



11. Ciencias básicas y traslacionales

11.1. Correlación genotipo-fenotipo de variante nueva RYR2 p.Ser2312Thr en taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)

López-Perea Itzel Edith,*[‡] Ramos-Villalobos Liliana Estefanía,*[§]

Jiménez-Brukman Alejandro Sinuhé,*[¶]

Quintero-Ibarra Roxana Iyali,*[‡]

Martínez-Tirado Andrea Michelle*[‡]

* Hospital Civil Nuevo «Juan I. Menchaca». Guadalajara,

México. [‡] Centro Universitario de los Altos de la Universidad de Guadalajara. [§] Servicio de Cardiología.

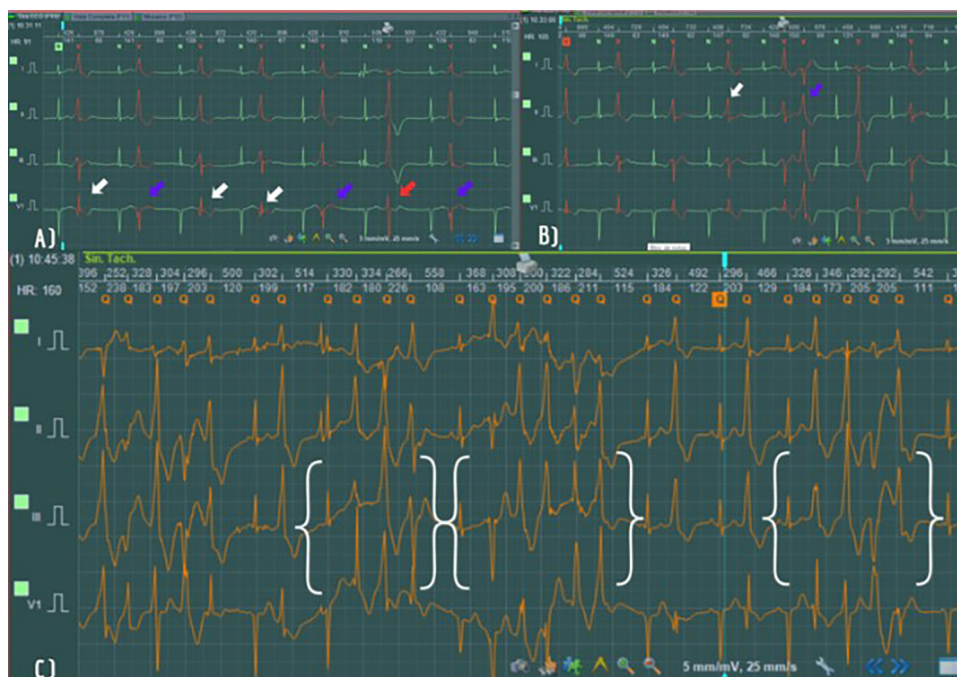
[¶] Unidad de Citogenética. Servicio de Cardiología.

Introducción: la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es una canalopatía hereditaria potencialmente mortal, caracterizada por arritmias ventriculares inducidas por estrés adrenérgico. RYR2 no cuenta con un único *hotspot*; sus variantes se distribuyen en el gen y se agrupan en dominios funcionales. Su heterogeneidad biológica dificulta la clasificación. Lo que resalta la importancia de correlacionar los hallazgos genéticos del fenotipo clínico. **Descripción del caso:** masculino de 15 años previamente sano. Sin antecedentes familiares de muerte súbita. Comienza con síncope a los siete años, catalogados como crisis convulsivas. Los episodios ocurrían al levantarse, realizar

actividad física o emociones fuertes. Entidades neurológicas descartadas. Ecocardiograma sin cardiopatía estructural. Se realizó Holter, en reposo, evidenciando únicamente extrasistolia ventricular sencilla. Ante la falta de diagnóstico y la recurrencia de los síncope precedidos por taquicardia, se solicitó Holter con actividad física (fútbol), evidenciando TVPC (Figura 11.1.1). Se realizó exoma en sangre periférica; hallazgo de una variante en RYR2: c.6935G>C; p.Ser2312Thr, heterocigota, clasificada como probablemente patogénica (PP) (Figura 11.1.2). Estudio genético familiar continúa en proceso. **Material y métodos:** en revisión bibliográfica (PubMed, ClinVar y gnomAD), la variante en el gen RYR2 clasificada como PP por la ACMG y no ha sido previamente reportada. Por herramientas de modelado *in silico* (MutationTaster, Primate AI, Revel) se obtuvo un valor predictivo clasificado como deletéreo. **Resultados:** la variante p.Ser2312Thr se localiza en el subdominio BSol1, región que actúa como puente estructural del canal; esta variante tipo *missense* podría aumentar la flexibilidad del canal y provocar una liberación anómala de calcio. Actualmente, el paciente se encuentra controlado con propranolol 40 mg TID; portador de desfibrilador automático implantable. **Conclusiones:** este caso resalta la importancia de la correlación molecular con el fenotipo de variantes nuevas en RYR2. Hallazgos actuales sugieren que p.Ser2312Thr, que se encuentra en un dominio central, puede comportarse fenotípicamente como una TVPC clásica.

