



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN MEDICINA**

### **TÍTULO:**

Afectación cardíaca en pacientes con Distrofia Miotónica tipo 1 atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, periodo 1995-2017.

Cardiac compromise in patients with type 1 myotonic dystrophy treated at the *Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas*, time period 1995-2017.

### **ALUMNOS:**

Velit Salazar, Mario Renato  
La Torre Rodríguez, Diego Antonio

### **ASESORES:**

Cornejo Olivas, Mario Reynaldo  
Anchante Hernandez, Henry Alexander

**2018**

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS... ..</b>	<b>5</b>
<b>5. RESULTADOS... ..</b>	<b>6</b>
<b>6. DISCUSIÓN... ..</b>	<b>7</b>
<b>7. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS... ..</b>	<b>11</b>
<b>8. DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO... ..</b>	<b>11</b>
<b>9. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>11</b>
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>12</b>
<b>11. TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>15</b>

## **Afectación cardiaca en pacientes con Distrofia Miotónica tipo 1 atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, periodo 1995-2017.**

### **1. Resumen:**

**Antecedentes:** La Distrofia Miotónica de tipo 1 (DM1), es una enfermedad muscular con afectación multisistémica de distribución mundial, siendo el compromiso cardíaco el responsable de un 30% de las muertes. El compromiso cardíaco en DM1 incluye alteraciones de la conducción y del músculo miocárdico. Se desconocen las características de la afectación cardiaca en pacientes con DM1 en el Perú. **Objetivo:** Describir la afectación cardiaca de pacientes con diagnóstico de DM1 atendidos en el Centro de Investigación Básica en Neurogenética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (CIBN-INCN). **Materiales y métodos:** Estudio observacional descriptivo tipo serie de casos. Se revisaron 160 registros clínicos de personas con diagnóstico molecular de DM1 en el periodo 1995 - 2017, que contaron con evaluación cardiológica (EKG, Holter o ecocardiografía) y que se realizaron consultas de seguimiento en el CIBN-INCN, en Lima, Perú. **Resultados:** Se incluyó un total de 98 registros clínicos, de estos el 97.96% presentó evaluación electrocardiográfica y el 64.29% evaluación ecocardiográfica. En los hallazgos electrocardiográficos, se encontró una mayor frecuencia de bloqueo AV de primer grado (BAV1) (44.21%), *alteración severa del EKG* (29.35%), bloqueos de rama (24.73%), y taquiarritmias (4.26%). En los hallazgos ecocardiográficos, se encontró una mayor frecuencia de disfunción diastólica (22.58%) y sistólica (6.35), miocardiopatía hipertrófica (8.06%) y dilatada (4.84%), con poca frecuencia de valvulopatías. **Conclusiones:** Existe una elevada frecuencia de trastornos de conducción a nivel del nodo auriculoventricular, principalmente BAV1, *alteración severa de EKG*, y bloqueos de rama completa. Las alteraciones ecocardiográficas más frecuentes fueron la disfunción diastólica y sistólica.

**Palabras Claves:** Enfermedad de Steinert, Distrofia Miotónica tipo 1, arritmias, bloqueos cardiacos, miocardiopatías, Perú

## 2. Abstract

**Introduction:** Myotonic Dystrophy type 1 (DM1) is a muscular dystrophy disorder with multisystemic compromise and of worldwide distribution, where cardiac compromise is responsible for 30% of deaths. The cardiac involvement in DM1 includes conduction abnormalities and myocardiopathy. The characteristics of cardiac involvement in patients with DM1 in Peru are unknown. **Objective:** To characterize the cardiac involvement of patients diagnosed with DM1 treated at the NRC-INCN. **Methods:** Case series study. Clinical records were reviewed for 160 cases with a molecular diagnosis of DM1 followed at the Neurogenetics Research Center at *Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas* (NRC-INCN), between 1995 - 2017, with at least one cardiological evaluation (EKG, Holter or echocardiography), in Lima, Peru. **Results:** A total of 98 clinical records were included, of which 97.96% presented electrocardiographic evaluation and 64.29% echocardiographic evaluation. In the electrocardiographic findings, a higher frequency of first-degree atrioventricular block (44.21%), *severe EKG abnormality* (29.35%), bundle branch blocks (24.73%), and tachyarrhythmias (4.26%) were found. In the echocardiographic findings, a higher frequency of diastolic (22.58%) and systolic dysfunction (6.35), hypertrophic cardiomyopathy (8.06%) and dilated cardiomyopathy (4.84%) were found, with infrequent valvular heart disease. **Conclusions:** There is a high frequency of conduction disorders at the atrioventricular node, mostly first-degree atrioventricular block, *severe EKG abnormality*, and complete branch blocks. The most common echocardiographic alterations were diastolic and systolic dysfunction.

**Key Words:** Steinert's Disease, Myotonic Dystrophy type 1, Arrhythmia, Heart blocks, Myocardiopathy, Peru

### 3. INTRODUCCIÓN

La afectación del músculo cardíaco es común en varias enfermedades neuromusculares. Las distrofias musculares son un subgrupo de enfermedades neuromusculares que se caracterizan por la afectación del músculo estriado y liso. En este grupo existen enfermedades genéticas como la Distrofia Miotónica tipo 1 (1). Estos desórdenes generan debilidad y atrofia muscular progresiva, así como miocardiopatías y trastornos del sistema de conducción cardíaca. La identificación y tratamiento oportuno de la afectación cardíaca, en estos pacientes, puede mejorar y prolongar la calidad de vida (2).

