonos de nuestro país fue el más amplio, incluyendo un total de 495 RN, lo que corresponde a un 38% del total, confirmando que aunque el grupo autóctono es un grupo amplio, existe más de un 60% de RN hijos de padres con otras etnias o en todo caso, RN de etnia mixta: hijos de autóctonos y de progenitores procedentes de otras etnias.

De nuevo se confirma la importante diversidad étnica de nuestra muestra.

Grupo étnico autóctono	Masculino	Femenino
Sexo (n / %)	243 49 %	252 51 %
	Media	Desviación estándar
Edad gestacional (semanas)	39.2	± 1.4
Peso al nacimiento (gramos)	3.194,98	± 499,68

Tablas 4 y 5: Datos relativos al sexo, peso al nacimiento y EG de los RN del grupo autóctono.

Patología	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Prematuridad	32	6,46 %
Bajo peso para la EG	34	6,86 %
Peso elevado para la EG	23	4,64 %
CIR	34	6,86 %
Patología materna		
Patología materna	26	5,25 %
Infecciones durante el embarazo	89	17,97 %
Consumo de drogas	30	6,06 %
Riesgo de infección	218	44,04 %
Patología neonatal		
Pérdida del bienestar fetal	28	5,65 %
Patología respiratoria	8	1,61 %
Patología infecciosa	2	0,4 %
Patología metabólica	12	2,42 %
Patología hematológica	5	1,01 %

Tabla 6: Número y porcentaje de pacientes según los grupos de patologías en el grupo autóctono.

6.2.2. Grupo étnico África – Caribe

País de procedencia	Número de casos
Camerún	1
Congo	1
Guinea Ecuatorial	1
Senegal	4
Cuba	1
República Dominicana	43
TOTAL	51



Tabla 7: Número de pacientes según países del grupo África-Caribe.

Grupo étnico autóctono	Masculino	Femenino
Sexo (n / %)	26 50,9 %	25 49,1 %
	Media	Desviación estándar
Edad gestacional (semanas)	39.1	± 1.6
Peso al nacimiento (gramos)	3.220,09	± 548,30

Tablas 8 y 9: Datos relativos al sexo, peso al nacimiento y EG de los RN del grupo África-Caribe.

Patología	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Prematuridad	4	7,84 %
Bajo peso para la EG	2	3,92 %
Peso elevado para la EG	3	5,88 %
CIR	2	3,92 %
Patología materna		
Patología materna	2	3,92 %
Infecciones durante el embarazo	13	25,49 %
Consumo de drogas	0	0 %
Riesgo de infección	30	58,82 %
Patología neonatal		
Pérdida del bienestar fetal	3	5,88 %
Patología respiratoria	3	5,88 %
Patología infecciosa	0	0 %
Patología metabólica	2	3,92 %
Patología hematológica	0	0 %

Tabla 10: Número y porcentaje de pacientes según los grupos de patologías en el grupo África-Caribe.

6.2.3. Grupo étnico India – Pakistán

País de procedencia	Número de casos
India	8
Pakistán	70
TOTAL	78



Tabla 11: Número de pacientes según países del grupo India-Pakistán.

Grupo étnico autóctono	Masculino	Femenino
Sexo (n / %)	45 57,7 %	33 42,3 %
	Media	Desviación estándar
Edad gestacional (semanas)	39.1	± 1.6
Peso al nacimiento (gramos)	3.208,65	± 530,97

Tablas 12 y 13: Datos relativos al sexo, peso al nacimiento y EG de los RN del grupo India-Pakistán.

Patología	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Prematuridad	7	8,97 %
Bajo peso para la EG	5	6,41 %
Peso elevado para la EG	5	6,41 %
CIR	5	6,41 %
Patología materna		
Patología materna	6	7,69 %
Infecciones durante el embarazo	11	14,10 %
Consumo de drogas	0	0 %
Riesgo de infección	32	45,07 %
Patología neonatal		
Pérdida del bienestar fetal	2	2,56 %
Patología respiratoria	1	1,28 %
Patología infecciosa	0	0 %
Patología metabólica	2	2,56 %
Patología hematológica	3	3,84 %

Tabla 14: Número y porcentaje de pacientes según los grupos de patologías en el grupo India-Pakistán.

6.2.4. Grupo étnico China

País de procedencia	Número de casos
China	40



Grupo étnico autóctono	Masculino	Femenino
Sexo (n / %)	17 42,3 %	23 57,7 %
	Media	Desviación estándar
Edad gestacional (semanas)	39.3	± 1
Peso al nacimiento (gramos)	3.308,00	± 389,90

Tablas 15 y 16: Datos relativos al sexo, peso al nacimiento y EG de los RN del grupo China.

Patología	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Prematuridad	0	0 %
Bajo peso para la EG	1	2,5 %
Peso elevado para la EG	2	5 %
CIR	1	2,5 %
Patología materna		
Patología materna	2	5 %
Infecciones durante el embarazo	13	32,5 %
Consumo de drogas	0	0 %
Riesgo de infección	18	45 %
Patología neonatal		
Pérdida del bienestar fetal	4	10 %
Patología respiratoria	0	0 %
Patología infecciosa	0	0 %
Patología metabólica	0	0 %
Patología hematológica	2	5 %

Tabla 17: Número y porcentaje de pacientes según los grupos de patologías en el grupo China.

6.2.5. Grupo étnico Europa del este

País de procedencia	Número de casos
Polonia	3
Rumanía	13
Bulgaria	5
Ucrania	3
Georgia	3
Armenia	2
Rusia	10
Serbia	1
Azerbaijan	1
TOTAL	41



Tabla 18: Número de pacientes según países del grupo Europa del Este.

Grupo étnico autóctono	Masculino	Femenino
Sexo (n / %)	24 57,7 %	17 42,3 %
	Media	Desviación estándar
Edad gestacional (semanas)	39.1	± 1.5
Peso al nacimiento (gramos)	3.324,14	± 505,20

Tablas 19 y 20: Datos relativos al sexo, peso al nacimiento y EG de los RN del grupo Europa del Este.

Patología	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Prematuridad	3	7,31 %
Bajo peso para la EG	2	4,87 %
Peso elevado para la EG	0	0 %
CIR	0	0 %
Patología materna		
Patología materna	0	0 %
Infecciones durante el embarazo	8	19,51 %
Consumo de drogas	1	2,43 %
Riesgo de infección	23	56,09 %

Patología neonatal		
Pérdida del bienestar fetal	0	0 %
Patología respiratoria	1	2,43 %
Patología infecciosa	0	0 %
Patología metabólica	0	0 %
Patología hematológica	0	0 %

Tabla 21: Número y porcentaje de pacientes según los grupos de patologías en el grupo Europa del Este.

6.2.6. Grupo étnico Sureste Asiático – Filipinas

País de procedencia	Número de casos
Bangladesh	13
Filipinas	47
Malasia	3
Nepal	1
TOTAL	64



Tabla 22: Número de pacientes según países del grupo Sureste Asiático – Filipinas.

Grupo étnico autóctono	Masculino	Femenino
Sexo (n / %)	38 59,4 %	26 40,6 %
	Media	Desviación estándar
Edad gestacional (semanas)	38.5	± 1.4
Peso al nacimiento (gramos)	3.103,67	± 499,58

Tablas 23 y 24: Datos relativos al sexo, peso al nacimiento y EG de los RN del grupo Sureste Asiático – Filipinas.

Patología	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Prematuridad	4	6,25 %
Bajo peso para la EG	0	0 %
Peso elevado para la EG	5	7,81 %
CIR	5	7,81 %
Patología materna		
Patología materna	7	10,93 %
Infecciones durante el embarazo	5	7,81 %
Consumo de drogas	0	0 %
Riesgo de infección	36	56,25 %
Patología neonatal		
Pérdida del bienestar fetal	4	6,25 %
Patología respiratoria	1	1,56 %
Patología infecciosa	0	0 %
Patología metabólica	2	3,12 %
Patología hematológica	1	1,56 %

Tabla 25: Número y porcentaje de pacientes según los grupos de patologías en el grupo Europa del Este.

6.2.7. Grupo étnico Centroamérica – Suramérica

País de procedencia	Número de casos
México	2
El Salvador	2
Guatemala	1
Honduras	3
Argentina	13
Bolivia	45
Brasil	6
Colombia	12
Chile	4
Ecuador	78
Paraguay	4
Perú	16
Uruguay	11
Venezuela	4
TOTAL	201



Tabla 26: Número de pacientes según países del grupo Centroamérica – Suramérica.

Grupo étnico autóctono	Masculino	Femenino
Sexo (n / %)	104 51,7 %	97 48,3 %
	Media	Desviación estándar
Edad gestacional (semanas)	39	± 1.4
Peso al nacimiento (gramos)	3.337,42	± 510,16

Tablas 27 y 28: Datos relativos al sexo, peso al nacimiento y EG de los RN del grupo Centroamérica – Suramérica.

Patología	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Prematuridad	16	7,96 %
Bajo peso para la EG	10	4,97 %
Peso elevado para la EG	17	8,45 %
CIR	10	4,97 %
Patología materna		
Patología materna	5	2,48 %
Infecciones durante el embarazo	19	9,45 %
Consumo de drogas	4	1,99 %
Riesgo de infección	91	45,27 %
Patología neonatal		
Pérdida del bienestar fetal	9	4,47 %
Patología respiratoria	2	0,99 %
Patología infecciosa	2	0,99 %
Patología metabólica	6	2,98 %
Patología hematológica	7	3,48 %

Tabla 29: Número y porcentaje de pacientes según los grupos de patologías en el grupo Centroamérica – Suramérica.

6.2.8. Grupo étnico Magreb – Oriente Próximo

País de procedencia	Número de casos
Argelia	5
Marruecos	112
Tunez	1
TOTAL	118



Tabla 30: Número de pacientes según países del grupo Magreb y Oriente Próximo.

Grupo étnico autóctono	Masculino	Femenino
Sexo (n / %)	56 47,5 %	62 52,5 %
	Media	Desviación estándar
Edad gestacional (semanas)	39,6	± 1.5
Peso al nacimiento (gramos)	3.417,03	± 543,13

Tablas 31 y 32: Sexo, peso al nacimiento y EG de RN del grupo Magreb y Oriente Próximo.

Patología	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Prematuridad	4	3,38 %
Bajo peso para la EG	14	11,86 %
Peso elevado para la EG	2	1,69 %
CIR	2	1,69 %
Patología materna		
Patología materna	8	6,77 %
Infecciones durante el embarazo	31	26,27 %
Consumo de drogas	0	0 %
Riesgo de infección	69	58,47 %
Patología neonatal		
Pérdida del bienestar fetal	4	3,38 %
Patología respiratoria	2	1,69 %
Patología infecciosa	0	0 %
Patología metabólica	1	0,84 %
Patología hematológica	3	2,54 %

Tabla 33: Número/porcentaje RN según grupos de patologías en Magreb - Oriente próximo.

6.2.9. Grupo étnico Gitanos

País de procedencia	Número de casos
España	56
Portugal	4
TOTAL	60



Tabla 34: Número de pacientes según países del grupo Gitanos.

Grupo étnico autóctono	Masculino	Femenino
Sexo (n / %)	35 58,3 %	25 41,7 %
	Media	Desviación estándar
Edad gestacional (semanas)	38,6	± 1.5
Peso al nacimiento (gramos)	3.128,66	± 484,58

Tablas 35 y 36: Datos relativos al sexo, peso al nacimiento y EG de los RN del grupo Magreb.

Patología	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Prematuridad	4	6,66 %
Bajo peso para la EG	5	8,33 %
Peso elevado para la EG	2	3,33 %
CIR	5	8,33 %
Patología materna		
Patología materna	1	1,66 %
Infecciones durante el embarazo	10	16,66 %
Consumo de drogas	2	3,33 %
Riesgo de infección	30	50 %
Patología neonatal		
Pérdida del bienestar fetal	6	10 %
Patología respiratoria	1	1,66 %
Patología infecciosa	1	1,66 %
Patología metabólica	1	1,66 %
Patología hematológica	0	0 %

Tabla 37: Número y porcentaje de pacientes según los grupos de patologías en el grupo Magreb.

6.2.10. Grupo étnico Europa Occidental

País de procedencia	Número de casos
Austria	1
Finlandia	1
Francia	1
Italia	5
Gran Bretaña	5
Bosnia y Herzegovina	1
TOTAL	14



Tabla 38: Número de pacientes según países del grupo Europa Occidental.

Grupo étnico autóctono	Masculino	Femenino
Sexo (n / %)	7 50 %	7 50 %
	Media	Desviación estándar
Edad gestacional (semanas)	39,6	± 1.1
Peso al nacimiento (gramos)	3.369,64	± 548,48

Tablas 39 y 40: Sexo, peso al nacimiento y EG de los RN del grupo Europa Occidental.

Patología	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Prematuridad	0	0 %
Bajo peso para la EG	2	14,28 %
Peso elevado para la EG	2	14,28 %
CIR	2	14,28 %
Patología materna		
Patología materna	1	7,14 %
Infecciones durante el embarazo	3	21,42 %
Consumo de drogas	1	7,14 %
Riesgo de infección	8	57,14 %
Patología neonatal		
Pérdida del bienestar fetal	1	7,14 %
Patología respiratoria	0	0 %
Patología infecciosa	0	0 %
Patología metabólica	0	0 %
Patología hematológica	0	0 %

Tabla 41: Número/porcentaje RN según grupos de patologías en Europa Occidental.

6.2.11. Grupo étnico Mixto

En el grupo mixto se incluyeron pacientes cuyos progenitores eran de dos etnias diferentes. En un principio se eliminó este grupo del análisis estadístico, pero posteriormente se retomaron sus datos para llevar un análisis según se explicará a continuación, con la intención de poder comparar los resultados obtenidos en este grupo de individuos.

Del total de 1305 RN estudiados, 143 pertenecían a este grupo mixto. De ellos se escogieron sólo los RN en los que uno de sus progenitores pertenecía al grupo autóctono y se agruparon según la procedencia del otro progenitor. Estos RN sumaban un total de 98, perdiendo únicamente 50 en el total de la muestra.

Etnia del progenitor no autóctono	Número de casos
África – Caribe	16
India – Pakistán	4
Europa del Este	2
Centroamérica – Suramérica	34
Magreb	10
Gitanos	5
Europa Occidental	10
TOTAL	98

Tabla 42: Número de pacientes según grupo étnico de progenitor no autóctono del grupo Mixto.

Grupo étnico autóctono	Masculino	Femenino
Sexo (n / %)	53 54 %	45 46 %
	Media	Desviación estándar
Edad gestacional (semanas)	39,3	± 1.3
Peso al nacimiento (gramos)	3.263,47	± 557,85

Tablas 43 y 44: Datos relativos al sexo, peso al nacimiento y EG de los RN con un progenitor autóctono del grupo Mixto.

Patología	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Prematuridad	6	6,12 %
Bajo peso para la EG	7	7,14 %
Peso elevado para la EG	4	4,08 %
CIR	7	7,14 %
Patología materna		
Patología materna	8	8,16 %
Infecciones durante el embarazo	14	14,28 %
Consumo de drogas	7	7,14 %
Riesgo de infección	49	50 %
Patología neonatal		
Pérdida del bienestar fetal	8	8,16 %
Patología respiratoria	1	1,02 %
Patología infecciosa	2	2,04 %
Patología metabólica	4	4,08 %
Patología hematológica	1	1,02 %

Tabla 45: Número y porcentaje de pacientes según los grupos de patologías en los RN hijos de un progenitor autóctono y un progenitor de otra etnia del grupo Mixto.

6.2.12. Estudio comparativo entre grupos étnicos

El estudio comparativo de las diversas características analizadas para cada grupo no fue relevante. Así, los grupos fueron similares al comparar entre sí el peso al nacimiento medio y su edad gestacional.

De la misma manera, la comparación de las diversas patologías en los grupos étnicos: prematuridad, bajo peso para la EG, peso elevado para la EG, presencia de CIR, patología materna y patología neonatal tampoco obtuvieron conclusiones estadísticamente significativas salvo en lo referente a los hijos de madre consumidora de drogas, de manera que los hijos de madre autóctona, RN incluidos en el grupo de Europa Occidental y en el grupo mixto (cuando uno de los dos progenitores era

autóctono) presentaban este diagnóstico con mayor frecuencia al resto de grupos étnicos ($p < 0,05$).

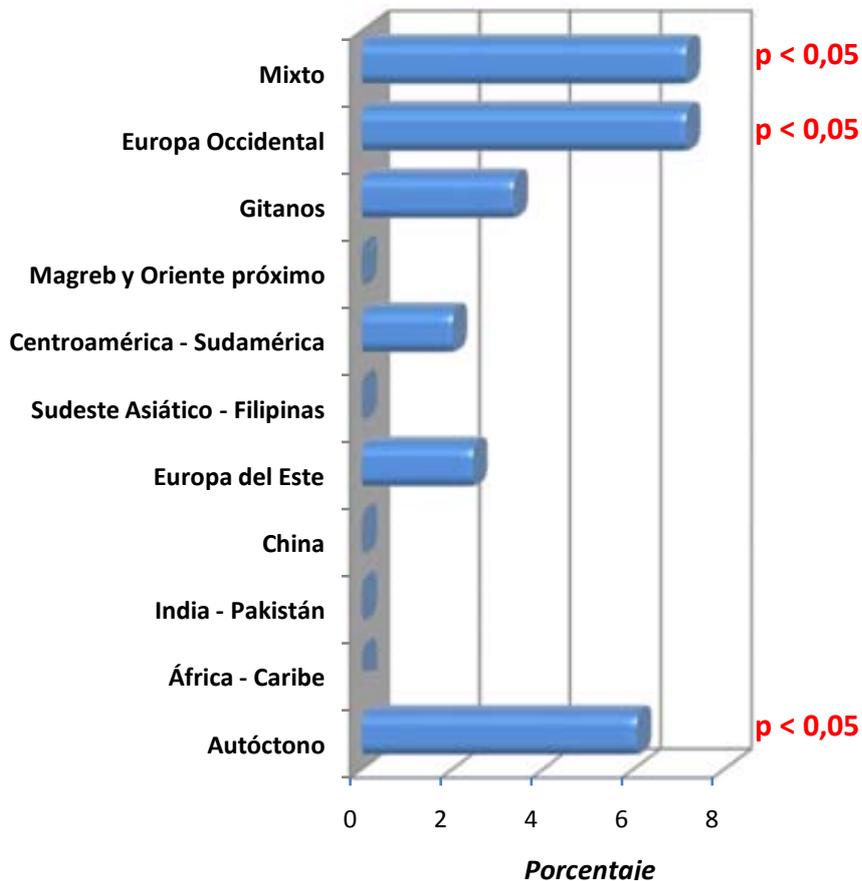


Figura 7: Porcentaje de RN hijos de madre consumidora de drogas según grupos étnicos.

6.3. RESULTADOS GLOBALES DEL ECG

Como ya se ha comentado, de los 1308 ECG de superficie realizados, 3 se descartaron por ser de calidad subóptima y no permitir una correcta interpretación.

De cada uno de ellos se valoró el ritmo, la frecuencia cardiaca y se calculó el intervalo QT y el QTc correspondiente según la fórmula de Bazett. Además, se tuvo en cuenta la existencia de otra serie de alteraciones que se detallan más adelante.

6.3.1. Frecuencia cardiaca y ritmo cardiaco

6.3.1.1. Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca media de los RN estudiados fue de 133 latidos por minuto \pm 18,33; una taquicardia esperable en esta edad por el predominio del sistema nervioso autónomo simpático sobre el parasimpático.

6.3.1.2. Ritmo cardiaco

En cuanto al ritmo cardiaco, el 99,9 % presentó un ritmo sinusal, mientras que un único RN presentaba un ritmo caótico auricular consecuencia de la patología respiratoria que presentaba: un neumotórax que se resolvió con tratamiento médico postural. El ECG también normalizó sus características pasado este tiempo (Figura 8).

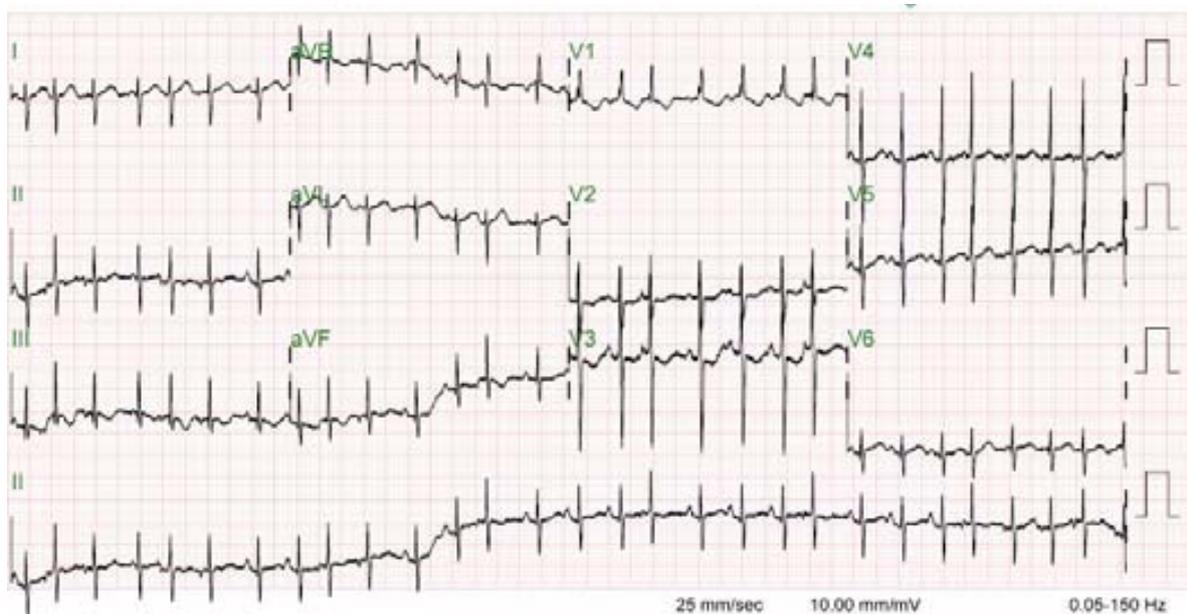


Figura 8: ECG de paciente con ritmo auricular caótico auricular.

6.3.2. QTc

El intervalo QTc fue calculado según la fórmula de Bazett, de modo que se objetivó un QTc medio de 413 msec \pm 28,75 msec para el grupo global de pacientes, considerado como normal.

En los siguientes apartados (apartado 6.4) se realizará un estudio detallado de los valores de QTc en relación a la etnia de procedencia de los RN.

6.3.3. Otras alteraciones significativas

Además del intervalo QTc y la frecuencia cardiaca, se determinó la existencia de otras alteraciones valorables, con significado patológico o fisiológico. Se describen a continuación:

En 58 pacientes se objetivó la presencia de un bloqueo incompleto de rama derecha (BIRDHH) como consecuencia a la sobrecarga de cavidades derechas fisiológica en esta época de la vida.

Aparecieron extrasístoles ventriculares frecuentes en 4 de los pacientes estudiados.