Figura 11.1.1:

- A) Extrasistolia ventricular polimórfica (tres focos) (flecha blanca, flecha azul y flecha roja) bigeminada. B) Extrasistolia ventricular polimórfica sencilla (flecha blanca) y una dupleta (flecha azul). C) Taquicardia ventricular polimórfica bidireccional no sostenida (corchetes blancos).



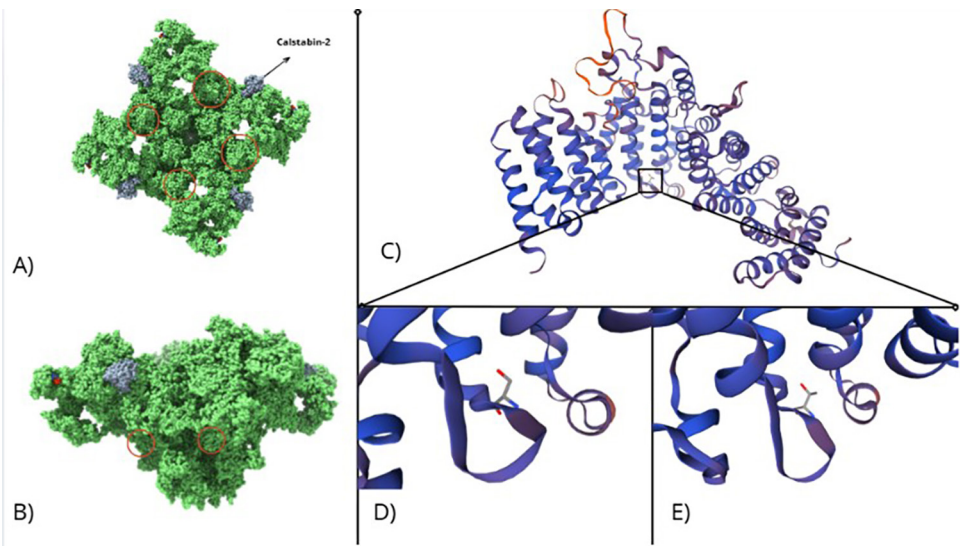


Figura 11.1.2:

A y B) Modelo anatómico de RYR2, desde vista superior y lateral con dominio II señalado (círculos rojos). C) Estructura proteica del dominio con mutación (cuadrado negro). D) Estructura wild-type focalizada. E) Estructura con focalización de mutación en RYR2 c.6935G>C; p.Ser2312Thr.

11.2. Identificación de redes regulatorias miRNA-mRNA como candidatos a biomarcadores en estadios tempranos de la cardiomiopatía chagásica crónica

Garza-Quintero Abril Azeneth, De la Rosa-Salazar Karina Daneyka, Carrizales-Sepúlveda Edgar Francisco, Montoya-Rosales Alejandra, Medina-De la Garza Carlos Eduardo, Macías-Segura Noé
Laboratorio de Inmunología en Sistemas, Servicio de Inmunología, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México. Unidad de Inmunomoduladores, Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CIDICS), Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.

Introducción: la cardiomiopatía chagásica crónica (CCC) es la principal manifestación de la infección por *Trypanosoma cruzi* y puede evolucionar hacia fibrosis, arritmias e insuficiencia cardíaca. Identificar alteraciones moleculares asociadas con etapas iniciales de afectación cardíaca podría contribuir a biomarcadores tempranos. La integración de perfiles de micro-ARN (miRNA) circulantes y ARN mensajero periférico (mRNA) permite explorar mecanismos y vías implicadas. **Objetivo:** caracterizar alteraciones transcriptómicas y perfiles de miRNA asociados con etapas iniciales de la cardiomiopatía chagásica y priorizar interacciones miRNA-mRNA funcionales. **Material y métodos:** se analizaron las bases públicas GSE244827 y GSE299582. En GSE244827 se compararon pacientes con CCC temprana (n = 6) y enfermedad de Chagas indeterminada (n = 4) mediante limma-voom y GSEA. En GSE299582 se compararon pacientes con CCC leve (n = 37) y enfermedad de Chagas indeterminada (n = 46) mediante limma-trend. Los genes blanco de los miRNA se integraron con el transcriptoma periférico mediante multiMiR y genes leading edge. CCC temprana y CCC leve se consideraron fenotipos relacionados, pero no equivalentes; se analizaron por separado y posteriormente se integraron. **Análisis estadísticos:** en GSE244827, el mRNA se analizó mediante limma-voom, con normalización TMM y

Tabla 11.2.1: Características clínicas, moleculares, métodos de análisis y principales hallazgos de GSE244827 y GSE299582.

