

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

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

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona. España.

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

**Palabras clave:** Canalopatías. Electrocardiograma neonatal. Etnia.

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

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

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

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome del intervalo QT largo (SQTL) es una enfermedad debida a alteraciones en los genes que codifican diferentes canales iónicos (fundamentalmente de potasio y de sodio) que dan lugar a arritmias cardiacas potencialmente malignas<sup>1</sup>. Se las incluye en lo que conocemos como canalopatías, y gracias a estudios genéticos podemos identificarlas como entidades propias<sup>2</sup>. Algunas de ellas pueden ser sospechadas por el electrocardiograma (ECG) de superficie aunque, dada la diferente penetrancia, algunos pacientes portadores de la enfermedad y con riesgo de muerte súbita

pueden quedar enmascarados. Las canalopatías más fácilmente reconocibles mediante ECG, además del SQTL, son el síndrome de Brugada (SB), que afecta al canal del sodio, o el síndrome de QT corto (SQTC), que afecta al canal de potasio. Diversos estudios atribuyen un porcentaje del síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) a estas canalopatías<sup>3</sup>.

La prevalencia de estas entidades en nuestro país es desconocida. En el caso del SQTL existe un macrorregistro italiano<sup>4</sup> con más de 34.000 recién nacidos que estableció el punto de corte para la normalidad del intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca (QTc) en 440 ms, con una prevalencia de 0,9/1.000 neonatos. Respecto al SB, no hay datos de neonatos, aunque sí de adultos de la población japonesa, con una prevalencia de 146,2/100.000 habitantes<sup>2</sup>. Finalmente, el SQTC es de reciente identificación<sup>5</sup> y tampoco se sabe la prevalencia en neonatos.

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

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

Recibido el 23 de julio de 2007.

Aceptado para su publicación el 8 de enero de 2008.

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

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

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

## MÉTODOS

Entre noviembre de 2005 y noviembre de 2006, se realizó de forma consecutiva un ECG a todos los neonatos a término en el Hospital del Mar (Barcelona), durante las primeras 48 h de vida y con el paciente tranquilo. El ECG fue leído de forma independiente por dos cardiólogos, para evitar la variabilidad entre observadores. Se utilizó un electrocardiograma homologado Trim II (Phillips Inc., Eindhoven, Países Bajos), con derivación a un ordenador, donde posteriormente se hacía su análisis, permitiendo una ampliación del registro de hasta 8 veces y la utilización de marcadores para la medida correcta. Se midieron los intervalos PR, RR y QT en la derivación DII y se calculó el intervalo QTc por frecuencia cardíaca según la fórmula de Bazett, siguiendo las guías europeas de interpretación del ECG neonatal<sup>6</sup>. En casos de discrepancias > 10 ms, se llegaba a un valor consensuado. Se recogieron además las siguientes variables: peso al nacer, sexo, anomalías hidroelectrolíticas o fármacos tomados por la madre que pudieran alargar el QTc, y la etnia de los padres, siguiendo la clasificación de Black<sup>7</sup>. En el caso de que los progenitores no fueran del mismo grupo étnico, los neonatos eran incluidos en un grupo mixto.

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

## RESULTADOS

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

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

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

## DISCUSIÓN

Los resultados muestran que el QTc medio es discretamente superior al del registro de Schwartz et al<sup>4</sup>,

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

Las diferencias étnicas encontradas probablemente reflejan diferencias genéticas, sin que esto suponga necesariamente una enfermedad. Además, la diferente penetrancia hace difícil descartar que valores de QTc dentro del rango de la normalidad no correspondan en realidad a pacientes afectados<sup>8</sup>. Por otro lado, Ackerman et al<sup>9</sup> demostraron la existencia de diferencias entre cuatro grupos étnicos (asiáticos, negros, hispanos y caucásicos estadounidenses) en anomalías de los canales de potasio implicados en el SQTl.

Que 59 neonatos tuvieran QTc anormalmente largos no indica necesariamente que tengan la enfermedad<sup>4,10</sup>. De hecho, se hizo un ECG de seguimiento en este grupo al mes del nacimiento y sólo 2 de ellos mantenían intervalos QTc > 470 ms. No obstante, tampoco se puede descartar que algunos de ellos tengan la enfermedad con baja penetrancia, lo que los haría sensibles a fármacos bloqueadores de los canales de sodio o potasio, y entonces expresen fenotípicamente la enfermedad<sup>11</sup>. Por otro lado, es posible que el QTc en las primeras 48 h tras el nacimiento, por alteraciones en la maduración del sistema nervioso autónomo, sea anormalmente largo en pacientes con baja penetrancia genética y que se corrija en el primer mes<sup>4,10</sup>. Si uno solo de esos dos neonatos tiene la enfermedad, la prevalencia en este estudio se aproxima a la publicada en otras series<sup>4</sup>.

La ausencia de pacientes con patrón electrocardiográfico de SB refleja la realidad de una enfermedad con un ECG cambiante, y aunque en la descripción inicial del síndrome por Brugada había algún niño, su detección es mucho más frecuente en adultos<sup>12</sup>. Por lo tanto, sólo estaría indicado efectuar un ECG neonatal en pacientes con antecedentes familiares de SB o de muerte súbita.

En cuanto al SQTc, no se encontró ningún QTc < 300 ms, si bien el punto de corte inicialmente descrito puede ser extremadamente corto y otros autores<sup>5</sup> han aconsejado un valor de corte de 340 ms.

Si bien es cierto que el SMSL sólo ha sido justificado por la presencia de un SQTl como máximo en un 10% de los casos<sup>13</sup>, según el estudio post mórtem de Ackerman et al<sup>14</sup> aún queda alrededor de un 30% de mutaciones desconocidas sólo en el caso del SQTl, y esto podría aumentar ese porcentaje.

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

no de forma universal, pero sí de forma seleccionada<sup>14</sup>, al menos en determinadas etnias (Magreb y Próximo Oriente e India-Pakistán) o si hay antecedentes de muerte súbita familiar o de canalopatía genotificada en la familia. Sería aconsejable que este ECG se realizara al mes de vida, probablemente en atención primaria.

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

## BIBLIOGRAFÍA

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