La Distrofia Miotónica de tipo 1 (DM1), también llamada enfermedad de Steinert, es una distrofia muscular con afectación multisistémica de distribución mundial. La prevalencia mundial de DM1 es entre 0.5–18.1:100 000, siendo la distrofia muscular más prevalente en la población adulta (3). La DM1 es una enfermedad autosómica dominante ocasionada por la expansión anormal del microsatélite CTG en el gen *DMPK* ubicado en el cromosoma 19q13.3 (4). La edad de inicio de los síntomas de esta enfermedad oscila entre 20 y 30 años, aunque existen casos en todos los grupos etarios, incluso formas infantiles y congénitas. Por la naturaleza de esta enfermedad genética, la edad de inicio es difícil de precisar ya que la mutación genética responsable se encuentra desde el nacimiento (4). En DM1, se observa un efecto de anticipación usualmente asociado al alelo materno, es decir, se dan formas clínicas más severas y edades de inicio más tempranas en generaciones posteriores (5). La DM1 clásica se caracteriza por debilidad muscular progresiva proximal y distal, miotonía, cataratas y con frecuencia, anomalías de la conducción cardíaca (6). El diagnóstico molecular de DM1 se realiza por conteo de las repeticiones con PCR, Southern blot o TP-PCR. En el Perú el diagnóstico de DM1 está disponible en el Centro de Investigación Básica en Neurogenética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (CIBN-INCN) desde el 2015 con una técnica basada en PCR y TP-PCR (7). Según reportes del CIBN-INCN se han descrito 128 casos de DM1 y alrededor de 200 atenciones por DM1 en el 2016 (8,9).

La afectación cardíaca en DM1 incrementa la mortalidad de esta enfermedad. Las personas con DM1 tienen una tasa de mortalidad 7.3 veces mayor que la población general. La edad media de muerte es de 53 años, de las cuales hasta un 30% de causas son de origen cardíaco, siendo esta la segunda causa de mortalidad (10). La mortalidad cardíaca se produce por disfunción ventricular izquierda progresiva, cardiopatía isquémica, embolia pulmonar o como resultado de muerte súbita inesperada. El compromiso cardíaco en DM1 es muy variado, destacando la

ocurrencia de arritmias cardíacas y las miocardiopatías, además de prolapso de la válvula mitral (1, 10).

Las arritmias cardíacas representan la afectación cardíaca más frecuente. Estas arritmias aparecen como consecuencia de la fibrosis cardíaca y la infiltración grasa del sistema de His-Purkinje, los nódulos sinoauricular y auriculoventricular (AV). Los síntomas cardíacos más frecuentemente descritos son palpitaciones, síncope, e incluso muerte súbita cardíaca (11,12). Los trastornos de conducción más frecuentemente asociadas a DM1 incluye el bloqueo AV de primer grado (BAV1), bloqueo de rama derecha (BRD) e izquierda (BRI), mientras que las arritmias más frecuentes incluyen contracciones ventriculares prematuras, fibrilación / flutter auricular (FA/FLA), y taquicardia ventricular no sostenida (11). Se han identificado que los BAV1 son frecuentes y se presentan hasta en 28% de pacientes. Se han descrito dos predictores independientes de muerte súbita cardíaca en pacientes con DM1, las taquiarritmias supraventriculares y *alteración severa del electrocardiograma* (EKG) definida como la presencia de: BAV2, BAV3, duración de segmento PR  $\geq$  a 240 ms, complejo QRS  $\geq$  a 120 ms, o algún ritmo diferente al ritmo sinusal (13, 14).

Las miocardiopatías, aunque inusuales, representan una importante causa de mortalidad en DM1. La prevalencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) en pacientes con DM1 varía ampliamente, desde una ecocardiografía aparentemente normal hasta miocardiopatía severa, que incrementan en frecuencia con la edad (15). El compromiso miocárdico en DM1 más frecuente incluye la hipertrofia (19,8%), la dilatación (18.6%) y la disfunción sistólica (14 %) del VI (16). La hipertrofia de VI se llega a diagnosticar al medir el grosor de la pared septal interventricular o la pared posterior del VI y esta se encuentra mayor de 1.1cm. Similarmente, la dilatación del VI se mide con el diámetro telediastólico aumentado mayor de 5.6 cm (17). La disfunción sistólica del VI en DM1 se ha asociado con el aumento de la edad y la longitud de repetición de la CTG (16).

Las complicaciones cardíacas en DM1 han sido poco estudiadas en Latinoamérica y en el Perú. En Latinoamérica, se han publicado estudios de DM1 desde los 80s en Costa Rica y Brasil, que incluyen descripciones clínicas basadas en hallazgos de electrocardiografía y ecocardiografía (18,19). En el 2005, se describieron 83 casos de pacientes DM1 brasileños que a lo largo de 6 años de seguimiento presentaron sintomatología cardíaca (56%), alteraciones en EKG (80%), mortalidad asociada a la fracción de eyección  $<60\%$ , y una mortalidad total de 11% de

pacientes donde el 6% fue por muerte cardiaca (19). En el Perú, se describieron clínicamente 66 casos de DM1, encontrando 37% de casos con algún grado de BAV así como 58% de miocardiopatías (7).