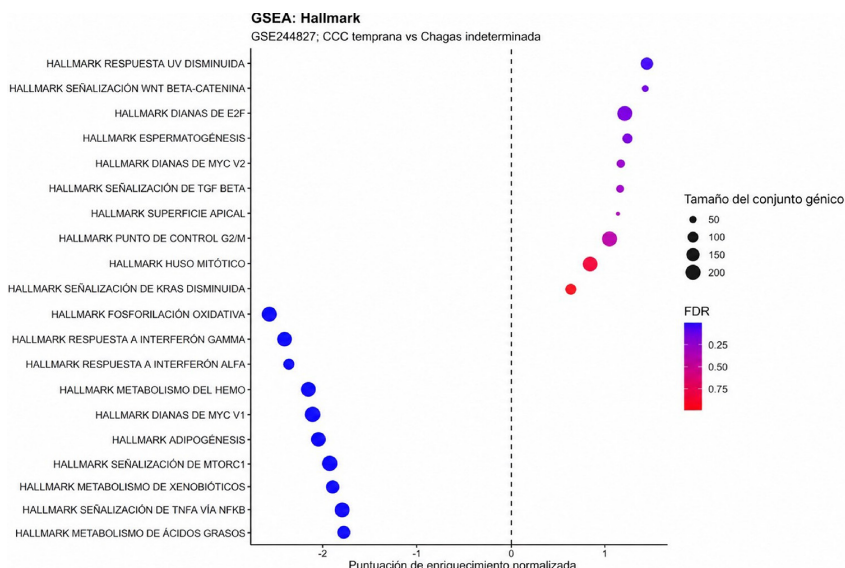
Característica	GSE244827	GSE299582
Nivel molecular	mRNA transcriptómico	miRNA circulante
Muestra biológica	Sangre total	Plasma periférico
Cohorte completa	33 muestras	192 muestras
Comparación principal	CCC temprana, n = 6 vs Chagas indeterminado, n = 4	CCC leve, n = 37 vs Chagas indeterminado, n = 46
Interpretación clínica	Afectación cardíaca temprana	Afectación cardíaca de baja severidad
Variables analizadas	16,349 genes tras filtrado	483 miRNA tras filtrado
Método principal	limma-voom, TMM, ajuste por sexo y pesos de calidad	limma-trend, ajuste por edad, sexo y pesos de calidad
Significancia individual	No se detectaron genes con FDR < 0.05	No se detectaron miRNA con FDR < 0.05
Señal exploratoria	Alteraciones coordinadas a nivel de vías	13 miRNA con FDR < 0.10
Procesos o hallazgos principales	Interferón, TNF/NF kappa B, presentación antigénica, metabolismo energético, regulación epigenética, BMP y TP53	Predominio de miRNA disminuidos en CCC leve
Resultado utilizado para integración	Ranking completo de mRNA y genes leading-edge	miRNA priorizados y genes blanco recuperados con multiMiR
Nota	CCC temprana y CCC leve se analizaron como fenotipos relacionados, pero no equivalentes; ambas cohortes se analizaron por separado	La integración se realizó únicamente a nivel de vías moleculares y genes blanco de miRNA

CCC = cardiomiopatía chagásica crónica. FDR = tasa de descubrimientos falsos. miRNA = microARN. mRNA = ARN mensajero.

