



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Determinación de variantes genéticas en una muestra de población colombiana con miocardiopatías hereditarias: Un estudio piloto

Cynthia Rucinski Calderón, MD.

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Genética Humana
Bogotá D.C, Colombia

2020

Determinación de variantes genéticas en una muestra de población colombiana con miocardiopatías hereditarias: Un estudio piloto

Cynthia Rucinski Calderón

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Genética Humana

Director:

Juan José Yunis Londoño, MD, MSc

Línea de Investigación:

Alteraciones Moleculares en Miocardiopatías

Grupo de Investigación:

Patología Molecular

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Maestría en Genética Humana

Bogotá D.C, Colombia

2020

Dedicado a:

Mis abuelos, con su apoyo constante me han dado las herramientas para seguir mi camino y cultivaron en mi el amor por la ciencia.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Cynthia Rucinski C

Fecha 29/09/2020

Agradecimientos

A cada uno de los pacientes por acceder a participar en este estudio.

Al Profesor Juan José Yunis, director de esta tesis. Su apoyo y enseñanzas desde el pregrado han sido muy importantes. Gracias por su orientación, compromiso y comprensión durante el desarrollo de la investigación.

Al Doctor Jonathan Skinner por recibirme en el *Starship Children's Hospital* en Auckland, Nueva Zelanda. Las enseñanzas fueron invaluable y el trabajo conjunto un privilegio.

A mis amigas fuera y dentro de la Maestría que llenaron el proceso de risas y apoyo: Alejandra, Tatiana, Mónica y Yolima.

Al Doctor Fernando Rosas, co-investigador y la Fundación Clínica Shaio por su aporte de los pacientes y la disposición de su grupo de investigación.

A la Dra. Luz Karime Yunis, co-investigadora en este proyecto, y a Servicios Médicos Yunis Turbay y Cia SAS, por facilitar la infraestructura de laboratorio y bioinformática para el desarrollo de este trabajo

Al profesor Mauricio Rey por todas sus enseñanzas

A todos los docentes de la Maestría en Genética Humana de la Universidad Nacional de Colombia, por sus grandes enseñanzas y consejos.

A Mireya Sarmiento, secretaria de la Maestría en Genética Humana de la Universidad Nacional de Colombia, por su disposición y ayuda.

Resumen

Determinación de variantes genéticas en una muestra de población colombiana con miocardiopatías hereditarias: Un estudio piloto

La más importante manifestación de las canalopatías y miocardiopatías es la muerte súbita cardíaca; por ello la evaluación de estas patologías es de gran importancia. Las canalopatías cardíacas congénitas son causadas por mutaciones que afectan los genes que codifican canales iónicos de la membrana (canales iónicos de sodio, potasio o calcio) o las estructuras celulares que afectan la disponibilidad de calcio. Las miocardiopatías están relacionadas principalmente con anomalías estructurales cardíacas que conducen a arritmias y dependen de alteraciones genéticas en las proteínas estructurales, incluidas las de sarcómeros, desmosomas y el citoesqueleto.

Este proyecto busca determinar las variantes genéticas por medio de secuenciación de siguiente generación en una muestra piloto de pacientes colombianos diagnosticados con miocardiopatías hereditarias: síndrome de QT largo, síndrome de Brugada, miocardiopatía hipertrófica y miocardiopatía arritmogénica.

En este estudio se incluyeron 25 pacientes no relacionados con edades de inicio de síntomas entre los 9 y los 55 años. La media de diagnóstico para la miocardiopatía hipertrófica fue de 2 años, y para síndrome de QT largo fue de 10.1 años. Existe una diferencia importante en el intervalo de tiempo que lleva diagnosticar una miocardiopatía hipertrófica y un síndrome de QT largo ($p < 0,01$). La edad de presentación de eventos severos, divididos en pérdida de la conciencia (19.3 años) y sin pérdida de la conciencia (33 años) tienen una diferencia significativa ($p < 0,01$).

Se realizó aislamiento de ADN de sangre periférica con posterior secuenciación genética masiva en paralelo. Los datos obtenidos se compararon con la secuencia de referencia y las variantes encontradas se cotejaron con bases de datos internacionales y literatura científica. Se identificaron las variantes patogénicas causales en 52% de los pacientes

estudiados, 13/25 en total. De ellas dos variantes no han sido reportadas; una variante tipo *nonsense* en el gen DSP en un paciente con miocardiopatía arritmogénica y otra variante tipo *frameshift* en el gen KCNE1 en dos pacientes con síndrome de QT largo. Se evidenció un rendimiento superior de la prueba a menor edad de presentación de síntomas, rendimiento de 66.6%, 50% y 20% en menores de edad, 18 a 39 años y mayores de 40 años, respectivamente.

El rendimiento de la prueba para síndrome de QT largo fue de 62.5%. Los pacientes con este diagnóstico tuvieron 4 veces más eventos con pérdida de la conciencia, y la muerte súbita reanimada fue más representativa frente a otras patologías. Asimismo, todos los pacientes que presentaron un evento severo mientras realizaban ejercicio tienen una variante patogénica detectada por secuenciación.

Para la miocardiopatía hipertrófica el rendimiento de la prueba fue de 45.4%. Los genes sarcoméricos fueron los implicados en la mayoría de las variantes patogénicas o probablemente patogénicas y se reportó una variante en un gen no sarcomérico. Se identificaron 2 cambios *missense* y 1 variante intrónica catalogadas como variantes de significado incierto; una hallada en el gen fenocopia LAMP2.

Este estudio es el primero en Colombia en evaluar canalopatías y miocardiopatías de forma conjunta. Resalta la necesidad de realizar el análisis mutacional en este grupo de enfermedades, para así brindar un adecuado asesoramiento genético a las familias y poder identificar pacientes en riesgo de eventos severos.

Se considera que la principal barrera es encontrar una muestra significativa y representativa de todas las regiones del país. Creemos en la importancia de tener grupos con experticia clínica y molecular, con información centralizada de los pacientes, por medio de alianzas estratégicas entre instituciones cardiovasculares y laboratorios de diagnóstico molecular del país.

Palabras clave: miocardiopatía, canalopatía, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía arritmogénica, síndrome de QT largo, síndrome de Brugada, genética, Colombia.

Abstract

Determination of genetic variants in a Colombian population sample with hereditary cardiomyopathies: A pilot study

The most relevant outcome of channelopathies and cardiomyopathies is sudden cardiac death. For this reason, the study of these conditions is of great importance. Congenital cardiac channelopathies are caused by mutations that affect genes that encode membrane ion channels (sodium, potassium, or calcium ion channels) or cellular structures that affect calcium availability. Cardiomyopathies are primarily related to cardiac structural abnormalities that lead to arrhythmias and depend on genetic alterations in structural proteins, including those of sarcomeres, desmosomes, and cytoskeleton.

This project seeks to determine genetic variants using next generation sequencing in a pilot sample of Colombian patients diagnosed with inherited cardiac conditions: long QT syndrome, Brugada syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and arrhythmogenic cardiomyopathy.

Twenty-five unrelated patients with ages of disease onset between 9 and 55 years were included in this study. The mean time to diagnose hypertrophic cardiomyopathy was 2 years and for long QT syndrome it was 10.1 years. There is a significant difference in the time interval that it takes to diagnose hypertrophic cardiomyopathy and long QT syndrome ($p < 0.01$). The age at which severe events occur, divided into, loss of consciousness (19.3 years) and without loss of consciousness (33 years) shows a significant difference ($p < 0.01$).

Peripheral blood DNA isolation and subsequent massive parallel sequencing were performed. The data obtained were compared with the reference sequence, and the variants found were checked against international databases and scientific literature. Causative mutations were identified in 52% of the subjects, 13 in total. Two novel mutations

were found, a nonsense variant in the DSP gene in a patient with arrhythmogenic cardiomyopathy, and another frameshift variant in the KCNE1 gene in two patients with long QT syndrome. Younger individuals (i.e., those <18 years of age) had the highest yield of genetic testing (66.6%) compared with 50% and 20% in young adults and patients over 40 years, respectively.

The test yield for long QT syndrome was 62.5%. Patients with this diagnosis had 4 times more events with loss of consciousness. Resuscitated sudden cardiac arrest was more representative compared to other conditions. Likewise, all patients who presented a severe event while exercising have a positive genetic test.

For hypertrophic cardiomyopathy, the test yield was 45.4%. Sarcomeric genes were involved in four of the pathogenic or probably pathogenic variants while one subject had a non-sarcomeric causing variant. Two missense variants and 1 intronic mutation cataloged as variants of uncertain significance were identified; one found in a phenocopy gene, LAMP2.

This study is the first in Colombia to evaluate altogether channelopathies and cardiomyopathies. It highlights the need to perform mutational analysis in this group of diseases, in order to provide adequate genetic counseling to families and to be able to identify patients at risk of severe events.

Finding a significant and representative sample from all regions of the country is probably the main shortcoming of this kind of research. We believe in the importance of setting groups with clinical and molecular expertise, with centralized information on patients, through strategic alliances between cardiovascular institutions and molecular diagnostic laboratories in the country.

Keywords: cardiomyopathy, channelopathy, hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic cardiomyopathy, long QT syndrome, Brugada syndrome, genetics, Colombia.

Contenido

| | Pág. |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Resumen | IX |
| Lista de figuras | XV |
| Lista de tablas | XVI |
| Lista de Símbolos y abreviaturas | XVII |
| Planteamiento del problema | 1 |
| Justificación | 1 |
| 1. Objetivo general | 5 |
| 1.1 Objetivos específicos | 5 |
| 2. Marco teórico | 7 |
| 2.1 Introducción..... | 7 |
| 2.2 Canalopatías cardiacas congénitas | 13 |
| 2.2.1 Síndrome de QT largo | 13 |
| 2.2.2 Síndrome de QT corto | 15 |
| 2.2.3 Síndrome de Brugada..... | 17 |
| 2.2.4 Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)..... | 19 |
| 2.3 Miocardiopatías estructurales | 21 |
| 2.3.1 Miocardiopatía arritmogénica | 21 |
| 2.3.2 Miocardiopatía hipertrófica | 24 |
| 3. Metodología | 27 |
| 3.1 Tipo de estudio..... | 27 |
| 3.2 Muestra | 27 |
| 3.3 Pacientes..... | 27 |
| 3.3.1 Criterios de inclusión | 27 |
| 3.3.2 Criterios de exclusión | 27 |
| 3.4 Consentimiento informado | 28 |
| 3.5 Métodos de laboratorio..... | 28 |
| 3.5.1 Secuenciación de próxima generación (NGS) | 28 |
| 4. Resultados | 33 |
| 4.1 Caracterización de la muestra..... | 33 |

| | | |
|-----------|------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2 | Análisis genético | 34 |
| 4.3 | Historia familiar | 40 |
| 4.4 | Tiempo de diagnóstico | 40 |
| 4.5 | Eventos severos y actividad..... | 43 |
| 5. | Discusión | 47 |
| 5.1 | Historia familiar | 47 |
| 5.2 | Tiempo de diagnóstico | 49 |
| 5.3 | Eventos severos y actividad..... | 51 |
| 5.4 | Genética..... | 52 |
| 5.4.1 | Variante nueva..... | 54 |
| 5.4.2 | Variante reclasificada | 58 |
| 5.4.3 | Variante de significado incierto..... | 61 |
| 5.4.4 | Reclasificación de variantes de significado incierto | 67 |
| 5.4.5 | Panel genético negativo | 68 |
| 5.5 | Implementación de registros | 70 |
| 5.6 | Limitaciones | 71 |
| 5.6.1 | Consecución de la muestra | 71 |
| 5.6.2 | Criterios de exclusión | 72 |
| 5.6.3 | Cascada familiar..... | 73 |
| 5.6.4 | Recursos | 73 |
| 6. | Conclusiones y recomendaciones | 75 |
| 6.1 | Financiación | 77 |
| 7. | Bibliografía..... | |

Lista de figuras

| | Pág. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Figura 1: Rendimiento diagnóstico de pruebas genéticas en arritmias hereditarias.... | 3 |
| Figura 2-1: Árbol genealógico típico de miocardiopatía o canalopatía con herencia autosómica dominante..... | 13 |
| Figura 2-2: Medición de intervalo QT..... | 15 |
| Figura 2-3: Hallazgos electrocardiográficos de un paciente con SQTC..... | 17 |
| Figura 2-4: Hallazgos electrocardiográficos de un paciente con SBr..... | 19 |
| Figura 2-5: Prueba de ejercicio para un paciente con TVPC..... | 20 |
| Figura 2-6: Características macroscópicas e histológicas de MCA..... | 23 |
| Figura 2-7: Fenotipos histológicos MCH..... | 25 |
| Figura 4-1: Rendimiento panel genético por edades expresado en porcentaje..... | 39 |
| Figura 4-2: Relación evento severo y actividad realizada..... | 45 |
| Figura 4-3: Eventos severos que generan o no pérdida de la conciencia..... | 46 |
| Figura 5-1: Electrocardiograma de MC09 con variante de significado incierto en <i>PRKAG2</i> | 61 |
| Figura 5-2: Árbol genealógico MC10..... | 65 |

Lista de tablas

| | Pág. |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Tabla 2-1: Prevalencia de las condiciones cardíacas hereditarias más comunes..... | 9 |
| Tabla 2-2: Miocardiopatía en 712 casos de muerte súbita cardíaca en jóvenes estudiados en la Universidad de Padua (1980-2016)..... | 9 |
| Tabla 4-1: Caracterización de los pacientes..... | 34 |
| Tabla 4-2: Descripción variantes genéticas..... | 37 |
| Tabla 4-2: Descripción variantes genéticas (Continuación)..... | 38 |
| Tabla 4-3: Diferenciación inicio de síntomas y realización de diagnóstico..... | 42 |
| Tabla 4-4: Edades de presentación para eventos severos..... | 44 |
| Tabla 4-5: Edades de presentación para eventos severos con y sin pérdida de la conciencia..... | 45 |

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos

| Símbolo | Término |
|---------|-----------------|
| A | Alanina |
| C | Cisteína |
| D | Ácido Aspártico |
| H | Histidina |
| I | Isoleucina |
| L | Leucina |
| mm | Milímetro |
| M | Metionina |
| P | Prolina |
| Q | Glutamina |
| R | Arginina |
| S | Serina |
| T | Treonina |
| W | Triptófano |

Abreviaturas

| Abreviatura | Término |
|-------------|-------------------------------------------------------|
| ACMG | <i>American College of Medical Genetics</i> |
| ADN | Ácido Desoxirribonucleico |
| AHA | <i>American Heart Association</i> |
| AMP | <i>Association for Molecular Pathology</i> |
| CDI | Cardiodesfibrilador |
| CM | Cardiomiocito |
| iPSC | Células madre pluripotenciales inducidas |
| MCA | Miocardiopatía arritmogénica |
| MCH | Miocardiopatía hipertrófica |
| MSR | Muerte súbita reanimada |
| NGS | Secuenciación de próxima generación |
| QTc | QT corregido |
| SBr | Síndrome de Brugada |
| SNV | Variante de nucleótido único |
| SQTC | Síndrome de QT corto |
| SQTL | Síndrome de QT largo |
| TVPC | Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica |
| VSI | Variante de significado incierto |

Planteamiento del problema

La carga que representa el diagnóstico de una miocardiopatía hereditaria para el paciente, su familia y la sociedad es importante. Primero en el eje de la salud mental con comorbilidades como depresión y ansiedad debido a que el diagnóstico trae consigo el miedo de desarrollar falla cardíaca o muerte súbita, además del riesgo genético a futuro de sus propios hijos.¹ En segundo lugar, en los efectos económicos que derivan de estas patologías.

La complejidad de estas patologías es grande, existen numerosos loci genéticos y mutaciones que afectan diversas vías celulares. Este panorama genético, combinado con una comprensión limitada de las relaciones genotipo-fenotipo, ha atenuado algunos aspectos de la aplicación de la genética al entorno clínico. Sin embargo, cuando se puede identificar una variante patogénica, esto proporciona una poderosa prueba de diagnóstico para cribar miembros de la familia que pueden portar y transmitir la mutación.

Otra complicación en la decodificación de la contribución genética a rasgos complejos como la insuficiencia cardíaca, es que más allá de las miocardiopatías monogénicas, las interacciones de loci en lugar de las mutaciones únicas en sí mismas contribuyen cuantitativamente al fenotipo de la enfermedad. Además, el efecto acumulativo de las variantes comunes se combinará con las señales ambientales para influir en la susceptibilidad a la falla cardíaca. Sin embargo, cuando se puede establecer la causalidad entre las variantes genéticas y la enfermedad, se delinearán nuevos conocimientos sobre los mecanismos de la enfermedad.²

En el eje de la carga económica, las enfermedades crónicas y discapacidades tienen un gran impacto familiar, iniciando por la pérdida de productividad del paciente, siguiendo con los familiares cumpliendo un rol de cuidadores y además los costos directos (medicamentos, citas médicas, exámenes). También hay pérdida de costos intangibles como menos inversiones, ahorros y unos logros educacionales reducidos.

Esta carga financiera también se traspasa al sistema, teniendo en cuenta que las dos patologías que más lo afectan en países de primer mundo son el cáncer y la falla cardíaca (de cualquier etología), esta última comprometiendo al 2% de la población de Estados Unidos, con un costo reportando de 28 billones de dólares por año.³

Así mismo, se pueden categorizar las dificultades de una de las manifestaciones más devastadoras de estas patologías como lo es la muerte súbita. Hay cargas médicas, emocionales y económicas para los miembros de la familia en riesgo, para toda la familia de la víctima y para la sociedad en general. El patólogo tiene la responsabilidad de hacer el diagnóstico correcto, a menudo en ausencia de antecedentes de enfermedades en la víctima o la familia, y con frecuencia en ausencia de anomalías estructurales en el corazón para explicar la muerte súbita. Además, la determinación de la causa correcta de la muerte es crucial, ya que la causa de la muerte súbita puede determinar el grado de riesgo para los miembros de la familia de la víctima. Cabe destacar que las muertes súbitas sin hallazgos en la autopsia dan una conclusión indeterminada y que las pruebas moleculares en este contexto no están incluidas en el plan obligatorio de salud y tampoco se reserva ADN de autopsias según lo recomendado por Asociación de Patología Molecular Americana.⁴

Justificación

La muerte súbita cardíaca es un evento devastador para la sociedad debido a lo repentino de su ocurrencia y a que en muchos casos la etiología no es dilucidada. La estadística en Estados Unidos es de 450.000 casos/año mientras que en el mundo se reportan 3.000.000 de casos por año.⁵ Aunque en general las tasas de resucitación han aumentado en el mundo, la sobrevivencia de esta patología es mínima, siendo del 5% en EE. UU y menor al 1% en el mundo.

La dificultad del estudio de la muerte súbita cardíaca inicia desde la definición de esta patología. No hay consenso si este tipo de muerte es instantánea o incluye las muertes en las 24 horas de inicio de los síntomas. Los estudios además se dividen dependiendo de sus causas: enfermedad coronaria, miocardiopatías, síndromes de arritmias hereditarias y enfermedad valvular; todas las anteriores con diferentes sustratos, desencadenantes, grupos etarios y tratamientos.

Así mismo el registro es inadecuado, incluyendo en los certificados de defunción el título de muerte súbita a eventos como accidente cerebrovascular hemorrágico o ruptura aórtica; también incluyendo muchas maneras de muerte como “paro cardio-respiratorio” lo cual dificulta la estadística respecto a la patología.

Debido a los inconvenientes de la definición y a la dificultad de nuestro sistema, la epidemiología de la muerte súbita en nuestro país es nula. No conocemos incidencia ni prevalencia de esta patología y no hay estudios clínicos ni desde un abordaje genético que nos permita prevenirla, dar adecuado manejo farmacológico y proveer una apropiada consejería a paciente y familiares.

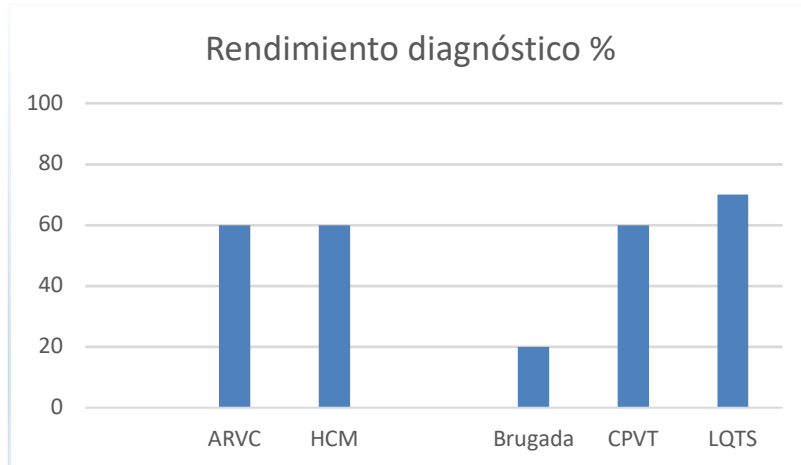
En la población adulta, las miocardiopatías y las canalopatías en conjunto con la enfermedad cardiovascular son las predisponentes más frecuentes a la muerte súbita cardiaca. En estudios de países occidentales la enfermedad cardiovascular, miocardiopatías y alteraciones de los canales iónicos son diagnosticadas en ~75%, 10-15% y 1-2% de los casos de muerte súbita respectivamente.⁶ En niños o adultos menores de 35 años las miocardiopatías y canalopatías aumentan en proporción con la enfermedad cardiovascular. Debido a la baja tasa de muertes súbitas abortadas la identificación de los pacientes en riesgo de arritmia es determinante para la prevención.

Las patologías que afectan los canales iónicos cardiacos son causales de muerte súbita, sin embargo, son poco estudiadas. Estas se presentan en contexto de un corazón sano y en la mitad de los pacientes la muerte súbita es la primera manifestación de la enfermedad. Solo el 10% tienen perfil de alto riesgo previo al evento por lo cual es importante lograr determinar los factores que interactúan en el 90% restante de los casos para así implementar un enfoque adecuado respecto a esta patología.

Aunque el rendimiento de las pruebas genéticas ha sido bajo en el pasado, debido a la cantidad de genes relacionados con estas patologías y a las características de heterogeneidad alélica, heterogeneidad genética, expresividad variable y penetrancia incompleta, se vienen adelantando trabajos a nivel mundial para mejorar la eficiencia diagnóstica. Es así como, en las últimas tres décadas se han logrado identificar exitosamente genes causales de enfermedad para estas patologías lo cual ha tenido un gran impacto en el manejo del paciente.

Figura 1. Rendimiento diagnóstico de pruebas genéticas en arritmias hereditarias.

Datos tomados de M. J. Ackerman *et al*⁷.



Ahora con herramientas como la secuenciación de próxima generación (NGS), la posibilidad de secuenciar múltiples genes en paralelo permite el aumento del rendimiento diagnóstico, el procedimiento es más rápido que la secuenciación por Sanger, más costo-efectivo, se requiere menos cantidad de ADN y es más preciso y confiable.

El aumento de la velocidad y el costo decreciente de la secuenciación, junto con la comprensión de la relevancia clínica de la información emergente para el manejo del paciente y sus familias, ha llevado a una explosión de aplicaciones potenciales en la atención médica. Actualmente, las matrices de variantes de nucleótido único (SNV) y las tecnologías de secuenciación de siguiente generación son técnicas relativamente nuevas que se usan para escanear genomas para obtener información de ganancias o pérdidas de material genético, pérdidas de heterocigosidad, SNVs y variantes inserción/delección, así como para realizar una secuencia completa de un panel de genes candidatos, todo el exoma (secuenciación completa del exoma) o incluso todo el genoma.