En este estudio se describen los trastornos cardiacos, electrocardiográficos y ecocardiográficos, de pacientes con diagnóstico molecular de DM1 atendidos en el CIBN-INCN de 1995 - 2017.

#### **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio observacional descriptivo tipo serie de casos.

Se revisaron 160 registros clínicos de personas con diagnóstico molecular de DM1 en el periodo 1995 - 2017, que contaron con evaluación cardiológica y que se realizaron consultas de seguimiento en el CIBN-INCN.

La revisión se realizó utilizando una ficha de recolección de datos digital, elaborada en Microsoft Access® versión 2013. Cada caso fue identificado, utilizando un código correlativo de numeración arábica diferente a su historia clínica. En caso de que existiera más de un examen cardiológico se consideraron los estudios más recientes para el registro de variables de cada individuo. Se excluyeron del estudio aquellos registros clínicos de individuos con información electrocardiográfica y ecocardiográfica no disponible.

Las variables clínico-demográficas del estudio incluyen: edad y sexo, duración de enfermedad y lugar de procedencia. Las variables electrocardiográficas que se evaluaron fueron frecuencia cardiaca, alteración del ritmo (bradicardia o taquicardia), trastornos de la conducción incluyendo los BAV y bloqueos de rama. También se evaluó la presencia de flutter o fibrilación auricular, onda Q patológica, elevación del segmento ST y *alteración severa del EKG* definida anteriormente. Las variables ecocardiográficas que se evaluaron fueron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, valvulopatías, miocardiopatías (hipertrófica y dilatada), disfunción sistólica (Fracción de eyección <50%) y diastólica, así como el compromiso pericárdico (efusión y fibrosis).

**Análisis estadístico:** Para la estadística descriptiva, las variables demográficas (sexo y procedencia) y clínicas (anomalías en EKG y ecocardiografía) se presentaron en tablas de distribución de frecuencias y gráficos de barras. Las variables cuantitativas (edad, edad de inicio de enfermedad, duración de enfermedad, frecuencia cardiaca y fracción de eyección) se mostraron con medias y desviación estándar.

## 5. RESULTADOS

En el periodo de enero de 1995 a diciembre de 2017 fueron atendidos 160 casos de DM1 con diagnóstico molecular en el consultorio especializado de Neurogenética del CIBN-INCN. Se revisaron un total de 148 registros clínicos (12 registros no estuvieron disponibles durante fase de revisión). De ellos, se incluyeron en el estudio un total de 98 registros que contaban con al menos alguna evaluación cardiológica como EKG, Holter o ecocardiograma (ver figura 1.)

De los 98 casos incluidos en el estudio,. No todos los registros clínicos presentaban ambas evaluaciones cardiológicas disponibles, el 97.96% presentó evaluación electrocardiográfica (de los cuales solo el 28.13% tenía por lo menos un examen Holter) y el 64.29% evaluación ecocardiográfica. Las características demográficas de los casos incluidos en el estudio se resumen en la tabla 1.

### **Hallazgos electrocardiográficos:**

Las alteraciones que se observó con mayor frecuencia fueron anomalías de conducción. Se observó 29.35% de casos con *alteración severa del EKG*. Dentro de los componentes de la variable *alteración severa del EKG* los más frecuentes fueron duración de complejo QRS  $\geq$  120ms (43.75%) y duración de segmento PR  $\geq$  240 ms (34.37%). El compromiso más común fue el BAV1 en 44.21% de casos, seguidos de los bloqueos de rama: BRD en 30.11% y BRI en 35.48%. Se observó 4.26% de casos con taquiarritmias supraventriculares (FA/FLA). Con respecto a signos electrocardiográficos de enfermedad coronaria se observó ondas Q patológicas en 7.78% (ver tabla 2).

### **Hallazgos ecocardiográficos:**

Se observó menor compromiso ecocardiográfico que electrocardiográfico en nuestra serie de casos. La disfunción sistólica (fracción de eyección deprimida del VI  $<$  50%) se observó en 12.9%, mientras que la disfunción diastólica del VI se presentó en 22.6%, en todos los casos como patrón de relajación anormal: Disfunción diastólica tipo I. En este estudio se han evidenciado frecuencias similares de miocardiopatía hipertrófica (8.06%) y dilatada (4.84%). Se observaron compromiso valvular, principalmente regurgitación de las válvulas tricuspídea y mitral con 11.29% y 12.9% respectivamente, siendo en todos los casos de grado leve (ver Tabla 3). No se encontró casos con afectación pericárdica.