ajuste por sexo y pesos de calidad. En GSE299582, el miRNA se analizó mediante limma-trend, con ajuste por edad, sexo y pesos de calidad. La significancia se evaluó mediante FDR, con FDR<0.05 como umbral. Para GSE244827 se realizó GSEA, evaluando NES y FDR. Los miRNA con FDR<0.10 fueron señales exploratorias. **Resultados:** el GSEA reveló una desregulación coordinada en vías inmunoinflamatorias (interferón, TNF/NF-κB), metabólicas y de señalización (BMP/TGF-β). Si bien no se identificaron genes ni miRNA individuales con FDR < 0.05, el análisis exploratorio (FDR < 0.10) permitió priorizar tres miRNA (hsa-miR-16-2-3p, hsa-miR-96-5p, hsa-miR-15b-3p) y cuatro genes diana (GATAD2B, SMAD7, TBP, TGFBR3), integrados en siete interacciones miRNA-mRNA con sustento funcional (Tabla 11.2.1 y Figuras 11.2.1-11.2.2). **Conclusiones:** la integración de perfiles de miRNA circulantes y transcriptoma periférico permitió identificar una red molecular exploratoria asociada con etapas tempranas de la cardiomiopatía chagásica. Estos hallazgos permiten comprender mecanismos del daño cardíaco inicial y priorizar candidatos para futuros estudios de validación como biomarcadores tempranos.

Figura 11.2.1:

Análisis de enriquecimiento de conjuntos génicos en pacientes con CCC temprana. CCC = cardiomiopatía chagásica crónica. FDR = tasa de descubrimientos falsos. GSEA = análisis de enriquecimiento de conjuntos génicos. NES = puntuación de enriquecimiento normalizada. Análisis de enriquecimiento de conjuntos génicos (GSEA) en GSE244827: comparación de pacientes con CCC temprana y enfermedad de Chagas indeterminada, mostrando conjuntos Hallmark asociados con procesos inmunoinflamatorios, metabólicos y de señalización celular. Simbología: eje X = NES; tamaño = tamaño del conjunto génico; color = FDR.



Integración priorizada miRNA-mRNA a nivel de genes objetivo

miRNAs circulantes de GSE299582 y transcriptoma periférico de GSE244827

miRNAs circulantes

Genes objetivo del mRNA periférico

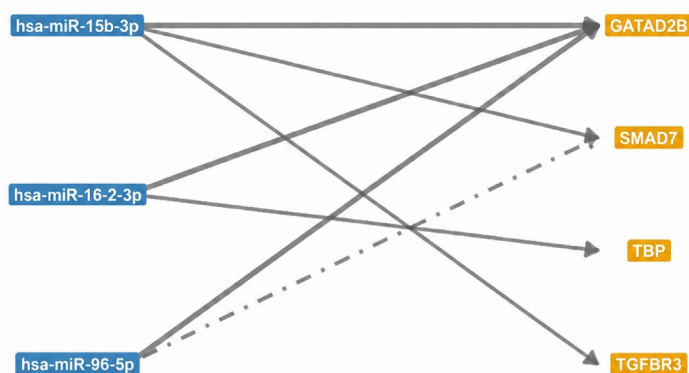


Figura 11.2.2:

Red regulatoria miRNA-mRNA priorizada mediante integración transcriptómica. miRNA, micro-ARN; mRNA, ARN mensajero. Red regulatoria miRNA-mRNA priorizada: integración de 3 miRNA circulantes y 4 genes diana periféricos, identificando 7 interacciones mediante análisis transcriptómico y multiMiR. Simbología: azul = miRNA; amarillo = gen diana; línea continua = interacción validada; línea discontinua = interacción validada y predicha.

11.3. Del músculo al corazón: manifestación cardíaca de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss asociada a LMNA

Espinosa-González Patricia, Vázquez-Guerra Luis Iván, García-Martínez Adolfo
Hospital Regional «Gral. Ignacio Zaragoza» del ISSSTE. Ciudad de México, México.

Introducción: la distrofia muscular de Emery-Dreifuss es una enfermedad neuromuscular hereditaria caracterizada por contracturas

tempranas y debilidad muscular progresiva, seguida de posible compromiso cardiovascular. Su heterogeneidad genética y clínica, así como la evolución variable de sus manifestaciones, dificultan el diagnóstico oportuno y representan un desafío para su reconocimiento y seguimiento. **Presentación de caso:** paciente masculino de 35 años con antecedente de tabaquismo. A los cinco años inició con caídas desde su plano de sustentación, acudió a valoración médica y mediante biopsia de músculo se documentó: miopatía muscular inespecífica. Durante su adolescencia presentó mayor deterioro, con debilidad distal de miembros inferiores progresiva

a miembros superiores. Actualmente, con limitación de la marcha de aproximadamente 200 metros planos, por lo que se realizaron estudios genéticos de exoma que reportaron gen *LMNA*, genotipo heterocigoto, NM_170707.4:c.1357C>T proteína (Arg453Trp) con diagnóstico compatible con Emery-Dreifuss, con patrón de herencia autosómica dominante. Inició padecimiento ocho meses previos a internamiento con frecuencias cardíacas menores de 30-40 lpm registradas mediante teléfono inteligente; técnicamente refirió: diaforesis, náusea y dolor tipo opresivo retroesternal, por lo que acudió al servicio de urgencias, donde se documentó flutter atrial atípico de conducción variable, con una frecuencia ventricular media de 30 lpm (Figura 11.3.1); se consideró candidato a implante de