No se encontró ningún ECG característico de síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). No obstante, se encontraron 3 individuos con un ECG dudoso en cuanto a la existencia de este síndrome que no se confirmó en un segundo estudio.

Asímismo no se encontró ningún ECG que mostara la existencia de bloqueo auriculo-ventricular, síndrome de Brugada ni la aparición de la onda epsilon (característica de la displasia arritmogénica del ventrículo derecho).

6.4. RESULTADOS DEL ECG POR GRUPOS ÉTNICOS

6.4.1. Frecuencia y ritmo cardiaco por grupos étnicos

6.4.1.1. Frecuencia cardiaca

La media de la frecuencia cardiaca fue similar entre los diferentes grupos étnicos, de modo que no se encontraron diferencias significativas (Tabla 47).

Grupo étnico	Frecuencia cardiaca (lpm)	Desviación estándar
Autóctono	132,7778	± 18,60736
África-Caribe	134,2549	± 17,42165
India-Pakistán	137,4615	± 19,23180
China	136,1250	± 17,76945
Europa del Este	137,2683	± 17,88299
Sureste Asiático – Filipinas	134,1406	± 18,09575
Centroamérica-Suramérica	131,4577	± 18,00387
Magreb y Oriente próximo	130,9492	± 16,01807
Gitanos	131,7167	± 17,56160
Europa Occidental	135,1429	± 17,85780
Grupo mixto	133,8252	± 18,33321

Tabla 47: Origen étnico de los RN y valor de la frecuencia cardiaca.

6.4.1.2. Ritmo cardiaco

El único paciente que no presentaba un ritmo sinusal, sino un ritmo caótico auricular con fibrilación auricular pertenecía al grupo étnico de Centroamérica-Suramérica. Este dato no tiene relevancia, dado que este ritmo era secundario a la patología que padecía.

6.4.2. QTc por grupos étnicos

Se calculó la media y la desviación estándar del QTc para cada uno de los grupos étnicos ya definidos. Los resultados se resumen en la tabla 48.

Grupo étnico	RN, n (%)	QTc medio	Desviación estándar
Autóctono	495 (38 %)	414,57	± 28,74
África-Caribe	51 (4 %)	416,56	± 27,81
India-Pakistán	78 (6 %)	420,20	± 32,86
China	40 (3 %)	416,27	± 22,34
Europa del Este	41 (3 %)	413,78	± 31,69
Sureste Asiático – Filipinas	64 (5 %)	418,25	± 29,69
Centroamérica-Suramérica	201 (15,4 %)	417,38	± 25,59
Magreb y Oriente próximo	118 (9 %)	423,88	± 31,90
Gitanos	60 (4,5 %)	420,06	± 26,45
Europa Occidental	14 (1 %)	400,78	± 21,43
Grupo mixto	143 (10 %)	413,25	± 29,02

Tabla 48: Origen étnico de los RN y valor del intervalo QTc.

Además, se calculó el porcentaje de pacientes que, para cada grupo étnico, presentaba un QTc superior a 440 mseg (lo que definiría clásicamente un QTc prolongado) y los que presentaban un QTc superior a 470 mseg (si definimos el QTc prolongado como el que queda por encima del percentil 97,5 del grupo más numeroso: el autóctono).

De esta manera, el 18,8% de los RN presentaban un QTc > 440 mseg en el ECG de superficie, mientras que el 4,8% mostraban un QTc > 470 mseg.

Los datos referentes a estos cálculos se resumen en la tabla 49.

Grupo étnico	QTc > 440 ms (%), media (IC del 95%)	QTc > 470 ms (%), media (IC del 95%)
Autóctono	17 (11,3-24,1)	4 (0,5-7,1)
África-Caribe	15,7 (0-35,2)	5,9 (0-18,5)
India-Pakistán	28,2 (8,6-47,8)	9 (0-21,4)
China	12,5 (0-28,2)	2,5 (0-12)
Europa del Este	12,2 (0-26,9)	4,9 (0-17,4)
Sureste Asiático – Filipinas	15,6 (0-26,3)	6,3 (0-15,1)
Centroamérica-Suramérica	18,4 (7,9-28,9)	4 (0-9,3)
Magreb y Oriente próximo	28,8 (12-43,5)	11 (0-21,9)
Gitanos	25 (0,3-41,1)	3,3 (0-8,3)
Europa Occidental	7,1 (0-47,1)	0
Grupo mixto	16,8 (4,3-27,9)	2,1 (0-5,2)

Tabla 49: Origen étnico de los RN y porcentaje de pacientes con QTc > 440 y 470 mseg.

6.5. RESULTADOS COMPARATIVOS DEL QTc ENTRE GRUPOS ÉTNICOS

6.5.1. Estudio comparativo entre grupos étnicos

De forma global, los grupos presentan diferencias significativas entre ellos ($p = 0,04$) al estudiar el QTc medio de cada uno de los grupos étnicos. En cambio, al comparar el porcentaje de pacientes con QTc > 440 mseg en cada uno de los grupos étnicos los resultados no son estadísticamente significativos.

De esta misma manera, al comparar el porcentaje de pacientes con QTc > 470 mseg en cada uno de los grupos étnicos, tan sólo se roza la significación estadística ($p=0,056$).

6.5.2. Estudio comparativo con el grupo autóctono

Dado que el estudio de los grupos entre sí no presentó información relevante, se decidió hacer un estudio más exhaustivo, comparando el grupo autóctono (el más numeroso), con el resto de los grupos étnicos definidos con respecto al porcentaje de pacientes diagnosticados con QTc > 440 mseg y QTc > 470 mseg.

Se ha de tener en cuenta que en el grupo mixto se llevó a cabo una comparación diferente con el grupo autóctono que con el resto de grupos. Ya se ha comentado que se tomaron para el estudio únicamente los RN cuyos padres eran uno de origen autóctono y el otro de otro origen étnico diferente. De esta manera se comparó la etnia del progenitor no autóctono con el grupo de RN hijos de ambos padres autóctonos. Los resultados se muestran a continuación:

6.5.2.1. QTc en el grupo autóctono.

De los 495 RN cuyos progenitores pertenecían al grupo autóctono, 84 presentaban un QTc superior a 440 mseg (17%) y 20 un QTc superior a 470 mseg (4%). Estos resultados se comparan a lo largo de los siguientes apartados con el resto de grupos étnicos del estudio.

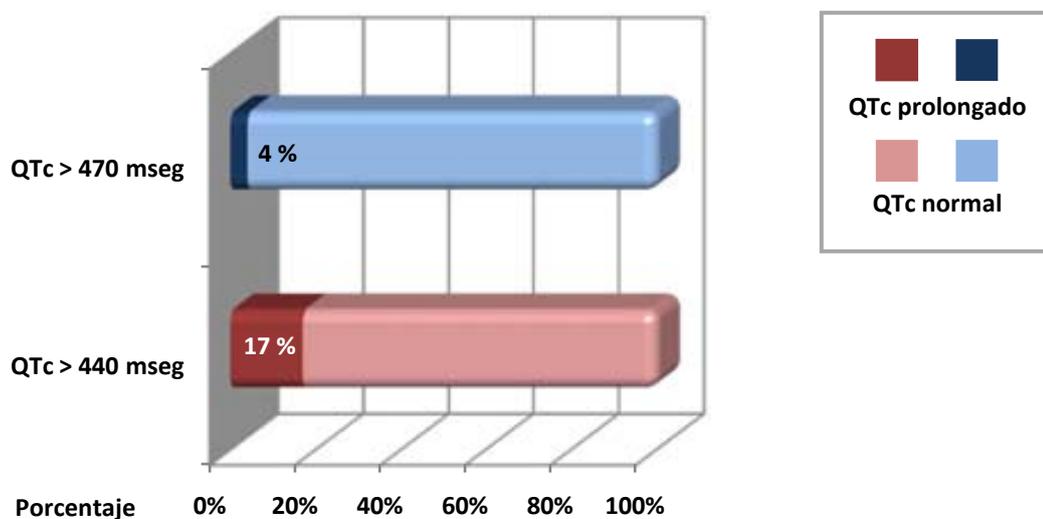


Fig. 9: Porcentaje de pacientes del grupo autóctono con QTc normal (en granate y azul claro) y QTc patológico (hasta 440 mseg en color granate y hasta 470 mseg en color azul).

6.5.2.2. Comparación grupo autóctono con grupo étnico África-Caribe.

De los 51 RN incluidos en el grupo étnico África-Caribe, 8 presentaban un QTc superior a 440 mseg y 3 superior a 470 mseg (Figura 10).

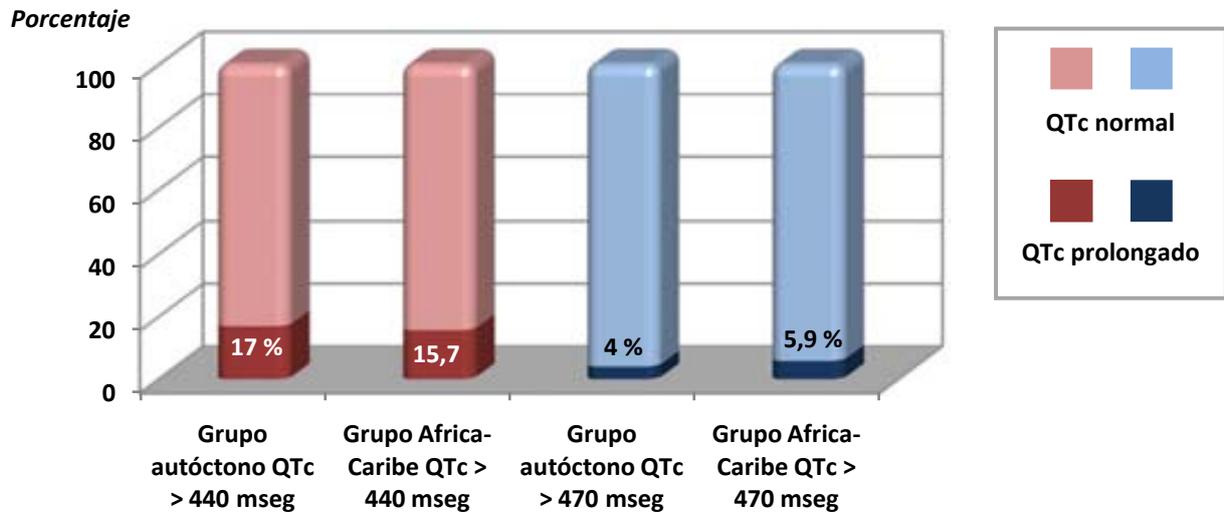


Fig. 10: Porcentaje de RN del grupo autóctono y del grupo Africa-Caribe con QTc normal y patológico.

El grupo autóctono y el grupo África-Caribe no muestran diferencias estadísticamente significativas al estudiar el porcentaje de RN con QTc prolongado.

6.5.2.3. Comparación grupo autóctono con grupo étnico India-Pakistán.

De los 78 RN incluidos en el grupo étnico India-Pakistán, 22 presentaban un QTc superior a 440 mseg y 7 superior a 470 mseg. (Figura 11).

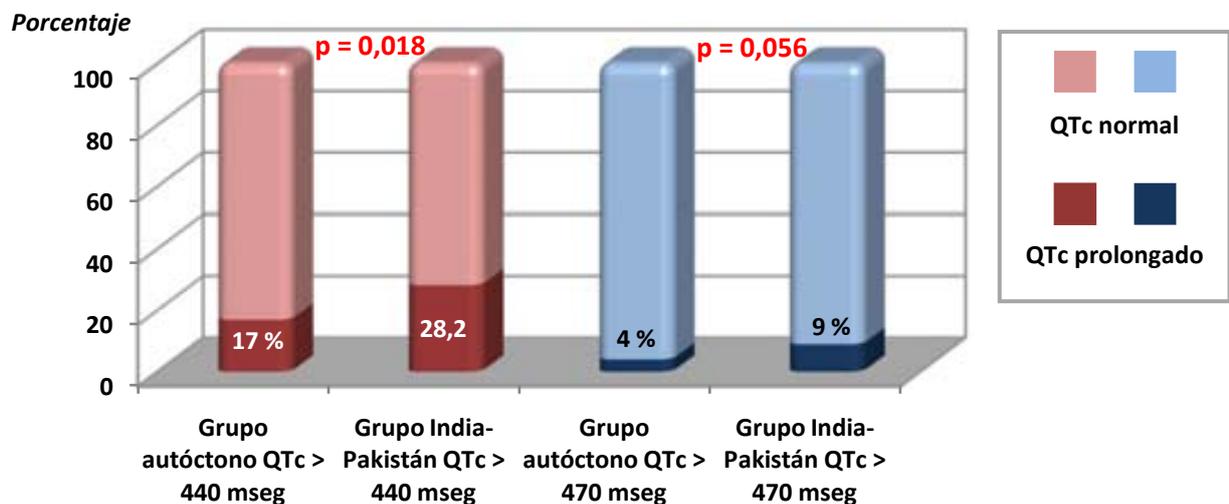


Fig. 11: Porcentaje de RN del grupo autóctono y del grupo India-Pakistán con QTc normal y patológico.

El grupo autóctono y el grupo India-Pakistán muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de RN con QTc superior a 440 mseg ($p = 0,018$). En cambio, con respecto al porcentaje de RN con QTc superior a 470 mseg tan sólo se roza dicha significación ($p = 0,056$).

6.5.2.4. Comparación grupo autóctono con grupo étnico China.

De los 78 RN incluidos en el grupo étnico China, 5 (12,5%) presentaban un QTc superior a 440 mseg y 1 (2,5%) superior a 470 mseg. (Figura 12).

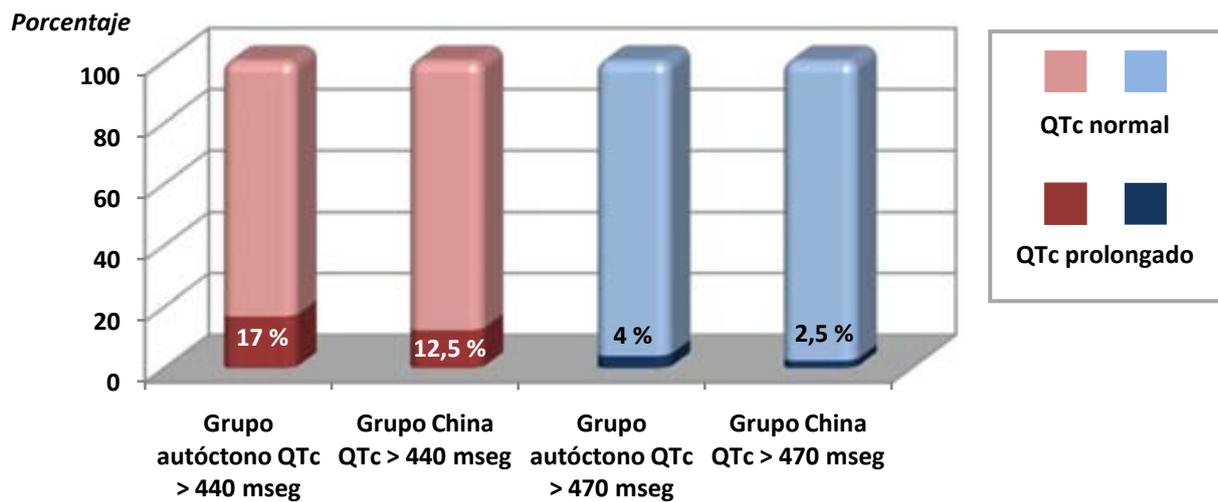


Fig. 12: Porcentaje de RN del grupo autóctono y del grupo China con QTc normal y patológico

El grupo autóctono y el grupo China no muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de RN con QTc superior a 440 mseg y QTc superior a 470 mseg.

6.5.2.5. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Europa del Este.

De los 41 RN incluidos en el grupo étnico de Europa del Este, 5 (12,2%) presentaban un QTc superior a 440 mseg y 2 (4,9%) RN un QTc superior a 470 mseg. (Figura 13).

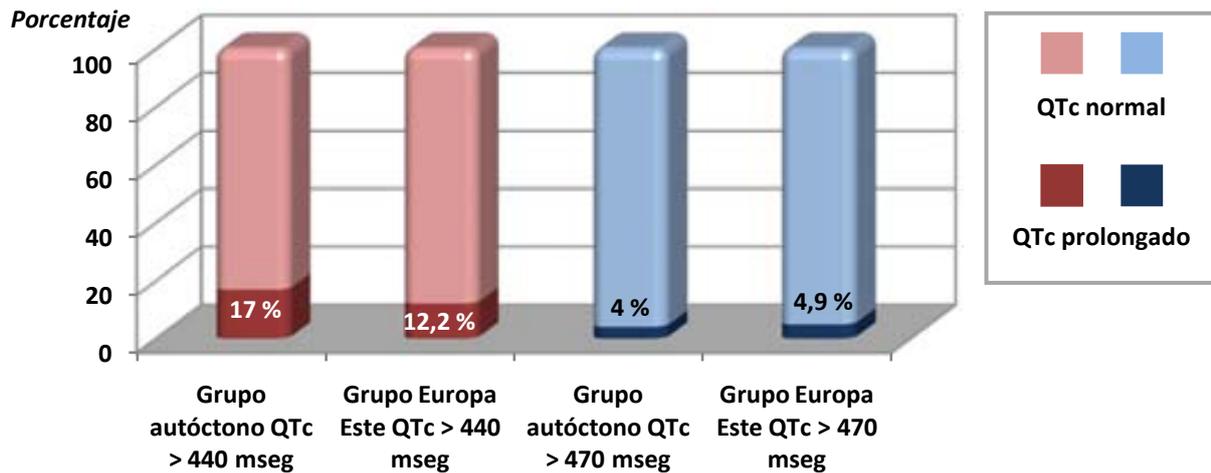


Fig. 13: Porcentaje de RN del grupo autóctono y Europa del Este con QTc normal y patológico.

El grupo de RN autóctonos y el grupo de RN de progenitores procedentes de Europa del Este no muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de RN con QTc superior a 440 mseg y QTc superior a 470 mseg.

6.5.2.6. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Sureste Asiático-Filipinas.

El grupo étnico del Sureste Asiático y Filipinas incluyó un total de 64 RN. De ellos, 10 (15,6%) presentaban un QTc superior a 440 mseg y para 4 RN (6,3%), los valores de QTc eran superiores a 470 mseg. Estos datos se confrontaron a los del grupo autóctono (Figura 14).

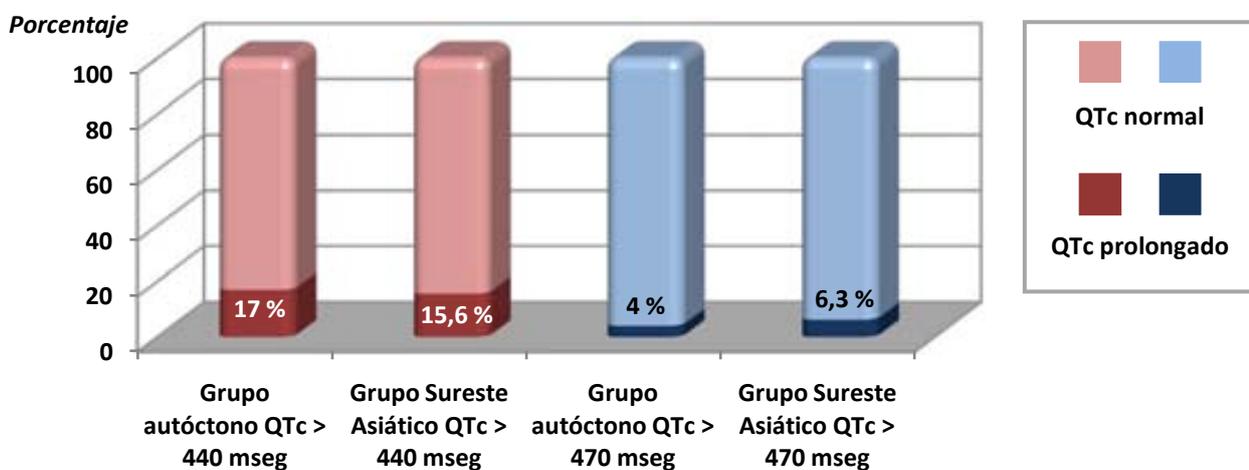


Fig. 14: Porcentaje de pacientes del grupo autóctono y del grupo Sureste Asiático-Filipinas con QTc normal y patológico.

El grupo de RN autóctonos y el grupo de RN de progenitores procedentes del Sureste Asiático y Filipinas no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de RN con QTc superior a 440 mseg y QTc superior a 470 mseg.

6.5.2.7. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Centroamérica-Suramérica.

El grupo étnico de Centroamérica y Suramérica incluyó 201 RN. De todos ellos, 37 (18,4%) presentaban un QTc superior a 440 mseg y en 8 RN (4%), los valores de QTc eran superiores a 470 mseg. En la figura 15 se esquematiza el resultado de su comparación con el grupo de RN autóctonos.

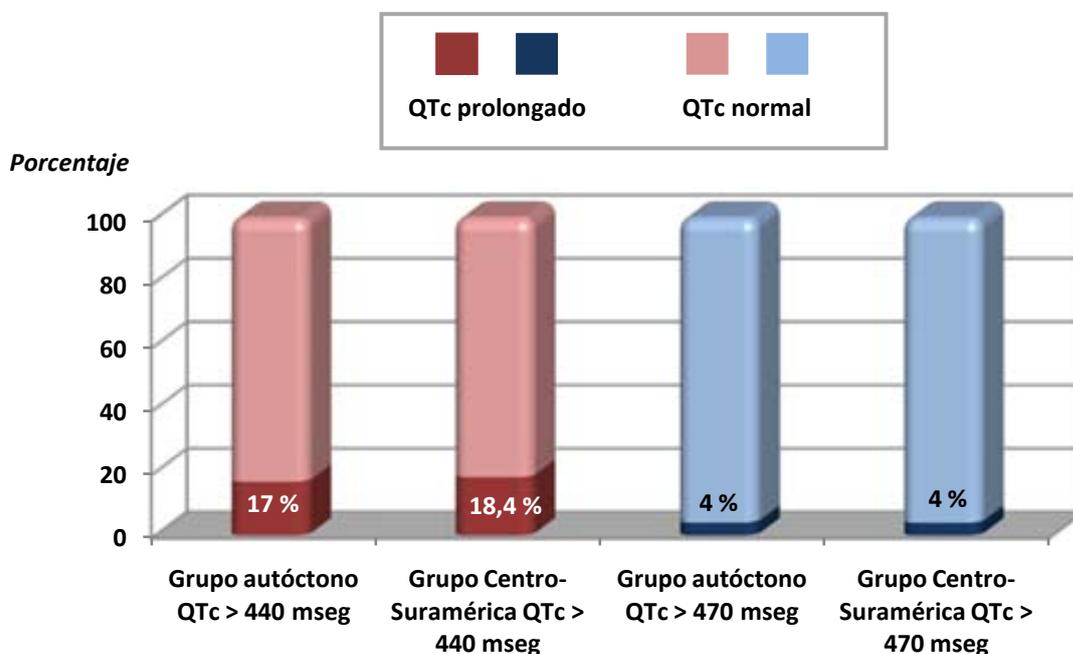


Fig. 15: Porcentaje de pacientes del grupo autóctono y del grupo de Centroamérica y Suramérica con QTc normal y patológico.