Las pruebas genéticas con nuevas tecnologías, como NGS, ya han hecho la transición de investigación a la fase de diagnóstico. Durante las últimas dos décadas, los avances en

genética y los enormes avances en las tecnologías genómicas han cambiado la capacidad de comprender enfermedades, hacer diagnósticos y brindar un manejo clínico eficaz.^{8,9,10}

En esta nueva era de la genómica es posible implementar las pruebas genéticas a la práctica clínica y ya es reconocida la importancia del asesoramiento genético tanto en probandos como en los miembros de la familia con arritmias hereditarias. Cuando un paciente se enfrenta con el riesgo de muerte súbita y la posibilidad de transmitir una enfermedad potencialmente mortal a sus hijos, las consecuencias psicológicas tienen un alto impacto en el desarrollo de la vida del paciente.¹¹ De hecho, tal angustia psicológica puede ser abordada y mejorada por el asesoramiento genético.

1. Objetivo general

Determinar las variantes patogénicas en una muestra piloto de pacientes colombianos con miocardiopatías hereditarias por medio de secuenciación de siguiente generación.

1.1 Objetivos específicos

- Establecer cuáles son las variantes genéticas presentadas en una muestra piloto de pacientes colombianos con síndrome de QT largo, síndrome de QT corto, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, cardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y miocardiopatía hipertrófica por medio de un panel de genes causales de estas enfermedades.
- Determinar por medio de bases de datos y programas de predicción *in silico* la patogenicidad de las variantes detectadas.
- Evaluar asociaciones entre variantes patogénicas y probablemente patogénicas (genotipo) y sintomatología de los pacientes (fenotipo).
- Brindar la asesoría genética correspondiente.

2. Marco teórico

2.1 Introducción

El estudio del corazón ha captado la atención de científicos por cientos de años. Es un tejido con una naturaleza dual, la combinación de materia y energía. Estas características no han sido representadas por la clasificación de las enfermedades cardiacas desde finales del siglo XIX. Sin embargo, cada vez nos acercamos a un entendimiento de las enfermedades de materia (miocardiopatías) y de energía (canalopatías) no como mutuamente excluyentes sino expresividad variable de cambios en el ADN.

El concepto de enfermedad del miocardio sin alteración isquémica fue publicado por Fiedler en 1899; inicialmente las patologías aquí estudiadas fueron descritas como miocarditis y se les dio un origen infeccioso. Posteriormente en 1949, Evans reportó cardiomegalia inexplicada en familias; en 1957 Brigden acuñó el término miocardiopatías para describir pacientes con enfermedad idiopática del miocardio. En 1980 se presenta la primera clasificación de miocardiopatías por la Organización Mundial de la Salud la cual estaba basada en fenotipo estructural y hemodinámico.

Con el advenimiento del estudio molecular y la caracterización de una mutación en el gen de la cadena pesada de la β -globina en una familia con miocardiopatía hipertrófica se reconocieron posibles mecanismos patológicos. En 1996 la Organización Mundial de la Salud retiró el término “desconocido” de la clasificación. Más adelante se propuso que estos desórdenes se categorizaran de acuerdo con el defecto genético en: miocardiopatía sarcomérica, miocardiopatía de unión celular, miocardiopatía de canales iónicos, miocardiopatía citoesquelética, etc.

En el 2006 la Asociación Americana del Corazón (AHA) las dividió en primarias, cuando la enfermedad es predominante del músculo cardíaco; y secundarias cuando está asociada a una enfermedad multisistémica. Las canalopatías se incluyeron a pesar de que el corazón es estructuralmente sano debido a que las alteraciones electrofisiológicas relacionadas son trastornos del cardiomiocito. En el 2008 la Sociedad Europea de Cardiología agrupó a los pacientes dependiendo del fenotipo morfológico y funcional; y recalcó de las clasificaciones previas que las definiciones originales de estas condiciones como idiopáticas ya no se aplican porque se han identificado genes causales.¹²

La última propuesta de clasificación viene de la Federación Mundial del Corazón y fue hecha en el 2013 por un grupo de 17 miembros que incluyen cardiólogos, genetistas, patólogos y radiólogos. El sistema es llamado MOGE(S) y se basa en el concepto de la clasificación tumoral TNM. Sus siglas, traducidas al español significan (M) característica morfo-funcional o rasgos clínicos observables, (O) implicación de órganos, (G) patrón de herencia genética, (E) causa etiológica o defecto genético explícito, (S) estadio de insuficiencia cardíaca (opcional).¹³

En cuanto a epidemiología, los datos manejados son principalmente de países desarrollados debido al registro más acucioso de las patologías en consulta y en certificados de defunción. La prevalencia de miocardiopatía hipertrófica es similar en todas las etnias y su expresión inicia en la adolescencia o adultez. La prevalencia de miocardiopatía arrítmica del ventrículo derecho es difícil debido a tantos criterios diagnósticos, esta patología puede desarrollarse en cualquier edad, pero tiene las mismas predilecciones que para la miocardiopatía hipertrófica.¹² Para el síndrome de QT largo los datos cambian dependiendo de la mutación de cada paciente. La prevalencia de la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica se piensa está subestimada debido a que la condición se relaciona con el ejercicio y con muerte súbita (Tabla 2-1). Aunque la prevalencia de las miocardiopatías individualmente es baja, como grupo representa un problema de salud pública ya que generalmente se encuentra en más de la mitad de las personas menores de 35 años fallecidas de forma súbita (Tabla 2-2).

Tabla 2-1 Prevalencia de las condiciones cardíacas hereditarias más comunes

| Patología | Niños (1 año a pubertad) | Adultos (19-64 años) |
|----------------------|--------------------------|----------------------|
| MCH | Infrecuente | 1:250/500 |
| MCA | Infrecuente | 1:2000/5000 |
| SQTL | 1:2000 | 1:2000 |
| Brugada (Ekg tipo 1) | Infrecuente | 1:2000/5000 |
| TVPC | 1:5000/10000 | 1:5000/10000 |

Adaptado del artículo Cardiomyopathy Compendium: Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies.

Tabla 2-2 Miocardiopatía en 712 casos de muerte súbita cardíaca en jóvenes estudiados en la Universidad de Padua (1980-2016)

| Patología | % |
|------------------------------------|----|
| Miocarditis | 14 |
| MCH | 10 |
| MCA | 10 |
| Corazón normal (¿Canalopatías?) | 17 |
| Total | 51 |

Adaptado del artículo Cardiomyopathy Compendium: Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies.

Una de las manifestaciones de las miocardiopatías es la muerte súbita cardíaca, esta generalmente se refiere a muerte inesperada de origen cardiovascular en una persona con o sin una enfermedad cardíaca preexistente. Los datos de su incidencia varían dependiendo de cómo se defina la patología y los métodos de vigilancia epidemiológica de cada país. Como ya fue expuesto no hay datos colombianos de su incidencia, excepto por un estudio de 1984 realizado en Medellín donde incluyen patologías no cardíacas, en dicho estudio en el 2.2% de los casos no se pudo determinar la causa de muerte a pesar de estudios posmortem, placas histológicas y pruebas toxicológicas y bioquímicas.¹⁴

La incidencia de muerte súbita cardíaca aumenta con la edad sin importar género o etnia, sin embargo, la proporción de muertes que son súbitas es mayor a edades más tempranas, donde el impacto socioeconómico es mayor. En todos los grupos de edades las mujeres tienen menos riesgo de sufrir una muerte súbita, aunque esta discordancia va disminuyendo a medida que aumenta la edad. Además, los afroamericanos presentan paro cardíaco varios años antes que su contraparte caucásica y su sobrevivencia es menor, aunque es difícil diferenciar la influencia socioeconómica de una predisposición genética verdadera.¹⁵ Respecto a la comunidad hispana solo tenemos datos de fuentes norteamericanas donde se enuncia una proporción menor de muerte por este mecanismo, pero esta estadística está basada en datos limitados del certificado de defunción.⁶

Las taquiarritmias ventriculares se presentan en el contexto de un miocardio anormal y se desencadenan bajo diferentes tipos de estímulos patológicos, como lo son: isquemia cardíaca, alteración del sistema nervioso autónomo, activación plaquetaria, trastornos metabólicos, de canales iónicos, disfunción del retículo sarcoplásmico y cambios en la propagación del frente de onda; algunos de ellos con programación fundamentalmente genética.

Las etiologías de la muerte súbita son diversas y en este trabajo se tratarán las que no son de origen isquémico. Entre ellas las más importantes son las canalopatías cardíacas congénitas y las miocardiopatías heredadas.

Las canalopatías cardíacas congénitas son causadas por mutaciones en genes que codifican para canales iónicos de membrana o estructurales celulares que afectan la disponibilidad del ión calcio. Las 4 patologías más importantes de esta categoría son el síndrome de QT largo, el síndrome de QT corto, síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.¹⁶

Por otro lado, las miocardiopatías heredadas presentan anomalías estructurales que son causantes de arritmias, estas anomalías también tienen una base genética en mutaciones en proteínas estructurales. Las que se relacionan con muerte súbita son miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y ventrículo izquierdo no compactado, esta última en estado de reclasificación, ya que es considerada por muchos como un fenotipo más que una enfermedad.¹⁷

Respecto al estudio molecular, actualmente se sigue la guía del Colegio Americano de Genética Médica y la Asociación de Patología Molecular (ACMG/AMP) para la clasificación de variantes genéticas, donde se usan los términos patogénico, probablemente patogénico, significado incierto, probablemente benigno o benigno, y entran en desuso los términos mutación y polimorfismo cuando se da un diagnóstico clínico; éstas variantes también se denominan del 1 al 5, en el espectro de benigna a patogénica respectivamente. Aunque estos modificadores pueden no abordar todos los fenotipos humanos, comprenden un sistema de clasificación de cinco niveles para variantes relevantes a la enfermedad mendeliana.¹⁸

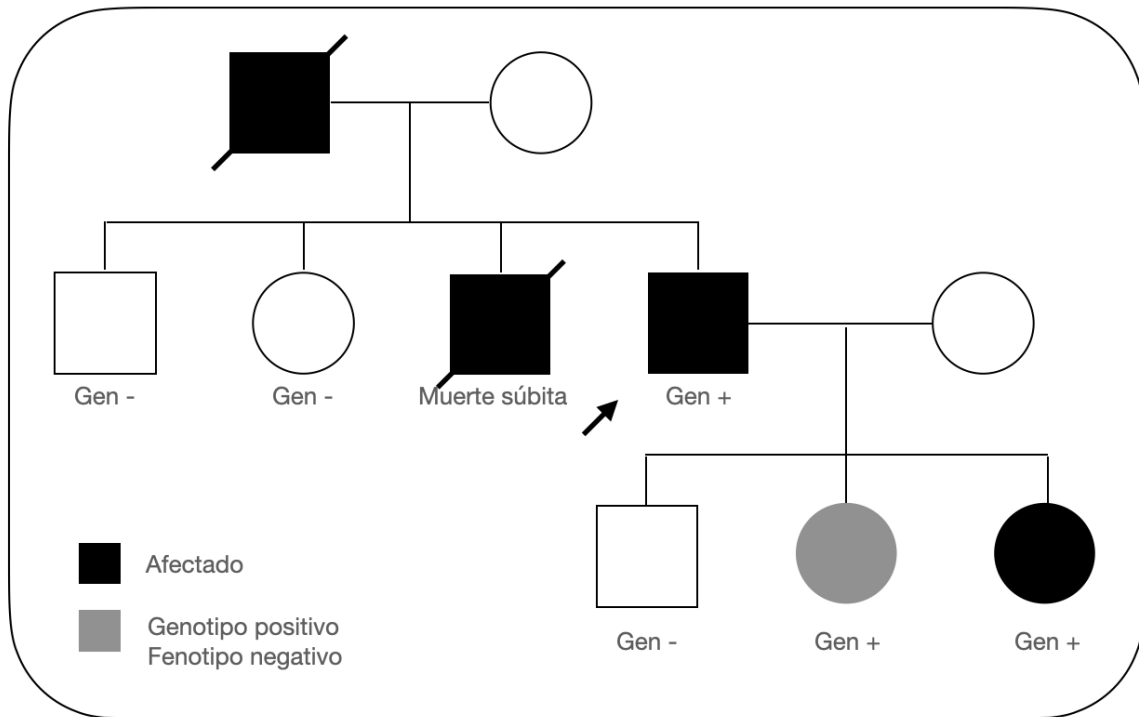
Existen actualmente recomendaciones de examen molecular en miocardiopatías del Colegio Americano de Genética Médica:¹⁹

- a) Se recomiendan pruebas genéticas para el miembro de la familia más claramente afectado.
- b) Se recomiendan pruebas genéticas en cascada de miembros de la familia en riesgo para variantes patogénicas y probablemente patogénicas.
- c) Además de las pruebas de detección de rutina para recién nacidos, se recomienda una evaluación especializada de los recién nacidos con miocardiopatía, y se deben considerar las pruebas genéticas.

En la figura 2-1 se observa un árbol genealógico típico de estas patologías con una herencia autosómica dominante donde se observa la cascada genética a partir de un

afectado con variante patogénica o probablemente patogénica. El abordaje de estas patologías con secuenciación de siguiente generación en Colombia es limitado y sin datos estadísticos, pero la tendencia en el mundo es a la realización de grandes paneles (superiores a 100 genes), ya que, aunque hay genes que conocemos tienen una asociación fuerte, la tasa de diagnóstico con ellos es relativamente baja, razón por lo cual estudios involucran ahora genes menores²⁰ que nos permiten llegar a diagnósticos en pacientes sin mutaciones en los genes comunes^{21,22,23}. En este estudio usaremos un panel de genes causales de estas enfermedades, los cuales ya tienen una asociación con patología cardíaca reportada en la literatura hasta el momento. El desafío más importante frente a la tipificación genética de todas las enfermedades es poder clasificar acertadamente las variantes; los estudios funcionales o el de co-segregación son los más informativos, sin embargo, son difíciles de obtener y la mayoría de los datos que nos quedan para la ayuda de clasificación de estas variantes son predictivas por medio de herramientas de bioinformática, las cuales no siempre son las mejores. Es por esto que las especialidades médicas están intentando aplicar reglas más o menos restrictivas a sus patologías con base en las normas del Colegio Americano de Genética Médica para la clasificación.²⁴ Estas pautas son necesarias y deben ser aplicadas en un formato específico gen-enfermedad, ya que la guía usada actualmente puede ser operador dependiente y clasificar más variantes en la categoría de significado incierto y por lo tanto dejar al paciente sin diagnóstico molecular.²⁵

Figura 2-1 Árbol genealógico típico de miocardiopatía o canalopatía con herencia autosómica dominante.



2.2 Canalopatías cardiacas congénitas

2.2.1 Síndrome de QT largo

Es una arritmia heredada caracterizada por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Su diagnóstico clínico se realiza con el QT corregido (QTc) el cual debe ser mayor a 480ms o mayor a 460ms en el contexto de un paciente con síncope (Figura 2-2). Los pacientes están en riesgo de presentar *Torsade de Pointes* lo cual puede llevar a la muerte. Existen dos entidades que pertenecen a este síndrome, conocidos también como subtipos malignos: el síndrome de Romano-Ward con un patrón de herencia

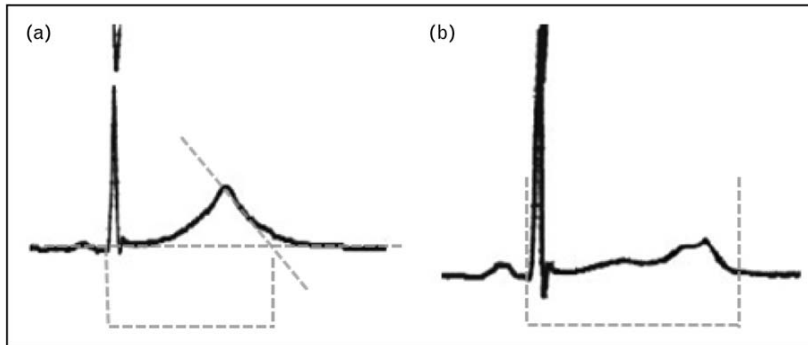
autosómico dominante y el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen el cual está asociado con sordera congénita, es más severo y tiene una herencia autosómica recesiva.

La razón por la cual el síndrome de QT largo es una enfermedad importante y está incluida en nuestro estudio es por su alta mortalidad en casos donde no es tratada, se estima que esta mortalidad es del 21% en el primer año desde el primer síncope del paciente. Por el contrario, si el paciente es tratado adecuadamente su mortalidad disminuye al 1% en los siguientes 15 años.²⁶ Esta es la enfermedad cardíaca en la cual el estudio genético ha tenido el mayor impacto y demuestra el porqué de la importancia de la correlación genotipo-fenotipo.

Los genes alterados más comunes en esta enfermedad son *KCNQ1* (*LQT1*), *KCNH2* (*LQT2*) y *SCN5A*. El gen *KCNQ1* codifica para una subunidad α del canal de potasio Kv7.1 generando la corriente de despolarización I_{Ks} la cual adapta el intervalo QT durante el aumento de la frecuencia cardíaca, siendo este un proceso normal durante la activación simpática. Cuando este proceso falla hay una predisposición para la presencia de arritmias. La mutación heterocigota causa el síndrome de Romano-Ward y la mutación homocigota causa el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen.

El segundo gen más común en esta patología es el *KCNH2* que codifica para una subunidad α del canal de potasio que conduce la corriente I_{Kr} por lo cual es determinante en la fase 3 del potencial de acción cardíaco.

El tercer gen asociados a este síndrome de forma importante es el *SCN5A* el cual codifica para una subunidad α del canal de sodio cardíaco y su función es conducir la corriente interior de sodio despolarizante (I_{Na}). Su mecanismo patológico se da al prolongar la duración del potencial de acción.

Figura 2-2 Medición de intervalo QT.

El intervalo QT se mide desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T. Diferentes morfologías de la onda T son comúnmente observables en SQTL y pueden necesitar diferentes métodos para medir el intervalo QT. **(a)** Una onda T de base amplia con terminación roma en la línea isoelectrica. Como el final de la onda T es difícil de definir con precisión, recomendamos utilizar el método de tangente en tales casos: se traza una línea desde el pico de la onda T hasta el punto más inclinado de la extremidad descendente de la onda T y el final de la onda T se define como el punto donde esta línea se cruza con la línea de base isoelectrica. **(b)** Una onda T con muesca con un extremo T agudo en la línea isoelectrica. El final de la onda T es fácilmente detectable y el intervalo QT se puede medir directamente. Imagen y texto tomado de ²⁷.

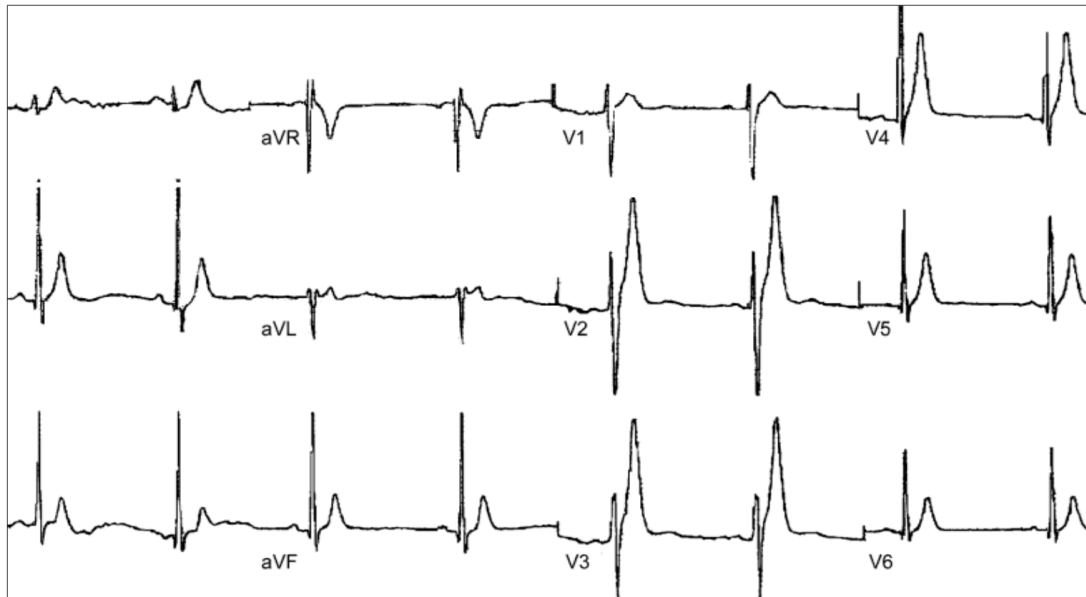
2.2.2 Síndrome de QT corto

Esta es una patología relativamente nueva, viendo asociación entre un segmento QT corto y la presencia de arritmias desde finales de los 80s y categorizándola como un síndrome en el 2003. Su diagnóstico clínico se realiza con un QTc \leq 340 ms en un paciente asintomático o un QTc menor de 360 ms (Figura 2-3) más uno de los siguientes: (1) antecedentes de taquicardia ventricular documentada o fibrilación ventricular en ausencia de enfermedad cardiaca o causas reversibles; (2) antecedente familiar de SQTC; (3) antecedente familiar de muerte súbita inexplicada en menor de 40 años o (4) una variante patogénica confirmada.

Esta canalopatía hereditaria tiene un patrón de herencia autosómico dominante y es caracterizada por una repolarización cardíaca acelerada, lo cual es responsable del desarrollo de arritmias y la muerte súbita. Este síndrome es extremadamente raro, sin embargo, los estudios están focalizados en adultos y en esta patología los pacientes pueden presentar arritmias fatales en los primeros años de vida por lo cual se subestima la frecuencia y letalidad del síndrome de QT corto.²⁸

Los genes causales de este síndrome son 3 que codifican para canales de potasio (*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*) y dos que codifican para subunidades tipo L de los canales de calcio (*CACNA1C* and *CACNB2*). Algunos de estos genes se superponen con los genes de los síndromes QT largo y Brugada, pero para estos hay pérdida de función, mientras que para el síndrome de QT corto la variante influye en la ganancia de función, por lo que aumenta la corriente de entrada de potasio y así disminuye la duración del potencial de acción ventricular.

La importancia de identificar la variante patogénica del paciente es porque hay correlación entre la variante y el valor de QTc, la edad de presentación, la respuesta a antiarrítmicos y la presencia de arritmias concomitantes tipo fibrilación y flutter auricular.

Figura 2-3 Hallazgos electrocardiográficos de un paciente con SQTC.

Hay varios hallazgos de ECG, además del QTc que pueden facilitar el diagnóstico correcto de SQTC, como la presencia de ondas T altas, picudas, simétricas y de base estrecha, ondas U prominentes, depresión del segmento PQ o un complejo QRS seguido directamente por un Onda T. Imagen y texto tomado de ²⁹.

2.2.3 Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada (SBr) es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico dominante y un fenotipo variable. Esta patología se caracteriza por hallazgos electrocardiográficos dados por un pseudobloqueo de rama derecha, elevación típica del segmento ST ≥ 2 mm en las derivaciones precordiales, de predominio V1 y V2, y un riesgo aumentado de taquicardia ventricular y muerte súbita (Figura 2-4).

La prevalencia del patrón de Brugada (anormalidades típicas del electrocardiograma en paciente asintomático) ha sido estimada entre 0.01 y 1% con una predominancia en el género masculino (8:1). En un meta-análisis de 1545 pacientes se estimó un riesgo relativo de muerte súbita, síncope y descarga de desfibrilador del 10% en un seguimiento de 2.5

años.³⁰ Se estima además que el síndrome de Brugada es la causa de 4-12% de todas las muertes súbitas cardíacas y de aproximadamente 20% de muerte súbita cardíaca en corazón estructuralmente sano.³¹

Múltiples genes han sido asociados a esta patología los cuales intervienen en los procesos de canales de sodio, potasio y calcio; causando una disminución de la entrada de iones sodio y calcio o un aumento en las corrientes de salida de potasio. La variante más importante relacionada con este síndrome y la primera descubierta es *SCN5A* la cual codifica la subunidad α del canal de sodio. Las variantes en este gen se encuentran en 20-30% de los pacientes con síndrome de Brugada. Sin embargo, es característico en las canalopatías cardíacas congénitas, la presencia de heterogeneidad alélica y de locus por lo cual las variantes en el gen *SCN5A* también se encuentra en enfermedades como síndrome de QT largo y repolarización temprana.