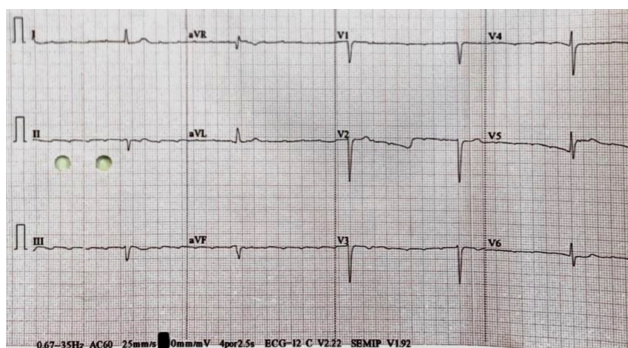


Figura 11.3.1: Flutter atrial atípico de conducción variable.

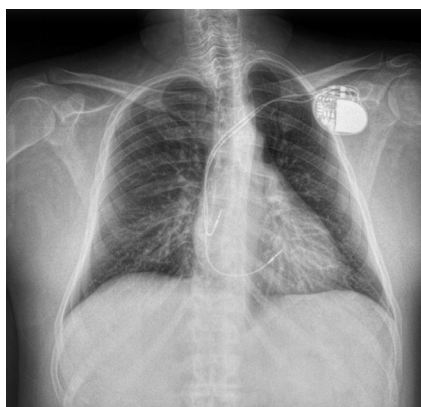


Figura 11.3.2:

Marcapasos bicameral.

marcapasos temporal e ingresó al servicio de cardiología. Se valoró por parte del servicio de electrofisiología, que decidió implante de marcapasos definitivo bicameral (Figura 11.3.2), a considerar en un futuro ablación del foco arritmogénico. **Material y métodos:** la prevalencia combinada de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss en todos los grupos de edad se estima en 0.39 por cada 100,000 habitantes; en México no existen estudios poblacionales que determinen la prevalencia de esta enfermedad. Clínicamente, se caracteriza por la triada: debilidad, atrofia muscular progresiva y anomalías cardíacas. A nivel cardiovascular, los defectos de conducción auriculoventricular (AV) y las arritmias auriculares son comunes; la miocardiopatía dilatada y las arritmias ventriculares mortales se notifican con mayor frecuencia en portadores de variantes del gen *LMNA*. **Resultados y conclusiones:** la distrofia muscular de Emery-Dreifuss es una entidad muy poco frecuente, con un patrón de herencia autosómica dominante. Se presentó un caso que es representativo por las características clínicas típicas descritas en la literatura. Destaca que, a diferencia de lo reportado en documentos previos, nuestro paciente presentó como debut clínico cardiovascular trastorno de conducción supraventricular, cuando habitualmente los portadores de esta variante genética tienden a presentar más bien trastornos ventriculares.

11.4. Priorización de variantes raras en cardiopatía congénita valvular mediante secuenciación de exoma completo en una cohorte de Yucatán

Castillo-Espínola Addy Manuela, Campos-García Félix Julián, Medina-Escobedo Carolina Elizabeth, Villasis-Keever Miguel Ángel
Unidad Médica de Alta Especialidad «Ignacio García Téllez»,
Instituto Mexicano del Seguro Social. Yucatán, México.

Introducción: la cardiopatía congénita valvular (CCV) tiene una arquitectura genética heterogénea. Los estudios de variantes raras en poblaciones latinoamericanas son escasos y frecuentemente subestiman la diversidad alélica local al aplicar frecuencias de referencia de paneles predominantemente europeos. **Objetivo:** realizar una priorización de genes candidatos para CCV mediante secuenciación de exoma completo (WES) con un enfoque transparente, ajustado a la población y con puntuación biológica prerregistrada, en una cohorte de 24 casos y 24 controles apareados por ascendencia de Yucatán, México. **Material y métodos:** se analizaron 48 individuos (casos: 14M/10F; controles: 15M/9F) con diagnóstico de atresia mitral, atresia tricuspídea, defecto del canal auriculoventricular, anomalía de Ebstein, hipoplasia mitral o doble lesión mitral. Las muestras fueron recalificadas uniformemente con DeepVariant 1.10.0 sobre un panel de 369 genes (HPO HP:0001654). La rareza