## 6. DISCUSIÓN

Se revisaron 148 registros clínicos con diagnóstico molecular de DM1, 98 de los cuales cumplieron los criterios de selección y fueron los incluidos en el estudio (ver figura 1.) Los 50 casos excluidos del estudio no contaban con evaluación cardiológica, a pesar de tener la indicación médica respectiva, de acuerdo a las guías de práctica clínica de DM1 vigentes (20). En un 76% (73 de 98 casos) se describió algún tipo de alteración electrocardiográfica y en 61% (24 de 63 casos) algún tipo de alteración ecocardiográfica. Los trastornos electrocardiográficos se presentaron con mayor frecuencia que los ecocardiográficos (ver figura 2).

Los trastornos de conducción del nodo auriculoventricular son las alteraciones más frecuentes en pacientes con DM1. Los BAV en DM1 aparecen como consecuencia de la fibrosis cardíaca y la infiltración grasa del sistema de conducción cardíaco, específicamente en el nódulo auriculoventricular (11). El BAV1 se describió en 44.21% de casos y el BAV3 en 2,15% de casos, no encontrándose casos con BAV2. La frecuencia de BAV1 es mayor a la descrita en una revisión sistemática y metaanálisis de 16 estudios de compromiso cardíaco en DM1 que encontró una frecuencia de BAV1 (28.2%) y BAV3 (0.3%) (11). El BAV1 se asocia con un mayor riesgo de fibrilación auricular, implantación de marcapaso y mortalidad por todas las causas (13). Se desconoce la causa de esta marcada diferencia entre los hallazgos de este estudio y lo observado a nivel internacional, es posible que esta diferencia se deba a variaciones genéticas y epigenéticas propias de mestizos latinoamericanos. De todos los casos revisados con BAV, solo uno de ellos (con BAV3), está gestionando la colocación de un marcapaso. Esto contrasta con la actual recomendación del *American College of Cardiologists Foundation* quienes refieren que pacientes con enfermedades neuromusculares degenerativas (incluyendo DM1) tienen indicación de colocación de marcapasos si presentan algún tipo de BAV (incluso BAV1) debido a la progresión impredecible de las anomalías de conducción en estos pacientes y riesgo de muerte súbita (21). La guía clínica del *European Society of Cardiology* del 2013, por el contrario, da una recomendación más conservadora, donde sugieren el uso de un estudio electrofisiológico invasivo para determinar la indicación (22), que resultaría de difícil aplicación en nuestro medio. Actualmente, el procedimiento para colocación de marcapaso en Lima, está disponible en 5 hospitales del MINSA (Arzobispo Loayza, Cayetano Heredia, Dos de Mayo, Daniel Alcides Carrión e Hipólito Unanue) y otras clínicas privadas. Los estudios electrofisiológicos invasivos en Lima se realizan en el Instituto Nacional Cardiovascular de la red EsSalud y en el Hospital Dos de Mayo en el MINSA, así como clínicas privadas. Se presume que el tiempo prolongado de espera para la consulta ambulatoria y los escasos recursos

económicos de la población para el cuidado de su salud serían los factores principales de esta discordancia entre la indicación médica y la práctica clínica observada.

Los bloqueos de rama derecha (BRD) e izquierda (BRI) son defectos de conducción eléctrica del corazón que tienen consecuencias clínicas variables. Los defectos de conducción son explicados por la fibrosis subendocárdica y la infiltración grasa del corazón observada en DM1 (23). Se encontró un 16.13% y 8.60% de BRD y BRI respectivamente. La frecuencia de estas alteraciones es mayor con respecto a las reportadas en otro estudio donde se evaluó el compromiso cardíaco en DM1 (n = 1220, 14 estudios) con 4.4% de BRD y 5.7% de BRI (11) y similares a las frecuencias reportadas por Rakocevic y col. (n = 171) con 16.4% de BRD y 5.8% BRI (24). Los bloqueos de rama están asociados, en la población general, a mayor riesgo de mortalidad y de morbilidad cardiovascular (25). En DM1 existen reportes donde el BRD es un predictor de muerte súbita especialmente cuando está asociado a elevación del segmento ST (24).

Las taquiarritmias, como FA y FLA, son alteraciones que se observan a menor edad y en mayor frecuencia en casos con DM1 que en la población general (11, 26). Se encontró un 4.26% de taquiarritmias (FA/FLA), con edad promedio al momento de examen cardiológico de 37.75 años, lo cual es semejante a otros reportes de casos con DM1. La frecuencia reportada de FA/FLA en DM1 es 5.0% (13 estudios, n = 1152) con una edad media de 32.7 años promedio (11). Los casos con DM1 tienen una predisposición para estas arritmias debido a la fibrosis auricular que lleva a alteraciones de la conducción (10). Se ha identificado las taquiarritmias (FA/FLA) como predictor independiente de muerte súbita con mayor proporción de taquiarritmias ventriculares (13).

La *alteración severa del EKG* es frecuente en casos con DM1 y es un predictor de muerte súbita cardíaca. Esta variable está definida como la presencia de al menos una de las siguientes alteraciones cardíacas de la conducción: BAV2, BAV3, duración de segmento PR  $\geq$  a 240 ms, complejo QRS  $\geq$  a 120 ms, o algún ritmo diferente al ritmo sinusal (13, 14). Se observó una frecuencia de casi 30% de *alteraciones severas del EKG* en este estudio. Esta frecuencia es similar a la descrita en una serie de casos realizado en Serbia (n=111), donde hallaron una frecuencia en 28.87% de casos con DM1 con *alteración severa del EKG* (17). Originalmente Groh y col. definieron esta variable compuesta con el propósito de utilizar el electrocardiograma como prueba para predecir muerte súbita en pacientes con DM1. El estudio

fue realizado en EEUU con 406 pacientes con DM1 en 23 clínicas neuromusculares, encontrando 96 (23.6%) pacientes con alguna *alteración severa del EKG* (13).