El segundo gen más común en esta patología es *SCN10A* que codifica para el canal de ión sodio neuronal que también se expresa en corazón y está presente en 16.7% de los probandos. Hay otros genes descritos asociados que se documentan en 16% de los pacientes y a los restantes es común no encontrar una variante causal, haciendo la salvedad que este es un territorio que cambia constantemente y más ahora con la secuenciación de siguiente generación.

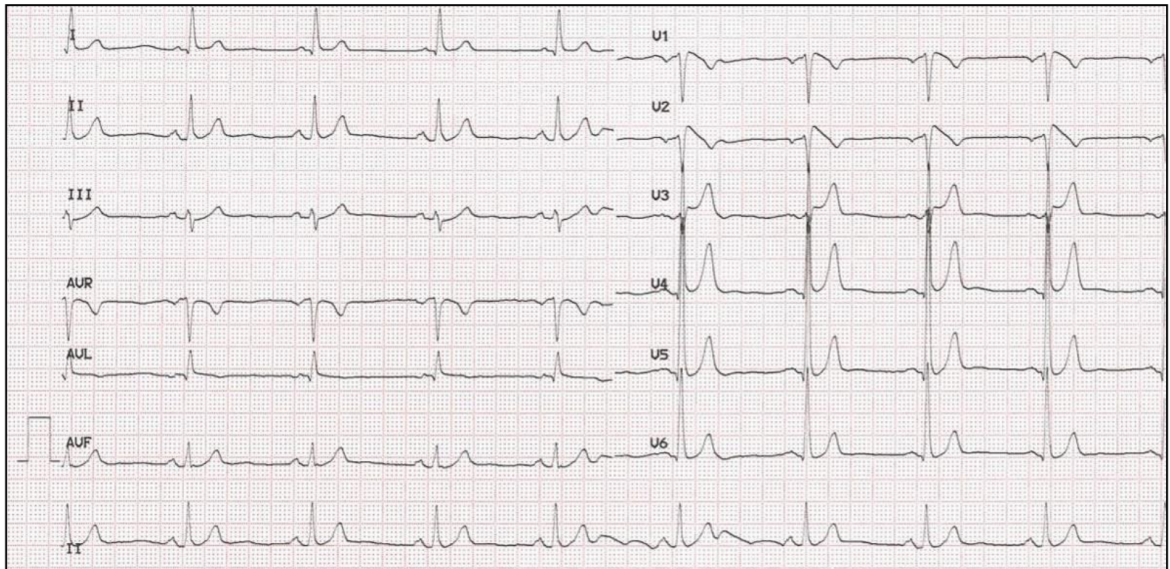
Figura 2-4 Hallazgos electrocardiográficos de un paciente con SBr.

Imagen tomada de ²⁹.

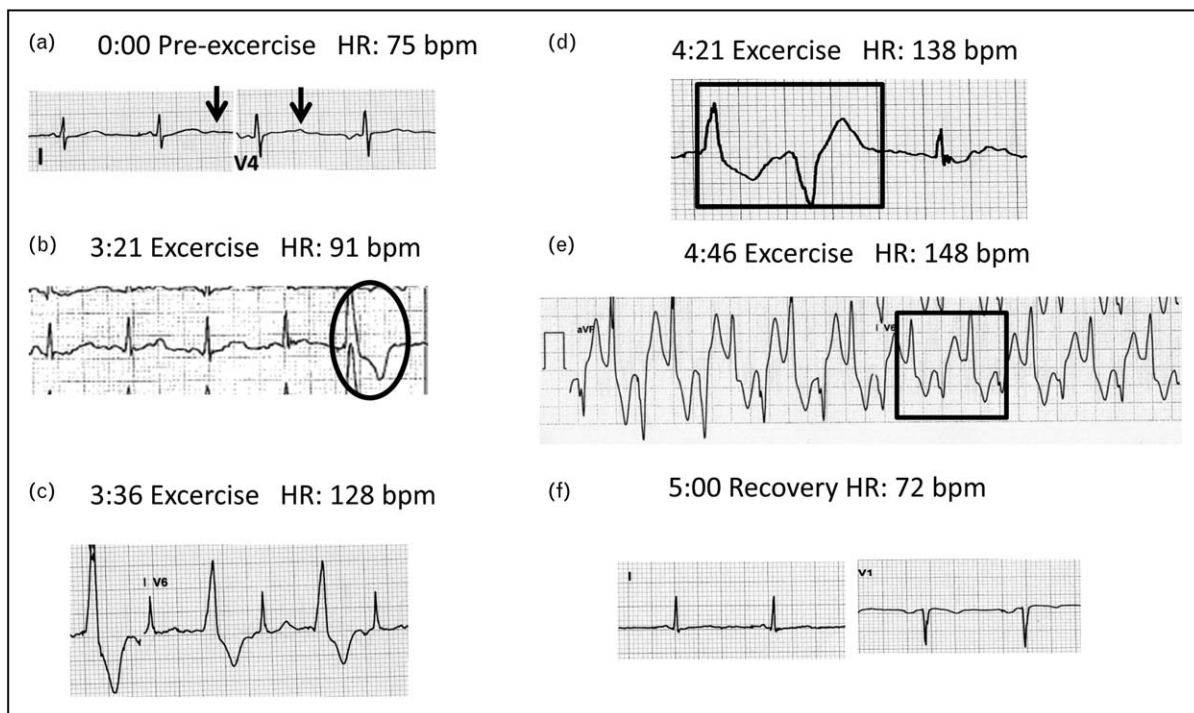
2.2.4 Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)

La TVPC tiene patrón de herencia autosómico dominante y autosómico recesivo dependiendo del gen causal. Se caracteriza por la presencia de contracciones ventriculares polimórficas prematuras o taquiarritmias ventriculares polimórficas en pacientes expuestos a estrés físico o emocional. La primera manifestación clínica es el síncope inducido por estrés y se presenta entre la primer y segunda década de la vida; en algunos casos puede debutar con muerte súbita. El pronóstico de la TVPC no es bueno y se considera que 40% de los pacientes fallecen en los siguientes 10 años posteriores al diagnóstico.³²

Se han reportado múltiples genes causales de enfermedad, el más común es el *RYR2* con una herencia dominante, el gen *CASQ2* con herencia recesiva, así como también *CALM*, gen de la calmodulina; y *TRD*, gen de la triadina los cuales regulan las aperturas del canal *RYR2*. Al presentarse estrés físico o emocional hay una liberación de catecolaminas las

cuales en presencia de esta disfunción de los canales aumenta la salida de calcio del retículo sarcoplásmico durante la diástole, se aumentan los niveles de dicho electrolito de forma intracelular lo cual dispara las bombas sodio/calcio. El ion sodio que ingresa en este intercambio despolariza la célula, lo cual se visualiza como una diástole tardía y es responsable de las posdespolarizaciones tardías (Figura 2-5).³³

Figura 2-5 Prueba de ejercicio para un paciente con TVPC.



Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Progresión típica de anomalías rítmicas en pacientes con TVPC durante la prueba de esfuerzo. **(a)** Ritmo sinusal en reposo. La bradicardia sinusal con ondas U prominentes (flecha), aunque no es específica, es un hallazgo común en pacientes con TVPC. **(b)** Lo que sucede después de unos minutos de ejercicio: surge un solo PVC (círculo) de acoplamiento largo; A medida que el ejercicio continúa y aumenta la frecuencia cardíaca, se desarrollan el bigeminismo **(c)** y las parejas bidireccionales **(d)**. **(e)** Taquicardia ventricular bidireccional sostenida preocupante, que puede sobrevenir durante el ejercicio intenso que conduce a síncope o incluso degenera en fibrilación ventricular. Finalmente, a medida que el ejercicio se detiene

y los pacientes se recuperan, las arritmias cesan gradualmente y el ECG vuelve al ritmo sinusal después de unos minutos (f). Imagen y texto tomado de ²⁷.

2.3 Miocardiopatías estructurales

2.3.1 Miocardiopatía arritmogénica

Esta patología fue descrita inicialmente en 1982 con el nombre de displasia arritmogénica del ventrículo derecho debido a que se pensaba era un defecto congénito del desarrollo. Con una determinación más precisa de sus características fenotípicas fue llamada miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. Posteriormente con la investigación de las ciencias básicas y aumento en el diagnóstico de ésta patología se pudo determinar que es secundaria a un defecto genético en los desmosomas, tiene un patrón autosómico dominante o autosómico recesivo y además puede comprometer el ventrículo izquierdo por lo cual su nueva denominación es miocardiopatía arritmogénica.³⁴

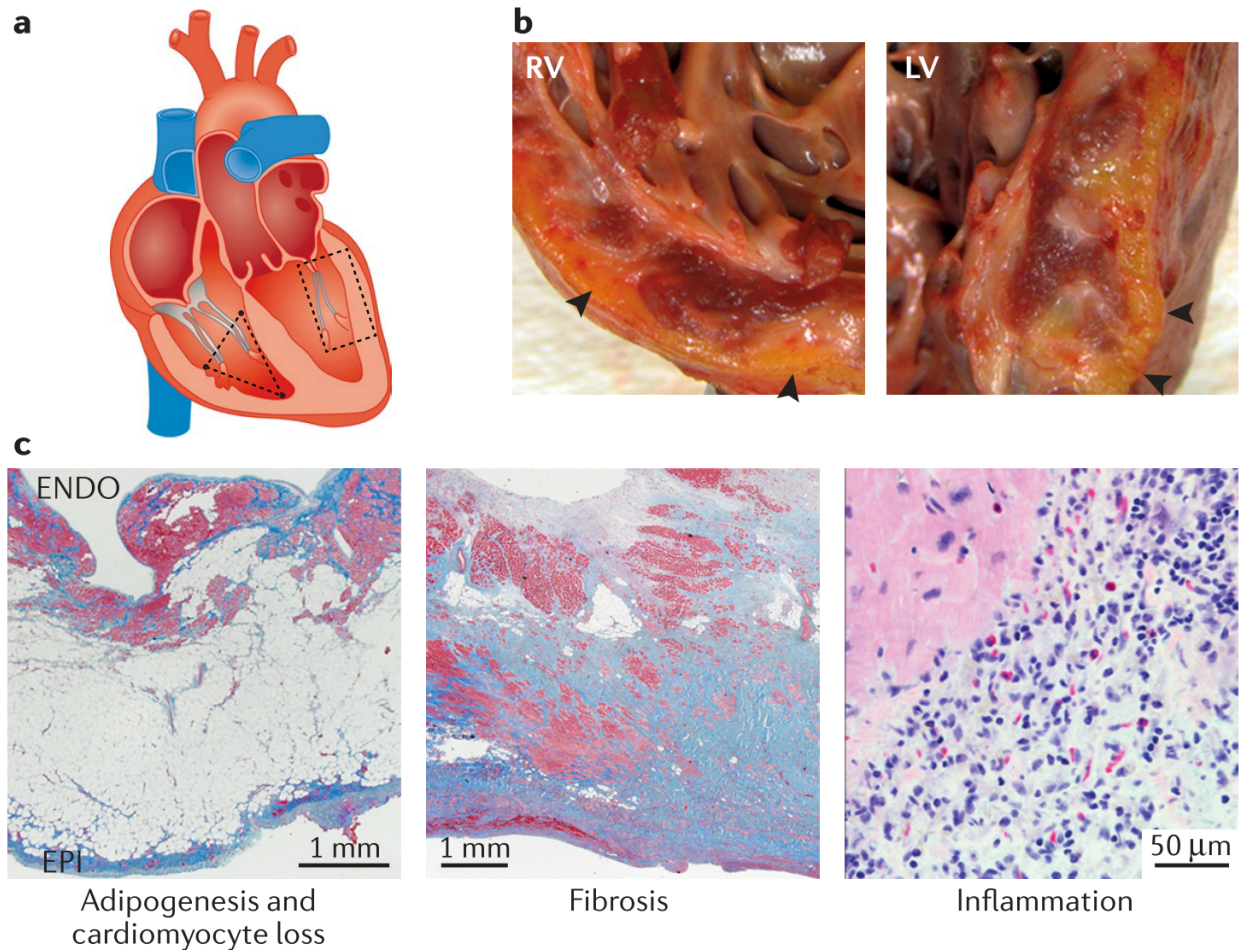
La miocardiopatía arritmogénica se caracteriza por la pérdida de miocardio el cual se reemplaza por tejido graso y fibroso, infiltrados inflamatorios, especialmente de linfocitos T son frecuentemente observados en conjunto con los miocitos en proceso de muerte celular sugiriendo que hay una mediación inmunológica del proceso (Figura 2-6).³⁵ El sitio más afectado es la pared libre del ventrículo derecho, presentando adelgazamiento y condicionando el desarrollo de aneurismas. En ventrículo izquierdo también puede estar afectado, pero en menos extensión, aunque hay variantes donde puede predominar.

El diagnóstico de esta enfermedad aún no tiene un “estándar de oro” y se realiza usando un sistema de puntaje (criterios Task Force)³⁶ donde están incluidos ítems que consideran factores genéticos y familiares, anormalidades electrocardiográficas, arritmias y alteraciones estructurales y funcionales del ventrículo.

La frecuencia estimada en la población es de 1:1000 a 5000. Debido a que la manifestación inicial puede ser la muerte súbita, los pacientes no diagnosticados pueden aumentar la estadística hasta en un 30% en la mayoría de poblaciones.³⁷ La prevalencia de cardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho en las víctimas de muerte súbita cardíaca es relativamente alta y es una de las causas principales en la muerte súbita en población joven. Estudios en atletas muestran que esta patología es la causa de muerte súbita en 10-15% de los casos.³⁸

Podemos categorizar los genes implicados en la miocardiopatía arritmogénica de acuerdo con su localización y función con respecto a los discos intercalados de los cardiomiocitos donde encontramos el área composita que es una estructura arquitectónica y de señalización que incluye componentes del desmosoma, la unión adherente y los canales iónicos. Los genes con mayor prevalencia dentro de esta patología son propios de los desmosomas, en orden de prevalencia: placofilina 2 (*PKP2*), desmoplaquina (*DSP*), desmogleina 2 (*DSG2*), desmocolina 2 (*DSC2*) y placoglobina de la unión (*JUP*). En prevalencias muy bajas encontramos genes de la unión adherente, Catenina- α 3 (*CTNNA3*) y cadherina 2, (*CDH2*); contribuyentes al manejo del calcio, fosfolamban (*PLN*) y receptor de la rianodina 2 (*RYR2*); proteínas estructurales intracelulares, desmina (*DES*), titina (*TTN*) y filamina C (*FLNC*); el canal de sodio (*SCN5A*) y proteínas de envoltura nuclear como la lamina A/C entre otras.³⁹

La miocardiopatía arritmogénica tiene una herencia dominante, en la cual encontramos características netamente cardiológicas dadas por arritmias ventriculares, palpitaciones, síncope secundario a arritmia y muerte súbita con los cambios ya descritos a nivel histológico. También se describen formas recesivas como el síndrome de Carvajal (gen *DSP*) y la enfermedad de Naxos (gen *JUP*) donde además de sus características cardíacas, hay presencia de alteraciones en piel y anexos dados por queratoderma y cabello lanoso puesto que los desmosomas son de importancia en el epitelio.

Figura 2-6 Características macroscópicas e histológicas de MCA.

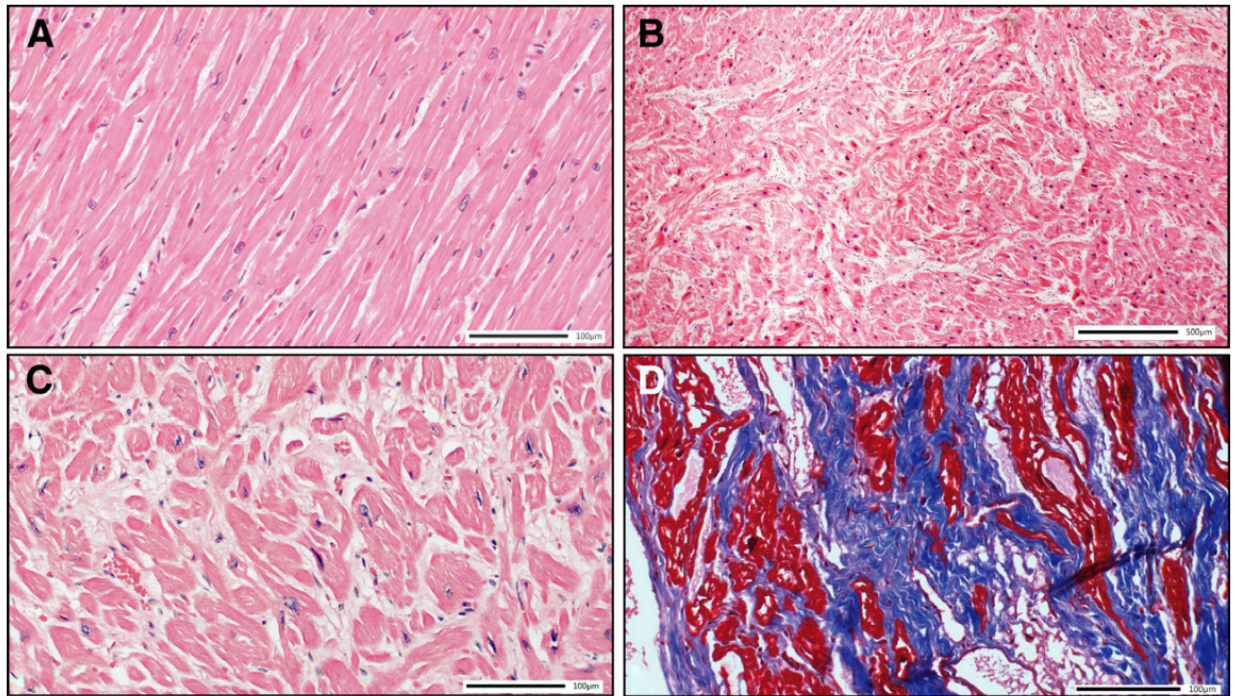
(a) Ilustración que muestra las regiones ventriculares más comúnmente afectadas en la miocardiopatía arritmogénica. La enfermedad del ventrículo derecho afecta predominantemente el tracto de entrada, el ápice y el infundíbulo, conocido como el triángulo de la displasia (triángulo punteado). La enfermedad dominante a la izquierda comúnmente afecta las paredes inferior e inferolateral (rectángulo punteado). **(b)** Imágenes macroscópicas del ventrículo derecho (RV) y el ventrículo izquierdo (LV), destacando el depósito de grasa epicárdica (puntas de flecha negras). **(c)** Características histológicas de la MCA que incluyen adipogénesis y reemplazo de cardiomiocitos (izquierda; tinción tricrómica), fibrosis (centro; tinción tricrómica) e inflamación yuxtapuesta al tejido miocárdico (derecha; tinción con hematoxilina y eosina). ENDO, endocardio; EPI, epicardio. Imagen y texto tomado de ³⁹.

2.3.2 Miocardiopatía hipertrófica

Es una enfermedad de origen genético de los miocitos cardiacos que se caracteriza por hipertrofia cardiaca inexplicada generalmente asimétrica, un ventrículo izquierdo no dilatado y una fracción de eyección normal o aumentada. Dentro de las manifestaciones clínicas se identifican, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, regurgitación mitral, vasodilatación inapropiada durante esfuerzo, isquemia microvascular, fibrilación auricular, arritmia ventricular y muerte súbita cardiaca. A nivel celular se observan que los cardiomiocitos están hipertrofiados, desorganizados y separados por áreas de fibrosis. Se estima que el 0.5% de los pacientes por año progresa a miocardiopatía hipertrófica de tipo “*burn-out*” la cual se caracteriza por adelgazamiento de la pared, dilatación de la cavidad y disfunción sistólica, a veces acompañada de hipertensión pulmonar moderada a severa.⁴⁰

La miocardiopatía hipertrófica es el desorden cardiovascular hereditario más común afectando de 1:625 a 1:344 individuos en el mundo.⁴¹ Su expresión es dependiente de edad, presentando la hipertrofia en la tercera década de la vida en la mitad de los pacientes con variante patogénica, mientras que dichas características se presentan en tres cuartos de los pacientes en la sexta década. Se considera que con imagenología más sensible, más miembros familiares de un probando evaluados y cuando los exámenes genéticos son más utilizados, la prevalencia estimada de la enfermedad puede llegar a ser tan alta como 1:167.⁴²

Sus características son dadas por daño en los sarcómeros (unidad funcional de músculo) quienes son responsables de generar la fuerza molecular de la contracción muscular (Figura 2-7). Las dos proteínas más relacionadas con la miocardiopatía hipertrófica (70%) son las codificadas por los genes *MYBPC3* y *MYH7*; otros genes causales, pero en menor proporción son *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3* y *ACTC1*.⁴³ Generalmente se ha considerado esta patología como autosómica dominante, pero de forma infrecuente puede tener un patrón recesivo.

Figura 2-7 Fenotipos histológicos MCH.

A, una sección miocárdica delgada normal teñida con hematoxilina y eosina (H y E). **B**, una sección delgada miocárdica teñida con H y E de bajo aumento ($\times 4$) de un corazón de un paciente con miocardiopatía hipertrófica que muestra una arquitectura miocárdica desorganizada. **C**, una sección de miocardio teñida con H y E de mayor aumento ($\times 20$) que muestra desorden de miocitos (\times). **D**, una sección delgada de miocardio ($\times 20$) teñida con tricromo de Masson azul que muestra áreas de fibrosis intersticial. Imagen y texto tomado de ⁴¹.

Las hipertrofias no sarcoméricas son consideradas fenocopias. Estas incluyen la enfermedad de Fabry, enfermedades por almacenamiento de glucógeno, enfermedades lisosomales, mitocondriales, los síndromes de repetición de tripletas y otros. Una fenocopia se puede sospechar en pacientes con hipertrofia ventricular grave y concéntrica, con electrocardiograma de muy alto voltaje y una onda delta; además de la presencia de sintomatología sistémica como miopatía esquelética o falla renal. Las pruebas genéticas, cuando son positivas, son útiles para distinguir entre MCH y una condición de fenocopia. En la actualidad los paneles genéticos para la MCH incluyen los genes de las patologías consideradas como fenocopias incluidos: *GLA*, *GAA*, *PRKAG2*, *LAMP2*, *TTR*, etc.

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio

Serie de casos.

3.2 Muestra

Estudio piloto con 25 pacientes.

3.3 Pacientes

3.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnósticos de síndrome de QT largo, síndrome de QT corto, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y miocardiopatía hipertrófica.
- Pacientes hasta los 50 años.

3.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad coronaria significativa.

- Pacientes con síndrome convulsivo.

3.4 Consentimiento informado

Todos los pacientes evaluados en el presente trabajo, dieron su consentimiento para participar de manera voluntaria en el estudio. Adicionalmente, el estudio contó con la aprobación del comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, Acta de evaluación N°. 018-301-17, y la aprobación del comité de ética, Fundación Abood Shaio. Acta N° 261.

3.5 Métodos de laboratorio

Aislamiento de ADN mediante la utilización del kit Qiagen DNA BloodMinikit (Qiagen) de acuerdo a las recomendaciones del fabricante (Qiagen Cat No./ID: 51106).

La Cuantificación de las muestras de ADN se llevó a cabo en un equipo Nanodrop2000 (ThermoFisher Scientific) siguiendo las recomendaciones del fabricante, así como cuantificación en equipo Qbit (ThermoFisher Scientific) siguiendo las recomendaciones del fabricante, para verificar calidad y concentración de ADN.