El grupo de RN autóctonos y el grupo de RN de progenitores procedentes de Centroamérica y Suramérica tampoco presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de RN con QTc superior a 440 mseg y QTc superior a 470 mseg.

6.5.2.8. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Magreb-Oriente Próximo.

El grupo étnico de Magreb y Oriente Próximo incluyó en total 118 pacientes. De éstos, 34 (28,8%) presentaban un QTc superior a 440 mseg. Por otra parte, en 13 pacientes (11%), los valores de QTc eran superiores a 470 mseg. La figura 16 muestra estos datos y los confronta con el grupo autóctono.

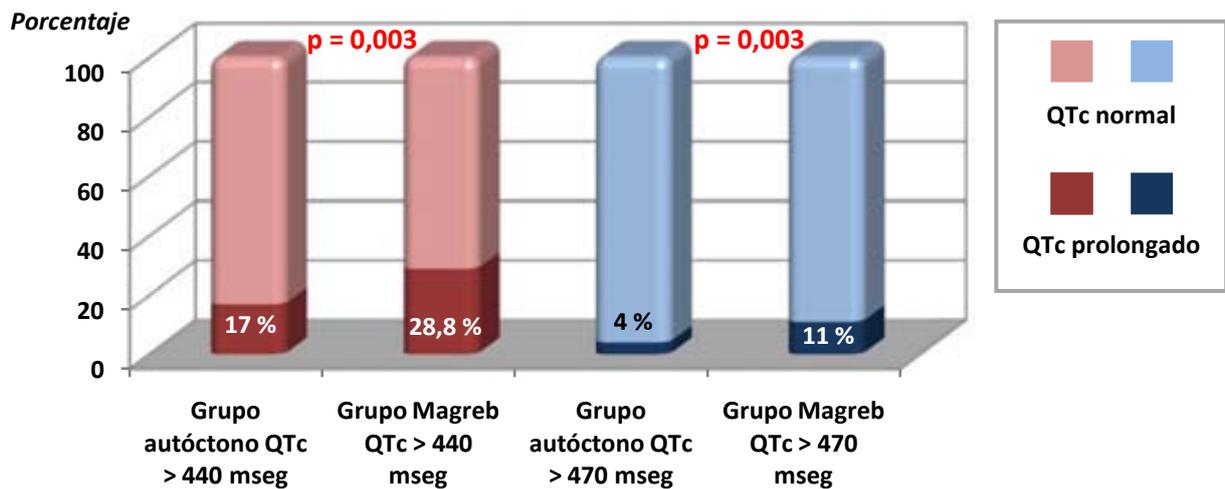


Fig. 16: Porcentaje de pacientes del grupo autóctono y del grupo étnico Magreb – Oriente Próximo con QTc normal y patológico.

El porcentaje de RN con QTc prolongado (tanto si se tiene en cuenta como límite superior de la normalidad un QTc > 440 mseg, como un QTc > 470 mseg) presenta diferencias estadísticamente significativas al confrontar el grupo autóctono con el grupo étnico de Magreb y Oriente Próximo.

6.5.2.9. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Gitanos.

El grupo étnico de Gitanos está formado por pacientes en su mayoría autóctonos, pero también de Portugal, aunque en menor cuantía. Su origen histórico diferente y su gran endogamia hace que se tengan que estudiar como un grupo en sí mismos. En total se incluyeron 60 RN.

De los 60 RN, 15 (25%) presentaban un QTc superior a 440 mseg y tan sólo 2 RN (3,3%) un QTc superior a 470 mseg. La figura 17 presenta la comparación con el grupo de RN autóctonos.

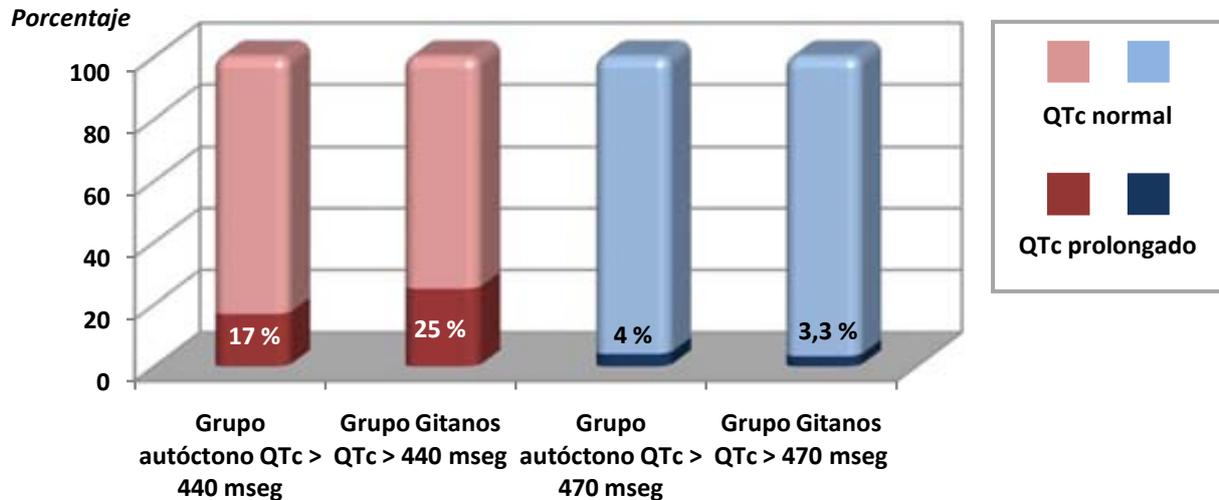


Fig. 17: Porcentaje de pacientes del grupo autóctono y del grupo étnico de Gitanos con QTc normal y patológico.

La comparación del grupo autóctono con el grupo étnico de Gitanos no presentó diferencias significativas en cuanto a su frecuencia de aparición.

6.5.2.10. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Europa Occidental.

En el grupo étnico de Europa Occidental se incluyeron 14 RN. Solamente en 1 paciente se encontró un QTc superior a 440 mseg. Este paciente no presentaba un QTc superior a 470 mseg. De todos modos, se ha de pensar que la muestra es pequeña para este grupo. La figura 18 muestra los resultados de este grupo y su comparación con el grupo autóctono.

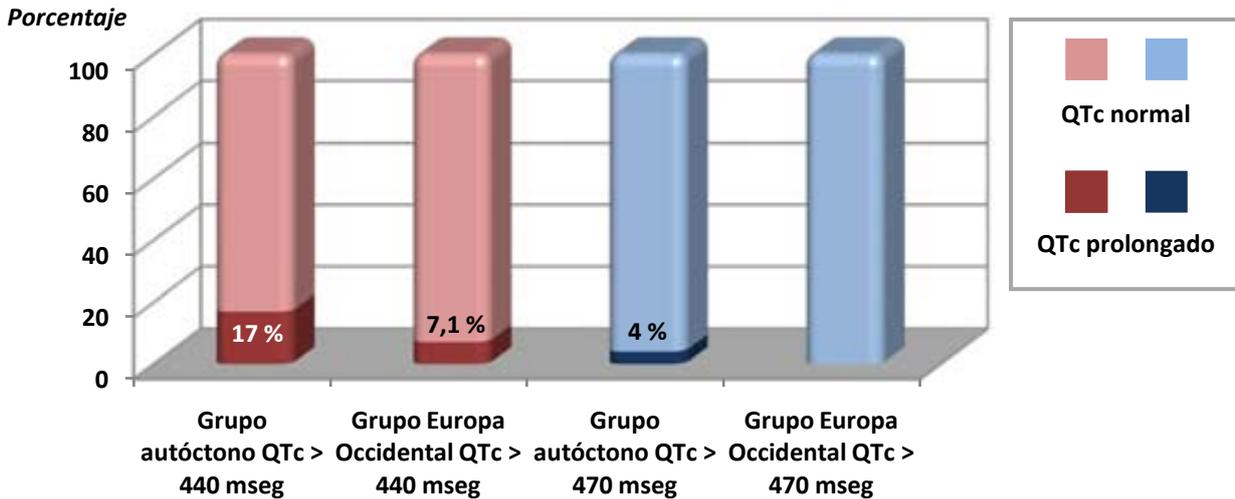


Fig. 18: Porcentaje de pacientes del grupo autóctono y del grupo de Europa Occidental con QTc normal y patológico.

El grupo autóctono y el grupo de Europa Occidental no muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de RN con QTc superior a 440 mseg y QTc superior a 470 mseg.

6.5.2.11. Comparación grupo autóctono con grupo étnico Mixto.

Por último, se comparó el grupo mixto con el grupo autóctono. Ya se ha comentado previamente que para poder manejar los pacientes incluidos en este grupo se extrajeron únicamente aquellos RN hijos de un progenitor autóctono. El origen étnico del otro progenitor sirvió, de este modo, para poder compararlos con los RN del grupo autóctono, es decir, cuyos dos progenitores procedían de España.

La figura 19 resume la comparación de RN con QTc > 440 mseg del grupo autóctono con cada uno de los subgrupos en los que se dividió esta muestra.

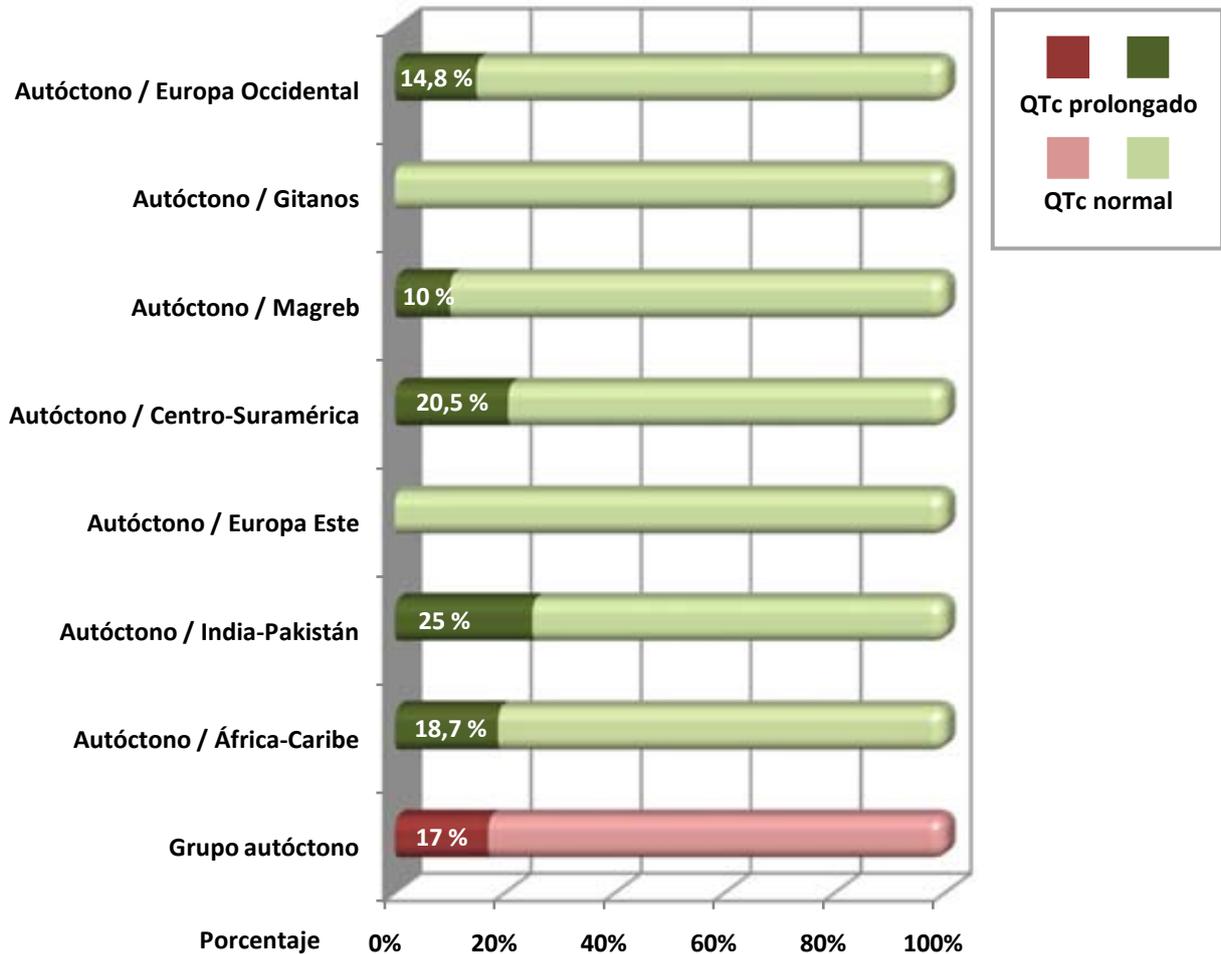


Fig. 19: Comparación del porcentaje de pacientes con QTc > 440 mseg de origen autóctono (en rojo) con cada uno de los subgrupos del grupo mixto (en verde).

Al realizar la comparación entre el grupo autóctono (RN hijos de dos progenitores autóctonos) con los subgrupos generados de la mezcla de un progenitor autóctono y otro de una etnia diferente, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

De todos los subgrupos del grupo mixto, únicamente se hallaron RN con un QTc superior a 470 mseg en el subgrupo de África-Caribe, mientras que en el resto de subgrupos no se encontró ningún RN con un QTc tan prolongado. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de aparición de un QTc > a 470 mseg. Los datos se resumen en la figura 20.

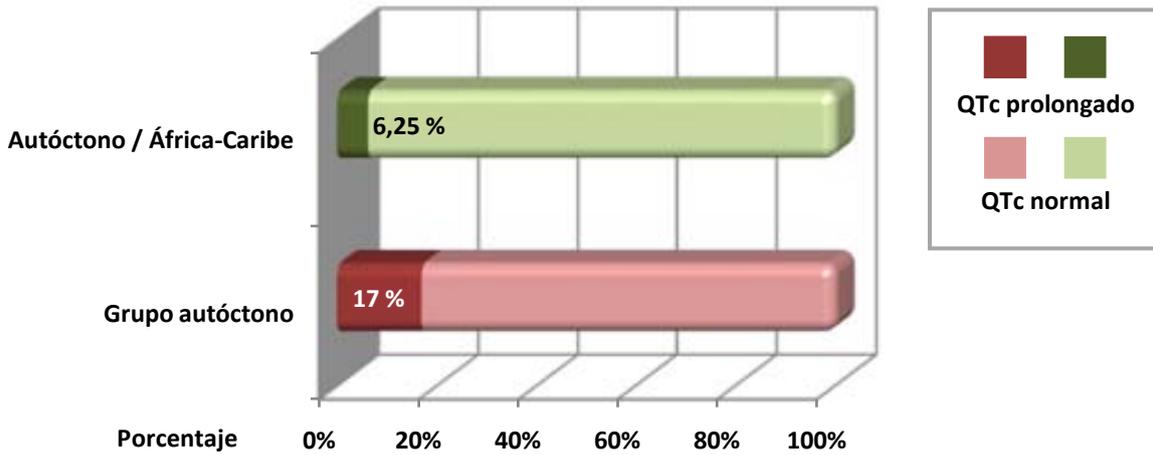


Fig. 20: Comparación del porcentaje de pacientes con QTc > 470 mseg de origen autóctono (en rojo) con el subgrupo África-Caribe del grupo mixto (en verde).

6.5.2.12. Resumen.

En resumen, en el análisis del porcentaje de pacientes con QTc largo, el 18,8% de los neonatos tenían un QTc \geq 440 mseg y se observaron diferencias en cuanto a etnias: el 17 % del grupo autóctono, el 28,8 % del grupo de Magreb y Oriente Próximo ($p = 0,003$) y el 28,2 % del grupo de India-Pakistán ($p = 0,018$). No hubo diferencias con el grupo de Centroamérica y Suramérica: el 18,4 % ($p = 0,65$) ni con el resto de grupos.

Al emplear este mismo criterio utilizado en el macrorregistro italiano de Schwartz y sus colaboradores, que define el QTc largo por encima del percentil 97,5 del grupo más numeroso, el autóctono, el valor era de 471,68 mseg. Con este nuevo punto de corte, aún el 4 % de la muestra tenía un QTc largo y las diferencias por etnias se mantenían sólo entre el grupo autóctono (4 %) y el grupo de Magreb y Oriente Próximo (11 %) ($p = 0,003$), rozando la significación estadística en el grupo de India-Pakistán (9 %) ($p = 0,056$).

6.6. RESULTADOS COMPARATIVOS DEL QTc ENTRE PAÍSES

Para este apartado se seleccionaron los países con un número superior a 40 individuos, con el fin de tener una muestra amplia de pacientes en cada uno de los grupos. Los países que cumplían este requisito se resumen en la tabla 50.

País de procedencia	Número de casos
España	495
Marruecos	112
República Dominicana	43
Bolivia	45
Ecuador	78
China	40
Filipinas	47
Pakistán	70



Tabla 50: Países con más de 40 individuos incluidos en el estudio.

Ya que España y China tenían su grupo étnico propio, sus datos no varían al estudiar únicamente el país, pero en cambio si que pueden existir pequeñas diferencias con respecto al resto.

De nuevo se estudió tanto el QTc medio y su desviación estándar para cada uno de los países (Tabla 51), como el porcentaje de pacientes para cada uno de ellos que mostraba un QTc > 440 o un QTc > 470 mseg.

Grupo étnico	QTc medio (mseg)	Desviación estándar
España	414,57	± 28,74
Marruecos	424,26	± 31,99
República Dominicana	414,69	± 26,07
Bolivia	419,02	± 30,09
Ecuador	417,97	± 24,59
China	416,27	± 22,34
Filipinas	416,93	± 29,50
Pakistán	419,92	± 33,14

Tabla 51: Intervalo QTc y desviación estándar en mseg para cada uno de los países.

Una vez más se utilizó el grupo más numeroso, el autóctono, para comparar los resultados obtenidos en cada uno de los países por separado, tanto para el porcentaje de pacientes con un QTc > 440 mseg, como para el porcentaje de pacientes con un QTc > 470 mseg. Los resultados se describen con detalle a continuación.

6.6.1. Comparación del porcentaje de pacientes con QTc \geq 440 mseg

Se calculó el porcentaje de pacientes con un QTc superior o igual a 440 mseg en cada uno de los países. El estudio estadístico mostró que existían diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,004$).

Con el fin de encontrar cuáles eran estas diferencias, se comparó cada uno de los países con el grupo autóctono. Los resultados se resumen en la figura 21.

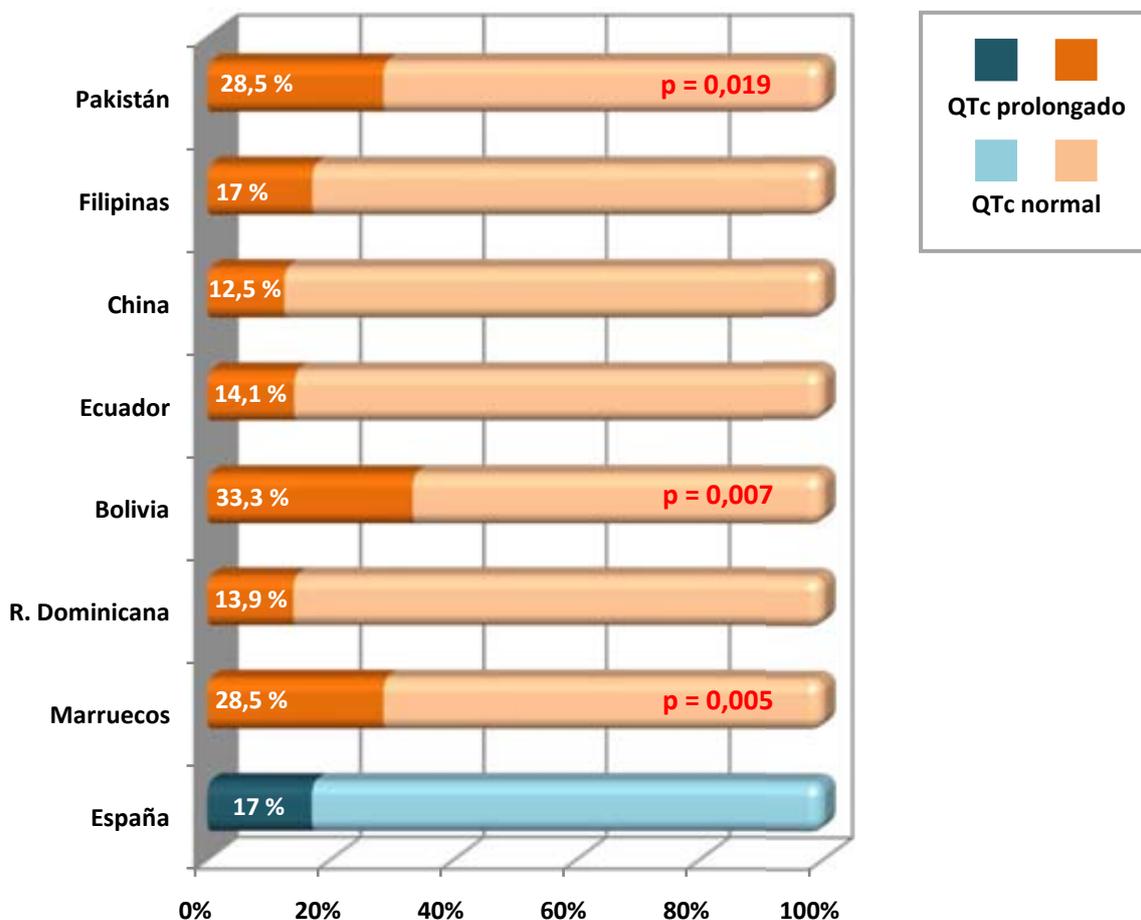


Fig. 21: Comparación de los porcentajes de RN con QTc > 440 mseg de España (azul) con el resto de países con > 40 individuos (naranja). El porcentaje de RN con QTc prolongado aparece en cada una de las barras, así como los resultados estadísticamente significativos.

Los pacientes con QTc superior o igual a 440 mseg se encuentran con más frecuencia en Marruecos, Pakistán (esperable dado que eran los principales países que conformaban los grupos étnicos de Magreb-Oriente Próximo e India-Pakistán y que ya habían demostrado estos resultados) y Bolivia, que presenta una incidencia superior de QTc \geq 440 mseg en comparación con el resto de países que conformaban el grupo étnico Centroamérica-Suramérica.

6.6.2. Comparación del porcentaje de pacientes con QTc \geq 470 mseg

Siguiendo en la misma línea, se calculó el porcentaje de pacientes con un QTc superior o igual a 470 mseg en cada uno de los países. Esta vez, el estudio estadístico no mostró la existencia de diferencias significativas entre los grupos en conjunto ($p = 0,074$). No obstante, también se comparó cada uno de los países con el grupo autóctono. Los resultados se resumen en la figura 22.