La disfunción sistólica y diastólica son hallazgos frecuentes de ecocardiografía en DM1. Se observó una frecuencia de 6.35% y 22.58% de disfunción sistólica y diastólica respectivamente. En este estudio se observó mayor compromiso con respecto a lo reportado en otras series de casos de DM1 donde la disfunción sistólica ha sido reportada en 7.2% (9 estudios, n = 609) (11), y diastólica en 9% (n = 111) (17). La mayor tasa de disfunción diastólica que sistólica en DM1 se debería a la miotonía cardíaca, cambios fibróticos y degenerativos del miocardio que impiden la re-expansión y llevan a la disfunción diastólica (11, 27, 28). La disfunción sistólica en DM1 es explicada por: la disminución de fuerza del músculo miocárdico por el secuestro de MBNL1 que lleva a la desorganización de los túbulos transversales de los miocardiocitos y deteriora la contracción durante la sístole (30). La disfunción sistólica tiene impacto en el cuadro clínico de DM1 ya que incrementa en 3.9 veces el riesgo de mortalidad por todas las causas y en 5.7 veces el riesgo de muerte cardíaca (29). Se notó que la fenitoina y carbamacepina fueron los medicamentos más usados por los casos con dosis de 200mg - 600mg por día. Las drogas antiepilépticas usualmente son inhibidoras de canales, principalmente sodio, y son usadas en DM1 para manejo de la miotonía. La fenitoina puede generar hipotensión severa y arritmia, por lo que también lleva a disfunción ventricular (4).

Las miocardiopatías y valvulopatías se presentan con menor frecuencia en pacientes con DM1. En este estudio se han evidenciado frecuencias de miocardiopatía hipertrófica en 8.06% y dilatada en 4.84%. Se reportó menor tasa de miocardiopatías con respecto a otros reportes donde hallaron miocardiopatía hipertrófica y dilatada en 19.8% (n=96) y 18.6 (n=97) respectivamente (27). Esta diferencia con respecto a la miocardiopatía hipertrófica se puede deber a que la población peruana en general presenta menor prevalencia de hipertensión arterial (HTA) (23.7%) que la población general (31%), la cual es el factor principal en el desarrollo de esta patología (31, 32). La HTA es una causa reconocida de miocardiopatía y es posible que esto afecte la ocurrencia de los hallazgos encontrados. Se observó en nuestros casos una frecuencia de regurgitación mitral y tricuspídea en 12.9% y 11.29% respectivamente. Estas frecuencias son menores a los reportados en otra serie de casos acerca del compromiso ecocardiográfico en DM1 (n = 111) con regurgitación mitral y tricuspídea en 26% y 45% respectivamente (17). Los hallazgos de regurgitación mitral y tricuspídea leve no son

reportados en los informes ecocardiográficos ya que estos cuando son aislados se consideran fisiológicos, y por lo tanto no se reportan con regularidad.

Las limitaciones del estudio son propias de los diseños retrospectivos que incluye: sesgo de selección, el seguimiento clínico diferencial entre los subgrupos y el sesgo interobservador de los estudios cardiológicos (EKG, Holter y ecocardiograma). Las comorbilidades y fármacos en uso no fueron variables incluidas dentro del estudio. Por lo tanto, no se puede descartar la posibilidad de que estos factores alteren las alteraciones cardiológicas descritas. El diagnóstico molecular de DM1 en el Perú está basado en genotipificación por TP PCR, que no cuantifica número de repeticiones del alelo expandido (análisis realizado solamente con fines de investigación) por lo cual no se pudieron explorar asociaciones con la longitud del triplete CTG. No se lograron incluir 50 de 148 registros clínicos (33.7%) de pacientes por no tener alguna evaluación cardiológica presente, esto se debería a la realización de las evaluaciones en otros centros (por lo cual estas atenciones y resultados no estarían en el registro clínico del INCN) y los tiempos de espera prolongados (varios meses) para la realización de exámenes auxiliares.

### **Conclusiones**

- Los trastornos electrocardiográficos en pacientes con diagnóstico de DM1 atendidos en el INCN entre los años 1995-2017 son: BAV1 (44.21%), *alteración severa del EKG* (29.35%), BRD (16.13%) y BRI (8.6%).
- Los trastornos ecocardiográficos en pacientes con diagnóstico de DM1 atendidos en el INCN entre los años 1995-2017 son: Disfunción diastólica (22.58%), disfunción sistólica (6.35%), miocardiopatía hipertrófica (8.06%) y miocardiopatía dilatada (4.84%).