3.5.1 Secuenciación de próxima generación (NGS)

Se llevó a cabo el análisis de las muestras dependiendo de la patología presente mediante secuencia de próxima generación. Las muestras de ADN aislado fueron remitidas bajo codificación anónima a Sistemas Genómicos (Paterna, Valencia España) para el procesamiento de laboratorio debido a la crisis cambiaria generada por la pandemia por Covid 19, lo cual imposibilitó la importación de los reactivos para procesamiento local.

Para el caso de miocardiopatía hipertrófica y arritmogénica, se llevó a cabo el análisis de un panel genético de 90 genes en la plataforma (Cardio-GeneProfile MCP de Sistemas Genómicos®) en la plataforma Illumina para secuencia de nueva generación.

Miocardiopatía hipertrófica y Arritmogénica

ABCC9, ACTC1, ACTN2, ADRB1, ADRB2, ADRB3, AGL, ANK2, ANKRD1, BAG3, BRAF, CALR3, CBL, CAV3, CRYAB, CSRP3, CTF1, DES, DMD, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EMD, EYA4, FHL1, FHL2, FKTN, FLNC, FXN, GAA, GLA, HRAS, ILK, JPH2, JUP, KRAS, LAMA4, LAMP2, LDB3, LMNA, MAP2K1, MAP2K2, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOT, MYOZ2, MYPN, NEBL, NEXN, NRAS, POLIM3, PKP2, PKP4, PLEC, PLN, PNN, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, PTPN11, RAF1, RBM20, RPSA, RYR2, SCN5A, SDHA, SGCG, SHOC2, SLC25A4, SOS1, SPRED1, TAZ, TCAP, TGFB3, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR, VCL, SYNE1, SYNE2.

Para los casos con síndrome QT largo, y síndrome de Brugada, se llevó a cabo el análisis con un panel definido para cada patología, así como un panel ampliado de 236 genes (listados en Cardio Gene Profile de Sistemas Genómicos®) que involucró los genes:

Síndrome de QT largo

ANK2, CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, SCN5A, TRDN, AKAP9, KCNJ5, SCN4B, SNTA1, RYR2.

Síndrome de Brugada

SCN5A, ABCC9, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, GPD1L, HCN4, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, PKP2, RANGRF, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SLMAP, TRPM4.

Miocardiopatía arritmogénica

ACTN2, DES, DSC2, DSG2, DSP, EMD, FLNC, JUP, LMNA, PKP2, PLN, PRKAG2, RBM20, RYR2, SCN5A, TMEM43, TNNI3, TNNT2, TTN, ANKRD1, CTNNA3, LDB3, PDLIM3, TGFB3.

Panel ampliado

A2ML1, ABCC6, ABCC9, ACTA2, ACTC1, ACTN2, ACVR2B, ACVRL1, AGL, AKAP9, ALG10, ANK2, ANKRD1, BAG3, BMPR2, BRAF, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, CAV1, CAV3, CBL, CFAP53, CFC1, CHD7, CHST14, CITED2, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A1, CL5A1, COL5A2, CRELD1, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DES, DMD, DPP6, DOLK, DSC2, DSG2, DSP, DTN4, EFEMP2, EHMT1, EIF2AK4, ELN, EMD, ENG, ENPP1, EVC, EYA4, FBLNS, FBN1, FBN2, FHL1, FHL2, FHOD3, FKBP14, FKRP, FKTN, FLNA, FLNC, FOXC1, FOXF1, FXN, G6PC3, GAA, GATA4, GATA6, GATAD1, GBE1, GDF1, GDF2, GJA1, GJA5, GLA, GLMN, GNA12, GPD1L, GUCY1A3, GYG1, GYS1, HAND2, HCN4, HFE, HRAS, HTRA1, ILK, JAG1, JPH2, JUP, KCNA5, KCND2, KCND3, KCNE1, KCNE1L, KCNE2, KCNE3, KCNE4, KCNE5, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNK17, KCNK3, KCNQ1, KRAS, KRIT1, LAMA4, LAMP2, LDB3, LDRL, LMNA, LOX, LRP6, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MEF2A, MFAP5, MIB1, MMP21, MYBPC3, MYH11, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOT, MYOZ2, MYPN11, NEBL, NEXN, NF1, NKX2-3, NKX2-5, NKX2-6, NODAL, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NPPA, NRAS, NUP155, OBSCN, PDLIM3, PKP2, PKP4, PLEC, PLN, PLOD1, PRDM16, PRKAG2, PRKg1, PROC, PROS, PSEN1, PSEN2, PTPN11, RAF1, RANGRF, RASA1, RASA2, RBM10, RBM20, RIT1, RNF213, RPSA, RRAS, RYR1, RYR2, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SDHA, SGCD, SHOC2, SLC22A5, SLC2A10, SLMAP, SMAD3, SMAD4, SMAD6, SMAD9, SNTA1, SOS1, SOS2, SPRED1, SYNE1, SYNE2, TAB2, TAZ, TBX1, TBX20, TBX4, TBX5, TCAP, TEK, TFAP2B, TGFB2, TGFB3, TGFBR1, TGFBR2, TLL1, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRDN, TRPM4, TTN, TTR, VCL, ZFPM2, ZIC3, ZNF469.

Para el análisis de los paneles genéticos, una vez se obtuvieron los archivos FastQ, se subieron a la plataforma GeneSystems de Sistemas Genómicos para el análisis bioinformático, el cual se llevó a cabo en su totalidad por los investigadores de este proyecto.

Para el análisis de cada una de las variantes identificadas, se aplicaron los criterios de la ACMG para la clasificación de variantes, teniendo en cuenta entre otros, la frecuencia poblacional de las variantes identificadas reportadas en bases de datos como 1000K, ExAc, Sistemas Genómicos, GnomAD, entre otros, así como los softwares de predicción como SIFT, CONDEL, POLYPHEN, CAAD Score, Mutation Taster. De la misma manera, se consultaron las bases de datos y recursos como ClinVar, HGMD Profesional, LOVD, Varsome, ClinVar Miner, InterVar, DGV, Atlas of Cardiac Genetic Variation y Uniprot, así como la nueva herramienta online CardioClassifier, una herramienta web automática e interactiva para ayudar a la interpretación de variantes clínicas en una amplia gama de miocardiopatías hereditarias. Este programa automatiza la recuperación de datos, incorpora conocimientos específicos de genes y enfermedades para refinar la aplicación de reglas, está precargado con datos curados sobre observaciones previas (en salud o enfermedad) e integra evidencia de acuerdo con el marco ampliamente adoptado del Colegio Americano de Genética Médica.²⁴

4. Resultados

4.1 Caracterización de la muestra

Se analizaron 25 pacientes no relacionados, con diagnósticos de miocardiopatía hipertrófica, síndrome de QT largo, síndrome de Brugada y miocardiopatía arritmogénica, representadas en este orden en la muestra, Tabla 4-1. La consecución de los pacientes fue por medio de convenio con la Fundación Clínica Abood Shaio, sin embargo ni dentro de las instituciones ni en el país aun hay registros específicos para estas patologías lo cual es una barrera para encontrarlos. Estas dificultades ahondadas por la inexistencia de códigos CIE-10 para todas las enfermedades aquí estudiadas, a excepción de la miocardiopatía hipertrófica. Ésta sí es más incidente y prevalente pero, así mismo, más factible de encontrar en bases de datos manejadas con códigos CIE-10, como se realiza el registro en Colombia bajo los lineamientos del Ministerio de Salud.⁴⁴ Debido a las dificultades para la consecución de la muestra se realizó una convocatoria abierta por medio de redes sociales con lo cual se completaron los pacientes, 16 pacientes de la alianza con la Clínica Abood Shaio y 9 pacientes de redes sociales, estos últimos ya valorados por cardiología/electrofisiología. Dentro de las patologías consideradas para este estudio también se encontraban el síndrome de QT corto y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica sin embargo no se encontraron pacientes para estas patologías lo cual se debe a la baja prevalencia de estas enfermedades.

Las miocardiopatías estructurales representaron el 52% de la muestra mientras que las miocardiopatías arrítmicas fueron el 48% (tabla 4-1).

Las edades de los pacientes oscilan entre los 14 y 61 años con una media general de 40.4. La MCH tiene el promedio de edad más alto con 46.4, 60% de los pacientes son masculinos. En cuanto al género, los hombres están más representados; el único grupo donde la proporción de mujeres es mayor es el síndrome de QT largo.

Todos los pacientes pertenecen a la región andina, la mayor representación es de Cundinamarca con 17 pacientes, Boyacá y Caldas con 2 sujetos y Antioquia, Huila, Tolima y Valle del Cauca cada una con 1 paciente.

Tabla 4-1 Caracterización de los pacientes

| Patología | No. probandos | Edad, años | Rango, años | Mujeres | Hombres | Historia familiar |
|-----------|---------------|-------------|-------------|----------|----------|-------------------|
| MCA | 2 (8) | 34 ± 28.2 | 14 - 54 | 1 (50) | 1 (50) | 1 (50) |
| MCH | 11 (44) | 46.4 ± 8.7 | 30 - 61 | 4 (36.4) | 7 (63.6) | 9 (81.8) |
| SBr | 4 (16) | 39.2 ± 7.7 | 29 - 47 | 0 (0) | 4 (100) | 3 (75) |
| SQTL | 8 (32) | 34.5 ± 13.1 | 14 - 57 | 5 (62.5) | 3 (37.5) | 6 (75) |
| Total | 25 | 40.4 ± 13 | 14 - 61 | 10 (40) | 15 (60) | 19 (76) |

Los valores son media ± desviación estándar, rango o n (%) a menos que se indique lo contrario.

4.2 Análisis genético

Se realizó análisis de secuenciación masiva como se describió previamente en todos los pacientes del estudio.

El rendimiento diagnóstico global de la prueba fue de 52% (13/25 pacientes) para variantes patogénicas y probablemente patogénicas usando los criterios del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica.¹⁸ Se detectaron variantes de significado incierto (VSI) en el

12% de los pacientes (3/25) y resultados negativos para el 36% de los pacientes (9/25) (Ver Tabla 4-2).

Se identificaron variantes en 16 de los 25 pacientes analizados. En tres (3) de los pacientes estudiados, correspondieron a variantes de Significado Incierto (VSI), mientras que 13 pacientes presentaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas (clase 4 o 5) de acuerdo con los criterios de la ACMG.

De los 13 pacientes en los cuales se identificó variante patogénica o variante probablemente patogénica, 10 pacientes tenían variantes *missense*, 1 paciente una variante *nonsense* y 2 pacientes una variante *frameshift*.

Las canalopatías tuvieron un mejor rendimiento diagnóstico (58.3 % 7/12 pacientes positivos) siendo los genes comprometidos *KCNE1* (dos pacientes), *KCNQ1* (1 paciente), *SCN5A* (dos pacientes), *KCNH2* (dos pacientes), en comparación con las miocardiopatías (46.2%, 6/13 pacientes) siendo los genes comprometidos *TNNT2* (1 paciente), *MYH7* (2 pacientes), *DSP* (1 paciente), *MYL3* (1 paciente) y *PRKAG2* (1 paciente).

Discriminando por patología, para la miocardiopatía hipertrófica (MCH) el rendimiento diagnóstico fue del 45.4% (5/11 pacientes). La mayoría de las variantes patogénicas o probablemente patogénicas identificadas en pacientes con MCH fueron variantes *missense* e involucran el sarcómero (Pacientes MC05, MC12, MC16, MC22), solo un paciente tiene una variante *missense* en un gen no sarcomérico (MC09). Se reportan 3 pacientes con variantes de significado incierto (VSI) de las cuales tres (2) son variantes *missense* en los genes *LAMP2*, *FLNC* (pacientes MC06, MC09, MC21) y una variante intrónica en el gen *TNNT2* (paciente MC10). La miocardiopatía hipertrófica fue en la única enfermedad para la cual hay resultados indeterminados con VSI.

Para la Miocardiopatía arritmogénica (MCA) un paciente (MC17) fue positivo con variante patogénica *nonsense* (p.Q595*) en el gen de la desmoplaquina (*DSP*), mientras que una paciente fue negativa (MC13).

El rendimiento para el SQTl fue de 62.5% (5/8 pacientes). En tres de los 8 pacientes con síndrome de QT largo (37.5%), no se identificó variante patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto. Para los pacientes positivos se evidenció compromiso en 3 genes. *KCNH2* en dos pacientes, tienen una variante de cambio de sentido en el mismo codón, pero por aminoácidos diferentes, paciente MC18 con p.S818L y MC24 con p.S818W. Adicionalmente, se identificó la misma variante en dos pacientes no relacionados en el gen *KCNE1* que involucra una delección, con alteración subsiguiente en el marco de lectura y produce un codón de parada prematura (c.18-131del, p.P11Afs*24) en los pacientes MC01 y MC23. Por último, una variante de cambio de sentido en el gen *KCNQ1* (Paciente MC04).

Finalmente, para el Síndrome de Brugada (SBr) se encontró un rendimiento del 50%, con 2 variantes con cambio de sentido en el gen *SCN5A* en los pacientes MC11 y MC25 y dos pacientes sin hallazgo molecular.

La media de edad para los resultados genéticos fue la siguiente: para resultados positivos una edad de inicio de síntomas de 17.8 años, para resultados indeterminados 34 años y para los negativos una edad de 23.5 años. La diferencia en edades más importante por patología se observa en el SQTl. Los sujetos positivos con media de 9.6 años y los negativos con media de 23 años.

Tabla 4-2 Descripción variantes genéticas.

| COD | ENF | ESTATUS | LOCALIZACIÓN | GEN | NUCLEÓTIDO | EXON | AMINOÁCIDO |
|------|------|---------------|--------------|--------|-------------|-------|-------------|
| MC01 | SQTL | Positivo | Canal iónico | KCNE1 | c.31_118del | 3/3 | p.P11Afs*24 |
| MC02 | SBr | Negativo | | | | | |
| MC03 | SBr | Negativo | | | | | |
| MC04 | SQTL | Positivo | Canal iónico | KCNQ1 | c.1027C>T | 7/16 | p.P343S |
| MC05 | MCH | Positivo | Sarcómero | TNNT2 | c.418C>T | 10/16 | p.R140C |
| MC06 | MCH | Indeterminado | Lisosoma | LAMP2 | c.1091C>T | 8/9 | p.T364I |
| MC07 | SQTL | Negativo | | | | | |
| MC08 | MCH | Negativo | | | | | |
| MC09 | MCH | Positivo | Quinasa | PRKAG2 | c.1203C>A | 11/16 | p.H401Q |
| MC10 | MCH | Indeterminado | Sarcómero | TNNT2 | c.851+5G>A | | |
| MC11 | SBr | Positivo | Canal iónico | SCN5A | c.362G>A | 3/28 | p.R121Q |
| MC12 | MCH | Positivo | Sarcómero | MYH7 | c.1208G>A | 13/40 | p.R403Q |
| MC13 | MCA | Negativo | | | | | |
| MC14 | MCH | Negativo | | | | | |
| MC15 | MCH | Negativo | | | | | |
| MC16 | MCH | Positivo | Sarcómero | MYH7 | c.4130C>T | 30/40 | p.T1377M |
| MC17 | MCA | Positivo | Desmosoma | DSP | c.1783C>T | 14/24 | p.Q595* |
| MC18 | SQTL | Positivo | Canal iónico | KCNH2 | c.2453C>T | 10/15 | p.S818L |
| MC19 | SQTL | Negativo | | | | | |
| MC20 | SQTL | Negativo | | | | | |
| MC21 | MCH | Indeterminado | Sarcómero | FLNC | c.1934A>C | 12/48 | p.D645A |
| MC22 | MCH | Positivo | Sarcómero | MYL3 | c.451G>A | 4/6 | p.A151T |
| MC23 | SQTL | Positivo | Canal iónico | KCNE1 | c.31_118del | 3/3 | p.P11Afs*24 |
| MC24 | SQTL | Positivo | Canal iónico | KCNH2 | c.2453C>G | 10/15 | p.S818W |
| MC25 | SBr | Positivo | Canal iónico | SCN5A | c.845G>A | 6/28 | p.R282H |

Tabla 4-2 (Continuación)

| COD | ENF | TIPO DE VARIANTE | CLASIFICACIÓN | SECUENCIA DE REFERENCIA | dbSNP | ACMG |
|------|------|------------------|---------------|-------------------------|-------------|------------------------------|
| MC01 | SQTL | Frameshift | PP | NM_001270402.2 | | PVS1, PM2 |
| MC02 | SBr | | | | | |
| MC03 | SBr | | | | | |
| MC04 | SQTL | Missense | PP | NM_000218.2 | rs199472762 | PM1, PM2, PM5, PP2, PP3 |
| MC05 | MCH | Missense | PP | NM_001276345.2 | rs397516463 | PM1, PM2, PP2, PP3, PP5 |
| MC06 | MCH | Missense | VSI | NM_013995.2 | rs183781327 | PM1, PP3, BS1 |
| MC07 | SQTL | | | | | |
| MC08 | MCH | | | | | |
| MC09 | MCH | Missense | PP | NM_016203.3 | | PM1, PM2, PP3, PP5 |
| MC10 | MCH | Intrónica | VSI | NM_001276345.2 | rs193922620 | PM2, PP3 |
| MC11 | SBr | Missense | PP | NM_001160160.1 | rs199473058 | PM1, PM2, PP1, PP3 |
| MC12 | MCH | Missense | P | NM_000257.3 | rs121913624 | PS3, PS4, PM1, PM2, PM5, PP3 |
| MC13 | MCA | | | | | |
| MC14 | MCH | | | | | |
| MC15 | MCH | | | | | |
| MC16 | MCH | Missense | PP | NM_000257.3 | rs397516201 | PS4, PM2, PP3 |
| MC17 | MCA | Nonsense | PP | NM_004415.3 | | PVS1, PM2 |
| MC18 | SQTL | Missense | PP | NM_000238.3 | rs121912510 | PM1, PM2, PP2, PP3, PP5 |
| MC19 | SQTL | | | | | |
| MC20 | SQTL | | | | | |
| MC21 | MCH | Missense | VSI | NM_001458.4 | | PM2, PP3 |
| MC22 | MCH | Missense | PP | NM_000258.3 | rs869025486 | PM1, PM2, PP2, PP3 |
| MC23 | SQTL | Frameshift | PP | NM_001270402.2 | | PVS1, PM2 |
| MC24 | SQTL | Missense | PP | NM_000238.3 | | PM1, PM2, PP2, PP3, PP4 |
| MC25 | SBr | Missense | PP | NM_000335.5 | rs199473083 | PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP5 |

Abreviaturas. COD: código, P: patológica, PP: probablemente patológica, VIS: variante de significado incierto.

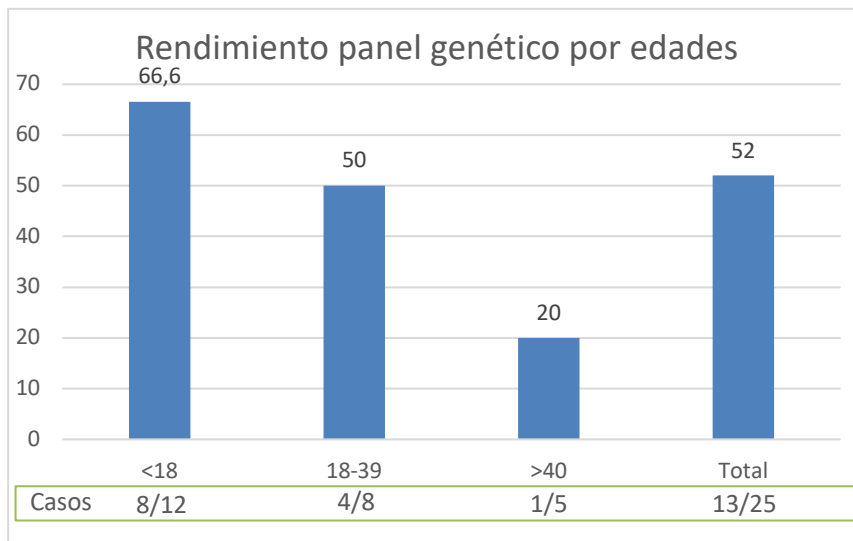
Se agruparon los pacientes por edades, en menores de edad, adultos jóvenes y mayores de 40 años. Se evidenció un rendimiento superior de la prueba cuando síntomas de los pacientes inician a menor edad. Figura 4-1.

Los pacientes con resultados positivos en el análisis genético tenían antecedentes familiares de forma más frecuente, 11 pacientes vs 2 pacientes con historia familiar negativa. Todos los probandos con variante de significado incierto (VSI) tienen historia familiar positiva. Para los probandos negativos, 5 con antecedentes familiares y 4 sin estos antecedentes.

Para los pacientes con MCH, la hipertrofia asimétrica fue más prevalente, evidenciándose en 9 de 11 pacientes. Para este tipo de hipertrofia, 5 probandos tuvieron un resultado positivo en el panel, cuatro de ellos en genes sarcoméricos y uno en un gen metabólico; 2 con variante de significado incierto (VSI), ambos en genes sarcoméricos; y dos pacientes con resultados negativos. El patrón concéntrico se presentó en 2 sujetos, el primero con una VSI en el gen LAMP2 (no sarcomérico) y el segundo con un panel negativo.

Respecto al espesor miocárdico, los sujetos con resultados positivos con una media de 20.2mm, indeterminados con 19.67mm y negativos con 17.67mm. La hipertrofia menos severa (14mm) fue identificada en un paciente con patrón de hipertrofia concéntrica y panel negativo.

Figura 4-1 Rendimiento panel genético por edades expresado en porcentaje.



4.3 Historia familiar

Los antecedentes familiares fueron ampliamente discutidos al momento de la anamnesis, sin embargo, para la población general no son claras las diferencias en muchas patologías cardíacas. Pacientes y familiares describen estos antecedentes como: infarto, paro cardíaco, “falleció por algo del corazón”, “tiene el corazón grande”, “falleció de un momento a otro” y “se desmayaba”. Aunque estos términos no son tan claros y pueden corresponder a enfermedad coronaria u otras causas de enfermedad cardíaca, se les dio mérito ya que algunos de estos antecedentes no claros se presentaron en menores de 50 años o hay pacientes con una combinación de familiares que tienen arritmias, síncope recurrentes o muertes prematuras. En este estudio el 76% de los individuos a estudio tienen antecedentes familiares, 19 de 25 pacientes. Uno de los pacientes sin antecedentes desconoce su historia familiar paterna.

4.4 Tiempo de diagnóstico

Se realizó un análisis diferencial entre las edades. La actual, la de inicio de síntomas y la de diagnóstico, Tabla 4-3. Se consideraron síntomas de inicio: la muerte súbita como presentación inicial, el síncope, lipotimias a repetición, las convulsiones, el dolor torácico, episodios de bradicardia severa y otros cuadros cardiovasculares como un diagnóstico de hipertensión arterial que, aunque puede no estar relacionada sí iniciaron las consultas con cardiología. Algunos de estos síntomas pudieran tener otras explicaciones, como los síncope y lipotimias, sin embargo, debido al diagnóstico subsecuente de los pacientes se deben considerar como primeras manifestaciones secundarias a arritmias. Así mismo las convulsiones, que no se encuentran dentro del fenotipo de las miocardiopatías o canalopatías, pero se presentan en estos pacientes por hipoxia posterior a un evento arrítmico por lo cual es importante incluirlas. Una de nuestras pacientes (MC04) tuvo un diagnóstico de síndrome convulsivo, medicada por algunos años hasta la ocurrencia de una muerte súbita y posterior diagnóstico de síndrome de QT largo.