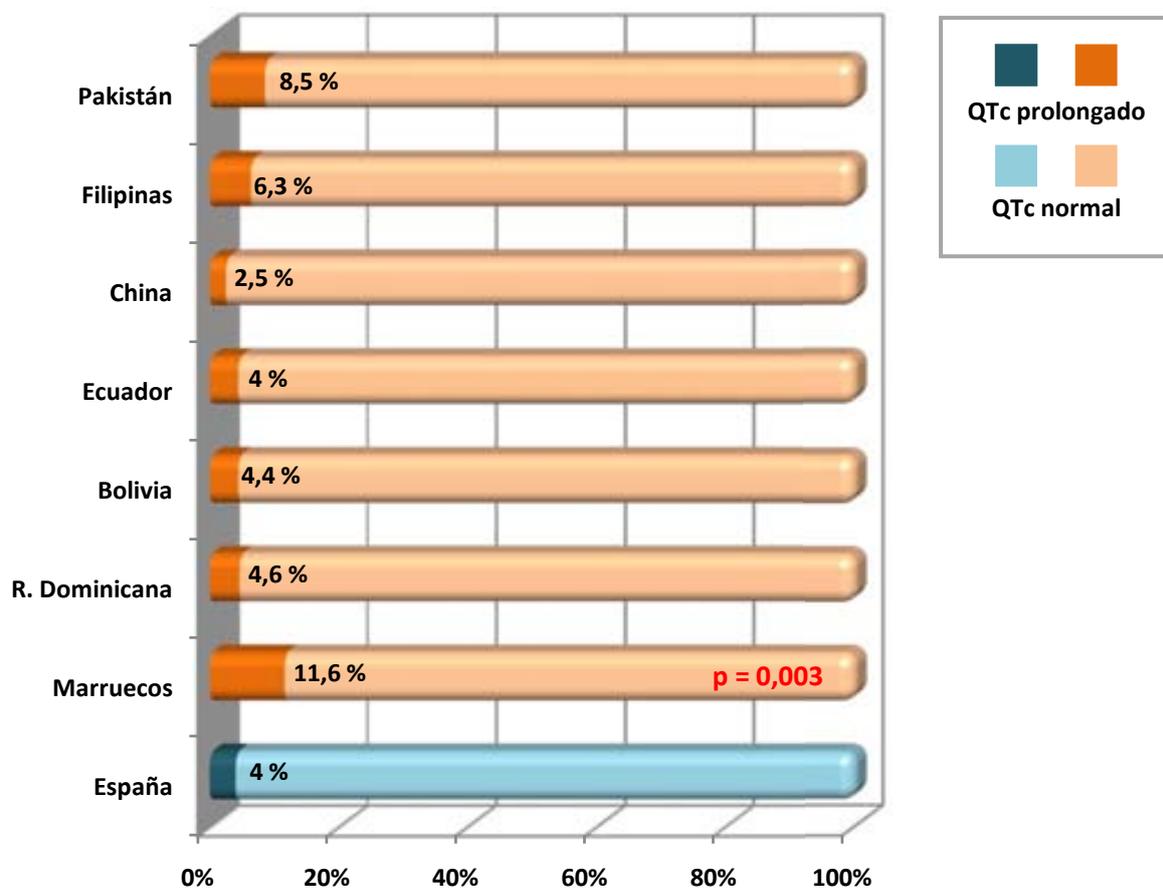


Fig. 22: Comparación de porcentajes de RN con QTc > 470 mseg de España (azul) con el resto de países con > 40 individuos (naranja). El porcentaje de RN con QTc prolongado aparece en cada una de las barras, así como los resultados estadísticamente significativos.

En esta ocasión sólo se puede afirmar que los pacientes con QTc superior o igual a 470 mseg sólo se encuentran con más frecuencia en Marruecos. Los resultados comparativos con Bolivia y Pakistán no son significativos en esta ocasión, aunque una vez más (tal como pasa al estudiar el grupo étnico), al comparar Pakistán con España los resultados son cercanos a la significación estadística ($p = 0,09$).

6.6.3. Resumen

En resumen, en el análisis del porcentaje de pacientes con QTc largo se observaron diferencias en cuanto al país de procedencia: el 17 % en España, el 28,5 % en Marruecos ($p = 0,005$), el 33,3 % en Bolivia ($p = 0,007$) y el 28,5 % en Pakistán ($p = 0,019$). No hubo diferencias con el resto de países analizados (únicamente los que contaban con más de 40 individuos).

De nuevo, al emplear un criterio diferente, definiendo el QTc largo por encima del percentil 97,5 del grupo más numeroso, el de España, el valor era de 471,68 mseg. Con este nuevo punto de corte, de nuevo encontrábamos pacientes con un QTc prolongado, aunque en menor cuantía. Las diferencias entre países se mantenían esta vez sólo entre el grupo autóctono (4 %) y Marruecos (11,6 %) ($p = 0,003$), de modo que Pakistán (8,5 %) y Bolivia (4,4 %) ya no presentan dicha significación.

6.7. RESULTADOS COMPARATIVOS DEL INTERVALO QTc SEGÚN PATOLOGÍAS

En apartados anteriores se han explicado con detalle las diferentes patologías que padecían los RN de los diferentes grupos étnicos. La única diferencia relevante era la mayor frecuencia de consumo de drogas por parte de las madre procedentes de España y de países de Europa Occidental. Dado que el resto de patologías no presentaban disparidades significativas se decidió estudiarlas en conjunto, en busca de posibles relaciones entre éstas y la aparición de un QTc prolongado, tanto de más de 440 mseg, como de más de 470 mseg.

	QTc medio (mseg)	QTc > 440 mseg (%)	QTc > 470 mseg (%)
Prematuridad	420,85 (± 32,74)	28,39	6,1
Bajo peso para la EG	413,5 (±29,54)	17,1	5,2
Peso elevado para la EG	415,09 (±27,49)	14,6	5,3
CIR	413,05 (±29,54)	17,1	5,2
Patología materna			
Patología materna	418,6 (±31,02)	22	8,8
Infecciones durante el embarazo	412,5 (±27,00)	13,8	3,5
Consumo de drogas	414,8 (±21,17)	10,2	2
Riesgo de infección	416,5 (±28,41)	23,9	4,7
Patología neonatal			
Pérdida del bienestar fetal	418,9 (±30,79)	21,9	6,8
Patología respiratoria	415,6 (±32,98)	16,6	4,7
Patología infecciosa	427,42 (±22,75)	42,8	0
Patología metabólica	404,3 (±21,50)	6,66	0
Patología hematológica	412,96 (±27,25)	11,1	3,7

Tabla 52: Intervalo QTc y desviación estándar en mseg para cada una de las patologías diagnosticadas. Porcentaje de pacientes con un QTc > 440 mseg y > 470 mseg para cada una de las patologías. En rojo se marcan los resultados que son estadísticamente significativos.

Los resultados para cada una de las patologías se compararon para cada uno de los grupos con el resto de RN no afectados. Por ejemplo, el grupo de RN prematuros se comparó con el grupo de RN que habían nacido a término.

En los siguientes apartados se presentan los resultados de dichas comparaciones.

6.7.1. Prematuridad

Del total de 81 RN incluidos en el grupo de prematuros, 23 de ellos (un 28,3%) presentaban un QTc > 440 mseg. Entre ellos, se encontraron 5 RN (4,8%) con un QTc superior a 470 mseg.

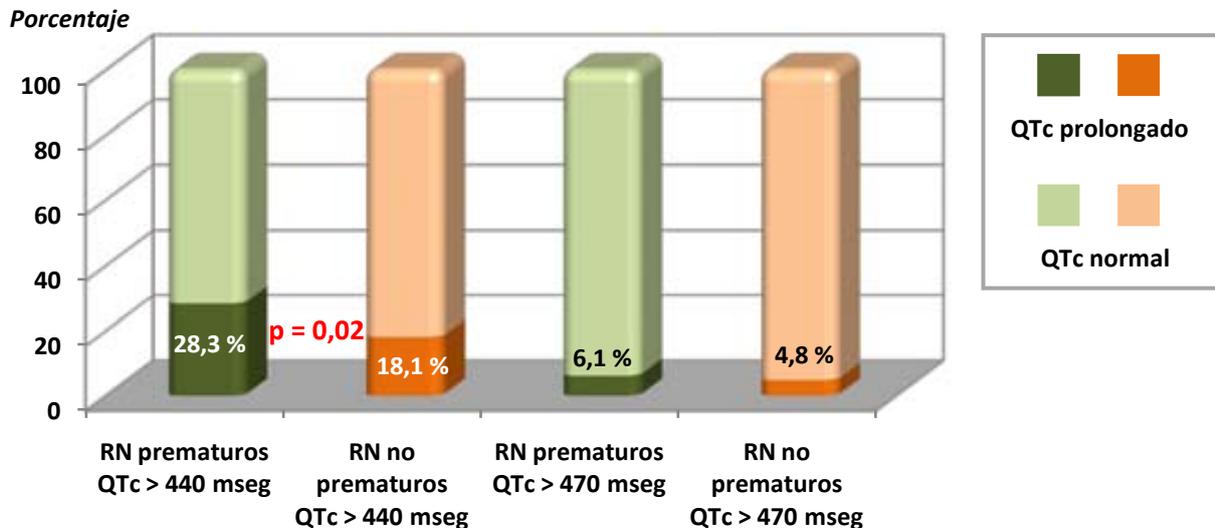


Fig. 23: Porcentaje de pacientes de los RN prematuros y no prematuros con QTc patológico (considerado como ≥ 440 en las columnas de la izquierda y ≥ 470 mseg en las de la derecha).

El grupo de RN prematuros presenta un intervalo QTc > 440 mseg con más frecuencia al compararlo con el resto de neonatos nacidos a partir de la semana 37 de gestación ($p = 0,02$). Las diferencias no son significativas cuando se estudia el porcentaje de RN con un QTc > 470 mseg.

6.7.2. Bajo peso / Peso elevado para la edad gestacional

Del grupo de 1305 RN, 76 fueron catalogados como RN de bajo peso para su edad gestacional, mientras que otros 75 RN eran de peso elevado para su edad gestacional. Las figuras 24 y 25 muestran los resultados comparativos de este grupo en cuanto al intervalo QTc.

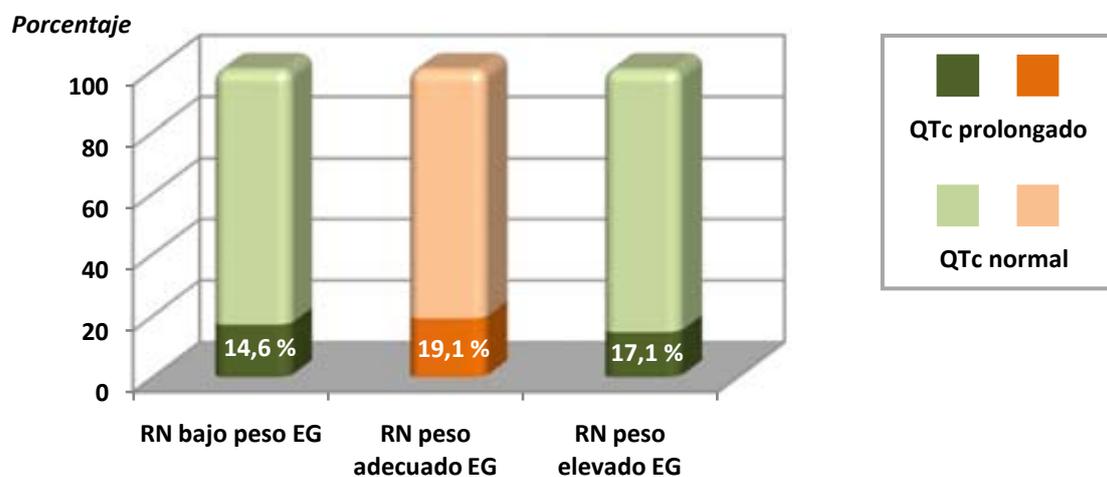


Fig. 24: Porcentaje de pacientes de los RN de bajo peso para la EG, peso adecuado para la EG y peso elevado para la EG con $QTc \geq 440$.

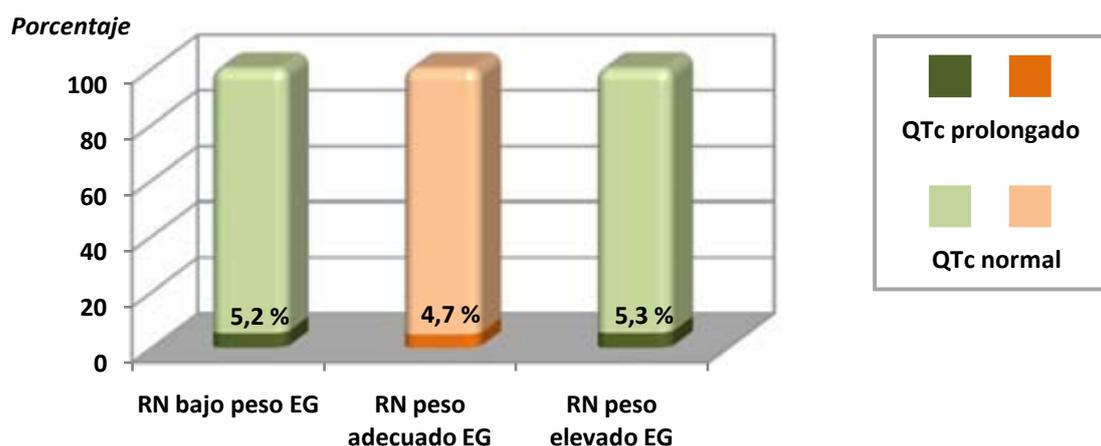


Fig. 25: Porcentaje de pacientes de los RN de bajo peso para la EG, peso adecuado para la EG y peso elevado para la EG con $QTc \geq 470$.

El estudio comparativo de los grupos no muestra diferencias estadísticamente significativas en este caso. Tampoco existen diferencias al comparar el porcentaje de pacientes con $QTc > 470$ msec para cada uno de los grupos.

6.7.3. Retraso de crecimiento intrauterino

El retraso de crecimiento intrauterino se diagnosticó en 76 RN. En 13 de ellos, el QTc era superior a 440 mseg, y en 4 superior a 470 mseg. El estudio estadístico no mostró diferencias entre el grupo de RN con CIR y el grupo de RN sin CIR (figura 26).

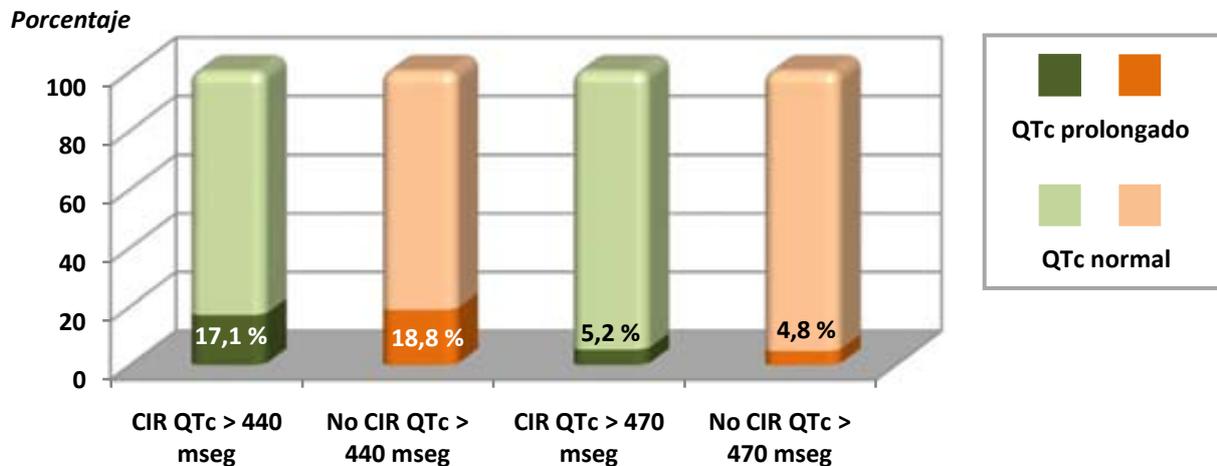


Fig. 26: Porcentaje de pacientes de los RN con CIR (retraso de crecimiento intrauterino) y no CIR con QTc normal y patológico.

6.7.4. Patología materna

El grupo de patología materna se subdividió en cuatro grupos de patología ya descritos previamente. Para cada uno de ellos se estudió la presencia de un QTc patológico y se comparó con el resto de RN que no presentaban dicha patología. Por ejemplo, el grupo de RN hijos de madre consumidora de drogas, se comparó con el grupo de RN hijos de madres que no habían consumido ningún tipo de droga durante el embarazo y así con cada uno de los subgrupos. Las figuras 27 y 28 resumen los resultados del estudio.

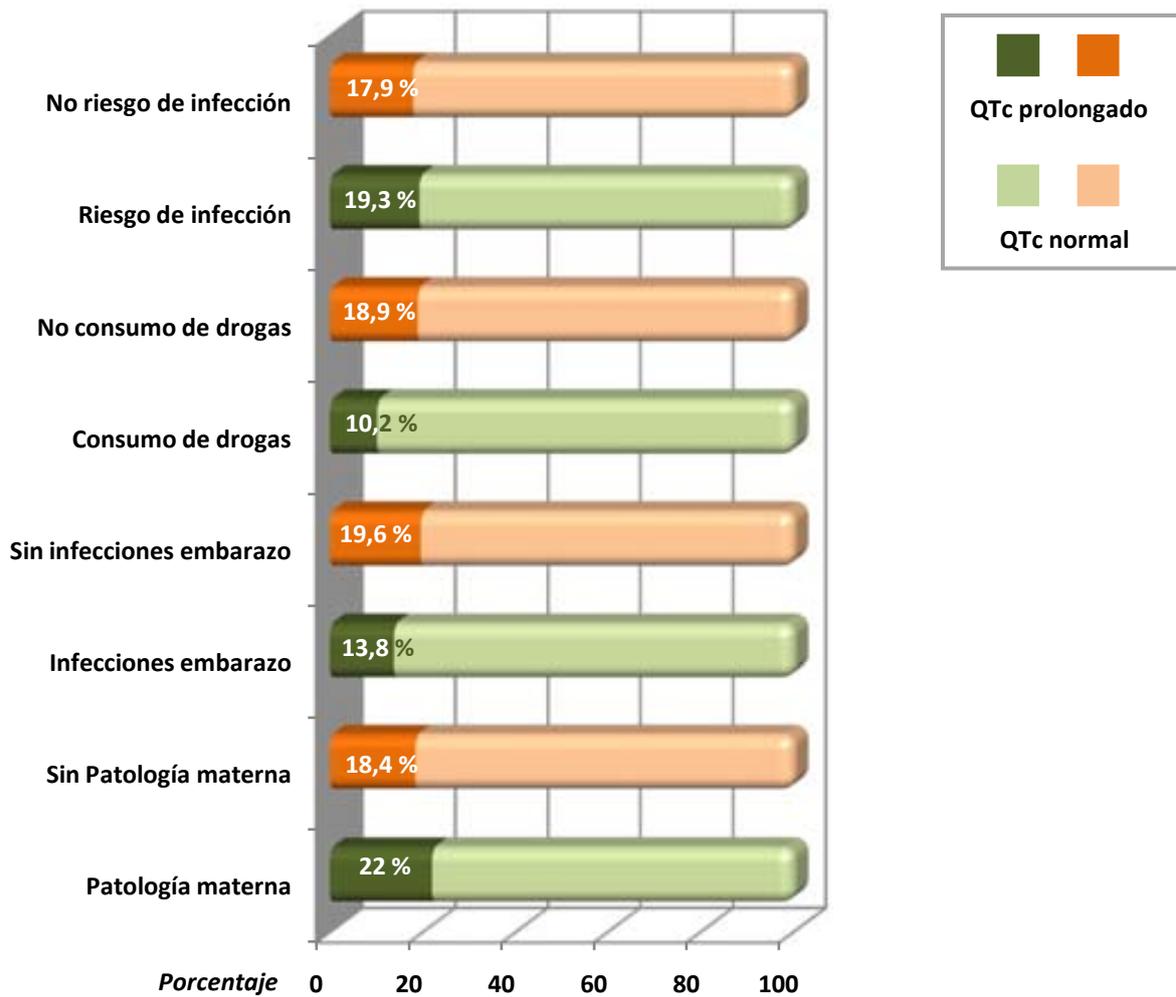


Fig. 27: Porcentaje de pacientes con $QTc \geq 440$ en los subgrupos de patología materna (coloreados en verde); comparados con el resto de RN sin la patología correspondiente (coloreados en naranja).

El estudio comparativo no encontró diferencias significativas para los subgrupos de patología materna en cuanto a la presencia de QTc prolongado > 440 mseg.

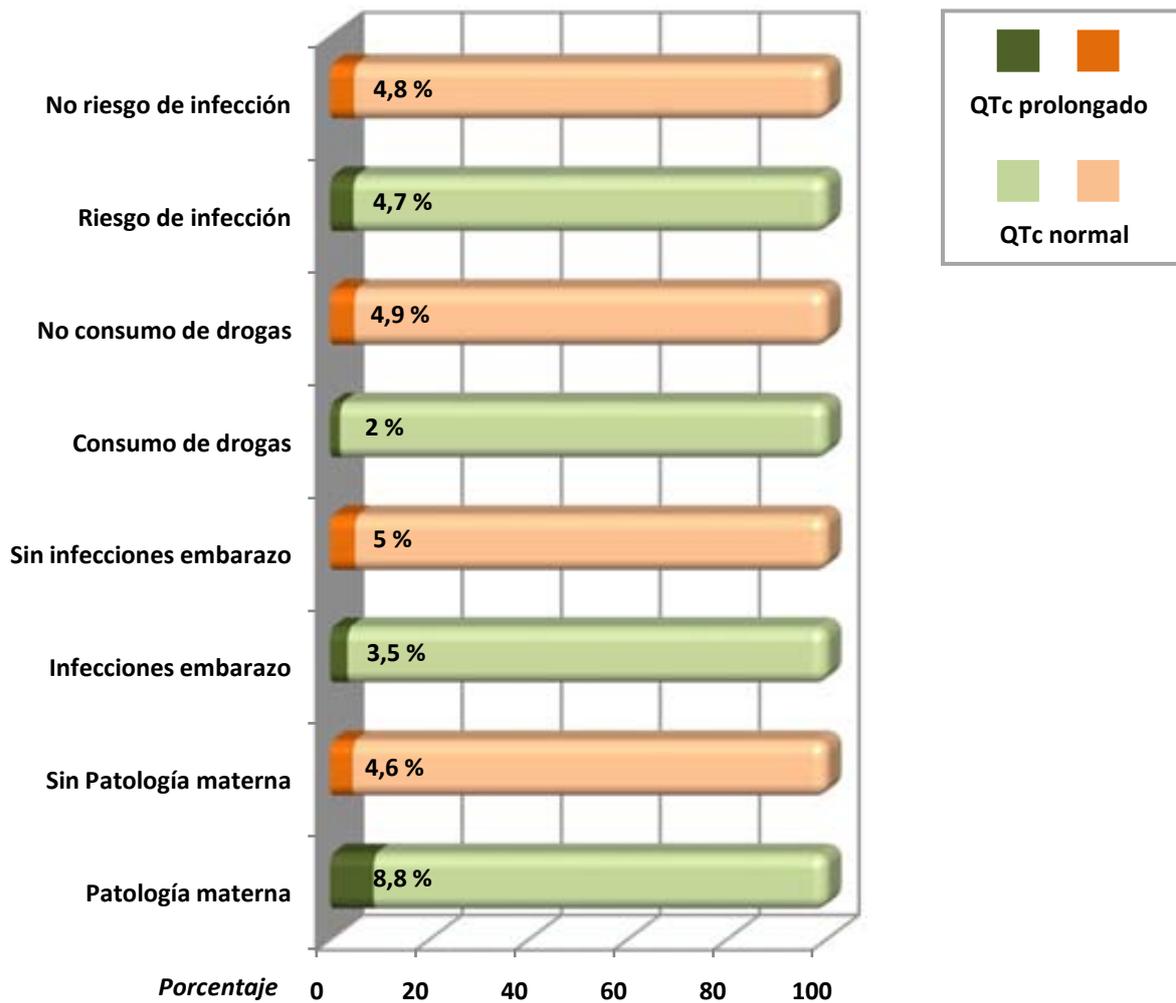


Fig. 28: Porcentaje de pacientes con $QTc \geq 470$ en los subgrupos de patología materna (coloreados en verde); comparados con el resto de RN sin la patología correspondiente (coloreados en naranja).