### **Recomendaciones**

El compromiso cardíaco en pacientes con DM1 en el Perú es común y debería priorizarse en el seguimiento del paciente. Se recomienda que los pacientes con diagnóstico de DM1 deberían recibir evaluación completa cardíaca al momento del diagnóstico incluyendo: electrocardiograma estándar (informe completo con mediciones de todos los componentes de los complejos y segmentos), ecocardiografía transtorácica y estudio Holter. Dentro de todos los exámenes cardiológicos disponibles el electrocardiograma estándar y el estudio Holter deberían priorizarse por encima del estudio ecocardiográfico. Estos estudios aportan

información acerca de patologías que son predictores de muerte súbita. Según la guía de prácticas clínicas para DM1 del INCN, se recomienda aumentar la frecuencia de controles cardiológicos a pacientes afectados por síncope y distrés respiratorio (20). Adicionalmente a estas normas ya establecidas, se sugiere que después del hallazgo de alguna *alteración severa del EKG*, se realice evaluaciones más frecuentes, por lo menos 2 veces por año, por el aumento de riesgo de muerte súbita (13).

Estudios posteriores con diseños prospectivos, podrían esclarecer muchos de los hallazgos de este estudio. Se sugiere realizar diseños con estudios prospectivos que incluyan comorbilidades (HTA, medicación, y obesidad) que permitan precisar mejor la disfunción sistólica y diastólica. El seguimiento de las alteraciones cardiológicas en pacientes con DM1 es fundamental para prevenir y limitar el riesgo de muerte súbita en pacientes con DM1, diseños de tipo longitudinal, nos brindarán información sobre la evolución en el tiempo de muchos de estos trastornos.

## **7. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores y asesores declaran no tener ningún conflicto de interés

## **8. DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO**

Este estudio ha sido autofinanciado por los mismos autores.

## **9. AGRADECIMIENTOS**

Agradecimientos a nuestros asesores los doctores Mario Reynaldo Cornejo Olivas y Henry Alexander Anchante Hernández, por su disposición y apoyo constante para el diseño y ejecución del estudio. Así mismo agradecimientos especiales al Dr Luis Enrique Apac Valdivieso del INCN, por su apoyo con la interpretación de las consultas de cardiología, EKGs y ecocardiogramas. A la investigadora Biol. Gen. Ana Karina Milla Neyra por su apoyo con la elaboración del registro de casos de DM1 y su asesoramiento en aspectos genéticos de DM1. Finalmente, un agradecimiento especial a Ing. Mg. Victoria Marca Ysabel, Biol Olimpio Ortega Dávila, Biol. Gen. Miguel Inca Martínez, Lic. Nelida Calderón, por el apoyo logístico y administrativo durante la ejecución del estudio.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Limipitikul W, Ong CS, Tomaselli GF. Neuromuscular Disease: Cardiac Manifestations and Sudden Death Risk. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2017 Dic;9(4):731–47.
- 2) Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm*. 2012 Nov;9(11):1890–5.
- 3) Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2014;43(3-4):259–68.
- 4) Bird, T. (2017). Myotonic Dystrophy Type 1. [Internet] Ncbi.nlm.nih.gov. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/#myotonic-d.REF.harper.2001>
- 5) Moxley RT, Meola G. The myotonic dystrophies. In: *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*. Rosenberg RN, DiMauro S, Paulson HL, Ptacek L, Nestler EJ, eds. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2008:532-41.
- 6) Thornton CA. Myotonic Dystrophy. *Neurologic Clinics*. 2014 Aug;32(3):705–19. *Neuroepidemiology*. 2014;43(3-4):259–68.1.
- 7) Milla-Neyra K, Inca-Martinez M, Ortega-Davila O, Marca V, Tirado-Hurtado I, Cabrejo-Bravo A, et al. Clinical and Molecular Features of Myotonic Dystrophy Type 1 in Peru (P5.066). *Neurology* [Internet]. 2016 Apr 5;86(16 Supplemento). Disponible: [http://n.neurology.org/content/86/16\\_Supplement/P5.066.abstract](http://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/P5.066.abstract)
- 8) Milla-Neyra K, Inca-Martinez M, Figueroa-Ildefonso E, Ortega-Davila O, Marca V, Illanes-Manrique M, Mazzetti Soler P, Cornejo-Olivas M. Myotonic Dystrophy type 1 in Peru: Molecular Diagnosis and Future Directions. Poster presentado en: *International School of Bioinformatics and Neuroscience*; 2016, Bogotá, Colombia.
- 9) Cornejo-Olivas MR. Neurogenética: Informe de Gestión 2016 - Resumen estadístico, CIBN-INCN. Annual report presented at; 2017; Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú.
- 10) Lau JK, Sy RW, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: A systematic review of evaluation and management. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:600–8.
- 11) Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Køber L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *International Journal of Cardiology*. 2012 Oct;160(2):82–8.
- 12) Finsterer J, Stöllberger C, Keller H. Arrhythmia-related workup in hereditary myopathies. *Journal of Electrocardiology*. 2012 Jul;45(4):376–84.
- 13) Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* Jun 19 2008;358(25):2688–97.
- 14) Cheng S. Long-term Outcomes in Individuals With Prolonged PR Interval or First-Degree Atrioventricular Block. *JAMA*. 2009 Jun 24;301(24):257
- 15) Badano L, Autore C, Fragola PV, Picelli A, Antonini G, Vichi R, et al. Left ventricular myocardial function in myotonic dystrophy. *The American Journal of Cardiology*. 1993 Abril;71(11):987–91.
- 16) Reeves WC, Griggs R, Nanda NC, Thomson K, Gramiak R. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Abnormalities in Duchenne's Dystrophy and Myotonic Muscular Dystrophy. *Archives of Neurology*. 1980 Mayo 1;37(5):273–7.