No se incluyeron para esta medida cuatro pacientes, debido a que sus diagnósticos fueron realizados sin síntomas. Paciente deportista de alto rendimiento a quien le realizan electrocardiograma de rutina y observan patrón tipo I para síndrome de Brugada (MC11); dos pacientes a quienes se les realizó chequeo rutinario con auscultación de soplo cardiaco por lo que ordenan ecocardiograma donde se evidencia hipertrofia (MC12 y MC14) y paciente femenina con hermano que fallece a los 35 años por enfermedad cardiaca desconocida por lo cual asiste a consulta y diagnostican miocardiopatía hipertrófica (MC21). Esto no significa que posteriormente dichos pacientes no hayan presentado sintomatología, la última paciente mencionada, al año de su diagnóstico queda en embarazo, su primer síntoma es disnea en el tercer trimestre y en posparto tiene el primer episodio de falla cardiaca descompensada, en el momento está a la espera de trasplante cardiaco. La paciente tiene un estudio molecular indeterminado (variante de significado incierto) pese al antecedente de su hermano y la severidad de su patología.

La patología cuyo diagnóstico fue más rápido fue el síndrome de Brugada, diagnosticándose durante el primer año de signos y síntomas para los 3 pacientes.

Posterior, la miocardiopatía hipertrófica con una media de 2 años. El paciente con el mayor intervalo de diagnóstico fue 8 años (MC09), presenta un episodio sincopal al observar su sangre a una edad de 15 años; aunque es de destacar que síncope con este desencadenante no son infrecuentes en la población general sin un sustrato arritmico. Ocho años después presenta episodio de taquicardia supraventricular de donde se derivan estudios con el consiguiente diagnóstico.

El síndrome de QT largo tuvo una media en el intervalo de diagnóstico de 10.1 años. De 8 pacientes, 7 inician con síntomas antes de los 15 años. El paciente con diagnóstico más tardío (MC18) está en 22 años con un cuadro complejo, desde la adolescencia temprana con síncope, a los 14 años es diagnosticado con hipertensión arterial y es medicado. A los 20 años con hallazgos de dislipidemia. Por este motivo es seguido de forma regular, a

los 32 años es diagnosticado con MCH y en consulta posterior con QT prolongado. A los 40 años con episodio de muerte súbita por lo que se implantó un cardiodesfibrilador. Este paciente tiene una mutación probablemente patogénica en KCNH2 lo cual es compatible con un diagnóstico de síndrome de QT largo tipo 2.

Hay una diferencia importante en el intervalo de tiempo que lleva diagnosticar una miocardiopatía hipertrófica y un síndrome de QT largo ($p= 0,00544$; Mann-Whitney), llevando menos tiempo para el diagnóstico de la MCH.

La enfermedad con el intervalo más prolongado fue la miocardiopatía arritmogénica. En este estudio con solo 2 pacientes. Esta patología se caracteriza por su difícil diagnóstico, con múltiples criterios en la escala Task Force.³⁶ El paciente con mayor intervalo (33 años desde el primer síntoma hasta su dictamen) también tiene un cuadro clínico difícil. A los 17 años presenta cuadro de dolor torácico y síncope el cual fue estudiado, al parecer no todos los paraclínicos fueron normales, pero nada concluyente. Tiene un intervalo asintomático de más de 30 años. A los 50 años con episodio de muerte súbita, diagnóstico de ACM e implante de CDI como prevención secundaria. Además, presenta enfermedad coronaria no significativa, dislipidemia, falla renal, gota, síndrome de apnea e hipopnea y psoriasis. Paciente con variante *nonsense* clasificada como probablemente patogénica en el gen *DSP* (MC17).

Tabla 4-3 Diferenciación inicio de síntomas y realización de diagnóstico.

| Patología | Inicio síntomas | Diagnóstico | Intervalo inicio-diagnóstico | Rango síntomas - diagnóstico |
|-----------|-----------------|-------------|------------------------------|------------------------------|
| MCA | 10 ± 9.9 | 31 ± 26.9 | 21 ± 16.9 | 9 - 33 |
| MCH | 28.5 ± 16.7 | 32,1 ± 15 | 2* ± 2.8 | 0 - 8 |
| SBr | 29 ± 3.6 | 26.7 ± 5.4 | 0 | 0 |
| SQTL | 14.6 ± 16.7 | 24.7 ± 14.4 | 10,1* ± 6.3 | 1 - 22 |
| Total | 21.5 ± 16.2 | 28.8 ± 14.1 | 6.6 ± 8.4 | 0 - 33 |

Los valores son edades: media \pm desviación estándar o rango a menos que se indique lo contrario. * denota una diferencia estadísticamente significativa.

4.5 Eventos severos y actividad

Los pacientes manifestaron diferentes eventos los cuales fueron: muerte súbita reanimada, descarga apropiada de CDI, flutter y fibrilación auricular, dolor torácico, disnea, síncope y eventos convulsivos. Algunos de ellos presentaron una combinación de los anteriores, especialmente con síncope, aquí se reportan todos los eventos, algunos de los pacientes incluso con 3 diferentes manifestaciones. Dichos eventos se podrían agrupar por alteración o no del estado de conciencia. Se considera hay pérdida de la conciencia en la muerte súbita reanimada, los síncope y los eventos convulsivos, mientras que no la hay en los demás eventos.

Tres pacientes no presentaron ningún evento severo lo cual equivale al 12% de los individuos en el estudio. En total hay 33 eventos en 22 pacientes.

Los eventos más frecuente fueron la muerte súbita reanimada y el síncope, ambas con el 30.3% (10 pacientes), seguido por descargas apropiadas del CDI en 15.15% (5), 6% para convulsiones, disnea y dolor torácico (2 paciente en cada evento) y finalmente un 3% presentaron flutter o fibrilación auricular (1 paciente cada uno).

Respecto a las edades de presentación de eventos, la media para la muerte súbita reanimada es de 28.7 años, para síncope es de 13.1 años y para convulsiones es de 3 años. Los demás eventos que ocurren en menor proporción se presentan en la vida adulta. El promedio de edad para eventos severos para todas las patologías es de 23.8 años, tabla 4-4. En el grupo de pérdida de conciencia la media de edad es 19.3 años y para los eventos donde no la hay, se evidencia una media de 33 años ($p= 0.00288$, Mann-Whitney). Tabla 4-5.

Las actividades más frecuentes donde se presentan los eventos son los de la vida diaria en 14 casos (42.4%), seguidos por el ejercicio en 13 casos (39.4%), ambas actividades más frecuentes en el síndrome de QT prolongado, figura 4-2.

De los 10 pacientes con muerte súbita reanimada, 4 estaban haciendo ejercicio cuando ocurrió, 4 estaban en actividades comunes de la vida diaria, 1 fue precipitado durante el sueño y 1 estaba enfermo.

El grupo diagnosticado con síndrome de QT largo se caracteriza por tener la mayoría de los eventos, así como los más severos. Los eventos que generan pérdida de conciencia se presentan en una proporción ~ 4:1 frente a los que no alteran su estado, figura 4-3. Para la muerte súbita reanimada constituye el 60% de todos los casos y representa la edad más temprana para este evento con 27.8 años. Para síncope representa el 50% de todos los casos y así mismo el promedio de edad es menor en comparación con las otras patologías (11 años).

Tabla 4-4 Edades de presentación para eventos severos.

| Patología | MSR | Síncope | CVS | CDI | Disnea | Dolor torácico | FA | Flutter | Total |
|-----------|-------------|-------------|---------|------------|----------|----------------|----|---------|-------------|
| MCA | 50 | 17 | | | | | | | 33,5 ± 23,3 |
| MCH | 13 | 14,7 ± 10,2 | | | 33 ± 2,8 | 44 | 30 | 48 | 26 ± 14,6 |
| SBr | 28,5 ± 4,9 | | | 33 ± 2,8 | | 30 | | | 30,6 ± 3,6 |
| SQTL | 27,8 ± 17 | 11 ± 2,2 | 3 ± 1,4 | 26,3 ± 6,1 | | | | | 19,2 ± 14,1 |
| Total | 28,7 ± 15,5 | 13,1 ± 6,5 | 3 ± 1,4 | 29 ± 5,8 | 33 ± 2,8 | 37 ± 9,9 | 30 | 48 | 23,8 ± 14,1 |

Abreviaturas. MSR: muerte súbita reanimada, CVS: convulsiones, CDI: descarga apropiada cardiodesfibrilador, FA: fibrilación auricular.

Tabla 4-5 Edades de presentación para eventos severos con y sin pérdida de la conciencia

| Patología | Pérdida de conciencia | Sin pérdida de conciencia |
|-----------|-----------------------|---------------------------|
| MCA | 33.5 ± 23.3 | |
| MCH | 14.4 ± 8.9 | 37.6 ± 8 |
| SBr | 28.5 ± 4.9 | 32 ± 2.6 |
| SQTL | 17.5 ± 15.1 | 26.3 ± 6.1 |
| Total | 19.3* ± 14.4 | 33* ± 7.7 |

Los valores son edades: media ± desviación estándar. * denota una diferencia estadísticamente significativa.

Figura 4-2 Relación evento severo y actividad realizada.

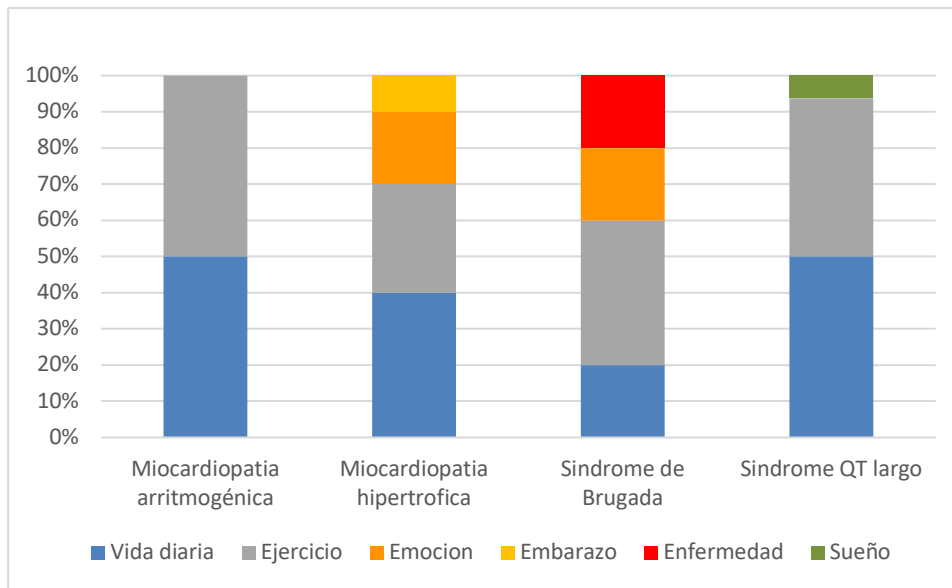
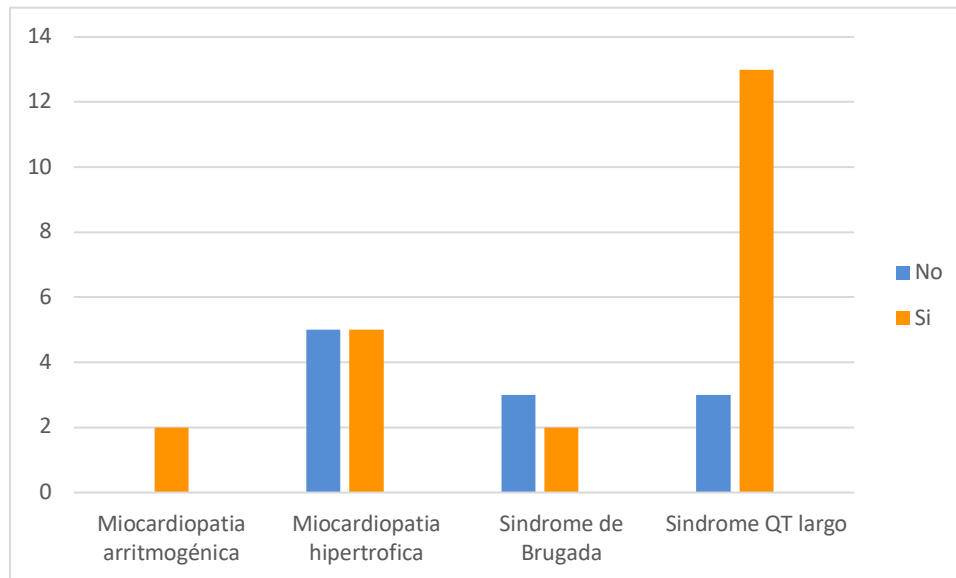


Figura 4-3 Eventos severos que generan o no pérdida de la conciencia.

5. Discusión

Este estudio, diseñado como un estudio piloto, tuvo como objetivo encontrar las variantes causales de las patologías en una muestra de la población colombiana. Así mismo, expone la importancia del estudio molecular de las patologías aquí estudiadas en nuestro país, de las cuales, hasta la fecha, con un estudio en síndrome de QT largo.⁴⁵ El principal motivo de facilitar la detección de afecciones cardíacas hereditarias, ofrecer pruebas genéticas y detección familiar en cascada es evitar muertes y complicaciones potencialmente prevenibles.

5.1 Historia familiar

La herramienta del árbol genealógico es una de las más poderosas dentro de la genética, y uno de los pasos de la anamnesis a la que se le dedica más tiempo durante la consulta clínica del genetista. La historia familiar se usa como una herramienta diagnóstica y contribuye a responder preguntas claves como cuál es el patrón de herencia, si se debe solicitar un paraclínico molecular, y en tal evento, cual paraclínico solicitar, además de identificar a los familiares en riesgo. En este estudio, el 76% de los pacientes tenían antecedentes familiares, resaltando la importancia de incluirlos en la anamnesis, no solo para el genetista. Dentro de la práctica clínica general siempre se incluyen los antecedentes familiares, sin embargo se hace con preguntas genéricas, tales como, “alguien más en la familia sufre de algo, o en su familia hay antecedentes de alguna enfermedad?”. Se considera que estas preguntas no generan una respuesta adecuada, por lo cual se realizan árboles genealógicos en la consulta de genética, lo cual nos lleva a preguntar individuo por individuo, con un mínimo de tres generaciones. Dentro de la cardiología no es sencillo esclarecer los antecedentes, ya que en el imaginario de los

pacientes muchas manifestaciones son tomadas como infartos, pero para el clínico deben llamar la atención los antecedentes que impliquen personas jóvenes, fallecimientos mientras se practicaba ejercicio, especialmente natación para síndrome de QT prolongado, fallecimientos intempestivos en personas previamente sanas, síncope, múltiples familiares con arritmias, cardiomegalia y que hayan requerido implantación de marcapasos o cardiodesfibriladores.

Dentro de este estudio 6 de 25 pacientes no tenían antecedentes familiares, de estos 33.33% tienen un examen genético positivo y 66.67% tienen un resultado negativo. Entre los sujetos con antecedentes familiares, 19 en total, 57.89% tienen un panel genético positivo, 15.79% indeterminado y 26.32% negativo. Esto apoya la noción que los pacientes con antecedentes familiares tienen una probabilidad mayor de tener una variante clase 4 o 5 que explique su enfermedad, pero no excluye a los probandos que no tienen historia positiva. Como se ha mencionado previamente, estas enfermedades tienen penetrancia y expresividad variable. Por otro lado, siempre debemos tener presente la existencia de variantes *de novo*. Actualmente las guías varían entre algunas sociedades para la solicitud de exámenes genéticos, sobre todo en patologías que pueden ser multifactoriales, como la miocardiopatía hipertrófica o la dilatada, esta última no incluida en este estudio.^{7,19,46,47} Estas guías fueron publicadas al inicio de la anterior década, sin embargo se ha visto la preferencia por genotipificar las personas sin antecedentes familiares debido a muchas razones: familias pequeñas donde no hay tanta posibilidad de tener varios familiares con manifestaciones; ausencia de alguno de los padres y desconocimiento de la historia familiar; compromiso importante del paciente, etc. Aunque el rendimiento de la prueba disminuye, sus resultados positivos no son despreciables.

La paciente MC04 con una variante probablemente patogénica en *KCNQ1* para síndrome de QT largo tipo 1 tiene como único antecedente un tío abuelo paterno quien falleció de forma súbita mientras nadaba a los 20 años, esta correlación genotipo-fenotipo ha sido ampliamente descrita para este gen en particular.^{48,49} *KCNQ1* codifica un canal de potasio rectificador retardado de activación lenta y desactivación lenta y contribuye a una corriente de potasio que termina el potencial de acción cardíaco. Una variante heterocigota sin

sentido en el exón 7 reemplazó una prolina por una serina (p.P343S) dentro de un tramo de aminoácidos altamente conservado. Esta región, *KCNQ1* 338-353, es parte de la región transmembrana S6 y representa un punto caliente. En particular, los codones A341 y A344 de *KCNQ1*, flanqueando la prolina 343 (P343), se ven afectados con mayor frecuencia y causan LQT1 en al menos 23 familias Romano-Ward. En 2004 se realizó la identificación y caracterización de esta variante. La co-expresión de ARN mutante (*KCNQ1*, p.P343S) y de tipo silvestre (*KCNQ1*) en ovocitos de *Xenopus* produjo corrientes de potasio reducidas en un 92%.⁵⁰

5.2 Tiempo de diagnóstico

No obstante la muestra es pequeña y la comparación entre patologías no se permite en los grupos de MCA y SBr, algunos análisis entre las dos patologías restantes son factibles. Es importante destacar que pese a que los pacientes con diagnóstico de SQTL son los que más eventos presentan y así mismo, todos los individuos presentaron pérdida de conciencia en algún momento (también hay 3 descargas de CDI posterior a determinación de etiología), su diagnóstico fue significativamente más tardío (10.1 años) que para la MCH ($p < 0.01$).

El síncope es una manifestación importante en las canalopatías, especialmente el síndrome de QT prolongado. Es cierto que es un cuadro relativamente frecuente en niños y adolescentes sin embargo, su estudio debe ser riguroso ya que es un predictor para muerte súbita. En una cohorte de 126 individuos con SQTL que presentaron muerte súbita o muerte súbita reanimada, el síncope fue un indicador cardinal, análisis dividido en: sin síncope en los últimos 10 años, síncope entre 2 y 10 años atrás, 1 episodios en los últimos 2 años y 2 o más síncope en dos años con una *hazard ratio* para muerte súbita de 2.7, 5.8, 11.7 y 18.1 respectivamente.⁵¹ En nuestro estudio, de las 6 muertes súbitas reanimadas, 5 presentaron síncope o convulsiones previamente. De igual forma, la media de edad de presentación de síncope para esta enfermedad es de 11 años, mientras que para el conjunto de todas las patologías es de 13 años. Actualmente el manejo de SQTL con beta bloqueadores es una recomendación IB. Existe un consenso sustancial entre los

expertos de que el nadolol es la terapia farmacológica efectiva preferida en SQTL y, siempre que se tolere, debe administrarse como una terapia de primera elección en estos pacientes,⁵² no obstante es una molécula no disponible en nuestro país por lo cual se usa el propanolol o metoprolol. Se ha reportado una reducción del riesgo para eventos cardiacos de más del 60% para los pacientes en tratamiento farmacológico. Este descenso es dependiente de genotipo y puede llegar hasta el 73% en pacientes con SQTL tipo 2 en manejo con nadolol.⁵³ La paciente MC24 tiene un cuadro que se podría describir como típico para SQTL tipo 2, inicia con síncope en la adolescencia, generalmente disparados por sonidos fuertes y sustos, paciente fue tratada como un síncope vasovagal por mesa basculante positiva. Fue diagnosticada 15 años después del inicio de los síntomas posterior a una muerte súbita reanimada. Tiene una variante probablemente patogénica en *KCNH2*, es a la única paciente a quien se le activó el criterio PP4 de la ACMG considerando que su fenotipo es altamente específico para este gen.

En cuanto a la miocardiopatía hipertrófica, los pacientes tienen una media para el intervalo de diagnóstico de 2 años. Dentro del análisis, el 50% de los pacientes tienen eventos con pérdida de la conciencia, 4/5 fueron sincopes y uno tuvo una muerte súbita reanimada. Los otros 5 pacientes presentaron eventos sin manifestaciones neurológicas. El diagnóstico de la MCH es muy diferente al SQTL, ya que se hace generalmente por ecocardiograma, un examen con buena disponibilidad en las ciudades más grandes de Colombia. De forma contraria, en el SQTL el examen de elección es el electrocardiograma, el cual, aunque tiene un fácil acceso en todo el país, es rara vez analizado por especialistas por lo cual el intervalo QT no siempre es evaluado. Asimismo, tiene la particularidad que la prolongación del intervalo QT en esta enfermedad no es sostenida en el tiempo por lo cual puede eludir el diagnóstico; se ha reportado que los pacientes confirmados por genotipo con SQTL con un electrocardiograma normal representan hasta el 25% de la población con dicha condición.⁵⁴

5.3 Eventos severos y actividad

Es importante destacar los eventos ocurridos más frecuentemente en la población del estudio. Se presentaron 33 eventos en 22 pacientes. Se dividieron en dos grupos, con pérdida o no de la conciencia. Se considera que los que generan pérdida de conciencia tienen una mayor probabilidad de un desenlace fatal. En el primer grupo ubicamos la muerte súbita reanimada, los síncope y las convulsiones, dos pacientes con esta última sintomatología se podrían considerar como síncope ya que años después se descartó la epilepsia. En este estudio se observa una diferencia importante de edad de ocurrencia para los eventos que conservan o no el estado de conciencia ($p < 0.01$). Esto apoya la necesidad de una búsqueda, algún tanto activa debido a la probabilidad de fallecimientos a cortas edades. Asimismo, las actividades más frecuentes para los eventos con alteración del estado de conciencia fueron el ejercicio y las actividades de la vida diaria. Esto refuerza la necesidad de disponibilidad del desfibrilador externo automático (DEA) en sitios de práctica deportiva y alta afluencia (ley 1831, 2 de mayo de 2017, reglamentada en 2019). Así como la preparación de la población general para actuar en una situación que requiera reanimación básica y el uso del DEA. Dicker *et al*, investigaron la relación entre paro cardiorrespiratorio fuera del hospital y el acceso a DEA, concluyeron que las comunidades más desfavorecidas socioeconómicamente tenían la mayor incidencia de estos eventos y la menor disponibilidad de DEAs.⁵⁵ En Colombia la ley establece la obligatoriedad de estos dispositivos para espacios de alta afluencia de personas, ya sean lugares públicos o privados. No hay dotación para comunidades o barrios y no hay georreferenciación de los dispositivos.

Sólo uno de los pacientes presentó una muerte súbita durante el sueño (MC20), la cual fue reanimada en urgencias, sin embargo, el paciente presentó complicaciones neurológicas debido a un tiempo indeterminado de paro y falleció una semana después. Una de las más grandes diferencias entre la muerte súbita reanimada y la muerte súbita es que los pacientes que sobreviven generalmente presentan los eventos durante el día y cuando están realizando alguna actividad, mientras que los segundos cursan con eventos en la noche o mientras descansan por lo cual es más difícil su detección.²³ El paciente MC20 tiene un panel genético negativo.

5.4 Genética

En el presente estudio se encontró la causa genética de la enfermedad en 1 de cada 2 pacientes valorados. El rendimiento de la prueba fue superior para las canalopatías que para las miocardiopatías.