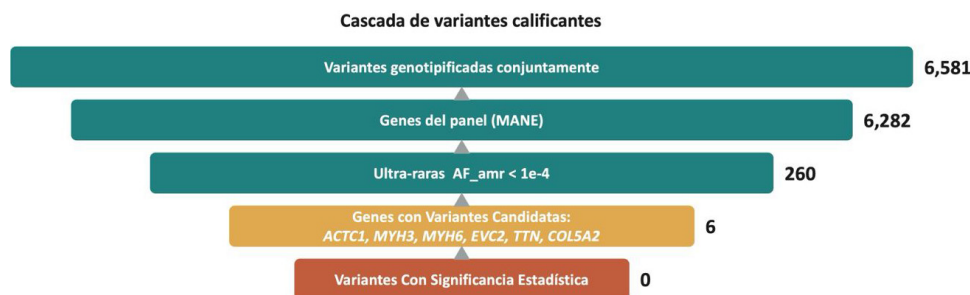


Figura 11.4.1:

Filtrado de variantes raras y el negativo controlado.

se definió con frecuencia alélica en gnomAD-AMR $< 1 \times 10^{-4}$. La asociación se analizó con prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por kit de captura. La priorización biológica (0-16 puntos) incluyó seis ejes prerregistrados: señal estadística, restricción génica, evidencia previa en CCV, expresión cardíaca, relevancia en el desarrollo y proximidad en red. **Resultados:** la cascada de filtración redujo 6,581 variantes normalizadas a seis variantes de sentido equivocado en tres genes (*ACTC1*, *MYH3*, *MYH6*, *EVC2*, *TTN*, *COL5A2*), ninguna enriquecida en casos. El conjunto pLoF fue vacío: toda variante candidata de pérdida de función resultó ser común en AMR (p. ej., frameshifts de *RAI1* con $FA_AMR \approx 0.49$ y 0.59). Los genes no tuvieron una significancia estadística final por prueba exacta de Fisher y su ajuste a Bonferroni; sin embargo, el más cercano es *ACTC1* ($p = 0.12$) (Figura 11.4.1). **Conclusiones:** en una cohorte AMR de CCV, la ausencia de variantes en gnomAD no equivale a rareza local. Un marco de priorización prerregistrado y ajustado a la población de referencia correcta permite recuperar genes candidatos. El resultado negativo controlado, el pipeline reutilizable y la representación de ascendencia mexicana constituyen las contribuciones primarias de este trabajo.

11.5. Miocardiopatía periparto asociada con una variante truncante probablemente patogénica en el gen *TTN*: reporte de caso

Mendoza-Nieto Bruno Alberto, Caballero-Pérez Jorge Enrique
Hospital General «Dr. Jesús Gilberto Gómez Maza».
Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

Introducción: la miocardiopatía periparto es una causa infrecuente y potencialmente grave de insuficiencia cardíaca. Comparte susceptibilidad genética con la miocardiopatía dilatada, destacando las variantes truncantes de *TTN*, lo que sugiere que el embarazo puede actuar como desencadenante sobre un sustrato genético predisponente. **Descripción del caso:** mujer de 26 años, previamente sana, quien siete días después de un parto eutócico desarrolló disnea progresiva, ortopnea, tos seca y edema periférico. El NT-proBNP fue de 7,210 pg/mL y el ecocardiograma mostró

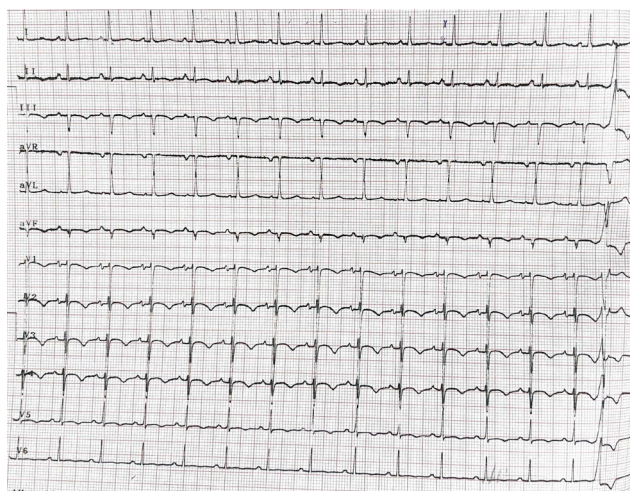


Figura 11.5.1: Electrocardiograma.