El estudio comparativo no encontró diferencias significativas para los subgrupos de patología materna en cuanto a la presencia de QTc prolongado > 470 mseg.

6.7.5. Patología neonatal

El grupo de patología neonatal también se subdividió en cuatro subgrupos ya definidos en apartados anteriores. De la misma forma, se compararon los RN de cada subgrupo afectados de una patología concreta con los que no presentaban dicho problema.

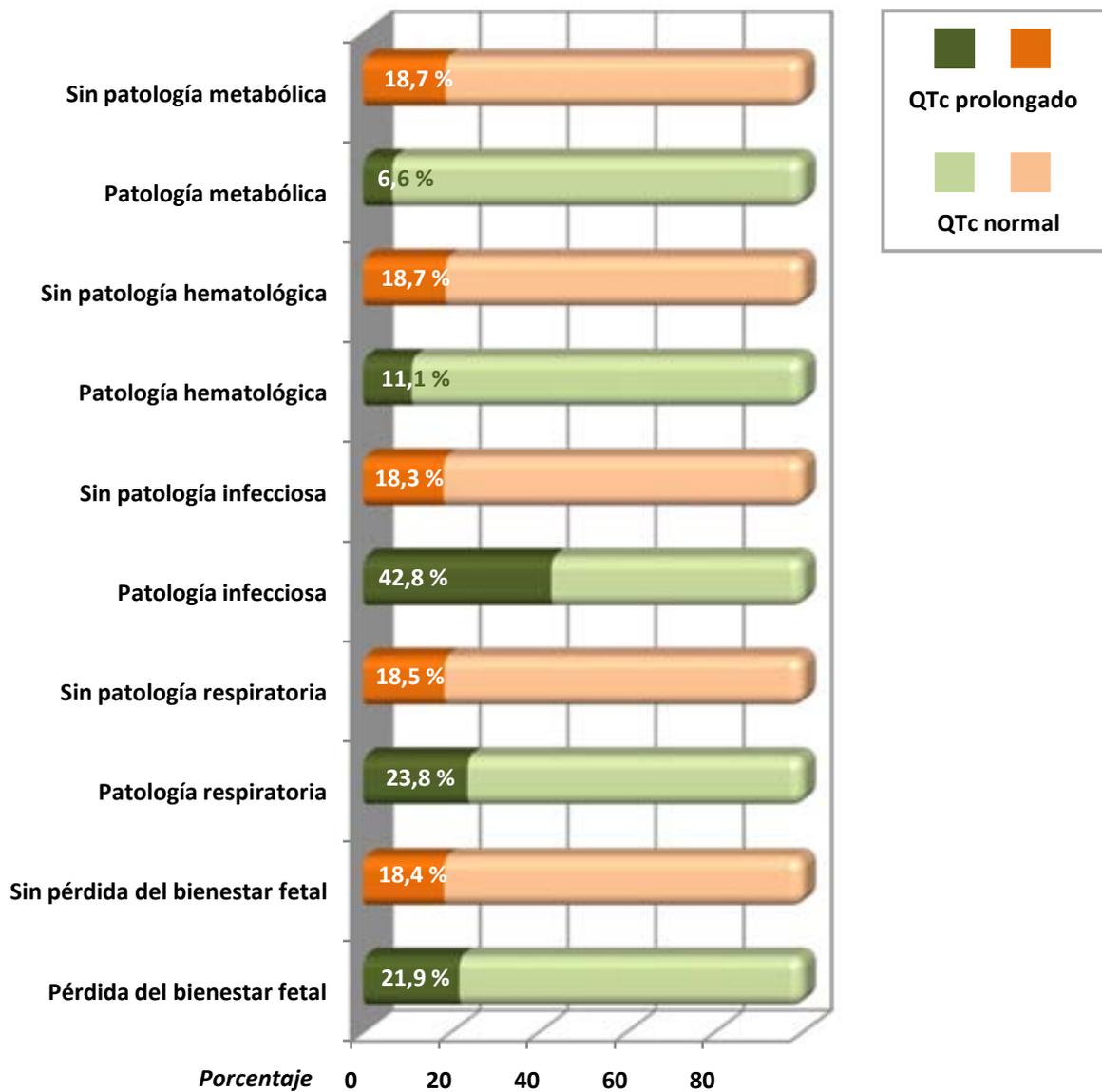


Fig. 29: Porcentaje de pacientes con $QTc \geq 440$ en los subgrupos de patología neonatal (coloreados en verde); comparados con el resto de RN sin la patología correspondiente (coloreados en naranja).

El estudio comparativo no mostró diferencias significativas entre los grupos.

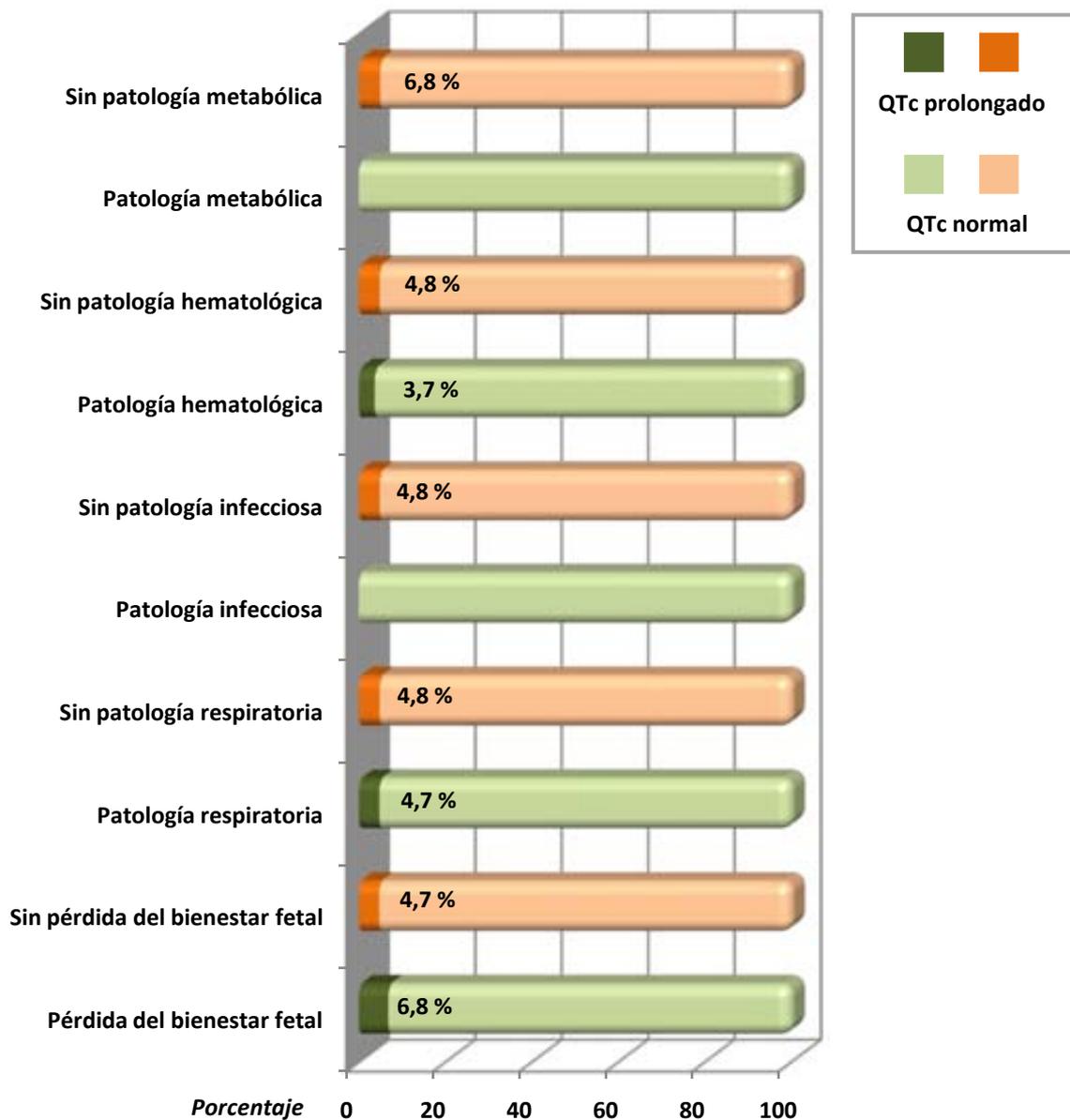


Fig. 30: Porcentaje de pacientes con $QTc \geq 470$ en los subgrupos de patología neonatal (coloreados en verde); comparados con el resto de RN sin la patología correspondiente (coloreados en naranja).

Una vez más, el estudio comparativo de los grupos de patología neonatal con los RN sin dichas patologías no mostró diferencias significativas.

6.7.6. Resumen

En resumen, en el análisis del porcentaje de pacientes con QTc largo tan sólo se observaron diferencias en cuanto a la edad gestacional: el 28,3 % de los RN pretérmino presentaban un QTc superior a 440 mseg, mientras que de los RN a partir de las 37 semanas de edad gestacional el porcentaje era de 18,1 % ($p = 0,022$). Al definir el QTc largo por encima 470 mseg no se encontraron estas mismas diferencias.

Por otra parte, ninguno de los otros grupos patológicos (bajo peso para la edad gestacional, peso elevado para la edad gestacional, retraso de crecimiento intrauterino, patología materna y patología neonatal) mostró presentar un porcentaje de pacientes con QTc superior a lo esperado, ni al definir el QTc prolongado como > 440 mseg ni al hacerlo como > 470 mseg.

6.8. CARACTERÍSTICAS DE RN CON QTc PROLONGADO

6.8.1. Resultados del ECG realizado en las primeras 48 horas de vida

Los ECG realizados por el equipo de enfermeras del Servicio de Neonatología fueron enviados a través de un sistema informático al Servicio de Cardiología, dónde 2 cardiólogos leyeron los ECG de forma independiente.

6.8.1.1. QTc prolongado.

Del total de 1305 RN en los que el ECG de superficie fue valorable en las primeras 48 horas de vida, 245 RN mostraron un QTc superior a 440 mseg y 63 un QTc superior a 470 mseg.

Como ejemplo de QTc prolongado, la figura 31 muestra el ECG de superficie con el QTc más prolongado de toda la serie, de 520 mseg. Ambos progenitores de este paciente procedían de Pakistán, el grupo étnico en el que se ha demostrado una incidencia superior de QTc prolongado.

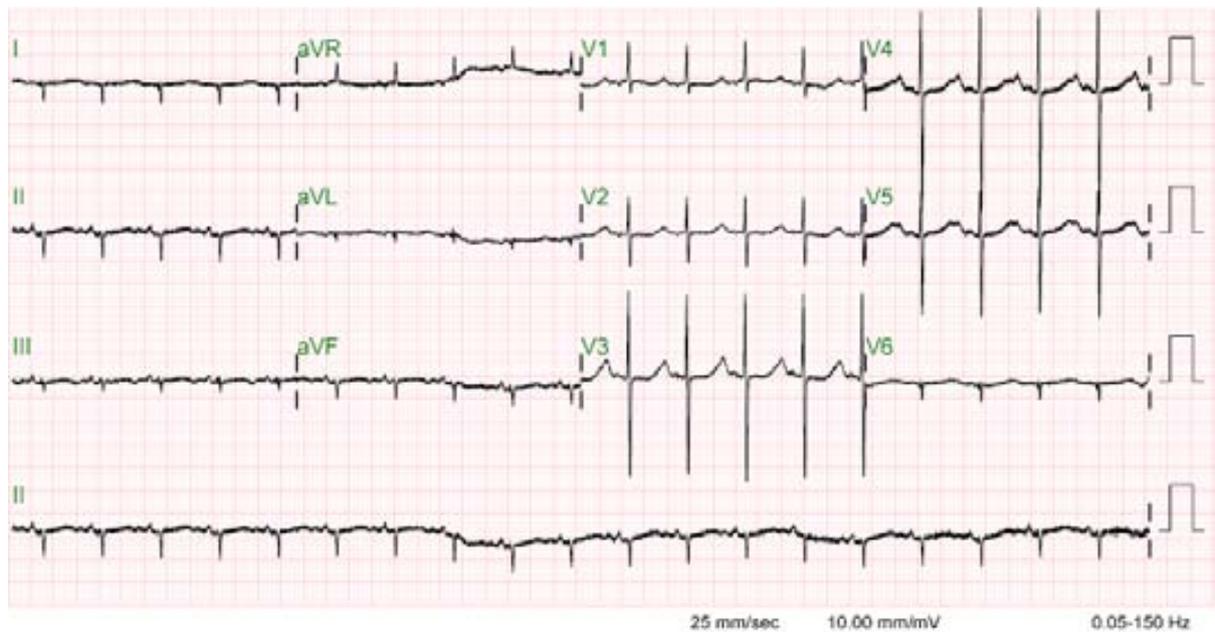


Fig. 31: ECG de RN con progenitores procedentes de Pakistán y cuyo QTc prolongado media 520 mseg.

Las características de los RN con QTc prolongado han sido ampliamente descritas en los apartados anteriores de los resultados, por lo que no se entrará de nuevo en estos aspectos.

6.8.1.2. Otras alteraciones.

En el apartado 6.6.3. se han comentado con detalle el resto de alteraciones diferentes al QTc prolongado que se diagnosticaron en el ECG de superficie.

Además del bloqueo incompleto de rama derecha, que se consideró normal para la edad de los pacientes, son a destacar dos alteraciones más: la primera fue la presencia de un dudoso síndrome de WPW, que obligó a un control de seguimiento para descartarlo. La segunda situación consistió en la alteración descrita en un paciente con patología respiratoria subyacente (neumotorax) consistente en un ritmo auricular caótico auricular cuyo control se realizó antes del alta y que resultó ser normal. El ECG de este paciente se puede observar en la Figura 8.

6.8.2. Resultados del ECG realizado en el primer control

Los datos obtenidos en la evaluación del ECG, en caso de ser patológicos, se enviaron de nuevo al Servicio de Neonatología, desde donde se contactó con las familias para el control de seguimiento.

Se llevó a cabo un contacto telefónico con los RN que presentaban un QTc patológico, así como con los pacientes en los que existía un WPW dudoso.

No obstante, dicho procedimiento resultó infructuoso de modo que únicamente se consiguió contactar con los padres de un total de 45 pacientes. Además, de éstos, sólo 22 acudieron a una visita de control en la que se repitió el ECG de superficie:

-De los pacientes con un WPW dudoso, dos presentaban un QTc prolongado. Se pudo contactar con dos de los tres pacientes.

-Entre los pacientes con un QTc superior a 470 mseg, se pudo realizar un ECG de superficie en 21 RN.

6.8.2.1. **Pérdida de pacientes. Contacto con los familiares.**

La importante pérdida de pacientes en este paso del estudio se justificó por los siguientes motivos:

- 63 RN con alteraciones en el ECG.
 - o Contacto telefónico con 41.
 - Acuden 22 a control (21 por QTc prolongado y 1 por WPW).
 - 19 no acuden al control. Se realiza un segundo contacto telefónico:
 - 14 no responden a la llamada / mensaje en el contestador.
 - 5 contestan y muestran su disconformidad con el estudio.
 - o No se consigue contacto telefónico con 22 pacientes. Los motivos fueron:
 - Falta de información de contacto.
 - Información de contacto errónea.
 - No contesta a la llamada / mensaje en el contestador.

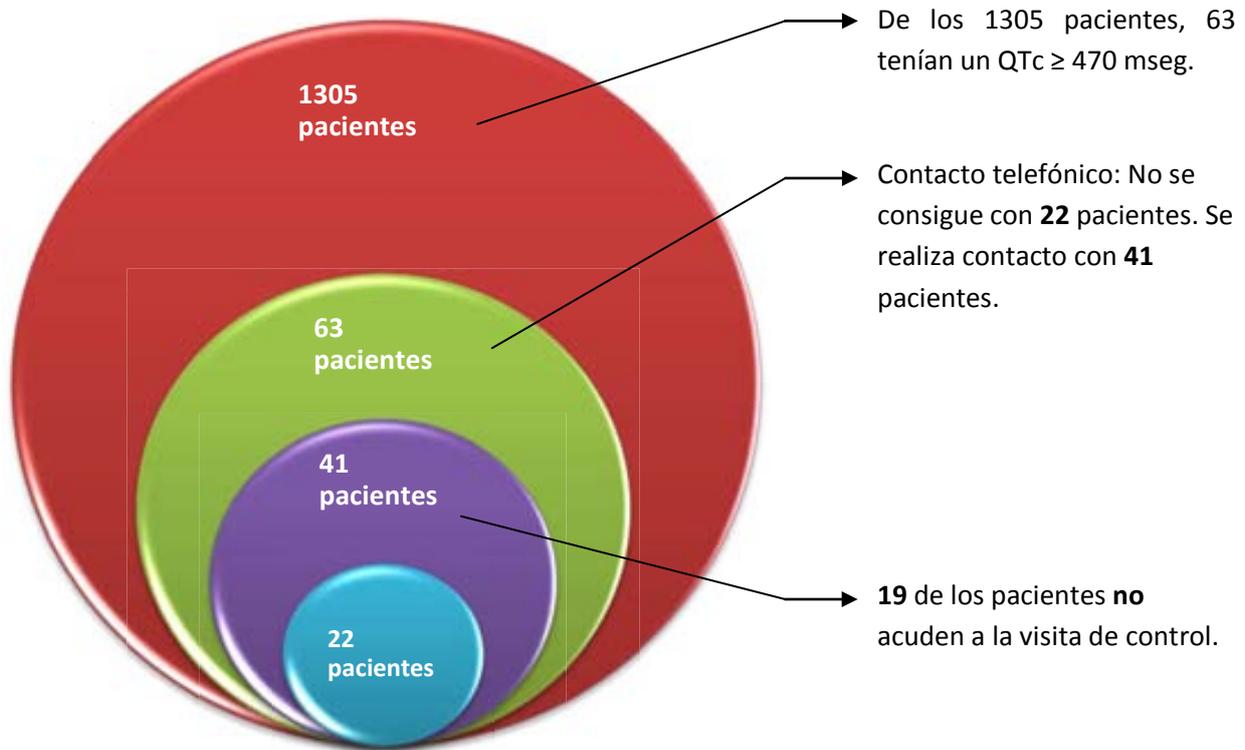


Figura 33: Representación gráfica de la pérdida de pacientes durante el estudio.

6.8.2.2. Pacientes con ECG de control.

Como ya se ha comentado, fueron 22 RN los que acudieron a una primera visita de control. Además de dar información a los progenitores acerca de los hallazgos encontrados en el ECG realizado en las primeras 48 horas de vida, se repitió el ECG en la misma visita, realizada de forma conjunta entre Pediatría y Cardiología, pudiendo dar un resultado instantáneo de la prueba y decidir de esta manera, la conducta posterior. Los resultados fueron los siguientes:

- Se descartó la existencia de WPW en los dos pacientes en los que existía una duda acerca del diagnóstico en el primer ECG.

En estos pacientes se decidió alta por este motivo tras redactar un pequeño informe para conocimiento del pediatra de zona.

- En el resto de pacientes, el ECG de seguimiento al mes de seguimiento únicamente mostró un QTc $>$ 470 mseg en un paciente, mientras que en otros tres pacientes se encontró un QTc $>$ 440 mseg. Es decir, se encontraron 4 RN con un QTc $>$ 440 mseg.

6.8.2.3. Resultados del QTc en el ECG de control.

La figura 33 resume la distribución de los valores de QTc en los pacientes que acudieron al primer control.

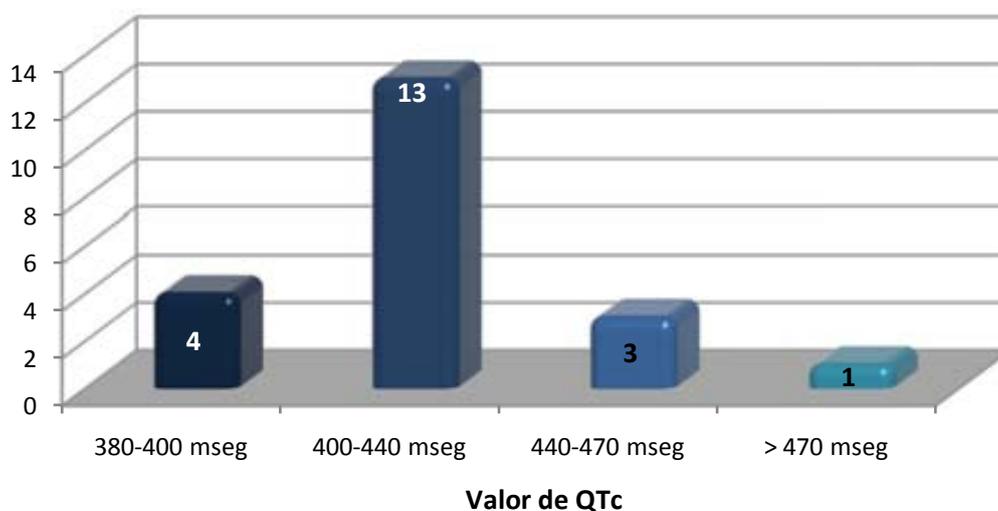


Figura 33: Valores de QTc en el ECG de control.

En cuanto a la procedencia étnica de los pacientes, la distribución entre QTc prolongado al nacimiento y los RN a los que se pudo hacer un ECG de control se explican en la tabla 53.

Etnia	QTc prolongado (>470 mseg) 1 ^{er} ECG	Acude al control
Autóctono	20	9
África-Caribe	3	2
India-Pakistán	7	2
China	1	0
Europa Este	2	0
Sureste Asiático-Filipinas	4	1
Centroamérica-Suramérica	8	3
Magreb-Oriente Próximo	13	3
Gitanos	2	0
Europa Occidental	0	0
Mixto	3	1

Tabla 50: Número de pacientes con QTc superior a 470 mseg en el primer control ECG y número de RN que acudieron a la primera visita de control después de contacto telefónico.