La patología con una mayor proporción de resultados positivos fue el SQTL con 62.5%. El único estudio colombiano a la fecha, realizado por Burgos *et al*, reportó un rendimiento de 57% para su estudio, sin embargo, el estudio data de 2016 cuando se empezaban a implementar las nuevas normas del ACMG. Cabe resaltar que los genotipos aquí reportados no se superponen con los hallazgos de ese estudio. Así mismo su objetivo era definir rendimiento de semiconductores WES (*whole exome sequencing*) utilizando una estrategia de PCR multiplex para el enriquecimiento del exoma en una cohorte de 21 pacientes diagnosticados clínicamente con SQTL.⁴⁵ Otros estudios también reportan hallazgos similares a los nuestros ⁵⁶ aunque hay reportes de etnias como los Polinesios donde el rendimiento es menor (35%).⁵⁷

La MCA y el SBr con un rendimiento del 50% pero con una muestra más pequeña. En la población norteamericana se reportó un rendimiento similar para la MCA, 52% realizando un panel de genes demosomales.⁵⁸ Mientras que el SBr es la canalopatía con menor rendimiento de la prueba genética, generalmente de un 30%.⁵⁹ El gen SCN5A actualmente es el único gen con evidencia sólida para esta patología,⁷ aunque hay otros 19 genes con evidencia preliminar. Nuestros dos pacientes positivos tienen variantes en SCN5A.

La MCH tuvo un rendimiento de la prueba de 45.45%; esta proporción varía entre estudios pero en el trabajo más grande reportado hasta la fecha en Estados Unidos se obtuvo un rendimiento de 34% en 1053 probandos no relacionados.⁶⁰ El grupo de Noruega encontró la mutación en el 29.2% de 696 probandos.⁶¹

Los individuos que iniciaron con síntomas a más temprana edad tienen un mayor rendimiento de la prueba. En estudios previos se han agrupado los pacientes por edades, pero es en cierto modo una agrupación arbitraria. En este estudio y por ser una muestra pequeña se dividieron en menores de edad, adultos jóvenes y mayores de 40 años. Nuestros resultados son concordantes con los de otros grupos; los pacientes jóvenes tienen una mayor probabilidad de tener un panel genético positivo.^{62,63} Asimismo todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de Brugada iniciaron sus síntomas como adultos jóvenes.

La MCH, es el grupo más grande de la muestra, lo cual es consistente con la mayor prevalencia frente a las demás patologías. La mayoría de las variantes, ya sean variantes de significado incierto o patogénicas/probablemente patogénicas fueron halladas en genes sarcoméricos. No hubo una tendencia respecto a los genes afectados, se encontraron dos pacientes con variantes en la cadena pesada 7 de miosina (*MYH7*); este gen muy prevalente en los estudios de MCH.⁶⁴ Es importante destacar que en los 11 pacientes no se encontró ninguna variante en el gen de la proteína C de unión a la miosina (*MYBPC3*), el más representativo en otras cohortes, identificado hasta en un 50% de los pacientes con esta patología.⁶⁵ Esto apoya la necesidad de conocer nuestra población y determinar si las variantes en el país se desvían de la norma para la población mundial o es un hallazgo fortuito debido al tamaño muestral.

No se encontraron asociaciones entre los eventos severos y el genotipo. En un metanálisis para variantes sarcoméricas se encontró que la edad de inicio de la enfermedad de los probandos con MCH con alteración de *MYH7* es más temprana y conduce a un fenotipo más grave que en los pacientes sin tales mutaciones. Además, los pacientes con mutaciones sarcoméricas son más susceptibles a la muerte súbita.⁶⁶ Por otro lado, aunque la asociación entre MCH y muerte súbita en deportistas es frecuentemente estudiada, tiene múltiples características a tener en cuenta. Por un lado, al ser esta patología hasta 8 veces más incidente que las demás esta sobrerrepresentada en los estudios,⁶³ también el corazón de atleta puede designarse como MCH. Dentro de un registro forense de atletas

de competencia, las muertes súbitas cardiovasculares debido a enfermedades cardíacas genéticas y/o congénitas fueron poco comunes en las mujeres y más comunes en los afroamericanos u otras minorías que en los caucásicos. En nuestro estudio solo 1 paciente con MCH presentó una muerte súbita reanimada a los 13 años y es positivo para el gen *MYH7*, paciente estaba realizando ejercicio, pero no era un deportista de alto rendimiento.

El segundo diagnóstico más frecuente es SQTL. Las tendencias de edad y sexo en este estudio reflejan las de previos estudios publicados en otros países.^{67,68}

El mayor riesgo de presentar un evento severo con desenlace fatal se presenta en hombres jóvenes y mujeres adultas, y esto está relacionado con cambios hormonales a estas edades.^{69,70} Los pacientes con este diagnóstico tuvieron 4 veces más eventos con pérdida de la conciencia que sin pérdida y la muerte súbita reanimada fue más representativa frente a otras patologías (6 de 10 probandos). Los pacientes con variantes clase 4 y 5 presentaron el doble de eventos de cualquier tipo y el doble de muertes súbitas reanimadas respecto a los probandos con panel negativo. Es conocida la asociación de SQTL y eventos durante el ejercicio,^{71,72} en nuestro estudio todos los paciente con este diagnóstico que presentaron su evento ejercitándose tienen una secuenciación genética positiva.

5.4.1 Variantes nuevas

Se encontraron 2 variantes probablemente patogénicas no reportadas previamente en la literatura o en bases de datos en 3 pacientes.

El paciente MC17 con un diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica tiene una variante *non-sense* del gen *DSP* (pQ595*) en el exón 14 de 24. La asociación de la desmoplaquina con esta patología se conoce desde hace varias décadas, pero sus mecanismos aún están siendo dilucidados. Los cardiomiocitos son células diferenciadas, así que no se esperaría el cambio de estas a fibroadipocitos que es uno de los sellos distintivos de esta enfermedad. Siendo el corazón un órgano celularmente heterogéneo, Lombardi *et al*,

estudiaron la posibilidad de la presencia de células progenitoras de fibroadipocitos en el corazón, las aislaron de cultivos de células cardíacas de humano y ratón y lograron demostrar la expresión de desmosomas en estas células, con predominio de desmoplaquina. Las células con delección heterocigota evidenciaban el aumento de la fibroadipogénesis y una disfunción cardíaca leve dada por la supresión de la señalización Wnt canónica en un modelo de haploinsuficiencia.⁷³ Otros mecanismos del daño han sido descritos ya que los desmosomas, los canales de sodio y las proteínas de unión gap interactúan sinérgicamente para regular la adhesión, excitabilidad y acoplamiento de los miocitos; esta red coordinada de proteínas ubicadas en los discos intercalados se ha denominado "conexoma".⁷⁴ Zhang *et al*, usaron un modelo *knock down*, al disminuir la expresión de *DSP* con RNA de interferencia. Los experimentos de citometría de flujo y *Western blotting* revelaron que la expresión de Cx43, el subtipo principal de conexina y Nav1.5, la principal subunidad α del canal de sodio cardíaco, responsable de la despolarización rápida de los discos intercalados e importante para la propagación del potencial de acción, disminuyeron después del silenciamiento de *DSP*. Además, los estudios de inmunofluorescencia demostraron que una pérdida de expresión de *DSP* conducía a una distribución anormal de Cx43 y Nav 1.5. La corriente de sodio también se registró mediante la técnica de pinza de parche de células completas. Los resultados indicaron que la supresión de *DSP* disminuyó la corriente de sodio y disminuyó la velocidad de conducción en células cultivadas.⁷⁵ Esto puede ser una respuesta al porqué los pacientes con esta patología presentan arritmias que pueden amenazar la vida antes del reemplazo extensivo por tejido fibroadiposo.

Por otra parte, estudios de la supresión de la expresión de *DSP* conduce a la translocación nuclear de la proteína desmosomal placoglobina y una reducción de 2 veces en la señalización canónica de Wnt/beta-catenina y puede aumentar la expresión de genes adipogénicos y fibrogénicos y contribuir al desarrollo de cicatrices miocárdicas fibroadiposas.⁷⁶ Se han realizado varios modelos en roedores y en pez cebra, este último con un modelo deficiente en *DSP*, con datos que apuntan a Wnt/beta-catenina como la vía común final subyacente a diferentes formas de MCA desmosomal y apoyan al pez cebra como un modelo adecuado para detectar vías de señalización temprana implicadas en la patogénesis de enfermedades asociadas a *DSP*, posiblemente respondedoras al rescate farmacológico o genético.⁷⁷

Respecto al fenotipo de afectados, las variantes truncadas en la desmoplaquina pueden tener un compromiso biventricular e incluso con un patrón ventricular izquierdo.⁷⁸ En este paciente se identificó una dilatación del ventrículo derecho con función conservada por ecocardiograma, mientras que el cateterismo cardiaco izquierdo reporta una disfunción ventricular con fracción de eyección del 43%, hipoquinesia severa apical anterolateral e inferodiafragmática con hipoquinesia leve del segmento basal de cara anterior e inferior y coronarias normales.

En los pacientes MC01 y MC23 se identificó una variante probablemente patogénica en el gen *KCNE1*, considerándose entonces un SQTL tipo 5 o síndrome de Romano-Ward. En el panel genético realizado se observa una delección de 87 nucleótidos con una inserción de una citosina lo cual causa un cambio de una prolina por una alanina en la posición 11 de la proteína (p.P11Afs24*) y además hace un cambio del marco de lectura lo que ocasiona un codón de parada en la posición 24. El producto de este gen pertenece a la familia *KCNE* de los canales de potasio. La proteína *KCNE1* funciona como una subunidad reguladora de *KCNQ1*. Ella forma un complejo con *KCNQ1*, calmodulina y el lípido PIP2 y modula las propiedades biofísicas del canal de potasio, éste es un canal rectificador retardado que se activa lentamente y se desactiva lentamente, y así conduce las corrientes de potasio en la repolarización del miocardio. La co-expresión de la asociación *KCNE1* con *KCNQ1* indemne aumenta la amplitud de la corriente de salida a través de *KCNQ1* en un orden de magnitud y también ralentiza su activación en un orden de magnitud dependiendo de las necesidades. *KCNE1* también puede asociarse con otras subunidades alfa formadoras de poros, lo que sugiere que las manifestaciones clínicas de mutaciones de *KCNE1* podrían no estar limitadas a interrupciones de las corrientes atribuidas a *KCNQ1*.⁷⁹ Esta proteína y el complejo descrito también tienen función en el oído interno y los pacientes que presentan mutaciones bialélicas además del fenotipo cardiaco, presentan sordera (síndrome de Jervell y Lange-Nielsen).⁸⁰ En el caso de los pacientes aquí descritos su variante se encuentra en heterocigosis y su fenotipo no incluye síntomas auditivos. Esta variante, no reportada previamente, en dos de nuestros pacientes no relacionados, plantea la pregunta de si pudiera ser un efecto fundador dentro de nuestra población.

Recientemente algunos genes implicados en el SQTl han sido disputados como causales de enfermedad, uno de ellos es el *KCNE1*. En la publicación de reevaluación internacional, multicéntrica y basada en la evidencia de los genes que causan el síndrome de QT largo el gen *KCNE1* fue denominado con soporte limitado para el congénito, mientras que se le dio una calificación de soporte fuerte para el SQTl adquirido. Las clasificaciones de genes como controvertidos o limitados en esta publicación se basaron en una combinación de las siguientes razones: (1) el uso de un enfoque de gen candidato en los estudios de descubrimiento pionero, que es más probable que arroje resultados falsos positivos en ausencia de un método imparcial de descubrimiento de gen basado en todo el genoma (*genome-wide*) (2) identificación de variantes que posteriormente se encontró que eran relativamente comunes en ciertas poblaciones, lo que las convierte en culpables improbables de una enfermedad poco común y potencialmente letal como el SQTl; (3) falta de datos que demuestren la segregación de las variantes identificadas con QT prolongado manifiesto en estudios familiares de tamaño suficiente; o (4) ausencia de datos que apoyen un exceso estadísticamente significativo de variantes raras en los casos en comparación con los controles.⁸¹ Estas razones pueden no ser absolutas para el gen *KCNE1* que ha sido asociado con el SQTl desde la década de 1990. Asimismo, la variante reportada aquí nunca ha sido descrita previamente. No es desconocido el hecho de que las enfermedades incluidas en este estudio tienen una penetrancia incompleta y ésta varía de gen a gen. En la evaluación internacional multicéntrica del SQTl tipo 5 se concluyó que las variantes con pérdida de función son poco penetrantes (20%) y los individuos que se manifiestan con un fenotipo SQTl en presencia de una variante en este gen probablemente poseen otros factores genéticos o ambientales adicionales que predisponen a la prolongación del QT. Sin embargo, en contraste con *KCNE2*, la prolongación del QT y los eventos clínicos ocurrieron en la inmensa mayoría de los individuos en ausencia de un factor estresante que prolongue el QT, lo que sugiere que el LQT5 debe considerarse como una condición arritmica primaria de baja penetrancia en lugar de un síndrome provocado exclusivamente.⁸²

En este gen también se han descrito polimorfismos que juegan un rol. El cambio p.Asp85Asn está presente en el 0,8% al 1,4% de la población general y se ha asociado con valores de QTc basales más largos en la población general y un mayor riesgo de SQTl adquirido cuando la "reserva de repolarización" de un individuo es desafiada por

medicamentos que prolongan el QT, anomalías electrolíticas o enfermedad cardíaca estructural. Para esta variante asociada con fenotipo de SQTL ha sido propuesta la terminología *SQTL5-Lite*.⁸³ Por lo tanto, hasta que se pueda dilucidar el papel preciso de los antecedentes genéticos en la génesis del *SQTL5-Lite*, es necesario identificar adecuadamente a los pacientes con p.Asp85Asn-*KCNE1* y otras variantes causales de *SQTL5-Lite* que están potencialmente en riesgo, con el fin de aconsejar e instituir medidas de precaución sencillas pero que pueden salvar vidas, como medicamentos que deben evitarse siempre que sea posible. Cabe resaltar que ninguno de los 8 pacientes con SQTL tiene presente este polimorfismo.

La variante de los pacientes MC01 y MC23 fue considerada como probablemente patogénica debido a su nula frecuencia poblacional y a que la pérdida de función es un mecanismo conocido para esta enfermedad; sería importante determinar la penetrancia para esta variante realizando estudios de segregación. La paciente MC23 tiene un primo con diagnóstico de SQTL por parte paterna y otro primo con *torsades de pointes* por parte materna. Debido al reporte de baja penetrancia de este gen se hará la recomendación de un estudio completo (17 genes) inicialmente para el primo paterno quien ya tiene fenotipo ya que la ausencia de la variante no es suficiente para descartar un componente genético debido a la mayor prevalencia y penetrancia en otros genes.

5.4.2 Variante reclasificada

El probando MC09 tiene hallazgo de una variante probablemente patogénica, que inicialmente se había categorizado como de significado incierto en el gen *PRKAG2*, c.1203C>A. Este cambio de secuencia reemplaza a la histidina con una glutamina en el codón 401 de la proteína *PRKAG2* (p.His401Gln). El residuo de histidina está muy conservado y existe una diferencia fisicoquímica importante entre la histidina y la glutamina. La mutación se encuentra en el dominio CBS2. Esta variante no está presente en las bases de datos de población (ExAC sin frecuencia). Los algoritmos desarrollados para predecir el efecto de los cambios de sentido erróneo en la estructura y función de las proteínas (SIFT, PolyPhen-2, Condel, MutationTaster) sugieren que es probable que esta

variante sea disruptiva, pero estas predicciones no han sido confirmadas por estudios funcionales publicados. Una VSI se encuentra reportada en Clinvar en el mismo codón; la variante es c.1201C>G p.His401Asp.

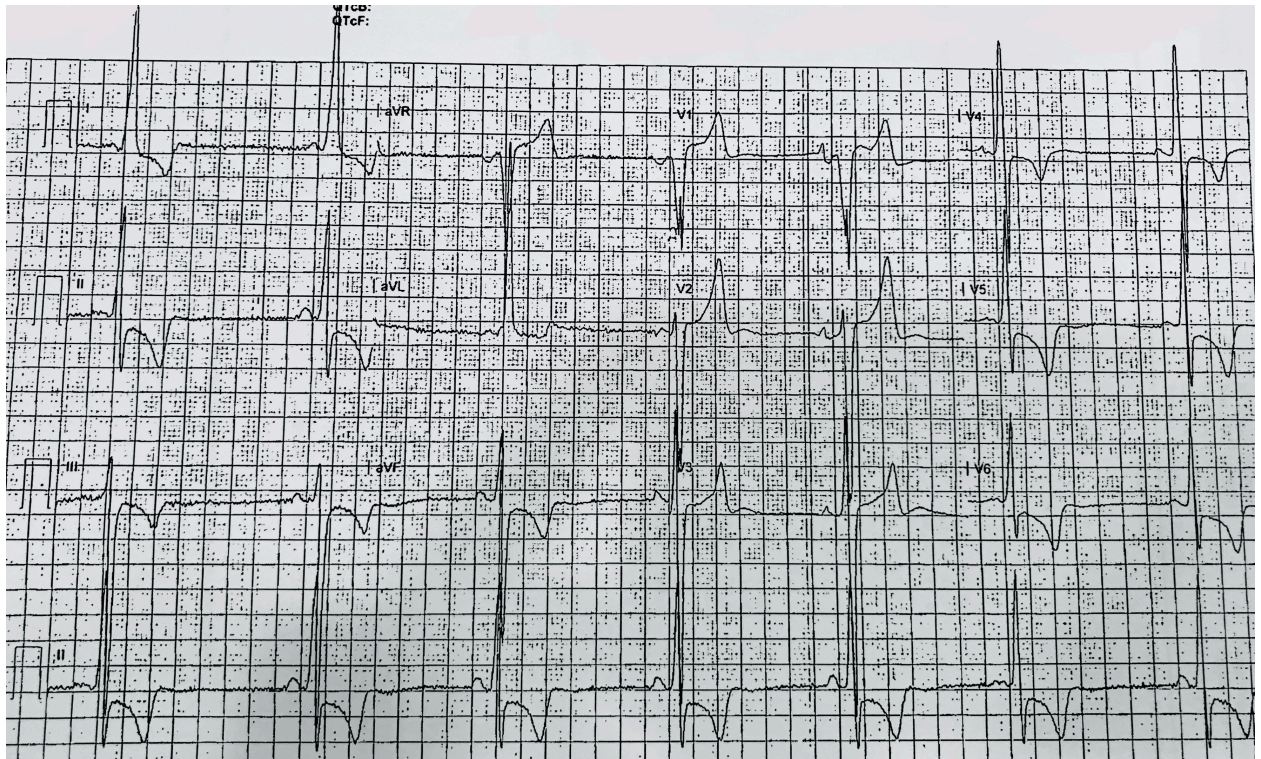
El gen *PRKAG2* codifica para la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), específicamente para su subunidad reguladora $\gamma 2$. La AMPK es un complejo enzimático de regulación metabólica, la isoforma gamma funciona como sitio de unión a AMP. En los seres humanos, la disfunción de la AMPK altera la captación y el metabolismo glucídico de los miocitos, lo que provoca el depósito de glucógeno y amilopectina, como se observa en las miocardiopatías por almacenamiento de glucógeno. Es de importancia recordar que el glucógeno es un excelente conductor de la electricidad. Un estudio reciente en ratones confirmó la correlación de los depósitos de glucógeno con la preexcitación ventricular, una enfermedad asociada a *PRKAG2*; el estudio también demostró que la hipertrofia cardíaca, independientemente del almacenamiento de glucógeno, es causada por una mayor sensibilidad a la insulina y la activación de la proteína quinasa B.⁸⁴

Zhan *et al*, realizaron un estudio con células madre pluripotentes inducidas de dos hermanos con la variante R302Q en estado heterocigoto. Demostraron que la variante condujo a un aumento de las actividades de AMPK, lo que resultó en un depósito extenso de glucógeno e hipertrofia de cardiomiocitos. Las evaluaciones clínicas revelaron que el hermano mayor requirió la implantación de un marcapasos debido a anomalías graves en la conducción (QT largo, bloqueo auriculoventricular de segundo grado y bloqueo completo de rama derecha). El hermano menor presentaba arritmia sinusal y preexcitación ventricular con un intervalo PR <120 ms. Esta descripción cobra importancia debido a que nuestro paciente también tiene un diagnóstico de QT largo. Al evaluar las características electrofisiológicas de los cardiomiocitos derivados de las células madre inducidas del paciente mayor se observó unas duraciones de potencial de campo extendidas; la duración del potencial de campo corresponde a la duración del potencial de acción, que puede correlacionarse con un intervalo QT en un electrocardiograma y explican el fenotipo de QT prolongado.⁸⁵ Porto *et al*, describen las banderas rojas para la sospecha de una hipertrofia cardíaca no sarcomérica y asociadas a *PRKAG2*, varias presentes en el paciente:

diagnóstico entre las primera y cuarta décadas de la vida, bradicardia, electrocardiograma con alto voltaje, arritmias supraventriculares (flutter), signos de incompetencia cronotrópica (síndrome de bradi-taquicardia) e hipertensión de inicio temprano.⁸⁶ La hipertrofia concéntrica está más relacionada con las hipertrofias no sarcoméricas, sin embargo paciente tiene un patrón asimétrico obstructivo.

Un grupo de investigación de Brasil realizó el análisis de esta variante en una familia donde dos hermanas adultas jóvenes tenían muerte súbita cardíaca como manifestación clínica inicial. Evaluaron a cinco miembros de 3 generaciones con electrocardiografía, imágenes complementarias y a hijas de probandos con biopsia cardíaca. Este estudio soporta el estatus de patogenicidad de esta variante.⁸⁷ Hu *et al*, efectuó el modelo computarizado de H401D y determinó que T400 y H401 proporcionan interacciones estabilizadoras que orientan el bolsillo de unión de nucleótidos y que las mutaciones de estos residuos alteran la interfaz de unión de nucleótidos y desestabilizan el puente salino.⁸⁸

En resumen, el paciente tiene un alto componente eléctrico (figura 5-1), el cual está bien descrito para el síndrome *PRKAG2*, aunque sin un PR corto (presente en el 68%), tiene múltiples manifestaciones electrofisiológicas, su hipertrofia es asimétrica y no concéntrica. Su edad es compatible con descripciones de pequeñas cohortes de pacientes. No hay segregación, único antecedente de relevancia es su abuelo materno con cardiomegalia quien ya falleció. La variante cuenta con estudios publicados en 2020 que permitieron un cambio de clasificación y se consideró como probablemente patogénica bajo los lineamientos del ACMG.

Figura 5-1 Electrocardiograma de MC09 con variante de significado incierto en *PRKAG2*.

5.4.3 Variantes de significado incierto

La proporción de los resultados indeterminados (Variantes de Significado Incierto) han aumentado en los estudios moleculares. El conocimiento de la secuencia de ADN está llegando a su tope, pero el significado de esta no avanza con igual rapidez. Los métodos computacionales y datos basados en la población para predecir la patogenicidad han demostrado deficiencias que pueden resultar en diagnósticos genéticos erróneos. En este estudio, tres individuos con VSI, todos diagnosticados con MCH. La variante de MC06 está en gen fenocopia de miocardiopatía hipertrófica, al no ser sarcomérico.

En el paciente masculino MC06 con MCH y nefropatía por IgA, se encontró una variante hemigota en el gen *LAMP2*, localizado en el cromosoma X. El cambio es c.1091C>T, que produce un reemplazo de una treonina por una isoleucina en la posición 364 (p.T364I). El residuo de treonina está muy conservado y existe una diferencia fisicoquímica moderada

entre estos dos aminoácidos. Esta variante está presente en las bases de datos de población (rs183781327, ExAC 0.04%). ClinVar contiene tres entradas para esta variante, todas catalogadas como VSI. Algoritmos desarrollados para predecir el efecto de cambios de sentido en la estructura y función de las proteínas son variables.