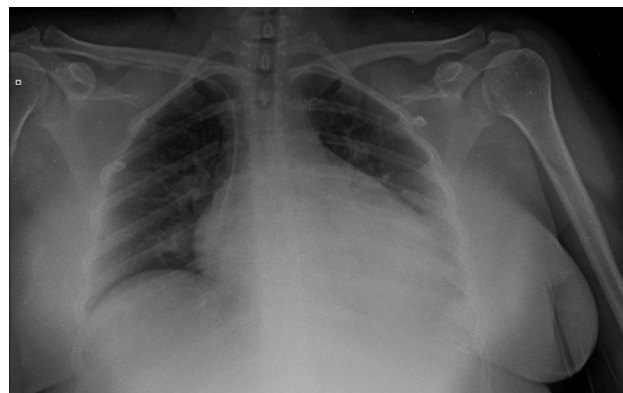


Figura 11.5.2: Radiografía de tórax.

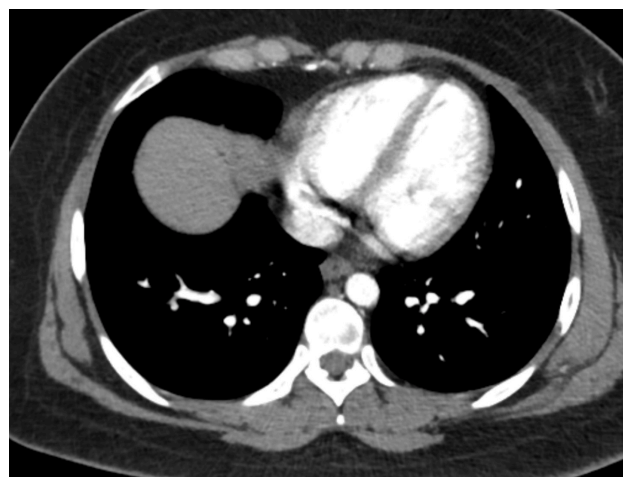


Figura 11.5.3: Angiotomografía.

dilatación ventricular izquierda, hipocinesia global severa y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) de 15%. La angiotomografía documentó tromboembolia pulmonar segmentaria derecha, cardiomegalia y derrames pleural y pericárdico (Figura 11.5.1-11.5.3). Ante la coexistencia del evento tromboembólico, se consideró inicialmente que parte de la repercusión cardiovascular pudiera relacionarse con éste. Por edad y baja probabilidad clínica no se realizó coronariografía; una angiotomografía coronaria solicitada posteriormente no pudo completarse por limitaciones logísticas. Se descartó enfermedad de Chagas y no se identificó valvulopatía significativa. El exoma identificó la variante heterocigota truncante *TTN* NM_001267550.2:c.67876A>T (p.Lys2262Ter), clasificada como probablemente patogénica. **Materiales y métodos:** se realizó revisión narrativa en PubMed/MEDLINE y Web of Science con los términos «peripartum cardiomyopathy», «TTN», «titin truncating variants», «dilated cardiomyopathy» y «genetic testing». **Resultados y conclusiones:** durante el seguimiento presentó recuperación parcial de la FEVI a 39%, resolución tomográfica de la tromboembolia pulmonar, ausencia de reingresos y clase funcional NYHA I-II. Actualmente recibe sacubitrilo/valsartán, dapagliflozina, es-

pironolactona y metoprolol. El tamizaje familiar en cascada fue recomendado, pero no realizado por limitaciones socioeconómicas. El caso apoya que la miocardiopatía periparto puede desenmascarar una predisposición genética subyacente y resalta la utilidad de la evaluación genética cuando persiste disfunción ventricular pese a la resolución de factores potencialmente reversibles.

11.6. Presentación de una mutación patogénica en SCN5A como taquicardia supraventricular: cuando el tratamiento antiarrítmico puede ser perjudicial

Cruz-Díaz Gabriel, Gálvez-Valverde Alberto A, Rivera-Rodríguez Leonardo, Salamanca-Gil Brenda, Álvarez-Merchan Marcia S
Instituto Nacional de Cardiología «Dr. Ignacio Chávez», Ciudad de México, México.