- 17) Paunic T, Peric S, Cvitan E, Raspopovic S, Peric M, Mandic Stojmenovic G, et al. Routine echocardiography in patients with myotonic dystrophy type 1. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2017 Jul;80(7):408–12.
- 18) Morales F, Vásquez M, Cuenca P, Campos D, Santamaría C, Del Valle G, et al. Parental age effects, but no evidence for an intrauterine effect in the transmission of myotonic dystrophy type 1. *Eur J Hum Genet*. 2015 Mayo;23(5):646–53.
- 19) Nishioka SAD, Martinelli Filho M, Marie S, Zatz M, Costa R. Distrofia miotônica e cardiopatia: comportamento dos eventos arrítmicos e dos distúrbios da condução. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005 Abril;84(4):330–6.
- 20) Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Dirección de Investigación, Docencia y Atención al Diagnóstico y Tratamiento. Guía de Práctica Clínico-Molecular para atención de la Distrofia Miotónica Tipo 1. *Guías Técnicas de Procedimientos Médicos y Prácticas Clínicas* 2016. 2016 Mar;211–36.
- 21) Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2013 Jan 22;127(3):e283–352.
- 22) Brignole M, Auricchio A, Barón-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2014 Jan 1;67(01):58–58.
- 23) Nguyen HH, Wolfe JT, Holmes Jr DR, et al. Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:662–71.
- 24) Rakocevic Stojanovic V, Peric S, Paunic T, Pavlovic S, Cvitan E, Basta I, et al. Cardiologic predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1. *J Clin Neurosci*. 2013 Jul;20(7):1002–6.
- 25) Petri H, Witting N, Ersbøll MK, Sajadieh A, Dunø M, Helweg-Larsen S, et al. High prevalence of cardiac involvement in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2014 Jun 1;174(1):31–6.
- 26) Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, Jensen GB. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* Dec 15 2003;92(12):1419–23.
- 27) Bhakta D, Lowe MR, Groh WJ. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. *Am Heart J*. 2004 Feb;147(2):224–7
- 28) Sovari AA, Bodine CK, Farokhi F. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy-1. *Cardiol Rev*. 2007 Aug;15(4):191–4.
- 29) Fugier C, Klein AF, Hammer C, Vassilopoulos S, Ivarsson Y, Toussaint A, et al. Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. *Nat Med*. 2011 Jun;17(6):720–5.
- 30) Bhakta D, Groh MR, Shen C, Pascuzzi RM, Groh WJ. Increased mortality with left ventricular systolic dysfunction and heart failure in adults with myotonic dystrophy type 1. *Am Heart J*. 2010 Dec;160(6):1137–41, 1141.e1.
- 31) Bloch MJ. Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016 Oct;10(10):753–4.

32) Régulo Agusti C, Epidemiología de la Hipertensión Arterial en el Perú. Acta médica peruana 2006 Mayo;23( 2 ): 69-75.



## 11. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características demográficas de casos con DM1 con alguna evaluación cardiológica

<b>Característica</b>	<b>n(%) o media ± SD</b>
Varones	58 (59.18%)
Edad al momento del examen cardiológico	37.75 ± 13.26
Edad de Inicio	26.04 ± 14.61
Duración de enfermedad	12.18 ± 9.76
Evaluación electrocardiográfica disponible	96 (97.96%)
Evaluación ecocardiográfica disponible	63 (64.29%)

Tabla 2. Hallazgos electrocardiográficos de casos con DM1.

<b>Característica</b>	<b>n (%) / N o media ± SD / N</b>
Frecuencia Cardiaca (media ± SD)	65.97 ± 12.43 / 88
Alteración Severa del EKG*	27 (29.35%) / 92
<i>Alteraciones del Ritmo</i>	
Taquicardia	20 (21.28%) / 94
Bradicardia	14 (14.89%) / 94
<i>Bloqueos del sistema de conducción</i>	
Bloqueo auriculoventricular grado 1	42 (44.21%) / 95
Bloqueo auriculoventricular grado 2	0 (0%) / 93
Bloqueo auriculoventricular grado 3	2 (2.15%) / 93
Bloqueo de rama: Derecha	15 (16.13%) / 93
Bloqueo de rama: Izquierda	8 (8.60%) / 93
<i>Taquiarritmias supraventriculares</i>	
Fibrilación auricular	0 (0%) / 93
Flutter auricular	4 (4.26%) / 94
<i>Signos de enfermedad coronaria</i>	
Elevación del segmento ST	3 (3.33%) / 90
T invertida	2 (2.22%) / 90
Q patológica	7 (7.78%) / 90
<i>Otros</i>	
Extrasístoles Ventriculares	12 (12.90%) / 93
Repolarización Precoz	2 (2.22%) / 90

\*Presencia de alguna de las siguientes: BAV2, BAV3, duración de segmento PR  $\geq$  a 240 ms, complejo QRS  $\geq$  a 120 ms, y/o ritmo diferente al ritmo sinusal.