LAMP1 y LAMP2 son glicoproteínas que constituyen una fracción significativa de las glicoproteínas de la membrana lisosomal total. Esta última, juega un papel vital en la función de los lisosomas al secuestrar numerosas hidrolasas ácidas que son responsables de la degradación de materiales extraños y de funciones autolíticas especializadas. El gen *LAMP2* tiene tres isoformas, hasta ahora solo se ha logrado dilucidar la función de una de ellas; la isoforma B (LAMP-2B) es necesaria para la fusión autofagosoma-lisosoma en cardiomiocitos humanos.⁸⁹ Los defectos en las vías de degradación del glucógeno (incluida la actividad del lisosoma) dan como resultado la acumulación de glucógeno en las células del músculo cardíaco.⁹⁰ Se predice que la mayoría de las mutaciones causan deficiencia de LAMP-2 (cambios de marco de lectura, codones de terminación y mutaciones en el sitio de empalme). En el estudio con mayor número de participantes (n=82) hasta la fecha, la mayoría de las variantes identificadas eran privadas, y se informan en una sola familia, con excepciones de variantes recurrentes en familias no relacionadas en el exón 3 (Q83*, W98*) y el 7 (R293*, V310I [cambio de marco de lectura]).⁹¹

Las variantes en *LAMP2* están asociadas a la enfermedad de Danon, una fenocopia de la miocardiopatía hipertrófica, con un compromiso multisistémico, que también puede presentarse como una miocardiopatía primaria. Este síndrome se caracteriza por la triada, compromiso intelectual, debilidad muscular y miocardiopatía. El paciente MC06 tiene una hipertrofia severa concéntrica y generalizada del ventrículo izquierdo, con una resonancia que reporta un aumento de la masa indexada del ventrículo izquierdo de 246.47 g/m² (valor referencia 76± 13 g/m²). La hipertrofia de las fenocopias de MCH usualmente son concéntricas y esto también es frecuente para el gen *LAMP2*.⁹² El Paciente no presenta discapacidad intelectual ni síntomas esqueléticos, aunque previamente se han reportado casos sin dicho compromiso y variantes en *LAMP2*.⁹³ Es frecuente también la presentación de síndrome de Wolf-Parkinson-White (68% de los afectados) pero paciente no tiene

cambios electrocardiográficos compatibles con un síndrome de pre-excitación. En el fenotipo también puede encontrarse retinopatía, pero no se ha realizado una valoración oftalmológica para definir este compromiso. El paciente además presenta compromiso renal el cual no hace parte del fenotipo Danon. De igual forma, hay que resaltar que esta enfermedad es ligada al X dominante por lo cual se esperaría un compromiso más severo en un hombre. A este paciente también le fue solicitado, por fuera de este trabajo de investigación, una hibridación genómica comparada (array CGH) para descartar una variación en el número de copias el cual fue negativo.

En términos generales, este paciente, aunque tiene una hipertrofia concéntrica, no tiene otros compromisos que hagan pensar en una enfermedad de Danon por esta variante del gen *LAMP2*. Hay varios hallazgos que llaman la atención; su padre es afectado, la hipertrofia es severa, un diagnóstico a los 23 años y además el compromiso renal. Por esta razón su médico tratante (por fuera de este estudio) solicitó un exoma el cual también fue indeterminado. Se le solicitó una biopsia cardiaca, aun no realizada, la cual puede ser un soporte para esta VSI si hay presencia de glucógeno en vacuolas autofágicas.

MC10, paciente femenina, tiene una VSI en *TNNT2*, gen que codifica la troponina T, proteína sarcomérica. La variante es intrónica y se presume que altera un nucleótido conservado ubicado cerca de un sitio de empalme canónico y, por lo tanto, podría afectar el empalme del ARN mensajero, lo que da lugar a una secuencia de proteínas significativamente alterada. Las regiones posteriores al intron 15 son altamente conservadas y el exon 16 hace parte del sitio de unión para la troponina C. Varias herramientas computacionales predicen un impacto significativo en el empalme normal, cuatro predicen que la variante suprime un sitio donante de empalme de 5'. Sin embargo, estas predicciones aún no han sido confirmadas por estudios funcionales. ClinVar tiene 4 entradas para esta variante, 3 reportadas como VUS y 1 reportada como probablemente patogénica.

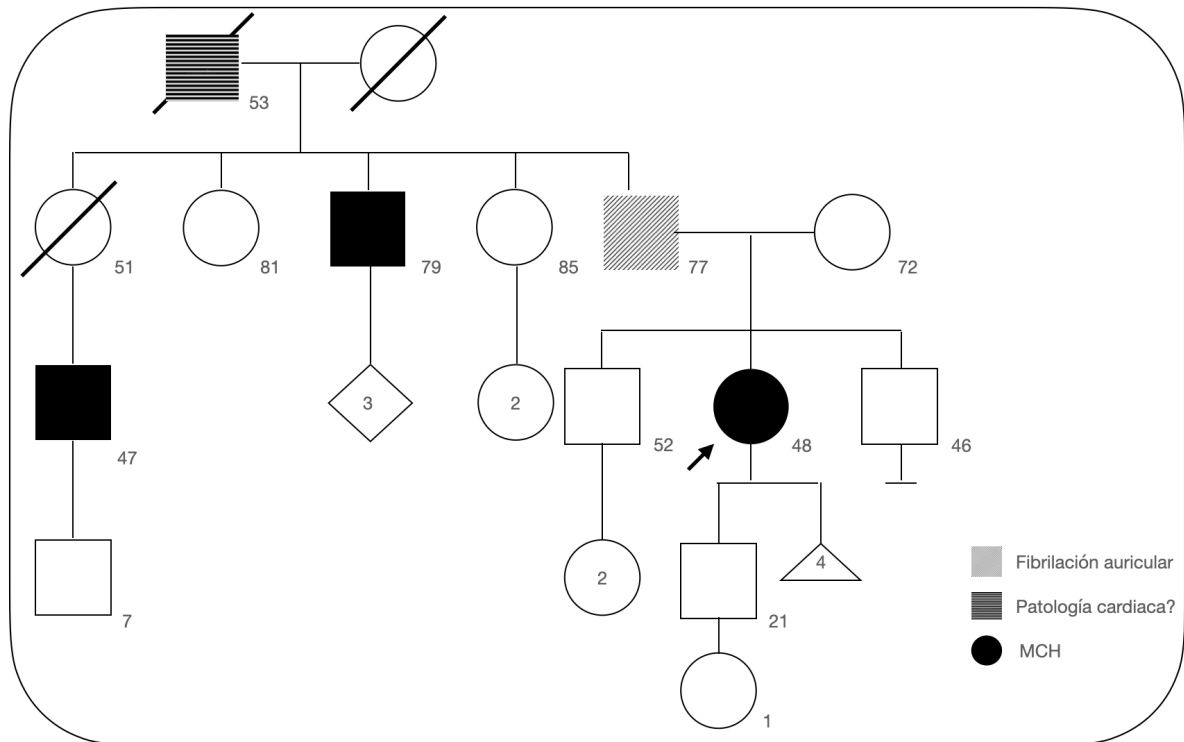
El complejo de troponina asociado con el filamento delgado de actina juega un papel central en la regulación de la contracción y relajación muscular. El complejo de troponina tiene tres subunidades proteicas: la subunidad de unión a calcio, troponina C (TnC); la subunidad inhibidora de actomiosina ATPasa, troponina I (TnI); y la subunidad de unión a tropomiosina y subunidad de anclaje de filamento delgado, troponina T (TnT). La troponina T interactúa con TnI, TnC, tropomiosina y actina para desempeñar un papel organizador en la regulación del calcio de la contracción y relajación muscular. La TnT de vertebrados está codificada por tres genes homólogos que se expresan específicamente en el músculo esquelético lento (*TNNT1*), el músculo cardíaco (*TNNT2*) y el músculo esquelético rápido (*TNNT3*).⁹⁴

Wenjian *et al*, establecieron una plataforma para la inserción rápida de variantes del gen *TNNT2* en cardiomiocitos diferenciados de células madre pluripotentes inducidas (iPSC-CMs) para la anotación funcional de las variantes. Este modelo no parte de las células propias de cada paciente sino utiliza la reparación dirigida por homología mediada por CRISPR-Cas9 para introducir variantes patógenas conocidas en este gen en iPSC de una persona sana, además se corrigen las variantes en iPSC de un paciente con miocardiopatía dilatada grave y se introduce la mutación a estudio en las iPSC corregidas. Aunque el estándar de oro para la anotación funcional de las variantes del paciente sea generar iPSC para cada paciente y corregir la variante con CRISPR-Cas9, lo que permite la comparación fenotípica de iPSC-CM emparejadas derivadas del paciente con y sin la variante, esto no es costo-efectivo y llevaría mucho tiempo para hacerlo un modelo idóneo en el momento.⁹⁵ El modelo de este grupo podría ser una solución parcial para la clasificación de variantes como la de nuestra paciente.

MC10 tiene una hipertrofia asimétrica y además ha presentado episodios de flutter. Un meta-análisis observó que el 33% de pacientes con variantes en *TNNT2* mostraron taquicardias supraventriculares, incluidas fibrilación y flutter auricular.⁶⁶ Paciente además tiene una historia familiar importante, predominantemente en hombres; su hermano tuvo una muerte súbita reanimada, su padre tiene fibrilación auricular y un tío y primo por parte paterna tienen diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica, Figura 5-2. En la literatura hay

un predominio de pacientes masculinos con mutaciones en el gen de la troponina T cardíaca, lo que sugiere la existencia de factores de susceptibilidad a la MCH asociados con el género que pueden incluir características hormonales, de estilo de vida o endocrinas. En modelo de ratón se ha estudiado que los estrógenos pueden inhibir la hipertrofia cardíaca a través de modulaciones epigenéticas, lo que puede explicar un retraso en el inicio de la enfermedad o menos afectadas en esta patología de penetrancia incompleta.⁹⁶ Paciente tiene como antecedente de importancia 1 hijo sano y 4 pérdidas subsecuentes. Las mutaciones bialélicas de TNNT2 son incompatibles con la vida y este podría ser un mecanismo subyacente. En conclusión, las variantes intrónicas puede llegar a ser más difíciles de clasificar, pero esta paciente quien tiene múltiples afectados en la familia es una buena candidata para realizar estudio de segregación de esta variante ya que exhibe características compatibles con una alteración sarcomérica.

Figura 5-2 Árbol genealógico MC10



En la paciente MC21, con miocardiopatía hipertrófica se encontró una VSI en el gen de la Filamina C (*FLNC*). Este cambio de secuencia reemplaza el ácido aspártico por alanina en el codón 645 de la proteína FLNC (p.Asp645Ala). El residuo de ácido aspártico está muy conservado y existe una diferencia fisicoquímica moderada entre el ácido aspártico y la alanina. Esta variante no está presente en las bases de datos de población (ExAC sin frecuencia). Esta variante se encuentra en un dominio de repetición, el ROD1. Los algoritmos desarrollados para predecir el efecto de las variantes de cambios de sentido en la estructura y función de la proteína lo categorizan como dañino (Condel, SIFT, PolyPhen-2, MutationTaster). Tiene 1 entrada en Clinvar que clasifica esta variante como VSI.

Inicialmente las mutaciones en este gen fueron asociadas a manifestaciones esqueléticas como miopatías; pero desde hace aproximadamente 5 años ya se asocian como causa primaria de miocardiopatía hipertrófica, dilatada y restrictiva. Funcionalmente, la filamina C es una proteína que reticula la actina F sarcoplásmica y ancla la membrana celular a través del complejo de sarcoglicano con el citoesqueleto y el disco Z del sarcómero, es ampliamente expresada en músculo cardíaco y esquelético. La proteína está compuesta por un dominio de unión a actina, 24 dominios de inmunoglobulina (Ig) divididos en subdominios ROD1 y ROD2 y un dominio de dimerización C-terminal. Existe una fuerte agrupación de variantes sin sentido en el subdominio ROD2, que es un dominio importante para la señalización celular. Por tanto, colectivamente, las variantes en el subdominio ROD2 conllevan una mayor probabilidad de ser patógenas para la MCH.⁹⁷ Variantes con cambio de sentido, al parecer conducen a la expresión de proteínas mal plegadas, que saturan las vías del proteosoma y la autofagia. Se ha observado proteína anormal agregada en el tejido de pacientes con MCH en asociación con anomalías sarcoméricas marcadas. La acumulación progresiva de estos agregados en el músculo cardíaco eventualmente conduce a un desorden sarcomérico.⁹⁸

Un estudio reciente revisó el gen *FLNC* en diferentes miocardiopatías encontrando variantes truncadas en fenotipos dilatados y variantes solo *missense* en MCH, 5 de 13 clasificadas como probablemente patogénicas o patogénicas, las demás como VSI.⁹⁹

Cui *et al*, realizaron un perfil de mutación del gen *FLNC* y su relevancia pronóstica en pacientes con miocardiopatía hipertrófica encontrando que la mutación *FLNC* era relativamente común tanto en pacientes con MCH como en población sana. Los pacientes con y sin variantes *FLNC* tuvieron resultados clínicos comparables (no asociaciones genotipo-fenotipo). Igualmente ningún paciente con variantes de *FLNC* presentó disfunción del músculo esquelético al inicio del estudio o desarrolló una lesión del músculo esquelético durante el seguimiento.¹⁰⁰

Finalmente, MC21 tiene una variante de cambio de sentido, este tipo de variante es la más frecuente para el fenotipo de MCH asociado a este gen. La variante se encuentra en el subdominio ROD1, aunque la literatura reporta más variantes en ROD2. La mayoría de variantes de cambio de sentido en el gen *FLNC* son clasificadas como VSI. Hasta ahora no hay información suficiente para dar otra determinación a la variante descrita.

5.4.4 Reclasificación de variantes de significado incierto

Dentro de la práctica clínica no es tan clara cual es la mejor estrategia y en quien recae la reclasificación de las VSI. En este estudio varios pacientes tienen variantes clase 3. Se considera es importante hacer una revisión en unos años y muchas veces esta labor recae sobre el especialista que está valorando al paciente en el momento, sin embargo, si el paciente no lleva controles periódicos, es algo inusual que pueda saber si la variante genética esta reclasificada y si es causal o no de su enfermedad. Así mismo la tercerización de servicios dentro de nuestro sistema de salud puede deteriorar la línea de comunicación cuando el laboratorio cambia el estatus de una variante. Cuando los pacientes son agrupados en centros especializados es más probable que esta información cambiante tenga un impacto sobre el sujeto y su familia.

Haciendo alusión a estos cambios, que no son inusuales, el grupo de Karbassi reclasificó variantes en función de los nuevos datos, encontrando que las VSI bajaron de categoría en el 19.7% y subieron en un 13.5%, el resto permaneció igual. Así mismo las variantes

que eran catalogadas como probablemente patogénicas era más probable que subieran de categoría (a patogénica), así como las probablemente benignas bajarán de clase (a benigna); aunque en algunos casos sucedía lo contrario (<2%).¹⁰¹ En dicho estudio se empezaban a implementar las nuevas reglas del Colegio Americano de Genética Médica y la Asociación de Patología Molecular (ACMG/AMP). Estas reglas fueron diseñadas para tener aplicabilidad universal y, por lo tanto, requiere una experiencia significativa para ser usadas correctamente frente a enfermedades y genes específicos.

Varios grupos han reconocido la necesidad de tener modificaciones por patologías e incluso por genes. En el caso de las miocardiopatías, tanto arritmogénicas como estructurales, está bien establecido que su penetrancia es incompleta y su expresividad variable, además con una edad inconstante para el inicio de síntomas y signos por lo cual la frecuencia alélica poblacional (información clave para la designación de variantes) puede requerir cierto grado de flexibilidad, ya que estas variaciones pueden llegar a encontrarse en población “sana”, esto quiere decir genotipo positivo, fenotipo negativo. Por supuesto, esto implica dificultades en el ámbito de la cardiogenética ya que cada persona tiene cientos de variantes. El panel de expertos en miocardiopatía hereditaria de ClinGen realizó recomendaciones para la adaptación y validación para las miocardiopatías asociadas a *MYH7*. Este gen es un contribuyente importante a varias miocardiopatías (hipertrófica, dilatada, restrictiva). Debido a su alta prevalencia combinada con los graves resultados de salud, *MYH7* es uno de los genes probados con más frecuencia en un entorno clínico. Al hacer una adaptación de las reglas ACMG/AMP para su uso en miocardiopatías asociadas a *MYH7* los resultados fueron: de las 28 reglas originales, 9 se consideraron no aplicables y otras 12 requirieron ajustes específicos de enfermedades y/o genes. A cinco reglas se le modificó el peso dentro de la clasificación.¹⁰²

5.4.5 Panel genético negativo

En dos de cuatro pacientes con síndrome de Brugada no se detectó una variante patogénica o probablemente patogénica (panel negativo). MC02 quien presentó una muerte súbita reanimada como primer síntoma. Fue ingresado a hospitalización, en

paraclínicos con falla renal aguda, hiponatremia severa, hipercaliemia severa e hipocalcemia, por lo que fue diagnosticado con insuficiencia renal primaria. En electrocardiograma se observó un patrón de Brugada tipo 1.

La primera manifestación para MC03 también fue una muerte súbita reanimada realizando ejercicio. Tiene cardiodesfibrilador y ha tenido múltiples descargas apropiadas realizando ejercicio. Historia familiar es positiva, hermana menor con síncope a repetición y 4 tíos paternos fallecidos entre los 40 y 55 años sin diagnóstico certero que nos reporte el paciente, sin embargo, no se evidenciaron variantes causales o de significado incierto.

Para SQT, 3 pacientes con resultados negativos. MC07 y MC19 quienes presentaban factores de riesgo para QT prolongado adquirido. La primera con tetralogía de Fallot corregida y reemplazo de válvula pulmonar. La segunda una paciente de 55 años con bradicardia sinusal, hipotiroidismo y síndrome antifosfolípidos quien presentó tormenta eléctrica. El paciente MC20 un joven de 14 años con epilepsia concomitante.

Para el grupo de MCH no se identificaron cambios en la secuenciación genética en 3 pacientes. MC08 es una paciente femenina con diagnóstico desde los 10 años, con hipertrofia severa obstructiva a quien le realizaron miomectomía hace 15 años. Paciente no tiene historia familiar positiva pero llama la atención la ausencia de resultado por compromiso severo desde la niñez.

MC14 es un probando a quien le diagnosticaron patología por ecocardiograma solicitado por auscultación de soplo cardíaco. No ha presentado ningún evento severo y su hipertrofia es la más leve con un tabique interventricular de 14mm.

Paciente MC15 presenta comorbilidades y antecedentes significativos como hipertensión arterial, enfermedad coronaria sin requerimiento de revascularización y obesidad,

asimismo consumo de alcohol, cigarrillo y sustancias psicoactivas que ya fueron suspendidas. A pesar de su historia clínica se decidió su ingreso a la investigación por presentar antecedentes familiares positivos (madre con síncope a repetición, hermano con MCH), y hallazgos paraclínicos sugestivos de una miocardiopatía hipertrófica primaria: hipertrofia asimétrica septal con un septum interventricular de 22mm.

La paciente MC13 con miocardiopatía arritmogénica es una paciente que inicia seguimiento por cardiología desde los 3 años por cambios electrocardiográficos inespecíficos. A los 11 años toman ecocardiograma con criterios de *Task Force* positivos para esta enfermedad. No ha presentado eventos severos.

5.5 Implementación de registros

En la medicina hay un reto muy importante y es ¿cómo detectar individuos en riesgo de una enfermedad o un desenlace fatal? Frente a este desafío se ha respondido con la creación de Registros nacionales de enfermedades o incluso de procedimientos como la reanimación.^{103,104} Los registros de información clínica de pacientes proporcionan datos longitudinales sobre los resultados del desarrollo en enfermedades crónicas que afectan incluso niños. El reconocimiento y la aplicación de su uso han permitido históricamente la recopilación de datos de evaluación comparativa, una mejor comprensión de los procesos de la enfermedad y los resultados de los pacientes, así como una mejor calidad de vida.

En el ámbito de la cardiogenética se han creado varios registros internacionales con grandes logros como la identificación de pacientes con diferentes formas de enfermedades hereditarias, la genotipificación y su consecuente cascada genética familiar. Si bien ese trabajo ha sido fundamental para investigación en cada registro, la motivación principal siempre es detectar individuos pre-sintomáticos en riesgo y de esta forma ofrecer terapias protectoras como fármacos o la implantación de CDI según el caso. Particularmente para el grupo de Nueva Zelanda esto ha sido efectivo, con aproximadamente la mitad de todos

los casos de SCTL esperados identificados en la ciudad de Auckland (prevalencia de 2.2 por 10,000 personas) donde comenzó el registro.^{105,56}

Se considera que este piloto puede ser un paso hacia una meta similar. En nuestro país existen algunos registros para enfermedades con tratamientos, como Fabry, Gaucher o Duchenne, no obstante estos registros pueden llegar a tener conflictos de interés con la industria farmacéutica.^{106,107,108} Es crucial tener como objetivo un registro como programa del Ministerio de Salud y financiación gubernamental, donde logremos identificar nuestros ciudadanos en riesgo y evitar muertes prevenibles. En este sentido, la creación de alianzas entre instituciones cardiovasculares del país serían claves.

5.6 Limitaciones

El estudio fue diseñado como un piloto y aunque se considera que un estudio subsecuente sería importante, fue posible detectar los fallos que se podrían presentar con un estudio a una escala mayor.

5.6.1 Consecución de la muestra

Las patologías aquí tratadas tienen diferentes tipos de incidencia, algunas pertenecen a las enfermedades huérfanas, definidas en Colombia como una prevalencia menor de 1 por cada 5000 personas (Ley 1392 de 2010/Ley 1438 de 2011), como la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y el síndrome de QT corto; otras son poco incidentes como el síndrome de QT largo, el Brugada y la miocardiopatía arritmogénica y otras son relativamente frecuentes como la miocardiopatía hipertrófica. En este estudio no contamos con sujetos con SQTC o TVPC. Además no se cuenta con bases de datos centralizadas, los llamados Registros, que son de gran ayuda en patologías hereditarias y que han implementado varios países en diferentes patologías; para las que tratamos en esta disertación hay buenos ejemplos en los grupos de Canadá, Dinamarca, Inglaterra y Nueva Zelanda.^{109,110,38,105}

Así mismo es dispendioso lograr los avales de las instituciones de salud para acceder a la búsqueda de pacientes, y en un estudio posterior sería adecuado una muestra multicéntrica, ya que no contamos con pacientes de las áreas Amazonía, Caribe, Orinoquía, Pacífica e Insular al ser nuestro muestreo por conveniencia.

Como se mencionó previamente, en Colombia los registros de consulta externa, urgencias y hospitalización son almacenados bajo los parámetros de Clasificación internacional de enfermedades, 10.^a edición, sin embargo en esta clasificación no hay códigos para ninguna canalopatía ni para la miocardiopatía arritmogénica lo cual representa una gran dificultad para encontrar los pacientes.

Por estas dificultades expuestas se recurrió a las redes sociales para hacer una convocatoria abierta a la población para completar la muestra lo cual dio resultados aceptables pero genera un sesgo de muestreo por el alcance de esta difusión.

5.6.2 Criterios de exclusión

Debido a la dificultad para obtener la muestra del estudio se decidió aceptar un sujeto mayor de 50 años. Aunque el rendimiento de las pruebas genéticas es mayor a menor inicio de presentación de síntomas éste rendimiento nunca es cero. Es importante recordar que las miocardiopatías estructurales y arrítmicas tienen una expresión variable y penetrancia incompleta, lo cual significa que la ausencia de antecedentes familiares o la presencia de otras comorbilidades no descarta una patología genética. En este estudio tenemos 3 pacientes con enfermedad coronaria sin necesidad de revascularización, dos de ellos con variantes causales para síndrome de QT largo y miocardiopatía arritmogénica. Sin embargo, pacientes con enfermedad coronaria de una mayor progresión no debe impedir que a estos pacientes se les ordene pruebas genéticas. La paciente mayor de 50 años tiene un panel genético negativo.