Introducción: los canales de sodio Nav1.5, codificados por el gen SCN5A, son fundamentales para el potencial de acción. Sus variantes patogénicas son poco frecuentes, con una incidencia de 1 por cada 2,000-5,000 individuos, y se asocian con un amplio espectro de fenotipos, incluyendo síndrome de Brugada, síndrome de QT largo tipo 3, enfermedad progresiva de la conducción, fibrilación auricular y muerte súbita. La variabilidad clínica representa un reto diagnóstico y terapéutico. **Descripción del caso:** paciente masculino de 15 años, sin antecedentes personales ni heredo-familiares relevantes, que inició con palpitaciones, disnea y cefalea de 20 minutos de evolución. El electrocardiograma de ingreso mostró una taquicardia de complejos estrechos sugestiva de taquicardia supraventricular. Debido a la estabilidad hemodinámica, se administró adenosina, desenmascarando conducción con alternancia de bloqueo de rama. Recupera espontáneamente el ritmo sinusal. Se inició propafenona y fue referido a nuestro centro. A su ingreso presentó adinamia, fatiga y bradicardia, presentando ritmo nodal. Ante las alteraciones de la conducción y el deterioro posterior al inicio del antiarrítmico, se sospechó una canalopatía, por lo que

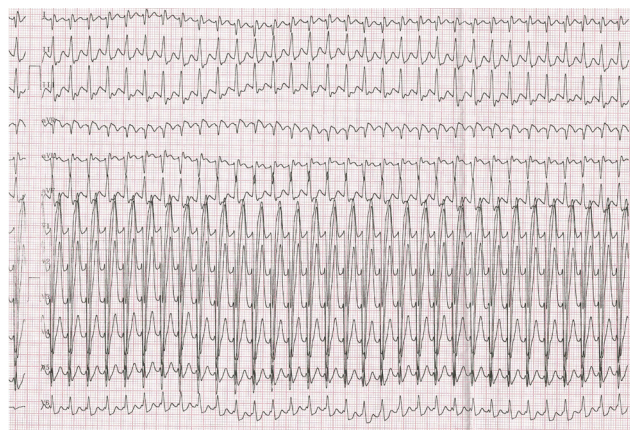


Figura 11.6.1: Electrocardiograma de 12 derivaciones inicial con taquicardia de complejos estrechos.

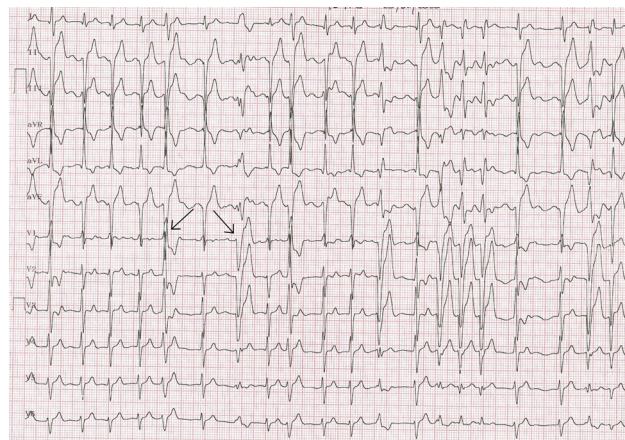


Figura 11.6.2: Electrocardiograma de 12 derivaciones, control posterior a la administración de adenosina, con evidencia de conducción con bloqueo de ramas intermitente.

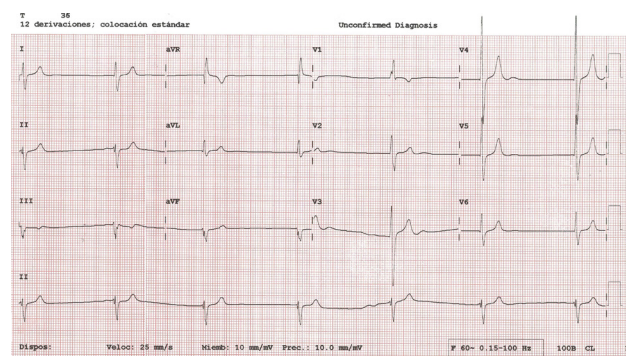


Figura 11.6.3: Electrocardiograma de 12 derivaciones, control posterior al manejo con propafenona, con evidencia de ritmo nodal.

se suspendió la propafenona, con recuperación del ritmo sinusal a las 12 horas (Figura 11.6.1-11.6.3). El estudio genético identificó la variante SCN5A c.3823G>A. **Material y métodos:** se realizó una revisión bibliográfica del gen SCN5A, con énfasis en la mutación c.3823G>A, para contextualizar su presentación clínica y las implicaciones diagnósticas y terapéuticas, usando PubMed y Google Scholar. **Resultados y conclusiones:** el paciente presentó un episodio de flutter auricular típico autolimitado. Durante el estudio electrofisiológico se documentó parálisis auricular con ritmo de escape menor de 40 lpm, por lo que se implantó un marcapasos bicameral. Este caso resalta la importancia de sospechar una canalopatía en pacientes con alteraciones de la conducción poco habituales, ya que un diagnóstico oportuno permite evitar tratamientos potencialmente perjudiciales y orientar un manejo individualizado.