De esta forma, se calculó el porcentaje de pérdida para cada uno de los grupos étnicos. Los resultados se resumen en la tabla 51.

Etnia	Porcentaje de pérdida de pacientes
Autóctono	55 %
África-Caribe	33 %
India-Pakistán	71 %
China	100 %
Europa Este	100 %
Sureste Asiático-Filipinas	75 %
Centroamérica-Suramérica	62 %
Magreb-Oriente Próximo	77 %
Gitanos	100 %
Europa Occidental	No valorable
Mixto	66 %

Tabla 51: Porcentaje de pérdida de pacientes para cada uno de los grupos étnicos.

La pérdida de pacientes fue importante en todos los grupos étnicos, incluyendo al autóctono. Esto hace pensar que aunque la posibilidad de problemas idiomático y/o culturales podrían haber jugado un papel, no podían explicar la pérdida del paciente en todos los casos.

6.8.2.4. Pacientes con ECG patológico en el control.

Sólo 4 pacientes mantuvieron un $QTc \geq 440$ mseg en el ECG de control. De los tres que presentaron un QTc entre 440 y 470 mseg se ha de tener en cuenta que dos de ellos tenían cifras prácticamente normales. El valor del QTc y la procedencia de los pacientes con QTc patológico en el ECG de control se resumen en las tablas 52 y 53.

Paciente	Valor del QTc	País de procedencia
Paciente 1	443	Ecuador
Paciente 2	446	España
Paciente 3	464	España

Tabla 52: Valor de QTc y país de procedencia de pacientes con QTc entre 440 y 470 mseg en ECG de control.

Paciente	Valor del QTc	País de procedencia
Paciente 4	480	Pakistán

Tabla 53: Valor de QTc y país de procedencia en el pacientes con QTc \geq 470 mseg en ECG de control.

Como ya se ha comentado, sólo un paciente presentó un QTc superior a 470 mseg, en concreto el valor fue de 480 mseg. Además, se ha de destacar que se trataba del mismo paciente con origen étnico en Pakistan cuyo QTc era el más prolongado de toda la serie en el ECG de superficie realizado en las primeras 48 horas de vida (figura 31).

6.8.3. Resultados del seguimiento

El estudio de ECG a los padres de los pacientes con QTc prolongado en la visita de control resultó normal en todas las ocasiones. Asimismo, se comprobó que la madre no presentaba anticuerpos Anti-Ro ni Anti-SSA y que no había tomado durante el embarazo ninguna medicación que pudiera ser la responsable del intervalo QTc alargado.

Al paciente con un QTc > 470 mseg se le realizó una analítica sanguínea en la que se objetivó que las cifras en sangre de calcio, calcio iónico, potasio y magnesio eran normales.

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, ninguno de los 1305 pacientes estudiado presentó un episodio de muerte súbita del lactante, en concreto los 4 pacientes con QTc prolongado en el ECG de control. No obstante, el seguimiento del paciente numero 4 fue incompleto, ya que se perdió el contacto con él y su familia después de un viaje a su país.

6.9. QTc MEDIDO CON FORMULAS DE CORRECCIÓN DIFERENTES

Ya se ha comentado en la introducción que para nuestro estudio se decidió utilizar la fórmula de Bazett como fórmula correctora del intervalo QT. No obstante, dado que parece demostrado que las frecuencias cardiacas altas pueden sobreestimar el QT prolongado mediante esta corrección, se decidió comparar, de forma retrospectiva, los pacientes con QTc más prolongados según la fórmula de Bazett (en primer lugar aquellos que tenían un QTc ≥ 470 mseg, con los obtenidos por otras fórmulas (Fridericia, Framingham y Hodges) y posteriormente aquellos que tenían un QTc 440-470 mseg), para tener de esta manera una idea aproximada de pacientes con QTc prolongado para los diferentes métodos de corrección.

Las fórmulas para cada una de ellas son las siguientes:

-Fórmula de Bazett: $QTc = QT / \sqrt{RR'}$

-Fórmula de Fridericia: $QTc = QT \times \text{factor de corrección}$ (ver tabla en la introducción)

-Fórmula de Framingham: $QTc = QT + 0,154 (1 - 60/\text{frecuencia cardiaca})$

-Fórmula de Hodges: $QTc = QT + 1,75 (\text{Frecuencia cardiaca} - 60)$

6.9.1. Pacientes con QTc ≥ 470 mseg según la fórmula de Bazett

Se seleccionaron los 63 pacientes con QTc ≥ 470 mseg independientemente de su grupo étnico y se estudió el resultado del QTc según las fórmulas de Fridericia, Hodges y Framingham. Los resultados se resumen en la tabla 54.

Dado que la fórmula de Bazett sobreestima el resultado obtenido, con el resto de fórmulas el límite para la normalidad se estableció en 440 mseg para cada una de ellas.

	Fórmula de Fridericia	Fórmula de Hodges	Fórmula de Framingham
QTc \geq 440 mseg	65 %	75 %	12 %
QTc < 440 mseg	35 %	25 %	88 %

Tabla 54: Porcentaje de pacientes con QTc $>$ o igual a 440 mseg según las fórmulas de Fridericia, Hodges y Framingham, para los pacientes con QTc \geq 470 mseg según la fórmula de Bazett en nuestro estudio.

No obstante, se ha de tener en cuenta que de los 16 pacientes que, según la fórmula de Hodges no alcanzan los 440 mseg, 8 de ellos presentan valores muy cercanos a esta cifra (desde 437 a 439 mseg), alcanzando de este modo un 87 % de pacientes con QTc patológico (superior a 440 mseg).

Por último, es importante destacar que los cuatro pacientes en los que persistía un QTc prolongado en el control al mes de vida, los valores de QTc según las fórmulas de Hodges y Fridericia también muestran valores de QTc superiores a 440 mseg, por lo que habrían sido catalogados como patológicos desde un principio independientemente de la fórmula utilizada.

Sin embargo, mediante la fórmula de Framingham únicamente uno de los pacientes habría sido catalogado como patológico.

6.9.2. Pacientes con QTc 440 – 470 mseg según la fórmula de Bazett

Se seleccionaron los 173 pacientes con QTc 440 – 470 mseg según la fórmula de Bazett, independientemente de su grupo étnico y de nuevo, se estudió el resultado del QTc según las fórmulas de Fridericia, Hodges y Framingham. Los resultados se resumen en la tabla 55.

	Fórmula de Fridericia	Fórmula de Hodges	Fórmula de Framingham
QTc \geq 440 mseg	55 %	20 %	0,01 %
QTc < 440 mseg	45 %	80 %	99,99 %

Tabla 55: Porcentaje de pacientes con QTc > o igual a 440 mseg según las fórmulas de Fridericia, Hodges y Framingham, para los pacientes con QTc 440 – 470 mseg según la fórmula de Bazett en nuestro estudio.

Como era de esperar, un porcentaje inferior de pacientes presenta un QTc patológico (considerado como \geq 440 mseg) con respecto al grupo anterior. De hecho, con la fórmula de Framingham únicamente 1 paciente es catalogado como patológico. No obstante, este grupo de pacientes (los que presentaban QTc > 440 e < 470 mseg) no fue estudiado en los controles posteriores en nuestro estudio, por lo que desconocemos los valores de QTc al mes de vida.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. HALLAZGOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS

7.1.1. Ritmo y frecuencia cardiaca

7.1.1.1. Ritmo cardiaco

El ritmo sinusal, como era de esperar, fue el que se encontró en todos los pacientes salvo en uno, en el que la presencia de un ritmo caótico auricular se explicó por la patología subyacente.

Por otra parte, la existencia de RN hijos de madre con anti-Ro y anti-SSA no implicaba necesariamente la presencia de un bloqueo auriculo-ventricular (BAV), ya que la incidencia de esta patología es muy baja (1 entre 15.000 y 20.000 RN vivos) (Schwartz *et al*, 2002). Nuestra serie incluyó un número de RN 15 veces inferior, por lo que en realidad, encontrar un RN afecto de bloqueo BAV hubiera sido fruto de la casualidad.

7.1.1.2. Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca media de los RN estudiados fue de 133 latidos por minuto, considerada normal por el predominio del sistema nervioso autónomo simpático en el periodo neonatal (Schwartz *et al*, 2002). Las implicaciones de una frecuencia cardiaca elevada tienen relación con la medición del intervalo QTc, tema que se discutirá ampliamente en el siguiente apartado.

7.1.2. QTc

El QTc medio de nuestra serie (416,42 msec) fue discretamente superior al del registro italiano previo (Ackerman *et al*, 2001), aunque este hecho puede ser

explicado porque ese estudio incluía únicamente a pacientes de un solo origen étnico a diferencia del nuestro.

Por otra parte, los resultados de nuestro estudio fueron más concordantes con las cifras obtenidas en adultos, ya que el punto de corte que se utilizó para catalogar el QTc como prolongado de forma patológica fue de 470 mseg, a diferencia del previo, que utilizó como dintel de la normalidad los 440 mseg para el QTc.

7.1.2.1. Utilización de la fórmula de Bazett

Otro tema a destacar es la fórmula de corrección que se utilizó para el QTc. Siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología se llevó a cabo una medición manual, considerada por todas las guías como el mejor método no invasivo para valorar la duración del intervalo QT (Charbit *et al*, 2006). Asimismo, se utilizó para la corrección del intervalo QT la fórmula de Bazett.

No obstante, como ya se comenta en la introducción, también existen otras fórmulas que podrían ser más útiles en el periodo neonatal, dada la alta frecuencia cardiaca secundaria al predominio del sistema nervioso simpático sobre el parasimpático. De hecho, una publicación reciente demostró que la corrección del QTc se sobreestima con las fórmulas de Bazett y Fridericia a frecuencias cardiacas de 60 a 120 lpm tanto en hombres como en mujeres en los que estudian la alteración del QTc en relación con la administración de ibutilida, un fármaco bloqueante de los canales de potasio y por lo tanto, inductor del SQTL en pacientes predispuestos. Dicha sobrevaloración no ocurre al realizar la corrección del QT con las fórmulas de Framingham y Hodges, que según estos autores serían las más adecuadas en pacientes con frecuencias cardiacas altas (Indik *et al*, 2006).

Otra publicación, sin embargo, que estudió el intervalo QTc en niños a diferentes frecuencias cardiacas estudiados en un test de esfuerzo, no encontró que ninguna de las cuatro fórmulas obtuvieran un intervalo QT óptimo, aunque también encontró que la fórmula de Bazett, una vez más, sobreestima el intervalo QTc y que los valores obtenidos con las fórmulas de Fridericia y Framingham un minuto tras finalizar el

ejercicio son un indicador más sensible para el QTc que el obtenido con la fórmula de Bazett (Benatar & Decraene, 2001). El problema es que en la época neonatal la frecuencia cardíaca basal es elevada, por lo que estos datos probablemente no sirvan durante este periodo.

Si se tiene en cuenta que la frecuencia cardíaca media de nuestros pacientes era de aproximadamente de 133 lpm, quizás la utilización de la fórmula de Bazett no sea la más indicada según estos estudios, pero se ha de tener en cuenta que la medición del QTc del estudio de Indik et al (2006) incluía únicamente pacientes adultos y no RN. No obstante, aunque la fórmula de Bazett sobreestima el QTc parece un hecho bien probado (Charbit *et al*, 2006), tampoco se conoce si el resto de fórmulas son buenos indicadores del QTc en el periodo neonatal.

De todos modos, no sólo las guías Europeas para la interpretación del ECG neonatal recomiendan la utilización de la fórmula de Bazett para la corrección del QTc, sino que dicha fórmula es la más utilizada en diferentes estudios realizados en la época pediátrica (Benatar & Decraene, 2001). Por último, los estudios previos realizados en el periodo neonatal también utilizaron dicha fórmula para la corrección del QT de modo que desde nuestro punto de vista, la utilización de la fórmula de Bazett se justifica al tratarse de la manera más adecuada para poder comparar nuestros resultados con los estudios previos (Schwartz *et al*, 2002).

7.1.2.2. Comparación con otras fórmulas de corrección del QTc en nuestro estudio

De forma retrospectiva se analizaron los resultados que se habrían obtenido al calcular el QTc según las fórmulas de Fridericia, Hodges y Framingham (tablas 52 y 53 en el apartado de resultados), con el fin de conocer la incidencia de QTc patológico según otras correcciones.

La fórmula de Fridericia sigue una fórmula matemática de tipo logarítmico, al igual que la fórmula de Bazett y las de Hodges y Framingham de tipo lineal que, en

principio, serían más fiables a la hora de estudiar el QTc en pacientes con frecuencias cardiacas elevadas (Indik *et al*, 2006).

Con las tres fórmulas se obtienen resultados más bajos, por lo general, en el QTc por lo que se decidió que en estos casos se tomaría como dintel de la normalidad 440 mseg. De este modo, con las fórmulas de Fridericia y Hodges se obtendrían un menor número de RN con QTc patológico que con la fórmula de Bazett, pero los 4 pacientes que presentaron un QTc patológico en el primer control al mes de vida se encontrarían en este grupo, por lo que su utilización habría servido para obtener una mayor sensibilidad en la prueba.

En cambio, la fórmula de Framingham resulta demasiado restrictiva, tanto en el hallazgo de pacientes con QTc patológicos como en cuanto a que únicamente un paciente con QTc patológico al mes de vida se incluía en dicho grupo según esta nueva fórmula. Evidentemente es más específico, pero a expensas de una sensibilidad baja. Una opción para la utilización de este tipo de fórmula como cribado sería bajar el límite de la normalidad a valores inferiores a 440 mseg, pero serían necesarios más estudios al respecto con este tipo de población.

7.1.2.3. Conclusiones

Por lo tanto, como conclusión en cuanto a la utilización de diferentes fórmulas de corrección del intervalo QT se debería destacar lo siguiente:

- Por el momento, la fórmula de Bazett es la más indicada, puesto que los estudios realizados en la época neonatal hasta la fecha han seguido este tipo de corrección, además de que ser la recomendada por la Sociedad Europea de Cardiología.
- La utilización de otras fórmulas puede ser útil, ya que tienen en cuenta la frecuencia cardiaca con más precisión, pero son necesarios estudios que determinen su especificidad y sensibilidad para discernir los QT patológicos y normales en el periodo neonatal.

- Puede ser útil el estudio simultáneo de varias fórmulas de corrección. Esto mejoraría, sin duda, la especificidad y sensibilidad del estudio, aunque una de ellas debería ser la fórmula de Bazett.

7.1.3. Otros hallazgos

7.1.3.1. **Síndrome de Brugada**

La ausencia de pacientes con patrón electrocardiográfico de SB refleja la realidad de una enfermedad con un ECG cambiante, y aunque en la descripción inicial del síndrome por Brugada había algún niño, su detección es mucho más frecuente en adultos (Brugada & Brugada, 1992).

Por lo tanto, sólo estaría indicado efectuar un cribado con ECG neonatal en pacientes con antecedentes familiares de SB o de muerte súbita.

7.1.3.2. **WPW**

Tampoco se evidenció la existencia de ningún paciente con síndrome de WPW en la serie aunque se tuvieron dudas de su existencia en varios RN, descartando el diagnóstico en un ECG posterior al mes de vida.

Dada su incidencia en la población general, se debería encontrar aproximadamente 1 paciente por cada 3000 RN estudiados (Schwartz *et al*, 2002), por lo que de nuevo, nuestra serie no es lo suficientemente amplia como para esperar haber encontrado un solo diagnóstico de esta patología.

7.1.3.3. **SQTC**

En cuanto al SQTC no se encontró ningún QTc inferior a 300 msg en nuestra serie, si bien el punto de corte inicialmente descrito puede ser extremadamente corto y otros autores ya han aconsejado un valor de corte de 340 mseg (Schimpf *et al*, 2005).

En este segundo supuesto, se habrían catalogado como QTc corto un total de 4 pacientes (3 %), con valores entre 328 y 338 mseg.

Dado que se trata de una patología de reciente descripción, no se conoce la prevalencia exacta en población tanto adulta como infantil, por lo que nuestros datos no son comparables con otros previos.

7.1.3.4. Bloqueo incompleto de rama derecha

Mientras el bloqueo completo de rama izquierda o derecha son raros en la época neonatal y serían la representación de alguna patología subyacente importante (como malformaciones congénitas cardiacas), la aparición de un bloqueo incompleto de rama derecha del haz de His (BIRDHH) en la edad neonatal se considera una variante de la normalidad ya que de forma aislada no tiene significación patológica en niños (Schwartz *et al*, 2002).

Se encontraron 58 RN que mostraban un patrón de estas características, pero no se realizaron estudios de control a ninguno de ellos. No obstante, no se puede excluir que alguno de estos niños no pudiera tener en el futuro una cardiopatía congénita leve tipo comunicación interauricular (CIA).

Por otra parte, tal vez alguno de estos RN puedan ocultar un posible patrón tipo Brugada (BRDHH y elevación del segmento ST), aunque ninguno de ellos mostraba un patrón específico tipo I. No obstante, la adrenergia predominante en esta época de la vida está muy exacerbada, por lo cual no se puede descartar completamente.

7.2. INTERVALO QTc

7.2.1. Relación del QTc con otras patologías neonatales

7.2.1.1. Patologías relacionadas con el QTc prolongado: hipocalcemia, Ac anti-Ro y anti-SSA.

El QTc ha sido bien relacionado con algunas patologías como la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-SSA; la hipocalcemia, etc... ya explicadas en el apartado de la introducción.

Entre los 1305 RN de nuestra serie se encontraron RN que cumplían los diagnósticos de “hipocalcemia” aunque no RN con otro tipo de alteraciones electrolíticas bien relacionadas con el QTc. Asimismo, se encontraron RN que cumplían el diagnóstico “hijo de madre con anticuerpos Anti-Ro y Anti-SSA”.

El estudio comparativo no encontró diferencias significativas en la aparición de QTc prolongado en una mayor proporción en los RN afectados de estos diagnósticos con respecto a los RN sanos.

7.2.1.2. Patologías neonatales y QTc

En un primer lugar (apartado 6.2), se estudió la presencia de las diferentes patologías en los grupos étnicos en los que se dividió la muestra con una doble intención:

- Conocer si los grupos étnicos eran comparables a este respecto.
- Conocer si el hecho de encontrar un porcentaje superior de QTc en algún grupo étnico podría estar relacionado con alguna patología más o menos frecuente en cada uno de ellos.

La única diferencia significativa en cuanto a la presencia de patología entre los diferentes grupos étnicos fue una mayor incidencia de “hijo de madre consumidora de drogas” entre los RN del grupo autóctono y los RN del grupo de Europa Occidental. No obstante, la población autóctona que abarca el área de influencia del Hospital del Mar no es representativa de la población española, ya que engloba a gestantes con problemas sociales marcados, dato que no se recogió inicialmente y que no ha sido posible valorar.

Posteriormente, se valoró si alguna patología presentaba un porcentaje superior de QTc prolongado con respecto al resto de RN sin dichas patologías (apartado 6.7).

Únicamente la prematuridad se relacionó de forma significativa con la aparición de un mayor porcentaje de pacientes con QTc prolongado. Los prematuros, debido a su inmadurez más marcada que la de los RN a término, pudieran expresar con mayor frecuencia que el resto de RN mutaciones de baja penetrancia relacionadas con el

SQTL que se hicieran relevantes gracias al predominio del sistema nervioso simpático sobre el parasimpático. Esta teoría se explicará con más detalle más adelante.

7.2.1.3. La paradoja epidemiológica de la inmigración

La inmigración ha sido considerada durante tiempo como un factor de riesgo para la mujer embarazada, de modo que diversos estudios han objetivado resultados perinatales adversos en gestantes inmigrantes: mayor mortalidad perinatal, mayor bajo peso al nacimiento y mayor distrés respiratorio. Asimismo, se han de tener en cuenta las barreras lingüísticas, los problemas culturales y los posibles problemas socioeconómicos que pueden presentar derivados de una primera generación de inmigrantes, sobre todo si hace poco tiempo que han llegado al país (Blondel & Marshall, 1996; Essen *et al*, 2000; Essen *et al*, 2002).

No obstante, a lo largo de la última década, han aparecido nuevos datos que hablan de la existencia de mejores resultados perinatales en las gestantes inmigrantes. De esta manera, se ha denominado “paradoja epidemiológica” al hecho de encontrar mejores resultados perinatales en las gestantes inmigrantes que en las autóctonas (Gould *et al*, 2003).

Estudios previos publicados en nuestro hospital muestran que las gestantes inmigrantes tienen una menor incidencia de estado de portador de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana, algo sin duda positivo aunque por otro lado, se encuentran con más frecuencia factores de riesgo de infección perinatal, lo que se podría explicar por controles prenatales inadecuados. Nuestra serie no ha sido tan específica en diferenciar estas patologías, ya que se agruparon todas en grupos patológicos para un mejor manejo de la información, pero sí que queda patente un menor consumo de drogas entre las gestantes inmigrantes (Mur, A *et al*, 2010; Martin, I *et al*, 2006).

La teoría de la paradoja epidemiológica de la inmigración, aunque presente en nuestra serie, no parece afectar al intervalo QTc en estos pacientes, por lo que podemos asegurar que las diferencias que se pueden ver en cuanto al porcentaje de

pacientes con QTc prolongado (tema que se tratará en el siguiente apartado) se deben a causas intrínsecas a los RN y no a la patología que pudieron padecer durante las primeras 48 horas de vida.

7.2.2. Relación del QTc con la etnia y el país de procedencia

Uno de los objetivos principales de este estudio fue valorar la presencia de diferencias del intervalo QT entre los RN procedentes de diferentes grupos étnicos.

Como ya se ha comentado previamente, se optó por la utilización de la clasificación de Black modificada (Black J, 1989) para diferenciar los grupos étnicos sometidos a estudio, ya que ésta incluye movimientos migratorios previos que podían tener importancia en nuestro estudio.

Por ejemplo, puede llamar la atención que uno de los grupos incluya a África (salvo los países del Magreb) y los países del Caribe, pero de esta manera se analizan en conjunto los descendientes de los esclavos de raza negra que a lo largo de la historia fueron vendidos al “Nuevo Continente” entre los siglos XVI y XIX y que tienen una presencia muy importante, por ejemplo, en Cuba y República Dominicana.

En cuanto a las diferencias encontradas tanto por grupos étnicos (un mayor porcentaje de QTc prolongado en los grupos de Magreb – Oriente Próximo, India – Pakistán que el grupo autóctono), como por países (un porcentaje más elevado de QTc prolongado en Marruecos, Pakistán y Bolivia con respecto a España), no existe una explicación clara al respecto. No obstante, estas diferencias podrían estar determinadas genéticamente, de modo que fueran secundarias a alteraciones en el nivel de la reserva de repolarización en estos grupos de pacientes.

El grupo étnico de Suramérica y Centroamérica roza el grado de significación estadística en cuanto a la presencia de un mayor porcentaje de QTc prolongado que el grupo autóctono, pero al realizar el mismo estudio por países, Bolivia goza de dicha significación. Este país comporta en nuestra serie casi el 25% del grupo

Centroamérica-Suramérica, por lo que probablemente sea el responsable de que en el grupo que está incluido, el grado de significación estadística sea cercano a $p < 0,05$.