5.6.3 Cascada familiar

No se realizó estudio en familiares de pacientes, esta información puede apoyar la clasificación de variantes. Sin embargo, debido a la limitación de recursos, no fue posible realizar estudios de segregación.

5.6.4 Recursos

El acceso a financiación de los proyectos de investigación representa una dificultad en todo el mundo. Para este estudio se lograron recursos por medio de la Universidad Nacional de Colombia. Sin embargo, es una barrera sustancial los costos de materiales y kits para procesar la muestra en Colombia. Casi todos los productos se importan del extranjero y hay pagos de impuestos a pesar que los materiales son usados para actividades académicas.

6. Conclusiones y recomendaciones

Se realizó el primer estudio molecular en Colombia para estas patologías agrupadas, identificando en el 52% de los pacientes la variante patogénica o probablemente patogénica causal de la enfermedad.

El rendimiento diagnóstico global de la prueba fue de 52% (13/25 pacientes) para variantes patogénicas y probablemente patogénicas usando los criterios del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica.

Se detectaron variantes de significado incierto (VSI) en el 12% de los pacientes (3/25) y resultados negativos para el 36% de los pacientes (9/25).

De los 13 pacientes en los cuales se identificó variante patogénica o probablemente patogénica, 10 pacientes tenían variantes *missense*, 1 paciente una variante *nonsense* y 2 pacientes una variante *frameshift*.

Las canalopatías tuvieron un mejor rendimiento diagnóstico (58.3%) en comparación con las miocardiopatías (46.1%).

Discriminando por patología, para el síndrome de QT largo (SQTL) el rendimiento diagnóstico fue de 62.5%.

El rendimiento de la prueba para síndrome de Brugada (SBr) y la miocardiopatía arritmogénica (MCA) fue del 50%.

Para la miocardiopatía hipertrófica (MCH) el rendimiento fue de 45.4%.

Se encontraron dos nuevas variantes clasificadas como probablemente patogénicas, no referenciada en las bases de datos hasta la fecha. Una de las variantes, en el gen *DSP* un codón de parada prematuro en el exón 14 del gen (c.1783C>T; p.Q595*) en un paciente con miocardiopatía arritmogénica. La segunda variante en el gen *KCNE1* una delección de 87 nucleótidos con una inserción de una citosina lo cual causa un cambio en el marco de lectura y un codón de parada prematuro (c.18-131del, p.P11Afs*24) en dos pacientes con síndrome de QT largo.

Este análisis molecular permitió brindar el asesoramiento genético adecuado a cada uno de los pacientes y sus familias. Este estudio además logra disminuir costos al sistema de salud para los pacientes con variante causal tipificada ya que a probables afectados se les recomienda sólo la búsqueda puntual de dicha variante.

Se considera que un estudio subsecuente es de gran importancia para el análisis de estas patologías en Colombia, la principal barrera es encontrar una muestra significativa y representativa de todas las regiones del país. Creemos en la importancia de tener grupos con experticia clínica y molecular, con información centralizada de los pacientes, por medio de alianzas estratégicas entre instituciones cardiovasculares y laboratorios de diagnóstico molecular del país, que permita adicionalmente, realizar los estudios y eventual reclasificación de variantes consideradas como VSI.

6.1 Financiación

El proyecto de investigación “Determinación de variantes genéticas en una muestra de población colombiana con miocardiopatías hereditarias” recibió financiación por parte de la Universidad Nacional de Colombia, en el marco de la Convocatoria Nacional para el Fomento de Alianzas Interdisciplinarias que articulen Investigación, Creación, Extensión e Innovación en la Universidad Nacional de Colombia 2019-2021. Código Hermes 47710 dirigido por Juan José Yunis Londoño, y por Servicios Médicos Yunis Turbay y Cia SAS.

El proyecto de investigación “Determinación de variantes genéticas en una muestra de población colombiana con miocardiopatías hereditarias” hace parte de una alianza entre el Grupo de Patología Molecular de la Universidad Nacional de Colombia, la Fundación Abood Shaio y Servicios Médicos Yunis Turbay y Cia SAS.

Bibliografía

1. Teo R, Gollop ND, Baig M, Uppal H, Chandran S, Potluri R. The burden and trends of psychiatric co-morbidities amongst patients with cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):398-399. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.062
2. Cahill TJ, Ashrafian H, Watkins H. Genetic cardiomyopathies causing heart failure. *Circ Res.* 2013;113(6):660-675. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300282
3. Stefan N. The Failing Heart — An Engine Out of Fuel. *N Engl J Med.* 2007;356(11):1140-1151.
4. Basso C, Aguilera B, Banner J, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch.* 2017. doi:10.1007/s00428-017-2221-0
5. Zheng Z, Croft JB, Giles WH, Mensah G a. Clinical Investigation and Reports Sudden Cardiac Death in the United States , 1989 to 1998. *Circulation.* 2001:2158-2163.
6. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The Spectrum of Epidemiology Underlying Sudden Cardiac Death. *Circ Res.* 2015;116(12):1887-1906. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304521
7. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 2011;8(8):1308-1339. doi:10.1016/j.hrthm.2011.05.020
8. Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, Wilson RK, Mardis E. The Next-Generation Sequencing Revolution and Its Impact on Genomics. *Cell.* 2014;155(1):27-38.

- doi:10.1016/j.cell.2013.09.006.The
9. Bahassi EM, Stambrook PJ. Next-generation sequencing technologies: Breaking the sound barrier of human genetics. *Mutagenesis*. 2014;29(5):303-310. doi:10.1093/mutage/geu031
 10. Lapunzina P, López RO, Rodríguez-Laguna L, García-Miguel P, Martínez AR, Martínez-Glez V. Impact of NGS in the medical sciences: Genetic syndromes with an increased risk of developing cancer as an example of the use of new technologies. *Genet Mol Biol*. 2014;37(1 SUPPL. 1):241-249. doi:10.1590/S1415-47572014000200010
 11. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. *J Arrhythmia*. 2016;32(5):389-397. doi:10.1016/j.joa.2015.12.009
 12. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017;121(7):722-730. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309711
 13. Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: Endorsed by the world heart federation. *Glob Heart*. 2013;8(4):355-382. doi:10.1016/j.gheart.2013.11.001
 14. Giraldo G. CA, Mesa Cock A, García Jaramillo S, Hurtado A. MV. Muerte súbita. Estudio prospectivo en Medellín, Colombia, 1982. *Bol La Of Sanit Panam*. 1984;96(6):532-550.
 15. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*. 2012;125(4):620-637. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023838
 16. Magi S, Lariccia V, Maiolino M, Amoroso S, Gratteri S. Sudden cardiac death: focus on the genetics of channelopathies and cardiomyopathies. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):56. doi:10.1186/s12929-017-0364-6
 17. Hershberger RE, Morales A, Cowan J. Is Left Ventricular Noncompaction a Trait, Phenotype, or Disease?: The Evidence Points to Phenotype. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(6):1-3. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001968

18. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
19. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2018;20(9):899-909. doi:10.1038/s41436-018-0039-z
20. Mademont-Soler I, Mates J, Yotti R, et al. Additional value of screening for minor genes and copy number variants in hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One.* 2017;12(8):1-23. doi:10.1371/journal.pone.0181465
21. Hertz CL, Christiansen SL, Larsen MK, et al. Genetic investigations of sudden unexpected deaths in infancy using next-generation sequencing of 100 genes associated with cardiac diseases. *Eur J Hum Genet.* 2015;(August):1-6. doi:10.1038/ejhg.2015.198
22. Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, et al. Next-generation sequencing of 100 candidate genes in young victims of suspected sudden cardiac death with structural abnormalities of the heart. *Int J Legal Med.* 2016;130(1):91-102. doi:10.1007/s00414-015-1261-8
23. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2441-2452. doi:10.1056/NEJMoa1510687
24. Whiffin N, Walsh R, Govind R, et al. CardioClassifier: disease- and gene-specific computational decision support for clinical genome interpretation. *Genet Med.* 2018;00(December 2017):1-9. doi:10.1038/gim.2017.258
25. Robyns T, Kuiperi C, Breckpot J, et al. Repeat genetic testing with targeted capture sequencing in primary arrhythmia syndrome and cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(12):1313-1323. doi:10.1038/s41431-017-0004-3

26. Schwartz, Peter J. Crotti, Lia. Insolia R. Long QT Syndrome: From Genetics to Management. 2013;5(4):868-877. doi:10.1161/CIRCEP.111.962019.Long
27. Gaetano Vacantia, Riccardo Maragnaa, Andrea Mazzantia, b and SGP. Genetic causes of sudden cardiac death in children: inherited arrhythmogenic diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(5):552-559. doi:10.1097/HCO.0000000000000391
28. Mazzanti A, Underwood K, Nevelev D, Kofman S, Priori SG. The new kids on the block of arrhythmogenic disorders: Short QT syndrome and early repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;(1):1-28. doi:10.1111/jce.13265
29. Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. *Biology (Basel).* 2017;6(1):7. doi:10.3390/biology6010007
30. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(6):577-583. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00455.x
31. Polovina MM, Vukicevic M, Banko B, Lip GYH, Potpara TS. Brugada syndrome: A general cardiologist's perspective. *Eur J Intern Med.* 2017. doi:10.1016/j.ejim.2017.06.019
32. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythmia.* 2016;32(5):344-351. doi:10.1016/j.joa.2015.09.008
33. Refaat MM, Hassanieh S, Scheinman M. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Card Electrophysiol Clin.* 2016;8(1):233-237. doi:10.1016/j.ccep.2015.10.035
34. Sen-Chowdhry S, Morgan RD, Chambers JC, McKenna WJ. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Annu Rev Med.* 2010;61(1):233-253. doi:10.1146/annurev.med.052208.130419
35. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2017;376(1):61-72. doi:10.1056/NEJMra1509267
36. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right

- ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-814.
doi:10.1093/eurheartj/ehq025
37. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017;121(7). doi:10.1016/j.ccep.2011.02.015
 38. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of Sudden Death in Sports Insights from a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(18):2108-2115. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.062
 39. Austin KM, Trembley MA, Chandler SF, et al. Molecular mechanisms of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(9):519-537. doi:10.1038/s41569-019-0200-7
 40. Biagini E, Coccolo F, Ferlito M, et al. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence, incidence, risk factors, and prognostic implications in pediatric and adult patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1543-1550. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.062
 41. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-770. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311059
 42. Bick AG, Flannick J, Ito K, et al. Burden of rare sarcomere gene variants in the framingham and jackson heart study cohorts. *Am J Hum Genet*. 2012;91(3):513-519. doi:10.1016/j.ajhg.2012.07.017
 43. Sabater-Molina M, Pérez-Sánchez I, Hernández del Rincón JP, Gimeno JR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clin Genet*. 2017;(November 2016):1-12. doi:10.1111/cge.13027
 44. Oficina de Tecnología de la Información y la Comunicación – OTIC. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento Técnico para el Registro y envío de los datos del Registro Individual de Prestaciones de Salud – RIPS, desde las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud a las EAPB. 2019.
 45. Burgos M, Arenas A, Cabrera R. Semiconductor Whole Exome Sequencing for the Identification of Genetic Variants in Colombian Patients Clinically Diagnosed with

- Long QT Syndrome. *Mol Diagn Ther*. 2016;20(4):353-362. doi:10.1007/s40291-016-0207-2
46. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2715-2726. doi:10.1093/eurheartj/ehq271
47. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013;128(16). doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8776
48. Herbert E, Trusz-Gluza M, Moric E, Śmiłowska-Dzielicka E, Mazurek U, Wilczok T. KCNQ1 gene mutations and the respective genotype-phenotype correlations in the long QT syndrome. *Med Sci Monit*. 2002;8(10):240-249.
49. Albertella L, Crawford J, Skinner JR. Presentation and outcome of water-related events in children with long QT syndrome. *Arch Dis Child*. 2011;96(8):704-707. doi:10.1136/adc.2009.178152
50. Zehelein J, Thomas D, Khalil M, et al. Identification and characterisation of a novel KCNQ1 mutation in a family with Romano–Ward syndrome. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2004;1690(3):185-192. doi:10.1016/J.BBADIS.2004.06.024
51. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *J Am Med Assoc*. 2006;296(10):1249-1254. doi:10.1001/jama.296.10.1249
52. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm*. 2017;14(1). doi:10.1016/j.hrthm.2016.09.012
53. Ahn J, Kim HJ, Choi J II, et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. Aalto-Setälä K, ed. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185680. doi:10.1371/journal.pone.0185680
54. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected

- QT intervals. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(1):51-59. doi:10.1016/j.jacc.2010.07.038
55. Dicker B, Garrett N, Wong S, et al. Relationship between socioeconomic factors, distribution of public access defibrillators and incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2019;138(February):53-58. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.02.022
56. Earle N, Crawford J, Smith W, et al. Community detection of long QT syndrome with a clinical registry: An alternative to ECG screening programs? *Heart Rhythm.* 2013;10(2):233-238. doi:10.1016/j.hrthm.2012.10.043
57. Winbo A, Earle N, Marcondes L, et al. Genetic testing in Polynesian long QT syndrome probands reveals a lower diagnostic yield and an increased prevalence of rare variants. *Heart Rhythm.* 2020;17(8):1304-1311. doi:10.1016/j.hrthm.2020.03.015
58. den Haan AD, Tan BY, Zikusoka MN, et al. Comprehensive Desmosome Mutation Analysis in North Americans With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(5):428-435. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.858217
59. Watanabe H, Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. *J Hum Genet.* 2016;61(1):57-60. doi:10.1038/jhg.2015.97
60. Bos JM, Will ML, Gersh BJ, Kruisselbrink TM, Ommen SR, Ackerman MJ. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(6):727-737. doi:10.1016/j.mayocp.2014.01.025
61. Berge KE, Leren TP. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy in Norway. *Clin Genet.* 2014;86(4):355-360. doi:10.1111/cge.12286
62. Risgaard B. Sudden cardiac death: A nationwide cohort study among the young. *Dan Med J.* 2016;63(12):1-18.
63. Rucinski C, Winbo A, Marcondes L, et al. A Population-Based Registry of Patients With Inherited Cardiac Conditions and Resuscitated Cardiac Arrest. *J Am Coll*

- Cardiol.* 2020;75(21):2698-2707. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.004
64. Hershkovitz T, Kurolap A, Ruhrman-Shahar N, et al. Clinical diversity of MYH7-related cardiomyopathies: Insights into genotype–phenotype correlations. *Am J Med Genet Part A.* 2019;179(3):365-372. doi:10.1002/ajmg.a.61017
65. L C, G M, K S, F C. Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) in cardiac pathophysiology. *Gene.* 2015;573(2). doi:10.1016/J.GENE.2015.09.008
66. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(1):30-41. doi:10.1007/s00392-017-1155-5
67. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Hear Lung Circ.* 2019;28(1):22-30. doi:10.1016/j.hlc.2018.09.007
68. Ramdat Misier AR, Ghani A, Elvan A, Ottervanger JP, Maas AHEM, Delnoy PPHM. Sex-Based Differences in Cardiac Arrhythmias, ICD Utilisation and Cardiac Resynchronisation Therapy. *Netherlands Hear J.* 2010;19(1):35-40. doi:10.1007/s12471-010-0050-8
69. Garg L, Garg J, Krishnamoorthy P, et al. Influence of Pregnancy in Patients with Congenital Long QT Syndrome. *Cardiol Rev.* 2017;25(4):197-201. doi:10.1097/CRD.000000000000108
70. Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzullo JC, Woosley RL. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *J Am Med Assoc.* 2001;285(10):1322-1326. doi:10.1001/jama.285.10.1322
71. Cheung CC, Laksman ZWM, Mellor G, Sanatani S, Krahn AD. Exercise and Inherited Arrhythmias. *Can J Cardiol.* 2016;32(4):452-458. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.007
72. Mascia G, Arbelo E, Solimene F, Giaccardi M, Brugada R, Brugada J. The long-QT syndrome and exercise practice: The never-ending debate. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(3):489-496. doi:10.1111/jce.13410

73. Lombardi R, Chen SN, Ruggiero A, et al. Cardiac fibro-adipocyte progenitors express desmosome proteins and preferentially differentiate to adipocytes upon deletion of the desmoplakin gene. *Circ Res*. 2016;119(1):41-54. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.308136
74. Saffitz JE, Asimaki A, Huang H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: new insights into mechanisms of disease. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19(3):166-170. doi:10.1016/j.carpath.2009.10.006
75. Zhang Q, Deng C, Rao F, et al. Silencing of desmoplakin decreases connexin43/Nav1.5 expression and sodium current in HL-1 cardiomyocytes. *Mol Med Rep*. 2013;8(3):780-786. doi:10.3892/mmr.2013.1594
76. Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2006;116(7):2012-2021. doi:10.1172/JCI27751
77. Giuliodori A, Beffagna G, Marchetto G, et al. Loss of cardiac Wnt/ β -catenin signalling in desmoplakin-deficient AC8 zebrafish models is rescuable by genetic and pharmacological intervention. *Cardiovasc Res*. 2018;114(8):1082-1097. doi:10.1093/cvr/cvy057
78. Castelletti S, Vischer AS, Syrris P, et al. Desmoplakin missense and non-missense mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Genotype-phenotype correlation. *Int J Cardiol*. 2017;249:268-273. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.018
79. Abbott GW, Goldstein SAN. Disease-associated mutations in KCNE potassium channel subunits (MiRPs) reveal promiscuous disruption of multiple currents and conservation of mechanism. *FASEB J*. 2002;16(3):390-400. doi:10.1096/fj.01-0520hyp
80. Faridi R, Tona R, Brofferio A, et al. Mutational and phenotypic spectra of KCNE1 deficiency in Jervell and Lange-Nielsen Syndrome and Romano-Ward Syndrome. *Hum Mutat*. 2019;40(2):162-176. doi:10.1002/humu.23689

81. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation*. 2020:418-428. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132
82. Roberts JD, Asaki SY, Mazzanti A, et al. An International Multicenter Evaluation of Type 5 Long QT Syndrome: A Low Penetrant Primary Arrhythmic Condition. *Circulation*. 2020:429-439. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043114
83. Lane CM, Giudicessi JR, Ye D, et al. Long QT syndrome type 5-Lite: Defining the clinical phenotype associated with the potentially proarrhythmic p.Asp85Asn-KCNE1 common genetic variant. *Heart Rhythm*. 2018;15(8):1223-1230. doi:10.1016/j.hrthm.2018.03.038
84. Kim M, Hunter RW, Garcia-Menendez L, et al. Mutation in the γ 2-subunit of AMP-activated protein kinase stimulates cardiomyocyte proliferation and hypertrophy independent of glycogen storage. *Circ Res*. 2014;114(6):966-975. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302364
85. Zhan Y, Sun X, Li B, et al. Establishment of a PRKAG2 cardiac syndrome disease model and mechanism study using human induced pluripotent stem cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;117(August 2017):49-61. doi:10.1016/j.yjmcc.2018.02.007
86. Porto AG, Brun F, Severini GM, et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2016;9(1):1-8. doi:10.1161/CIRCEP.115.003121
87. Albernaz Siqueira MH, Honorato-Sampaio K, Dias GM, et al. Sudden death associated with a novel H401Q PRKAG2 mutation. *Europace*. 2020;22(8):1278. doi:10.1093/europace/euaa014
88. Hu D, Hu D, Liu L, et al. Identification, clinical manifestation and structural mechanisms of mutations in AMPK associated cardiac glycogen storage disease. *EBioMedicine*. 2020;54:1-14. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102723
89. Chi C, Leonard A, Knight WE, et al. LAMP-2B regulates human cardiomyocyte function by mediating autophagosome-lysosome fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(2):556-565. doi:10.1073/pnas.1808618116
90. Cheng Z, Fang Q. Danon disease: Focusing on heart. *J Hum Genet*.

- 2012;57(7):407-410. doi:10.1038/jhg.2012.72
91. Boucek D, Jirikowic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med*. 2011;13(6):563-568. doi:10.1097/GIM.0b013e31820ad795
 92. Cheng Z, Cui Q, Tian Z, et al. Danon disease as a cause of concentric left ventricular hypertrophy in patients who underwent endomyocardial biopsy. *Eur Heart J*. 2012;33(5):649-656. doi:10.1093/eurheartj/ehr420
 93. Arad M, Seidman JG. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005;352:362-372. doi:10.1016/s0093-3619(08)70160-6
 94. Wei B, Jin J-P. TNNT1, TNNT2, and TNNT3: Isoform genes, regulation, and structure-function relationships. *Gene*. 2016;582(1):1-13. doi:10.1016/j.gene.2016.01.006
 95. Lv W, Qiao L, Petrenko N, et al. Functional Annotation of TNNT2 Variants of Uncertain Significance With Genome-Edited Cardiomyocytes. *Circulation*. 2018;138(24):2852-2854. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035028
 96. Pedram A, Razandi M, Narayanan R, Dalton JT, McKinsey TA, Levin ER. Estrogen regulates histone deacetylases to prevent cardiac hypertrophy. *Mol Biol Cell*. 2013;24(24):3805-3818. doi:10.1091/mbc.E13-08-0444
 97. Verdonschot JAJ, Vanhoutte EK, Claes GRF, et al. A mutation update for the FLNC gene in myopathies and cardiomyopathies. *Hum Mutat*. 2020;41(6):1091-1111. doi:10.1002/humu.24004
 98. Valdés-Mas R, Gutiérrez-Fernández A, Gómez J, et al. Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2014;5(1):5326. doi:10.1038/ncomms6326
 99. Ader F, De Groote P, Réant P, et al. FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: Prevalence and genotype-phenotype correlations. *Clin Genet*. 2019;96(4):317-329. doi:10.1111/cge.13594

100. Cui H, Wang J, Zhang C, et al. Mutation profile of FLNC gene and its prognostic relevance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Genet Genomic Med.* 2018;6(6):1104-1113. doi:10.1002/mgg3.488
101. Karbassi I, Maston GA, Love A, et al. A Standardized DNA Variant Scoring System for Pathogenicity Assessments in Mendelian Disorders. *Hum Mutat.* 2016;37(1):127-134. doi:10.1002/humu.22918
102. Kelly MA, Caleshu C, Morales A, et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: Recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet Med.* 2018;20(3):351-359. doi:10.1038/gim.2017.218
103. Taha A, Ballou MM, Lama AE. Utilization of national patient registries by clinical nurse specialist: Opportunities and implications. *Clin Nurse Spec.* 2014;28(1):56-62. doi:10.1097/NUR.0000000000000018
104. Fredman D, Ringh M, Svensson L, et al. Experiences and outcome from the implementation of a national Swedish automated external defibrillator registry. *Resuscitation.* 2018;130:73-80. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.06.036
105. Earle NJ, Crawford J, Hayes I, et al. Development of a cardiac inherited disease service and clinical registry: A 15-year perspective. *Am Heart J.* 2019;209:126-130. doi:10.1016/j.ahj.2018.11.013
106. Martins AM, Cabrera G, Molt F, et al. The clinical profiles of female patients with Fabry disease in Latin America: A Fabry Registry analysis of natural history data from 169 patients based on enzyme replacement therapy status. *JIMD Rep.* 2019;49(1):107-117. doi:10.1002/jmd2.12071
107. Drelichman G, Linares A, Villalobos J, et al. Enfermedad de Gaucher en Latinoamérica: Un informe del registro internacional y del grupo Latinoamericano para la enfermedad de Gaucher. *Med.* 2012;72(4):273-282. <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/22892077.pdf>. Accessed August 4, 2020.
108. Eslava Otálora, Andrea Cecilia; Mateus Arbelaez HE. Registro de pacientes con

distrofinopatías en Colombia. 2016.

109. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry (CASPER). *Circulation*. 2009;120(4):278-285. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853143
110. Wissenberg M, Hansen CM, Folke F, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in relation to sex: A nationwide registry-based study. *Resuscitation*. 2014;85(9):1212-1218. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.06.008