Tabla 3. Hallazgos ecocardiográficos de casos con DM1

Característica	n (%) / Número media ± SD / N
Fracción de eyección	66.11 ± 9.21 / 61
Disfunción Sistólica (FEVI: < 50%)	4 (6.35%) / 63
Disfunción Diastólica (Tipo 1: Patrón de relajación anormal)	14 (22.58%) / 62
<b>Miocardiopatía (Ventrículo Izquierdo)</b>	
Hipertrófica	5 (8.06%) / 62
Miocardiopatía Dilatada	3 (4.84%) / 62
<b>Valvulopatías</b>	
<b>Válvula Aórtica</b>	
Fibrosis	1 (1.59%) / 63
Estenosis	1 (1.59%) / 63
Regurgitación	2 (3.17%) / 63
<b>Válvula Mitral</b>	
Prolapso	2 (3.23%) / 62
Regurgitación	8 (12.9%) / 62
<b>Válvula Pulmonar</b>	
Prolapso	1 (1.61%) / 62
<b>Válvula Tricúspide</b>	
Regurgitación	7 (11.29%) / 62
<b>Otros</b>	
Contractilidad global disminuida	2 (3.23%) / 62

Figura 1: Tipo de Evaluación Cardiológica en los casos con DM1

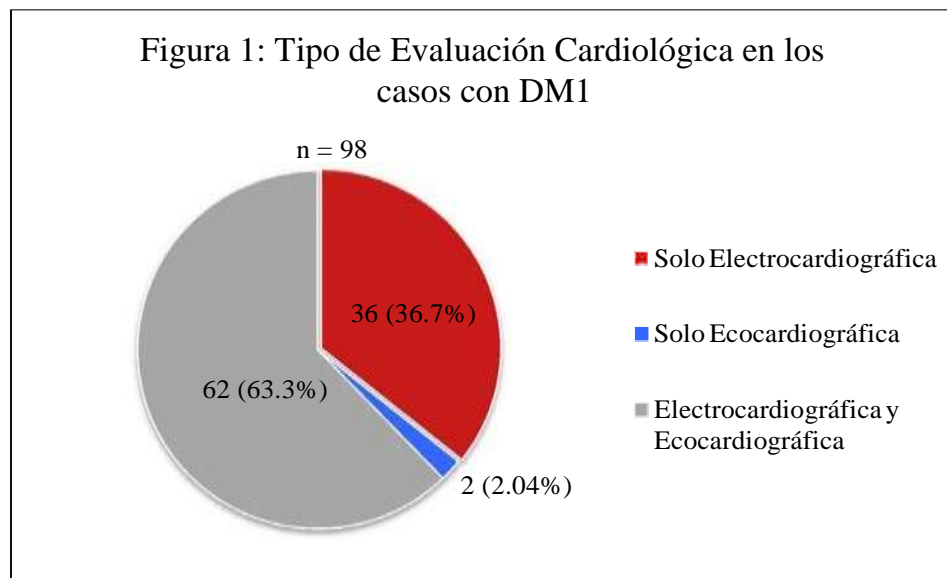
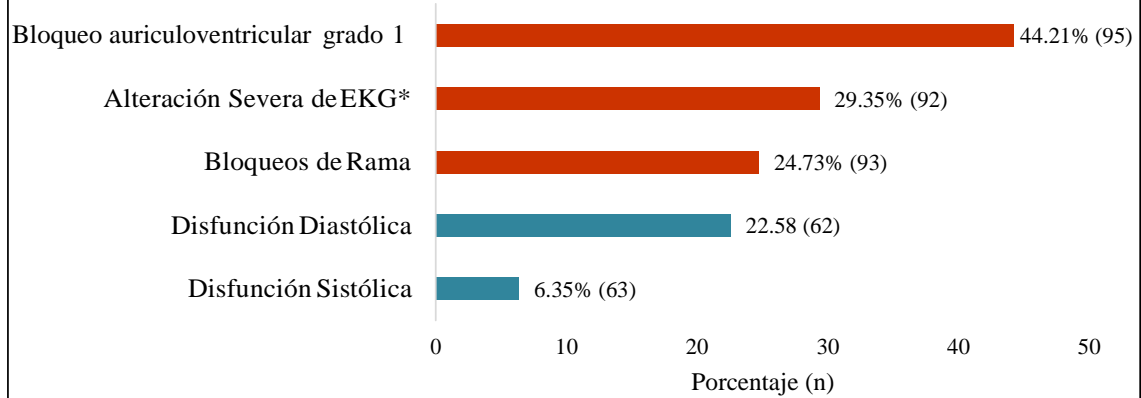


Figura 2. Alteraciones cardiacas frecuentes en casos con DM1.



\*Presencia de alguna de las siguientes: BAV2, BAV3, duración de segmento PR  $\geq$  a 240 ms, complejo QRS  $\geq$  a 120 ms, y/o ritmo diferente al ritmo sinusal.