Este mismo hecho se repite con los otros dos grupos étnicos, ya que el número de RN cuyos progenitores procedían de Marruecos suman el 94% del total del grupo étnico Magreb – Oriente Próximo; y el de RN cuyos progenitores procedían de Pakistán, el 89% del grupo étnico India – Pakistán. De esta manera, probablemente los RN de estos países son, por sí solos, responsables de las diferencias encontradas en los grupos étnicos en conjunto.

Como ya se ha comentado, las diferencias encontradas por grupos étnicos y en concreto, por países, probablemente reflejan diferencias genéticas en los RN que proceden de Marruecos, Pakistán y Bolivia, aunque esto no ha de suponer necesariamente que padezcan una enfermedad, en concreto el SQTL, como se explicará más adelante en detalle.

Además, la diferente penetrancia de dicho síndrome hace difícil descartar que valores de QTc dentro del rango de la normalidad en nuestro estudio no correspondan en realidad a pacientes afectos que en el momento determinado del estudio no presentan un QTc prolongado. De hecho, aunque durante mucho tiempo se ha creído que los pacientes afectos de un SQTL siempre presentaban un intervalo QTc prolongado en el ECG de superficie, con una penetrancia cercana al 100%, un grupo italiano demostró como en algunas familias, el SQTL tiene una muy baja penetrancia mediante el estudio molecular de la variante genética asociada para cada familia (Priori *et al*, 1999). Este hallazgo por tanto, tiene implicaciones no sólo para comprender la enfermedad y su fisiopatología, sino también para su diagnóstico y su manejo clínico.

En nuestro caso, al haber estudiado a los RN con un ECG de superficie y no haber realizado estudio genético, desconocemos cuántos de ellos son portadores de una variante genética responsable del SQTL. Del mismo modo, hacer un estudio

poblacional de dichas variantes genéticas para conocer su prevalencia real entre los individuos con un QTc normal sería muy costoso.

A pesar de eso, un grupo estadounidense llevó a cabo un estudio en 829 sujetos sanos de diferentes grupos étnicos (asiáticos, negros, hispanos y caucásicos estadounidenses) en los que buscaron las mutaciones patogénicas más frecuentes en los genes de los canales del sodio (SCN5A), del síndrome de Brugada (BrS1) y el SQTl (LQT3), demostrando la existencia de diferencias entre los cuatro grupos étnicos en cuando a anomalías de los canales de potasio implicados en el SQTl (Ackerman *et al*, 2004). La importancia de dicho estudio radica no sólo en cuanto a sus hallazgos en pacientes sanos (que confirman la baja penetrancia de estas enfermedades), sino a que en relación al nuestro, valoraron la procedencia étnica de los diferentes individuos incluidos en su serie. Así, haber encontrado diferencias genéticas de manera objetiva en diferentes grupos étnicos, apoya la teoría de que los hallazgos encontrados en los RN de nuestro estudio se deben a diferencias genéticas que no se han podido valorar.

Por último, el estudio del grupo mixto mostró que no existían diferencias significativas entre los RN autóctonos y aquellos RN que eran hijos de un progenitor autóctono y otro procedente de un grupo étnico diferente. Se podría pensar, debido a estos hallazgos, que la diversidad étnica podría proteger a los RN de presentar alteraciones relacionadas con el QTc, pero la muestra de este grupo es muy pequeña como para afirmarlo. Sería necesario realizar un estudio más amplio al respecto para poder concluir de forma significativa al respecto.

7.2.3. Características de los RN con QTc prolongado

Como ya se ha comentado en el apartado previo, el hecho de que 63 neonatos tuvieran valores del intervalo QTc anormalmente largos (superiores a 470 msec) no indica necesariamente que éstos tengan la enfermedad del SQTl (Arnestad *et al*, 2007; Schwartz *et al*, 1998).

De hecho, se hizo un ECG de seguimiento en este grupo al mes de nacimiento con el objetivo de confirmar la alteración encontrada en el ECG realizado en las primeras 48 horas de vida y sólo 1 de ellos mantenía un intervalo QTc superior a 470 mseg (según la fórmula de corrección de Bazett).

Por otro lado, otros 3 RN presentaban valores del QTc entre 440 y 470 mseg y uno de ellos era cercano al límite superior.

No obstante, como también se ha adelantado en el apartado previo, tampoco se puede descartar que algunos de estos RN sean portadores de una variante genética responsable del SQTL aunque no la expresen fenotípicamente debido a la baja penetrancia de la misma, o incluso que algún RN con un valor de QTc normal en el primer ECG también la padezca, puesto que no se hizo un estudio genético.

7.2.4. El QTc prolongado en los dos primeros días de vida y su posible relación con mutaciones de baja penetrancia

Con los datos de este estudio, la hipótesis que se puede extraer del mismo es que muchos neonatos son capaces de mostrar durante los dos primeros días de vida una prolongación del intervalo QT significativa, que en realidad es la expresión fenotípica de mutaciones de baja penetrancia en los genes que codifican los canales iónicos relacionados con el SQTL.

Asimismo, creemos que de ser cierta esta teoría, algunos de estos pacientes al llegar a la edad adulta y en presencia de fármacos prolongadores del QT (bloqueadores de los canales de sodio o potasio), pueden de nuevo llegar a expresar fenotípicamente la enfermedad. Esta expresión lleva consigo un alto riesgo de presentar arritmias ventriculares malignas y como consecuencia, un mayor riesgo de muerte súbita (Kanki *et al*, 2002).

Esta hipótesis se basa no sólo en datos ya comentados en la introducción y avalados por el trabajo de Newton-Cheh *et al* en el "Framingham Heart Study" (Newton-Cheh

et al, 2007), en el que se describió la existencia de dos variantes genéticas muy comunes en la población general y que se relacionan con alteraciones en los canales de potasio y el intervalo QT largo; sino también en la evidencia epidemiológica de que la prevalencia del SQTl es muy baja en la población general, mientras que los efectos adversos de drogas por la prolongación del QT son mucho más prevalentes (Kannankeril & Roden, 2007).

De esta manera, los neonatos durante las primeras 48 horas de vida son un modelo clínico excelente para poder investigar esta hipótesis, porque están libres de la influencia parasimpática protectora de la que sí que gozarán en etapas posteriores de la vida.

Así, es posible que el QTc durante las primeras 48 horas tras el nacimiento, por alteraciones en la maduración del sistema nervioso autónomo (y predominio del sistema nervioso autónomo simpático), sea anormalmente largo en pacientes con variantes genéticas de baja penetrancia, de modo que el QTc llegue a corregirse posteriormente, a lo largo del primer mes de vida (Arnestad *et al*, 2007; Schwartz *et al*, 1998).

De esta manera, si uno solo de los RN de nuestra serie tiene la enfermedad (en principio el único que en el ECG del mes de vida tenía un QTc superior a 470 msec), la prevalencia de este estudio se aproxima a la publicada en otras series (Schwartz *et al*, 1998).

Si esta hipótesis fuera cierta, la realización de un ECG neonatal en los primeros dos días de vida sería obligatoria, pues permitiría saber qué pacientes en el futuro tendrían mayor riesgo de muerte súbita en presencia de ciertos fármacos.

Por otro lado, permitiría investigar genéticamente a los pacientes de las etnias antes descritas para averiguar si son portadores de mutaciones desconocidas, porque la mayoría de estudios a este respecto se han hecho en población de Europa o de América del Norte.

7.3. CRIBADO NEONATAL CON ECG

La necesidad de realizar un ECG neonatal de cribado para el estudio de posibles alteraciones electrocardiográficas está en discusión por los expertos (Quaglini *et al*, 2006; Schwartz *et al*, 2002) por razones de coste-efectividad, pero con los resultados de nuestro estudio creemos que debería ser aconsejado su uso en casos seleccionados, al menos en determinadas etnias y países: Magreb, Oriente Próximo – principalmente Marruecos –, India y Pakistán – sobre todo Pakistán –, así como los RN procedentes de Bolivia.

Nuestro estudio sirve, de este modo, para respaldar la realización del ECG neonatal en el cribado de RN con posibles alteraciones electrocardiográficas (Quaglini *et al*, 2006). Aunque, como ya se comenta en la introducción, este tema ha generado un gran polémica entre diferentes grupos (Quaglini *et al*, 2006; Van Hare *et al*, 2007), dado que la realización de un ECG neonatal es barata y no invasiva, cabe aconsejar su uso no de forma universal, pero desde luego, sí de forma seleccionada (Ackerman *et al*, 2001), al menos en determinadas etnias (según nuestros resultados, aquellos RN cuyos padres procedan de Marruecos, Pakistán o Bolivia) o si hay antecedentes de muerte súbita familiar o, por descontado, si existe una canalopatía genotipificada en la familia. En este supuesto, sería aconsejable que el ECG se realizara al primer mes de vida, probablemente en atención primaria.

Por descontado, y como ya se ha adelantado en el apartado anterior, en caso de que estudios posteriores confirmen la teoría de que los RN son capaces de expresar durante las primeras 48 horas de vida variantes genéticas de baja penetrancia que les pudieran predisponer en la edad adulta a la muerte súbita por arritmias ventriculares malignas ante la presencia de fármacos prolongadores del QT, la realización del ECG neonatal sería obligada, ya que se podría realizar un consejo a este respecto precoz y eficaz en cuanto a evitar la MS del adulto.

Por otro lado, aunque se sabe que la prevalencia del SMSL es muy baja y nuestro estudio no alcanza un número suficiente de individuos para que se produzca un solo

caso, si el ECG neonatal pone sobre la pista de un posible SQTl, se debería confirmar mediante la repetición de un estudio electrocardiográfico posterior, la valoración de otras posibles causas que estuvieran en relación con el QTc prolongado y un estudio genético dirigido (tanto al RN como a los familiares), para iniciar posteriormente un tratamiento precoz (Arnestad *et al*, 2007; Phillips *et al*, 2005; Schwartz, 2006).

7.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO. POSIBLES MEJORAS.

7.4.1. Limitaciones

Somos conscientes de la existencia de diversas limitaciones en nuestro estudio que son importantes de resaltar, para poder valorar mejor los resultados como a la hora de diseñar estudios posteriores sobre el mismo tema. Las más importantes, bajo nuestro punto de vista, son:

- Únicamente se recogieron RN durante un año, por lo que el número de ECG incluidos en el estudio no es suficiente como para poder encontrar conclusiones relevantes acerca del SMSL. De hecho, la aparición de un solo caso hubiera sido por puro azar. Del mismo modo, el hallazgo de alguna otra anomalía rara (síndrome de Brugada, bloqueo A-V, síndrome de WPW) en el ECG también habría sido fruto de la casualidad.
- Por motivos económicos no se pudieron realizar estudios genéticos específicos a los pacientes en los que se sospechó la existencia de un SQTl en el ECG del mes de vida, al igual que tampoco se pudo realizar el estudio de variantes genéticas de baja penetrancia en los RN con QTc prolongado durante las primeras 48 horas de vida, por lo que tampoco pudimos confirmar la teoría de que los portadores de dichas mutaciones, gracias al predominio del sistema autónomo simpático, son capaces de mostrar alteraciones durante los primeros días de vida.

- Una de las principales limitaciones del estudio fue la dificultad para contactar con las familias posteriormente, tanto por falta de datos en la base de datos como por la dificultad idiomática e incluso el desentendimiento de los padres al respecto.

7.4.2. Posibles mejoras

Conociendo los problemas y limitaciones, se pueden llevar a cabo mejoras a la hora de diseñar estudios similares en el futuro. Posibles mejoras que se podrían haber realizado para mejorar la calidad de este estudio serían:

- Realizar un estudio más amplio en el tiempo, de modo que se pudieran reunir un grupo amplio de RN.
- Llevar a cabo de forma prospectiva, un estudio que comparara las mediciones del QTc con varias fórmulas correctoras, principalmente las descritas en la introducción.
- Conseguir soporte económico para poder realizar estudio genético de los diversos grupos de RN, no sólo de aquellos que presentan un QTc patológico en el primer ECG y en el de control, sino también de sujetos sanos en busca de variantes genéticas de baja penetrancia.
- Asegurar el contacto posterior con las familias. Un sencillo método sería copiar los datos que rellenan las familias en la tarjeta destinada al diagnóstico precoz a las 48 horas de vida o, en su caso, utilizar un método similar para este estudio y no sólo confiar en los datos que la familia aporta al ingreso en el hospital.
- Las dificultades idiomáticas se podrían solventar, al menos en parte, con la ayuda de la mediación cultural, disponible en nuestro centro.
- Por último, la implicación de pediatras de los Centros de Atención Primaria cercanos al hospital podría ser útil a la hora de realizar ECG de control, ya que de esta manera se podrían utilizar las visitas de control del RN sano, no se duplicarían visitas ni se obligaría a los pacientes a acudir de nuevo al centro hospitalario.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. El QTc medio encontrado en nuestra serie fue de $413 \pm 28,75$ mseg, siendo similar a otros estudios aunque quizás algo más prolongado.
2. El intervalo QTc es proporcionalmente más prolongado en determinadas etnias y/o países (Marruecos, Pakistán y Bolivia) al compararlo con el de RN autóctonos.
3. El intervalo QTc es proporcionalmente más prolongado en los neonatos pretérmino de menos de 36,6 semanas de gestación. No hay relación entre el QTc prolongado y otras patologías propias de la época neonatal en nuestra serie.
4. Por el momento, la fórmula de Bazget es la más indicada para la corrección del intervalo QT, puesto que los estudios realizados en la época neonatal hasta la fecha han seguido este tipo de corrección, además de ser la recomendada por la Sociedad Europea de Cardiología. No obstante, aunque la utilización de otras fórmulas de corrección puede ser útil, son necesarios estudios que determinen su especificidad y sensibilidad para discernir los QTc patológicos y normales en el periodo neonatal. Por último, la utilización simultánea de varias fórmulas de corrección mejoraría la especificidad y sensibilidad del estudio, aunque una de ellas debería ser la fórmula de Bazget.
5. Los resultados de este estudio hacen que parezca justificado el cribado ECG neonatal, sobre todo si se tiene en cuenta que puede servir para realizar un consejo importante acerca de actitudes a tomar en el futuro, aunque la muestra debe ser más amplia para llegar a conclusiones de mayor peso.
6. Los neonatos en las primeras 48 horas de vida, al estar libres de la influencia parasimpática, podrían ser un modelo clínico excelente para poder investigar la hipótesis que relacionaría un QTc prolongado en este periodo y la existencia de una variante genética de baja penetrancia que los predispusiera, en la época adulta, a presentar un SQTl en presencia de determinados fármacos

bloqueadores de los canales de sodio y potasio. No obstante, hacen falta estudios más amplios y detallados al respecto que incluyan la opción de realizar estudios moleculares adecuados.

7. Además del QTc prolongado, la realización de un ECG en la época neonatal puede ser útil para descartar la existencia de otras canalopatías (SQTC, SB) u otras alteraciones (como el síndrome de WPW) además del intervalo QT largo. No obstante, dada su baja frecuencia, el número de RN estudiados debería ser muy amplio para encontrar un solo caso. Además, dado que algunas de estas patologías presentan un ECG cambiante con el tiempo (como el SB), la normalidad inicial del ECG no descarta su hallazgo en etapas posteriores de la vida.
8. Se deben tener en cuenta, a la hora de diseñar estudios posteriores, la búsqueda de herramientas que nos ayude a no perder pacientes a lo largo del estudio. Algunas de ellas pasan por confirmar la información de contacto, buscar la ayuda de la mediación cultural y de la Pediatría de la Asistencia Primaria.

9. MATERIAL DERIVADO DE LOS TRABAJOS

9. MATERIAL DERIVADO DEL ESTUDIO

Artículos en revistas

Julio Martí-Almor, Rubén Berrueco, Óscar García-Algar, Antonio Mur , Víctor Bazán, Lluís Recasens, Jordi Pérez-Rodón, Jordi Bruguera. Intervalo QT en RN de diferente origen étnico: utilidad del cribado con ECG neonatal. Rev Esp Cardiol. 2008;61:980-2.

Ponencias en congresos

Martí J, Berrueco R, García-Algar O, Mur A, Bazán V, Recasens LI, Pérez J, Bruguera J. Prevalença de canalopaties en nounats per sospita electrocardiogràfica. Paper de les ètnies. XIX Congrés de la Societat Catalana de Cardiologia. Barcelona. 2007. Póster.

Martí J, Berrueco R, García-Algar O, Mur A, Bazán V, Recasens LI, Pérez J, Bruguera J. Prevalencia en España de canalopatías en neonatos por sospecha electrocardiográfica. Papel de las etnias. Congreso de Enfermedades Cardiovasculares. SEC. Madrid. 2007. Rev Esp Cardiol. 2007;60(Supl 2):71. Comunicación Oral. ISSN: 0300-8932

Martí J, Berrueco R, García-Algar O, Mur A, Bazán V, Recasens LI, Pérez J, Bruguera J. Prevalence of channelopathies in newborns suspected by electrocardiogram: role of ethnic origin. XXIXth Congress of the European Society of Cardiology. Viena. 2007. Poster.

Intervalo QT en recién nacidos de diferente origen étnico: utilidad del cribado con ECG neonatal

Julio Martí-Almor^a, Rubén Berrueto^b, Óscar García-Algar^b, Antonio Mur^b, Víctor Bazán^a, Lluís Recasens^a, Jordi Pérez-Rodón^a y Jordi Bruguera^a

^aServicio de Cardiología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^bServicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona. España.

La rentabilidad del cribado electrocardiográfico neonatal está en discusión. El objetivo es conocer los valores normales del intervalo QT en recién nacidos de diferentes orígenes étnicos. Durante 12 meses entre 2005 y 2006 se realizó un ECG a 1.305 neonatos a término en el Hospital del Mar (Barcelona), en las primeras 48 h de vida. El intervalo QTc medio fue $417,79 \pm 28,47$ ms. Se halló un QTc > 440 ms en 240 (18,33%) neonatos. Se encontró un 17,9% de QTc patológicos en neonatos autóctonos, frente a un 27,7% en el grupo de Magreb y Próximo Oriente ($p = 0,016$) y un 28,2% en el grupo de India-Pakistán ($p = 0,033$). El intervalo QTc puede ser diferente por causas genéticas. Sería recomendable hacer un ECG neonatal sólo en los grupos étnicos con QTc más largos, para evitar un posible mayor riesgo de muerte súbita del lactante.

Palabras clave: Canalopatías. Electrocardiograma neonatal. Etnia.

QT Interval in Newborns of Different Ethnic Origin: Usefulness of Neonatal ECG Screening

The cost-effectiveness of neonatal electrocardiographic (ECG) screening has been questioned. The objective of this study was to establish normal values for the QT interval in newborns of different ethnic origin. Between 2005 and 2006, ECGs were obtained during the first 48 h of life from 1305 at-term newborns at the Hospital del Mar in Barcelona, Spain. The mean corrected QT interval (QTc) was 417.79 ± 28.47 ms. A QTc longer than 440 ms was observed in 240 newborns (18.33%). The frequency of a pathologic QTc in Spanish newborns was 17.9%, compared with 27.7% in those of Maghreb or Near Eastern origin ($P=0.016$), and 28.2% in those of Indian or Pakistani origin ($P=0.033$). The QTc may vary for genetic reasons. A routine neonatal ECG is advisable only in ethnic groups in which the QTc is lengthened, to help counter the greater risk of sudden death in these infants.

Key words: Ion channel defects. Neonatal electrocardiogram. Ethnicity.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El síndrome del intervalo QT largo (SQTL) es una enfermedad debida a alteraciones en los genes que codifican diferentes canales iónicos (fundamentalmente de potasio y de sodio) que dan lugar a arritmias cardiacas potencialmente malignas¹. Se las incluye en lo que conocemos como canalopatías, y gracias a estudios genéticos podemos identificarlas como entidades propias². Algunas de ellas pueden ser sospechadas por el electrocardiograma (ECG) de superficie aunque, dada la diferente penetrancia, algunos pacientes portadores de la enfermedad y con riesgo de muerte súbita

pueden quedar enmascarados. Las canalopatías más fácilmente reconocibles mediante ECG, además del SQTL, son el síndrome de Brugada (SB), que afecta al canal del sodio, o el síndrome de QT corto (SQTC), que afecta al canal de potasio. Diversos estudios atribuyen un porcentaje del síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) a estas canalopatías³.

La prevalencia de estas entidades en nuestro país es desconocida. En el caso del SQTL existe un macrorregistro italiano⁴ con más de 34.000 recién nacidos que estableció el punto de corte para la normalidad del intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca (QTc) en 440 ms, con una prevalencia de 0,9/1.000 neonatos. Respecto al SB, no hay datos de neonatos, aunque sí de adultos de la población japonesa, con una prevalencia de 146,2/100.000 habitantes². Finalmente, el SQTC es de reciente identificación⁵ y tampoco se sabe la prevalencia en neonatos.

El objetivo de este estudio es valorar la prevalencia de estas canalopatías a través de las alteraciones del

Correspondencia: Dr. J. Martí Almor.
Servicio de Cardiología. Hospital del Mar.
Pg. Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmarti@imas.imim.es

Recibido el 23 de julio de 2007.

Aceptado para su publicación el 8 de enero de 2008.

TABLA 1. Origen étnico de los recién nacidos y valor del intervalo QTc

Origen étnico	Neonatos, n (%)	QTc (ms), media ± DE	QTc > 440 ms (%), media (IC del 95%)	QTc > 470 ms (%), media (IC del 95%)
España	496 (38)	416,27 ± 28,34	17,9 (11,3-24,1)	3,8 (0,5-7,1)
África-Caribe	51 (3,9)	417,75 ± 27,07	15,7 (0-35,2)	5,9 (0-18,5)
India-Pakistán	78 (5,9)	423,24 ± 34,61	28,2 (8,6-47,8)	9 (0-21,4)
China	40 (3,1)	418,08 ± 21,17	10 (0-28,2)	2,5 (0-12)
Europa del este	42 (3,2)	416,46 ± 28,72	9,5 (0-26,9)	4,8 (0-17,4)
Sureste asiático-Filipinas	63 (4,8)	416,23 ± 27,78	11,1 (0-26,3)	4,8 (0-15,1)
Centroamérica y Suramérica	201 (15,4)	418,89 ± 24,77	18,4 (7,9-28,9)	4 (0-9,3)
Magreb y Próximo Oriente	119 (9,1)	424,81 ± 31,95	27,7 (12-43,5)	10,9 (0-21,9)
Gitanos	58 (4,4)	419,18 ± 27,41	20,7 (0,3-41,1)	1,7 (0-8,3)
Otras	14 (1,1)	411,38 ± 34,45	16,1 (0-47,1)	1,4 (0-31,4)
Mixto	143 (10,9)	414,46 ± 29,29	13,2 (4,3-27,9)	6,7 (0-5,2)

ECG neonatal en una cohorte de neonatos consecutivos de un hospital en una ciudad multiétnica como Barcelona.

MÉTODOS

Entre noviembre de 2005 y noviembre de 2006, se realizó de forma consecutiva un ECG a todos los neonatos a término en el Hospital del Mar (Barcelona), durante las primeras 48 h de vida y con el paciente tranquilo. El ECG fue leído de forma independiente por dos cardiólogos, para evitar la variabilidad entre observadores. Se utilizó un electrocardiógrafo homologado Trim II (Phillips Inc., Eindhoven, Países Bajos), con derivación a un ordenador, donde posteriormente se hacía su análisis, permitiendo una ampliación del registro de hasta 8 veces y la utilización de marcadores para la medida correcta. Se midieron los intervalos PR, RR y QT en la derivación DII y se calculó el intervalo QTc por frecuencia cardíaca según la fórmula de Bazett, siguiendo las guías europeas de interpretación del ECG neonatal⁶. En casos de discrepancias > 10 ms, se llegaba a un valor consensuado. Se recogieron además las siguientes variables: peso al nacer, sexo, anomalías hidroelectrolíticas o fármacos tomados por la madre que pudieran alargar el QTc, y la etnia de los padres, siguiendo la clasificación de Black⁷. En el caso de que los progenitores no fueran del mismo grupo étnico, los neonatos eran incluidos en un grupo mixto.

Se utilizó la prueba de la χ^2 de Pearson (o la exacta de Fisher) para las diferencias de frecuencias entre los grupos. Se consideraron significativos los resultados con $p < 0,05$ ($\alpha = 0,05$). Se utilizó el test de ANOVA de un factor con corrección múltiple de Tuckey para determinar si había diferencias entre etnias. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v14 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

De los 1.308 ECG recogidos, se excluyeron 3 casos por registro de calidad subóptima para el análisis. La media del peso al nacer de los 1.305 neonatos estudiados fue $3.260,97 \pm 938,59$ g; 674 (51,5%) eran varones. Se definieron 11 grupos étnicos diferentes. La frecuencia cardíaca media fue $133,15 \pm 18,34$ lat/min. No se encontraron ECG compatibles con SB ni con QTc ≤ 300 ms, indicio de SQTC. La medida del intervalo QTc seguía una distribución normal, con una media de $417,79 \pm 28,47$ ms. No hubo diferencias entre sexos. Tampoco hubo diferencias por etnias (tabla 1). El intervalo PR fue $109,27 \pm 9,76$ ms. No se detectó ningún ECG con bloqueo auriculoventricular congénito o síndrome de preexcitación.

En el análisis del porcentaje de pacientes con QTc largo, el 18,33% de los neonatos tenían un QTc ≥ 440 ms, y se observaron diferencias en cuanto a etnias: el 17,9% del grupo autóctono, el 27,7% del grupo de Magreb y Próximo Oriente ($p = 0,016$) y el 28,2% del grupo de India-Pakistán ($p = 0,033$). No hubo diferencias con el grupo de Centroamérica y Suramérica: el 18,4% ($p = 0,91$).

Al emplear el mismo criterio utilizado en el macroregistro italiano, que define el QTc largo por encima del percentil 97,5 del grupo más numeroso, el autóctono, el valor era 471,68 ms. Con este nuevo punto de corte, aún el 4,52% de la muestra tenía un QTc largo, y las diferencias por etnias se mantenían sólo entre el grupo autóctono (3,8%) y el grupo de Magreb y Próximo Oriente (10,9%) ($p = 0,04$), rozando la significación estadística en el grupo de India-Pakistán (9%) ($p = 0,07$).

DISCUSIÓN

Los resultados muestran que el QTc medio es discretamente superior al del registro de Schwartz et al⁴,

probablemente porque su estudio incluía a pacientes de un solo origen étnico. En realidad, los resultados de este estudio son más concordantes con las cifras obtenidas en adultos, con un punto de corte de 470 ms entre la normalidad y la alteración del QTc.

Las diferencias étnicas encontradas probablemente reflejan diferencias genéticas, sin que esto suponga necesariamente una enfermedad. Además, la diferente penetrancia hace difícil descartar que valores de QTc dentro del rango de la normalidad no correspondan en realidad a pacientes afectados⁸. Por otro lado, Ackerman et al⁹ demostraron la existencia de diferencias entre cuatro grupos étnicos (asiáticos, negros, hispanos y caucásicos estadounidenses) en anomalías de los canales de potasio implicados en el SQTl.

Que 59 neonatos tuvieran QTc anormalmente largos no indica necesariamente que tengan la enfermedad^{4,10}. De hecho, se hizo un ECG de seguimiento en este grupo al mes del nacimiento y sólo 2 de ellos mantenían intervalos QTc > 470 ms. No obstante, tampoco se puede descartar que algunos de ellos tengan la enfermedad con baja penetrancia, lo que los haría sensibles a fármacos bloqueadores de los canales de sodio o potasio, y entonces expresen fenotípicamente la enfermedad¹¹. Por otro lado, es posible que el QTc en las primeras 48 h tras el nacimiento, por alteraciones en la maduración del sistema nervioso autónomo, sea anormalmente largo en pacientes con baja penetrancia genética y que se corrija en el primer mes^{4,10}. Si uno solo de esos dos neonatos tiene la enfermedad, la prevalencia en este estudio se aproxima a la publicada en otras series⁴.

La ausencia de pacientes con patrón electrocardiográfico de SB refleja la realidad de una enfermedad con un ECG cambiante, y aunque en la descripción inicial del síndrome por Brugada había algún niño, su detección es mucho más frecuente en adultos¹². Por lo tanto, sólo estaría indicado efectuar un ECG neonatal en pacientes con antecedentes familiares de SB o de muerte súbita.

En cuanto al SQTc, no se encontró ningún QTc < 300 ms, si bien el punto de corte inicialmente descrito puede ser extremadamente corto y otros autores⁵ han aconsejado un valor de corte de 340 ms.

Si bien es cierto que el SMSL sólo ha sido justificado por la presencia de un SQTl como máximo en un 10% de los casos¹³, según el estudio post mórtem de Ackerman et al¹⁴ aún queda alrededor de un 30% de mutaciones desconocidas sólo en el caso del SQTl, y esto podría aumentar ese porcentaje.

Finalmente, este estudio sirve para respaldar la realización del ECG neonatal en el cribado de recién nacidos con posibles alteraciones electrocardiográficas¹³. Aunque este tema ha generado una polémica entre diferentes grupos^{13,15}, dado que la realización de un ECG neonatal es barata y no invasiva, cabe aconsejar su uso

no de forma universal, pero sí de forma seleccionada¹⁴, al menos en determinadas etnias (Magreb y Próximo Oriente e India-Pakistán) o si hay antecedentes de muerte súbita familiar o de canalopatía genotificada en la familia. Sería aconsejable que este ECG se realizara al mes de vida, probablemente en atención primaria.

Por otro lado, aunque se sabe también que la prevalencia del SMSL es baja, si el ECG neonatal pone sobre la pista de un posible SQTl, se debería confirmar mediante estudio genético e iniciar un tratamiento precoz^{1,10,16}.

BIBLIOGRAFÍA

- Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med.* 2006;259:39-47.
- Shimizu W. The Brugada syndrome-an update. *Intern Med.* 2005;44:1224-31.
- Skinner JR. Is there a relation between SIDS and long QT syndrome? *Arch Dis Child.* 2005;90:445-9.
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giogetti R, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:1709-14.
- Schimpf R, Wolpert C, Gaita F, Giustetto C, Borggrefe M. Short QT syndrome. *Cardiovasc Res.* 2005;67:357-66.
- Schwartz PJ, Garson A Jr, Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter VL, Wren C. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2002;23:1329-44.
- Black J. *Child health in a multicultural society.* London: BMJ; 1990.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation.* 1999;99:529-33.
- Ackerman MJ, Splawski I, Makielski JC, Tester DJ, Will ML, Timothy KW, et al. Spectrum and prevalence of cardiac sodium channel variants among black, white, Asian, and Hispanic individuals: implications for arrhythmogenic susceptibility and Brugada/long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2004;1:600-7.
- Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;115:361-7.
- Kanki H, Yang P, Xie HG, Kim RB, George AL Jr, Roden DM. Polymorphisms in beta-adrenergic receptor genes in the acquired long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:252-6.
- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391-6.
- Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C, Priori SG, Mannarino S, Schwartz PJ. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J.* 2006;27:1824-32.
- Ackerman MJ, Siu BL, Sturmer WQ, Tester DJ, Valdivia CR, Makielski JC, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA.* 2001;286:2264-9.
- Van Hare GF, Perry J, Berul CI, Triedman JK. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J.* 2007;28:137-41.
- Phillips KA, Ackerman MJ, Sakowski J, Berul CI. Cost-effectiveness of genetic testing for familial long QT syndrome in symptomatic index cases. *Heart Rhythm.* 2005;2:1294-300.

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, Tester DJ, Valdivia CR, Makielski JC, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA*. 2001;286:2264-9.

Ackerman MJ, Splawski I, Makielski JC, Tester DJ, Will ML, Timothy KW, et al. Spectrum and prevalence of cardiac sodium channel variants among black, white, Asian, and Hispanic individuals: implications for arrhythmogenic susceptibility and Brugada/long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2004;1:600-7.

Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, Gersh BJ. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:216-25.

Adams SM, Good MW, Defranco GM. Sudden infant death syndrome. *Am Fam Physician*. 2009;79:870-874.

Al AB, Adabag AS, Houghland MA, Tholakanahalli V. Brugada pattern electrocardiogram associated with supratherapeutic phenytoin levels and the risk of sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:713-5.

Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB. Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents, including the fetus and young adult. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Anderson CL, Delisle BP, Anson BD, Kilby JA, Will ML, Tester DJ, et al. Most LQT2 mutations reduce Kv11.1 (hERG) current by a class 2 (trafficking-deficient) mechanism. *Circulation*. 2006;113:365-73.

Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Towbin JA, Nademanee K. Brugada syndrome: 1992-2002: a historical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1665-71.

Antzelevitch C. Molecular biology and cellular mechanisms of Brugada and long QT syndromes in infants and young children. *J Electrocardiol*. 2001;34 Suppl:177-81.

Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007;115:361-7.

Belloq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*. 2004;109:2394-7.

Benatar A, Decraene T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart*. 2001;86:199-202.

Black J. *Child health in a multicultural society*. 2nd ed ed. London: British Medical Journal; 1989.

Blondel B, Marshall B. [Women with little or no prenatal care during pregnancy. Results of a study of twenty departments]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1996;25:729-36.

- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391-6.
- Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation.* 2004;109:30-5.
- Camarasa F. Evolución del síndrome de la muerte súbita del lactante en los países desarrollados. In: GEMPSI de la AEP, editor. Libro blanco de la muerte súbita del lactante (SMSL). 2ªed ed. Barcelona: Ediciones Ergon; 2003. 1-14.
- Charbit B, Samain E, Merckx P, Funck-Brentano C. QT interval measurement: evaluation of automatic QTc measurement and new simple method to calculate and interpret corrected QT interval. *Anesthesiology.* 2006;104:255-60.
- Chiladakis J, Kalogeropoulos A, Arvanitis P, Koutsogiannis N, Zagli F, Alexopoulos D. Preferred QT correction formula for the assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:905-13.
- Christiansen M, Tonder N, Larsen LA, Andersen PS, Simonsen H, Oyen N, et al. Mutations in the HERG K⁺-ion channel: a novel link between long QT syndrome and sudden infant death syndrome. *Am J Cardiol.* 2005;95:433-4.
- Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1268-75.

Cimaz R, Stramba-Badiale M, Brucato A, Catelli L, Panzeri P, Meroni PL. QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1049-53.

Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:18.

Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Megelas M, Choquette A. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatr Cardiol.* 1979;1:123-52.

Essen B, Bodker B, Sjoberg NO, Langhoff-Roos J, Greisen G, Gudmundsson S, et al. Are some perinatal deaths in immigrant groups linked to suboptimal perinatal care services? *BJOG.* 2002;109:677-82.

Essen B, Hanson BS, Ostergren PO, Lindquist PG, Gudmundsson S. Increased perinatal mortality among sub-Saharan immigrants in a city-population in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:737-43.

Furuhashi M, Uno K, Tsuchihashi K, Nagahara D, Hyakukoku M, Ohtomo T, et al. Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch block (Brugada-type ST shift) among the general Japanese population. *Heart.* 2001;86:161-6.

GEMPSI (Grupo de Trabajo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita Infantil de la Asociación Española de Pediatría). Libro blanco de la muerte súbita del lactante (SMSL). Barcelona: Ediciones Ergon; 2003.

Gould JB, Madan A, Qin C, Chavez G. Perinatal outcomes in two dissimilar immigrant populations in the United States: a dual epidemiologic paradox. *Pediatrics.* 2003;111:e676-82.

Goulene K. Screening of Italian neonates. *Eur Heart J.* 2005;26:214.

Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology.* 2000;94:99-102.

Guyton AC, Hall JE. Músculo cardíaco: el corazón como bomba y la función de las válvulas cardíacas. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Textbook of medical physiology.* 12^a ed. Elsevier; 2010. 115-29.

Harrison LM, Morris JA, Telford DR, Brown SM, Jones K. The nasopharyngeal bacterial flora in infancy: effects of age, gender, season, viral upper respiratory tract infection and sleeping position. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;25:19-28.

Hauck FR, Tanabe KO. International trends in sudden infant death syndrome: stabilization of rates requires further action. *Pediatrics.* 2008;122:660-66.

Hodges M, Salerno D. Bazett's QT correction reviewed: Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol.* 2003;1:694-8.

Indik JH, Pearson EC, Fried K, Woosley RL. Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval. *Heart Rhythm.* 2006;3:1003-7.

Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation.* 1999;99:1978-83.

Junttila MJ, Raatikainen MJ, Karjalainen J, Kauma H, Kesaniemi YA, Huikuri HV. Prevalence and prognosis of subjects with Brugada-type ECG pattern in a young and middle-aged Finnish population. *Eur Heart J.* 2004;25:874-8.

Kanki H, Yang P, Xie HG, Kim RB, George AL, Jr., Roden DM. Polymorphisms in beta-adrenergic receptor genes in the acquired long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:252-6.

Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsade de pointes: recent advances. *Curr Opin Cardiol.* 2007;22:39-43.

Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361:795-805.

Kuryshv YA, Ficker E, Wang L, Hawryluk P, Dennis AT, Wible BA, et al. Pentamidine-induced long QT syndrome and block of hERG trafficking. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312:316-23.

Malik M. Is there a physiologic QT/RR relationship? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:1219-21.

Marban E. Cardiac channelopathies. *Nature.* 2002;415:213-18.

Martin I, I, Lopez Vilchez MA, Lozano BJ, Mur SA. [Perinatal outcomes in immigrant women]. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:550-6.

Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:765-70.

Mitchell EA. SIDS: past, present and future. *Acta Paediatr.* 2009;98:1712-19.

- Morita H, Yamanari H, Ohe T. Evaluation of autonomic nervous activity in patients with congenital long QT syndrome by an analysis of RR variability. *Jpn Circ J.* 1996;60:742-8.
- Morris JA, Harrison L, Brodison A, Lauder R. Sudden infant death syndrome and cardiac arrhythmias. *Future Cardiol.* 2009;5:201-7.
- Mur Sierra A, Díaz F, Castejón E, López-Vilchez MA, Sanjuán G, Martín I, Carreras R. Neonatal repercussions of immigration in Spain: comparison of periods 2003-2004 and 2007-2008. *Med Clin.* 2010;135:537-42.
- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med.* 1993;119:1187-97.
- Myerburg RJ. Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:709-23.
- Newton-Cheh C, Guo CY, Larson MG, Musone SL, Surti A, Camargo AL, et al. Common genetic variation in KCNH2 is associated with QT interval duration: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116:1128-36.
- Nichol G, Rumsfeld J, Eigel B, Abella BS, Labarthe D, Hong Y, et al. Essential features of designating out-of-hospital cardiac arrest as a reportable event: a scientific statement from the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2008;117:2299-308.
- O'Connor M, McDaniel N, Brady WJ. The pediatric electrocardiogram: part I: Age-related interpretation. *Am J Emerg Med.* 2008;26:506-12.

Ott P, Marcus FI. Electrocardiographic markers of sudden death. *Cardiol Clin.* 2006;24:453-69.

Perry JC, Giuffre RM, Garson A, Jr. Clues to the electrocardiographic diagnosis of subtle Wolff-Parkinson-White syndrome in children. *J Pediatr.* 1990;117:871-5.

Phillips KA, Ackerman MJ, Sakowski J, Berul CI. Cost-effectiveness analysis of genetic testing for familial long QT syndrome in symptomatic index cases. *Heart Rhythm.* 2005;2:1294-300.

Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:13-5.

Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation.* 1999;99:529-33.

Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C, Priori SG, Mannarino S, Schwartz PJ. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J.* 2006;27:1824-32.

Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation.* 2009;119:e241-50.

- Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J.* 2001;22:702-11.
- Roden DM, George AL, Jr. The cardiac ion channels: relevance to management of arrhythmias. *Annu Rev Med.* 1996;47:135-48.
- Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358:169-76.
- Schimpf R, Veltmann C, Wolpert C, Borggrefe M. Channelopathies: Brugada syndrome, long QT syndrome, short QT syndrome, and CPVT. *Herz.* 2009;34:281-8.
- Schimpf R, Wolpert C, Gaita F, Giustetto C, Borggrefe M. Short QT syndrome. *Cardiovasc Res.* 2005;67:357-66.
- Schwartz PJ, Garson A, Jr., Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter VL, Wren C. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2002;23:1329-44.
- Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation.* 1991;84:503-11.
- Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J.* 1975;89:378-90.
- Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, Napolitano C, Ronchetti E, Piccinini A, et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet.* 2001;358:1342-3.

Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2000;343:262-7.

Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:1709-14.

Schwartz PJ. Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. A possible pathogenetic link. *Am J Med.* 1976;60:167-72.

Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med.* 2006;259:39-47.

Shimizu W. The Brugada syndrome--an update. *Intern Med.* 2005;44:1224-31.

Skinner JR. Is there a relation between SIDS and long QT syndrome? *Arch Dis Child.* 2005;90:445-9.

Stramba-Badiale M, Nador F, Porta N, Guffanti S, Frediani M, Colnaghi C, et al. QT interval prolongation and risk of life-threatening arrhythmias during toxoplasmosis prophylaxis with spiramycin in neonates. *Am Heart J.* 1997;133:108-11.

Tester DJ, Cronk LB, Carr JL, Schulz V, Salisbury BA, Judson RS, et al. Allelic dropout in long QT syndrome genetic testing: a possible mechanism underlying false-negative results. *Heart Rhythm.* 2006;3:815-21.

Van CP, Parry G. Health status of Gypsy Travellers. *J Public Health Med.* 2001;23:129-34.

Van CP. Health care needs of travellers. Arch Dis Child. 2000;82:32-7.

Van Hare GF, Perry J, Berul CI, Triedman JK. Cost effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. Eur Heart J. 2007;28:137-9.

Vetter VL. The role of ECG screening in the evaluation of risk of sudden cardiac arrest in the young. Pacing Clin Electrophysiol. 2009;32 Suppl 2:S6-14.

Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. Heart Rhythm. 2005;2:569-74.

Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. Circulation. 2001;104:2158-63.

Zupancic JA, Triedman JK, Alexander M, Walsh EP, Richardson DK, Berul CI. Cost-effectiveness and implications of newborn screening for prolongation of QT interval for the prevention of sudden infant death syndrome. J Pediatr. 2000;136:481-9.

Anexo

ANEXO

I. Hoja informativa para los padres/tutores

Información a los padres

Detección de canalopatías en el electrocardiograma neonatal

El Servicio de Cardiología y el Servicio de Pediatría del Hospital del Mar están estudiando con qué frecuencia se pueden encontrar alteraciones en el electrocardiograma (ECG) de los recién nacidos que puedan suponer un riesgo de muerte súbita. Entre las múltiples causas del síndrome de muerte súbita del lactante (o “muerte en la cuna”) sólo se conocen algunas, como por ejemplo, trastornos en la circulación de los estímulos eléctricos en el corazón. Estos estímulos eléctricos son los que permiten que se produzca un latido regular del corazón. Estos trastornos pueden detectarse fácilmente en un ECG y permitirían detectar precozmente a aquellos recién nacidos que pueden tener una causa conocida del síndrome de la muerte súbita del lactante y por lo tanto, se podría prevenir.

En algunos casos de estas enfermedades (denominadas en su conjunto canalopatías) se han encontrado alteraciones en algunos genes.

De esta forma, solicitamos su colaboración voluntaria en esta investigación y la de su recién nacido. Su participación consistirá en:

- 1) Respuesta a un cuestionario sobre diferentes datos sociodemográficos.
- 2) Realización de un ECG al recién nacido, una prueba indolora para su hijo.

3) Sólo si el ECG presenta algún trastorno eléctrico, se realizará además el siguiente estudio:

- 3.1. Repetición del ECG entre el mes y los dos meses de vida.
- 3.2. Recogida de datos sobre el consumo de fármacos por parte de la madre.
- 3.3. Realización de un ECG a los padres.
- 3.4. Análisis de sangre de la madre y del recién nacido para descartar otras causas de estos trastornos eléctricos del recién nacido. La extracción de sangre comporta un riesgo mínimo de complicaciones locales relacionadas con la punción y el dolor de la misma.
- 3.5. Seguimiento clínico durante 1 año en Consultas Externas de los recién nacidos con alteraciones en el ECG: 1 visita a los 6 meses y otra visita al año de vida, en las que se repetirá un nuevo ECG.

Todas las intervenciones (excepto el seguimiento) tienen lugar durante la estancia en el Hospital del Mar con motivo del nacimiento de su hijo/a.

Este estudio tendrá una duración prevista de 24 meses, durante el cual se incluirán en él a 1.500 niños/as y sus padres, que se seguirán durante 1 año más.

Los investigadores responsables de este estudio son médicos del Servicio de Cardiología y del Servicio de Pediatría del Hospital del Mar. El Servicio de Cardiología y el Servicio de Pediatría del Hospital del Mar le garantizan la confidencialidad de todos los datos sobre usted y su hijo/hija.

Si necesita más información o aclaraciones pregunte a los investigadores, ellos le explicarán los detalles que requiera.

Usted puede negarse a participar en el estudio. No tiene por que explicar los motivos.

Su negativa a participar no afectará los cuidados que le ofrezcan a usted o su hijo/hija.

Si ahora decide participar pero más tarde prefiere no hacerlo, comuníquelo a los investigadores para que la excluyan.

Si tras leer esta información decide participar, deberá firmar un impreso de consentimiento informado.

II. Consentimiento informado

Consentimiento informado (para los padres)

Título del estudio: Detección de canalopatías en el electrocardiograma neonatal

Servicio de Cardiología y Servicio de Pediatría

Hospital del Mar

Yo (nombre y apellidos del padre o la madre):

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Investigador (Nombre y Apellidos del investigador):

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Firma del participante

DNI:

Firma del investigador

nº colegiado:

Consentimiento informado (para los padres como tutores legales de sus hijos participantes)

Título del estudio: Detección de canalopatías en el electrocardiograma neonatal

Servicio de Cardiología y Servicio de Pediatría

Hospital del Mar

Yo (nombre y apellidos del padre o la madre):

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Investigador (Nombre y Apellidos del investigador):

Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarle/a del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para que mi hijo/a participe en el estudio.

Fecha

Firma del participante

DNI:

Firma del investigador

nº colegiado:

