

CARDIOPATIAS EN LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neuromusculares constituyen un grupo heterogéneo al cual pertenecen las distrofias musculares, las miopatías congénitas, las miopatías inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades heredodegenerativas, neuropatías periféricas adquiridas o hereditarias.

Con distinta frecuencia dichas patologías se asocian frecuentemente a enfermedades cardiovasculares. Siendo de fundamental importancia para su diagnóstico un alto grado de sospecha clínica del cardiólogo, principalmente en los casos en los que la repercusión cardiológica determina su manifestación inicial, tras la presencia de síntomas, trastornos en la conducción o el hallazgo de dicha repercusión mediante estudios solicitados en la práctica clínica. Por tal motivo debemos pensar en estas enfermedades como posible origen de dichas repercusiones.

Por otra parte estos pacientes son referidos en forma rutinaria a la consulta Cardiológica en vistas a valorar dicha asociación lesional.

Es por tal motivo que debemos conocer dichas patologías, siendo el propósito del presente artículo realizar una revisión de las enfermedades neuromusculares, desde un enfoque cardiológico.

La valoración neurológica la valoración clínica fundamental en esta patología, asociada al estudio sistemático del músculo esquelético y nervio periférico, enzimas musculares, estudio neurofisiológico y biopsia muscular son fundamentales para un correcto diagnóstico.

En algunos casos son necesarias técnicas de análisis bioquímico y genético para completar el estudio.

La realización de biopsia endomiocárdica no es imprescindible para el diagnóstico aunque, en algunos casos, sí podría ayudar a mejorar el conocimiento de la repercusión cardiológica en estas enfermedades.

DISTROFIAS MUSCULARES

Son enfermedades caracterizadas por la degeneración progresiva del tejido muscular sin

afectación del sistema nervioso central ni periférico.

Se clasifican de acuerdo a la alteración genética y el defecto molecular que las produce.

Distrofinopatías

Se producen tras la alteración de la proteína distrofina, determinando diferentes síndromes clínicos. La distrofina integra un complejo proteico estructural que une el citosqueleto de la fibra muscular a la matriz extracelular tanto de la célula muscular esquelética como en la cardíaca.

Está codificada por un gen localizado en el cromosoma X y todas estas enfermedades se producen por diferentes alteraciones en dicho gen dando lugar a su ausencia o anomalías proteicas.

A) Enfermedad de Duchenne

Es el trastorno neuromuscular hereditario más frecuente, cuya incidencia es de 30 por 100000 recién nacidos vivos. Se hereda de forma autosómica recesiva ligada al cromosoma X, pudiendo ocurrir por mutaciones de Novo.

Se inicia a los tres años de edad con pérdida de fuerza progresiva inicialmente proximal hasta la postración en general a los 10 años, falleciendo antes de los 20 años tras insuficiencia respiratoria o cardíaca, siendo la más grave de las distrofinopatías.

Se asocia a leve retraso intelectual.

El diagnóstico se realiza mediante el estudio de la distrofina en biopsias de músculo esquelético por técnicas de inmunohistoquímica o de inmunoblot y estudio genético.

Las enzimas musculares habitualmente están muy elevadas.

La afectación cardíaca ocurre en la totalidad de los pacientes, muchas veces enmascarada por la grave afectación neuromuscular.

Se producen alteraciones electrocardiográficas del ritmo y de la conducción. Las primeras pueden aparecer alrededor de los 6 años, estando presente en todos al final de la adolescencia.

Las alteraciones más frecuentes son las siguientes:

Trastornos en el ritmo

- Taquicardia sinusal inapropiada: debido a la regulación autonómica anormal de la frecuencia cardíaca.

- Arritmia sinusal, latidos ectópicos auriculares.
- Extrasistolia ventricular.
- Ondas R altas o cociente R/S incrementado en derivaciones precordiales derechas.
- Ondas Q anormales.
- Ondas T «melladas» por hiperactividad simpática.

Trastornos en la conducción

- Defectos de conducción intraauricular e infranodal.

Otras alteraciones

- Miocardiopatía dilatada.
- Alteraciones segmentarias de la contracción (a predominio posterobasal y posterolateral).
- Precocemente presentan alteraciones de la distensibilidad ventricular izquierda.
- Prolapso de la válvula mitral (afectación del Musculo papilar posterior).

Todas estas alteraciones ECG y ecocardiográficas son normalmente subclínicas antes de los 10 años de edad.

La intensidad de la miocardiopatía no está directamente relacionada con la severidad de la enfermedad extracardiaca.

La incidencia de arritmias aumenta con la edad y la progresión de la enfermedad llegando hasta un 75%, las arritmias ventriculares complejas son más frecuentes en los pacientes con mala función ventricular y muerte súbita⁴.

B) Enfermedad de Becker

Es menos frecuente con una incidencia de 3 por 100000 nacidos vivos. Comienza entre los 5 y los 15 años y tiene un pronóstico mejor con una sobrevida hasta los 40-50 años de edad.

Raramente tienen retraso intelectual.

Las enzimas musculares también están muy elevadas.

La afectación cardíaca se puede producir desde estadios preclínicos de la enfermedad y es muy frecuente, entre un 65 y un 75%.

En el ECG pueden observarse alteraciones similares a las de la enfermedad de Duchenne.

- Ondas R altas (R/S > 1) en precordiales derechas.
- Ondas Q anormales.

- Intervalo PR acortado.
- Retrasos en la conducción intraventricular y bloqueo de rama derecha.
- Miocardiopatía dilatada. Aumenta con la edad (15% < 16 años, 73% > 40 años) siendo independiente de su severidad clínica.
- Insuficiencia Mitral (afectación del aparato subvalvular).

El grado de compromiso cardiológico tampoco tiene relación

Con la intensidad de los síntomas extracardiacos.

La miocardiopatía puede ser el síntoma inicial de la enfermedad.

A diferencia de la enfermedad de Duchenne, la miocardiopatía en la enfermedad de Becker puede comprometer la vida del paciente dado que

Las manifestaciones clínicas extracardiacas son poco relevantes, producen poca repercusión funcional y alteran poco su expectativa de vida.

Los distintos patrones inmunohistoquímicos de la distrofina en la biopsia de músculo cardíaco se correlacionan con la severidad de la miocardiopatía. Casos con severa miocardiopatía tienen tinciones de distrofina más alteradas.

C) Miocardiopatía dilatada ligada al cromosoma X

Son casos familiares de miocardiopatía dilatada debidos

a alteración de la distrofina.

Los enfermos se presentan con insuficiencia cardíaca en la segunda o tercera décadas de la vida y tienen un mal pronóstico.

No existe afectación clínica del músculo esquelético.

Las enzimas musculares están elevadas, lo que debe hacer sospechar el diagnóstico y estudiar la distrofina en la biopsia muscular y desde el punto de vista genético.

Se supone que las diferentes alteraciones del gen de la distrofina son las que causan las diferencias fenotípicas entre estos casos y los pacientes con la enfermedad de Becker con miocardiopatía predominante.

D) Portadoras

El 90-95% de las portadoras de estas distrofinopatías ligadas al cromosoma X son asintomáticas, sin debilidad muscular, pero sin

embargo el 60-70% de ellas tienen una CPK moderadamente elevada y un EMG con Características miopáticas.

Son sintomáticas un 5-10% manifestando una miopatía leve o moderada similar a la distrofia de cinturas con CPK moderadamente elevada y EMG miopático.

La afectación miocárdica, clínica o subclínica, alcanza el 84% y su incidencia se incrementa con la edad.

Las alteraciones ECG y ecocardiográficas son similares a las de la enfermedad de Duchenne:

- Relación R/S incrementada en derivaciones precordiales Derechas.
- Ondas Q anormales.
- Bloqueo completo de rama derecha y extrasistolia ventricular.
- Aumento del tamaño ventricular izquierdo en telediástole
- Disminución de la fracción de

En el caso de portadoras asintomáticas, puede confundirse con una miocardiopatía dilatada idiopática. Cifras de CPK elevadas deben hacer sospechar la posibilidad de una distrofinopatía.

En los estudios inmunohistoquímicos en las biopsias de músculo cardíaco se observan las mismas alteraciones que en el músculo esquelético, pudiendo considerar las alteraciones genéticas la causa primaria de la lesión miocárdica.

En cuanto al tratamiento los corticoides podrían retrasar la evolución de la enfermedad.

Distrofia de cinturas

Son un grupo de enfermedades diferentes desde el punto de vista genético. Clínicamente, todas se presentan con pérdida de fuerza progresiva en las

cinturas escapular y pélvica y tienen características histológicas comunes en la biopsia muscular, aunque algunos aspectos clínicos e histológicos las diferencian.

Las enzimas musculares están elevadas.

El compromiso cardiológico es frecuente y alcanza el 70%.

Las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes son:

- una relación R/S aumentada en V1.
- Defectos de conducción infranodal.
- Taquicardia ventricular.
- Miocardiopatía dilatada raramente hipertrófica

Estas alteraciones cardíacas son generalmente subclínicas y no tienen relación con la edad del paciente, la duración de la enfermedad ni el grado de debilidad muscular en cinturas.

Distrofia facio-escápulo-humeral

Es una forma autosómica dominante de distrofia.

Se inicia entre los 10 y 30 años y afecta inicialmente a los músculos faciales y de la cintura escapular y posteriormente a los músculos tibio-peroneos y de la cintura pelviana.

Las enzimas musculares pueden estar elevadas o ser normales.

En cuanto a la afectación cardíaca se ha detectado disfunción del nodo sinusal en un 10% de los pacientes y alteraciones de la conducción del nodo AV o infranodales en un 27%.

Distrofia muscular de Emery-Dreyfuss

Esta distrofia es poco frecuente, pero de gran relevancia clínica tanto en su repercusión sobre el músculo esquelético como sobre el corazón.

Se presenta en el adolescente o adulto joven y se caracteriza por la

tríada de contracturas precoces (a diferencia de las contracturas tardías comunes al resto de las distrofias) en codos, tendón de Aquiles y musculatura cervical; debilidad muscular lentamente progresiva con distribución húmero-peroneal o escápulo-peroneal y cardiopatía.

La mayoría de los casos se transmiten con herencia ligada al cromosoma X y se ha identificado el gen responsable y varias mutaciones del mismo en diferentes familias.

Este gen codifica una proteína, la emerina, que parece estar localizada en la membrana nuclear de las células musculares esqueléticas y cardíacas.

La enfermedad, sin embargo, es genéticamente heterogénea ya que existe también una forma autosómica dominante.

Las enzimas musculares se encuentran moderadamente elevadas.

La afectación cardíaca se debe a:

- Defectos de conducción con diferentes tipos de bloqueo AV, BAV de primer grado a BAVC.
- Ondas P pequeñas.
- Fibrilación y Flutter auricular.
- Parálisis Auricular característica de esta enfermedad.
- Extrasistolia ventricular.

- Aumento del diámetro telediastólico y contractilidad disminuida.
- El riesgo de arritmias se incrementa con la edad.

La colocación de un marcapasos puede prolongar la vida de los enfermos con bloqueos de conducción, aumentar la posibilidad de desarrollar miocardiopatía y arritmias ventriculares.

Las manifestaciones cardiológicas pueden presentarse antes que cualquier otro síntoma de la enfermedad.

Las portadoras no tienen habitualmente síntomas musculoesqueléticos, pero suelen tener alteraciones cardiológicas como intervalo P-R prolongado, bradicardia y arritmias.

Distrofia miotónica de Steinert

Es la enfermedad hereditaria neuromuscular más común en adultos, con una prevalencia de 1 en 8.000.

Se trata de un trastorno multisistémico, que se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia casi completa y con compromiso panmuscular, músculo esquelético, cardíaco y liso, siendo las manifestaciones clínicas más frecuentes la debilidad distal y la miotonía.

La miotonía es la incapacidad de relajación de la musculatura estriada tras su estimulación, por ejemplo, incapacidad para soltar la mano cuando se le estrecha al paciente, lo cual se evidencia también a nivel de la lengua y en los puños.

Se asocian, además, cataratas, calvicie precoz, alteraciones endocrinas

y, a veces, cierto retraso intelectual.

Las enzimas musculares están discretamente elevadas.

Es una enfermedad producida por una ampliación inestable del trinucleótido citosina-timina-guanina en el brazo largo del cromosoma 19 que codifica una proteincinasa (miotona); el número de repeticiones condiciona la edad de aparición y la gravedad de los síntomas.

La forma del adulto comienza entre los 15 y 45 años y existe una forma congénita con síntomas desde el nacimiento. Cada vez se presenta a edades menores y más grave, debido al fenómeno de anticipación (aumento de la longitud de las repeticiones).

El corazón se ve afectado muy frecuentemente, pero la mayoría no tienen síntomas cardíacos.

La incidencia aumenta con la edad pero el corazón puede verse afectado incluso en pacientes asintomáticos, no existiendo correlación entre la severidad de la lesión muscular y las manifestaciones cardíacas.

Las alteraciones cardíacas predominantes tanto en frecuencia como en severidad son:

- Alteraciones del sistema de conducción de His-Purkinje (85-90%)
- Defectos de conducción auriculoventricular e intraventricular, prolongación del intervalo H-V, bloqueo de rama derecha, bloqueo fascicular anterior izquierdo y bloqueo AV.
- Arritmias auriculares o ventriculares presentes en el 50%, arritmias ventriculares graves infrecuentes².
- Bradicardia sinusal.
- Extrasístoles auriculares y ventriculares.
- Fibrilación Auricular, Flutter Auricular y taquicardia ventricular.
- Hipertrofia ventricular izquierda.
- Hipertrofia y dilatación ventricular derecha.
- Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- Infiltración grasa y fibrosis en ventrículo derecho o biventricular.
- Prolapso de la válvula mitral.

La afección cardíaca es frecuente y consiste sobre todo en la degeneración del tejido de conducción, determinando alteraciones de la conducción y del ritmo por lo que las arritmias suelen ser la primera manifestación cardíaca de la enfermedad.

Ocasionalmente pueden producirse síncope o incluso muerte súbita por bloqueo AV completo o arritmias ventriculares.

La frecuencia de muerte súbita es variable alcanzando el 33% en algunas series y se presenta como consecuencia de bloqueo auriculoventricular completo y de taquicardia o fibrilación ventricular.

Algunos autores han propuesto la colocación de un marcapaso profiláctico en pacientes con alteraciones significativas en la conducción del sistema His-Purkinje con el fin de prevenir episodios de muerte súbita por un bloqueo auriculoventricular, por lo cual se recomienda mantener un umbral bajo en cuanto a la indicación del mismo.

En ocasiones excepcionales una taquicardia ventricular sostenida puede ser la forma de presentación del compromiso cardíaco de esta enfermedad.

La reentrada rama-rama es el mecanismo típico de taquicardia ventricular monomórfica sostenida en estos pacientes.

Esta macrorreentrada en el sistema His-Purkinje es la causa del 6% de las taquicardias ventriculares. El requisito para que se

desencadene esta arritmia es que exista un retardo en la conducción en el sistema His-Purkinje, hallazgo frecuente en la distrofia miotónica.

La respuesta al tratamiento farmacológico es pobre y la ablación de una de las ramas del haz de His, usualmente la rama derecha con posterior implante de un marcapasos definitivo es el tratamiento de elección.

Por otro lado, los pacientes con taquicardia ventricular por reentrada rama-rama, con una enfermedad cardíaca estructural tienen una incidencia

de muerte súbita más elevada, por lo cual se ha discutido si estos pacientes deben recibir de manera rutinaria el implante de un cardiodesfibrilador,

ya que hasta un 6,5% de los pacientes fallece súbitamente

por arritmias a pesar de la ablación exitosa.

La lesión miocárdica es poco importante y menos del 10% de los casos desarrollan insuficiencia cardíaca³.

Las técnicas de imagen revelan alteraciones en el 33% hasta el 78% según las series.

La afección del músculo cardíaco, generalmente oculta, toma la forma de distrofia más que de miotonía no selectiva, con una distribución en apariencia igual en las cuatro cavidades del corazón, siendo rara la afección extensa del miocardio en grado suficiente como para dar origen a signos o síntomas clínicamente evidentes, presentándose la insuficiencia cardíaca en menos del 10%⁴.

En las miopatías ligadas al cromosoma X, como las distrofias musculares de Duchene y Becker, suele presentarse miocardiopatía dilatada.

Sin embargo, ésta es rara en la distrofia miotónica.

La asociación de disfunción ventricular importante puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita de estos enfermos⁵.

Se ha descrito miopatía e insuficiencia cardíaca como complicación de la distrofia miotónica durante el embarazo, tras descartar mediante biopsia endomiocárdica otras posibles causas de miocardiopatía, miocarditis inflamatoria o miocardiopatía idiopática periparto.

La afección miocárdica indica la expresión completa de los genes del tejido muscular estriado, tanto esquelético como miocárdico.

El diagnóstico de esta enfermedad es clínico tras constatar el fenómeno miotónico, para lo cual es necesario un alto índice de sospecha para poder

realizar su diagnóstico siendo fundamental un conocimiento previo de la enfermedad.

En cuanto al tratamiento de la insuficiencia cardíaca es el tratamiento fisiopatológico habitual. En cuanto

MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Son un grupo de miopatías en general por ser hereditarias, se presentan desde el nacimiento y no son progresivas.

Existen excepcionales casos esporádicos, de inicio tardío y progresivas. Clínicamente, se presentan con hipotonía desde el nacimiento y si el inicio es más tardío, con debilidad a predominio proximal.

Las enzimas musculares son normales o discretamente elevadas.

Se clasifican según la lesión estructural que presenta el músculo estriado, ya que los hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular son específicos para cada una de ellas.

La repercusión cardíaca es poco habitual.

En general, la lesión cardíaca es paucisintomática o subclínica pero alguna vez excepcionalmente puede dominar el cuadro clínico, incluso como forma de presentación de la enfermedad y puede ser la causa de muerte.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Polimiositis y dermatomiositis

Constituyen enfermedades sistémicas con afectación a nivel del músculo esquelético, cardíaco, los pulmones, piel y articulaciones.

Pueden presentarse a cualquier edad desde la infancia a la vida adulta.

En su mayoría las dermatomiositis (DM) infantiles se presentan entre los 5 y 14 años y la mayoría de los casos de polimiositis (PM) y DM del adulto entre la quinta y sexta décadas de la vida.

Su patogenia es autoinmune, pudiendo estar asociadas a enfermedades autoinmunes, a neoplasias o tener un origen idiopático.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son debilidad muscular de cinturas, músculos paraespinales y flexoextensores del cuello, dolor muscular y disfagia.

La DM se asocia a lesiones cutáneas características.

Las enzimas musculares están elevadas y la biopsia muscular tiene infiltrados inflamatorios característicos.

El electrocardiograma detecta alteraciones hasta en el 50% de los casos pero generalmente son subclínicas.

Consisten en:

- Ausencia de progresión de la onda R en precordiales derechas
- Alteraciones no específicas del segmento ST y la onda T.
- Arritmias auriculares.
- Defectos de conducción AV y bloqueos de rama.
- Miocardiopatía dilatada, estado hiperdinámico.

El compromiso cardiológico puede observarse en cualquier estadio de la Enfermedad.

Miositis por cuerpos de inclusión

Es una miopatía inflamatoria que ocurre principalmente en los varones y en la séptima década de la vida con diferencias clínicas e histológicas de la PM y DM.

Se ven afectados los músculos proximales y distales sin dolor muscular.

La CPK es normal y la biopsia muscular revela inclusiones granulares específicas.

Presentan alteraciones cardíacas en un 18%, existiendo casos de miocardiopatía.

Miositis orbital idiopática

Es una enfermedad de inicio agudo que se produce por una inflamación idiopática de uno o varios músculos extraoculares y estructuras orbitarias adyacentes.

Las manifestaciones clínicas son dolor periorbitario, inflamación ocular y oftalmoplejía unilateral con o sin síntomas sistémicos como fiebre, vómitos, anorexia o dolor abdominal.

En cuanto a la repercusión cardíaca se ha descrito un caso de miocarditis de células gigantes.

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Glucogenosis

Existen 11 glucogenosis producidas por déficit enzimático del metabolismo del glucógeno y la glucólisis.

Tienen repercusión sobre el músculo esquelético los tipos de glucogenosis II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X y XI y de éstas sólo la II, III, IV y VIII afectan al músculo cardíaco de forma relevante.

Existe una gran heterogeneidad clínica y edad de presentación variable.

Las formas infantiles y del adulto pueden tener características clínicas totalmente diferentes.

A) Glucogenosis tipo II, déficit de maltasa ácida o enfermedad de Pompe

Es una enfermedad autosómica recesiva determinando diversas mutaciones en el gen que codifica la maltasa ácida en el cromosoma 17. Tiene diversos fenotipos clínicos, dos de ellos con repercusión cardiológica.

Forma infantil severa.

Se presenta en los primeros meses de vida con debilidad rápidamente progresiva, hipotonía, cardiomegalia, hepatomegalia y macroglosia.

Presenta dificultades respiratorias y en la alimentación; falleciendo antes de los 2 años de vida por fracaso cardiorrespiratorio.

En el ECG se observa un intervalo PR corto, QRS de alto voltaje e

Hipertrofia ventricular izquierda a nivel del septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo, obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo e hipertrofia trabecular.

Forma del adulto.

Se presenta después de los 20 años con debilidad muscular proximal, como en la distrofia de cinturas o la polimiositis.

En un tercio de los casos comienza con fracaso respiratorio con un patrón restrictivo por una severa y desproporcionada repercusión de la enfermedad sobre el diafragma.

Presentan signos electrocardiográficos de hipertensión pulmonar en pacientes con fracaso ventilatorio.

La CPK está elevada en los dos tipos y en la biopsia muscular se observa una miopatía vacuolar con depósitos de glucógeno intralisosomal.

B) Tipo III, déficit de enzima desramificante o enfermedad de Cori-Forbes

Es autosómica recesiva, ligada al cromosoma 1. Aparece en la infancia, con un comportamiento benigno.

Presentan hepatomegalia, disfunción hepática e hipoglucemia de ayuno con o sin debilidad muscular.

En la forma de inicio en la vida adulta, en la tercera o cuarta décadas, se manifiesta como leve miopatía distal sin alteraciones hepáticas y puede confundirse con una neuropatía.

La repercusión cardiológica es habitual en los pacientes con miopatía pero generalmente subclínica.

En el ECG se observan intervalos PR acortados y complejos QRS anchos y en la

ecocardiografía, hipertrofia ventricular izquierda o biventricular.

Infrecuentemente presentan insuficiencia cardíaca.

La CPK está elevada y en la biopsia muscular se detecta una miopatía vacuolar, pero la acumulación de glucógeno es extralisosomal.

C) Tipo IV, déficit de enzima ramificante o enfermedad de Andersen

Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, siendo muy infrecuente y grave.

Se inicia en la infancia y el cuadro clínico está dominado por una severa disfunción hepática, adquiriendo menor relevancia la miopatía y miocardiopatía. Existe una gran heterogeneidad clínica y en algunas ocasiones puede predominar la miocardiopatía.

El tratamiento de estos pacientes es el trasplante hepático, lo cual evita la progresión de la enfermedad a otros órganos e incluso regresión de los depósitos de amilopectina (glucógeno no ramificado) en el músculo cardíaco.

La CPK es normal y la biopsia muscular y endomiocárdica son poco expresivas, con depósitos de amilopectina.

D) Tipo VIII, déficit de fosforilasa B cinasa

Existen cuatro síndromes clínicos según el tipo de herencia y órganos afectados.

En uno de ellos la repercusión cardíaca consiste en una miocardiopatía hipertrófica de aparición infantil y curso fatal, autosómica recesiva, producida por déficit de fosforilasa B cinasa específica cardíaca.

El estudio histológico revela acumulación de glucógeno en el músculo cardíaco.

E) Otras enfermedades relacionadas, con repercusión cardiológica

La enfermedad por cuerpos de poliglucosanos del adulto aparece en la quinta, sexta décadas de la vida. Se caracteriza por compromiso de primera y segunda motoneuronas, alteraciones sensitivas, vejiga neurógena y ocasionalmente demencia.

La actividad de la enzima ramificante es habitualmente normal.

Desde el punto de vista bioquímico constituiría una glucogenosis tipo IV.

Pueden presentar una miocardiopatía hipertrófica no obstructiva con miopatía proximal y retraso mental.

Las características histológicas de las biopsias musculares son similares a las de la glucogenosis tipo II pero la actividad de la

maltasa ácida es normal. Se presenta de forma familiar.

Parálisis periódicas

Son un grupo de enfermedades caracterizadas por la aparición de episodios transitorios de pérdida de fuerza.

Se clasifican según las concentraciones de potasio sérico durante el episodio y según sean primarias o secundarias (hipertiroidismo, diuréticos, enfermedad renal, etc.).

Independientemente del mecanismo, diferente para cada tipo, el defecto común es la ausencia de excitación de la fibra muscular durante el episodio de debilidad.

Las formas hiperpotasémicas primarias están relacionadas con trastornos genéticamente heredados del canal del sodio de la membrana de la célula muscular esquelética.

Desde el punto de vista clínico, presentan durante una a varias horas, pérdida de fuerza localizada o generalizada, reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes en los episodios, pudiendo desencadenar dichas crisis el reposo tras el ejercicio o comidas ricas en hidratos de carbono, siendo totalmente reversibles.

La repercusión cardiológica es infrecuente. Pudiendo presentar alteraciones electrocardiográficas dependientes de las cifras séricas de potasio.

En algunos casos, familiares y esporádicos se asoció a extrasistolia y taquicardia ventricular, *torsade de pointes* que puede producir síncope e incluso muerte súbita.

En todos estos casos, es más importante el tratamiento de la arritmia que de las crisis periódicas.

Enfermedades mitocondriales

La clasificación bioquímica de las enfermedades mitocondriales se realiza a partir de la ruta metabólica afectada y el defecto enzimático existente.

Cualquier alteración bioquímica mitocondrial que tuviera repercusión muscular podría denominarse miopatía mitocondrial, sin embargo se utiliza este término no de forma genérica sino para referirse sólo a aquellas enfermedades producidas por alteraciones de la cadena respiratoria.

Defectos de la cadena respiratoria (miopatías y encefalomiopatías mitocondriales)

Los componentes proteicos de la cadena respiratoria tienen un origen genético dual lo

cual determina que los defectos de esta vía puedan ser múltiples.

En cuanto al tipo de herencia con que se transmiten también puede ser diferente según el defecto, pudiendo seguir las leyes de Mendel, cuando el defecto es en el ADN nuclear o en los déficit de proteínas codificadas por el ADN mitocondrial siguen una herencia materna, no mendeliana.

La expresión fenotípica depende de la carga genética global, de mecanismos reguladores o compensadores entre diferentes genes del ADN mitocondrial (complementación genética), así como de factores ambientales y el propio proceso de envejecimiento.

Existe por tanto una gran variabilidad fenotípica siendo difícil la clasificación clínica, bioquímica y genética. Por tal motivo es necesaria una alta perspicacia clínica para el diagnóstico de estas enfermedades pero, en general, tras la sospecha clínica el estudio histológico (fibras rojo-rasgadas), bioquímico (defectos de la cadena respiratoria) y genético se realiza un correcto diagnóstico.

La alteración histológica es la fibra rojo-rasgada que representa una célula muscular alterada por acumulaciones de mitocondrias anormales subsarcolémicas e intermiofibrilares, la cual puede no estar presente si el trastorno mitocondrial no se expresa en el músculo esquelético, pero son muy frecuentes incluso con miopatías subclínicas.

La CPK puede estar moderadamente elevada.

Diversas manifestaciones clínicas combinadas y en varios miembros de una misma familia, debe hacernos sospechar la presencia de una miopatía o encefalomiopatía mitocondrial (miopatía, sordera, retinopatía pigmentaria, atrofia óptica, ataxia cerebelosa, convulsiones, cefaleas vasculares, demencia, mioclonías, diabetes, elevación sérica del ácido láctico o pirúvico).

Las alteraciones cardíacas son frecuentes en estas enfermedades.

La afectación cardíaca más frecuentes son la miocardiopatía hipertrófica o dilatada y los trastornos de la conducción.

La miocardiopatía histiocitoide es infrecuente y se manifiesta con severos trastornos del ritmo.

Desde el punto de vista clínico, existen grandes síndromes en este tipo de enfermedades:

MERRF: epilepsia mioclónica y fibras rojo-rasgadas.

MELAS: encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica e ictus.

OPCH o síndrome de Kearns-Sayre: oftalmoplejía progresiva crónica hereditaria.

NOHL: neuropatía óptica hereditaria de Leber.

Leigh: encefalomiopatía necrosante subaguda.

El síndrome de Kearns-Sayre (SKS) es una citopatía mitocondrial la cual se caracteriza por los siguientes criterios diagnósticos: retinosis pigmentaria, oftalmoplejía externa crónica progresiva (OCP) y 1 o más de los siguientes: trastornos cardíacos de conducción, ataxia cerebelosa o proteinorraquia > 1,0 g/l (100 mg/dl)⁶.

Es una enfermedad infrecuente, en la cual la muerte súbita y el bloqueo cardíaco determinan de manera importante la supervivencia de estos pacientes.

Por esa razón, algunos grupos proponen la implantación profiláctica de un marcapasos definitivo y sin estudio electrofisiológico (EEF) en pacientes con SKS y bloqueos bifasciculares, debido a que estos tienen mayor riesgo de desarrollar bloqueo AV completo en comparación con la población general.

Las manifestaciones clínicas de enfermedad cardíaca ocurren en el 57% de los pacientes con SKS. Entre las principales manifestaciones cardíacas se encuentra el síncope en 45% de los casos, la muerte súbita en el

23% y la miocardiopatía en el 20% de los casos.

Se ha establecido una asociación entre el SKS y el prolapso de la válvula mitral (PVM) y tricúspide así como el engrosamiento de las valvas mitrales,

que puede relacionarse o no con el PVM, dicho engrosamiento es similar al observado en el lupus y en el síndrome antifosfolípido, pero en SKS no hay

vegetaciones, fusión de comisuras ni nódulos.

La evolución de los pacientes con SKS es heterogénea; el lapso en que los pacientes desarrollarán un bloqueo bifascicular es incierto y el tiempo de ese momento al desarrollo de un bloqueo atrioventricular completo o una muerte súbita es impredecible; no hay datos clínicos que permitan anticipar esta complicación⁷.

El MELAS se asocia a miocardiopatía hipertrófica.

La cardiopatía puede presentarse de forma aislada, incluso con defectos genéticos que normalmente producen otros fenotipos, pero es más

frecuente su asociación a otros síntomas clínicos de patología mitocondrial.

Las diversas alteraciones cardíacas se producen con muy diferentes alteraciones genéticas y bioquímicas pero, no obstante, se ha sugerido que mutaciones en el ARNt isoleucina tienen muy intensa expresión cardiológica e incluso selectiva.

Se ha intentado tratamiento con coenzima Q en pacientes con miopatías mitocondriales sin conseguirse modificaciones significativas electro o ecocardiográficas.

Sin embargo, pacientes en los que se demostró déficit de carnitina plasmática en el seno de su miopatía mitocondrial y fueron tratados con L-carnitina mejoraron sustancialmente su sintomatología clínica, incluida la miocardiopatía en aquellos que la presentaban.

En algunos casos se ha realizado trasplante cardíaco⁸.

Déficit de carnitina

La carnitina se encarga del transporte de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria para su posterior metabolización en la betaoxidación y producción de energía.

Los trastornos de la carnitina pueden producir alteración miocárdica

y es fundamental conocerlos ya que en ocasiones responden al tratamiento. Pueden ser primarios y se heredan de forma autosómica recesiva, o secundarios a enfermedad renal, fármacos u otros.

La CPK está generalmente elevada de forma moderada y en la

biopsia muscular se observan acumulaciones lipídicas intracelulares.

Los déficit de carnitina primarios son de tres tipos:

a)-Déficit de carnitina sistémico.

Está alterada su síntesis en el hígado, por lo cual las concentraciones plasmáticas, en el hígado y músculo están descendidas.

El síndrome se caracteriza por ataques intermitentes similares al síndrome de Reye con acidosis metabólica, hipoglucemia, vómitos y encefalopatía,

junto con hepatomegalia fluctuante y debilidad muscular progresiva desde la primera infancia. La afectación cardíaca no es relevante. El tratamiento con L-carnitina es generalmente inefectivo.

b)-Déficit de carnitina muscular.

La carnitina en el hígado y plasma son normales pero está disminuida en

el músculo esquelético. Puede aparecer en la infancia o en la vida adulta. Se produce una miopatía proximal con llamativa repercusión en los músculos paraespinales, del cuello y de la mandíbula.

Puede producir alteración miocárdica leve y mejorar con L-carnitina.

No se conoce el trastorno que origina el déficit selectivo en el músculo.

c)-Déficit de carnitina sistémica y miocardiopatía.

Se producen habitualmente ataques hipoglucémicos y miopatía, pero el trastorno predominante es una miocardiopatía dilatada.

El trastorno se debe a un defecto en el transporte de la carnitina a través de las membranas celulares.

El tratamiento consiste en el aporte de L-carnitina. La fuerza muscular y la alteración cardíaca se normalizan, sin episodios hipoglucémicos.

Sin tratamiento fallecen por fracaso cardíaco a temprana edad.

Alteraciones de la betaoxidación

Presentan episodios transitorios de encefalopatía similares al síndrome de Reye pero más graves y con miocardiopatía asociada.

Estos trastornos son causa de muerte súbita infantil frecuentemente.

En algunos casos la miocardiopatía es hipertrófica y presentan arritmias⁹.

ENFERMEDADES

HEREDODEGENERATIVAS

Ataxia de Friedreich

La ataxia espinocerebelosa de Friedreich es una enfermedad degenerativa, heredada con carácter autosómico recesivo, producida por una expansión de tripletes GAA en un gen del cromosoma 9 que codifica la proteína frataxina1. Su incidencia es de 1 por 50.000 personas. Los síntomas suelen aparecer en la pubertad y antes de los 25 años.

Clínicamente se caracteriza por la pérdida progresiva de la función neuromuscular, ataxia de tronco y extremidades, hiporreflexia, piramidismo, neuropatía periférica, pie cavo, retinopatía, sordera y cardiopatía; iniciándose en la primera o segunda décadas de la vida¹⁰.

El estudio genético es la forma de diagnóstico.

La afectación cardíaca es muy frecuente, detectándose alteraciones en el ECG y ecocardiograma en el 95-100% de los pacientes.

La afectación cardíaca más frecuente es la miocardiopatía hipertrófica, generalmente concéntrica y en algunos casos asimétrica o septal.

La presentan del 28 al 75% de los enfermos según las series.

En ocasiones, se produce también hipertrofia ventricular derecha.

Desde un punto de vista funcional, los índices de función sistólica biventricular y de función diastólica son habitualmente normales o se encuentran discretamente alterados.

La aparición de arritmias ventriculares, a diferencia de otras miocardiopatías hipertróficas, son excepcionales.

Por todo ello, la miocardiopatía hipertrófica es generalmente oculta y asintomática. La presencia de miocardiopatía hipertrófica del ventrículo izquierdo determina una progresión más rápida de la enfermedad y una esperanza de vida menor.

La presencia de una miocardiopatía Dilatada es infrecuente, hasta un 20%, inicialmente se expresa como hipocinesia global, con dimensiones normales del ventrículo izquierdo, pero que a largo plazo producen repercusión funcional con fracaso cardíaco, siendo ésta la causa más frecuente de muerte.

Son habituales las arritmias auriculares (flúter y fibrilación auricular) y ventriculares, siendo causa de muerte súbita.

La presencia de ondas Q patológicas en los electrocardiogramas puede identificar precozmente a aquellos pacientes con alteraciones de la motilidad ventricular con mayor probabilidad de desarrollar dilatación de ventrículo izquierdo y peor pronóstico.

La aparición de repercusión funcional con insuficiencia cardíaca es un dato de mal pronóstico, conduciendo a los pacientes a la muerte.

El trasplante cardíaco generalmente no está indicado en estos pacientes debido a la afectación neurológica progresiva de la enfermedad, y sólo se efectuaría en casos en los que hubiera una disociación importante entre la afectación neurológica y cardíaca, de tal manera que el pronóstico de supervivencia desde el punto de vista neurológico fuera al menos de 10 años.

En cuanto al tratamiento la idebenona un antioxidante reduce la masa muscular al reducir los marcadores de lesión oxidativa del ADN¹¹.

Atrofias musculares espinales

Las atrofias musculares espinales son enfermedades hereditarias en las que se produce pérdida de fuerza y atrofia muscular progresiva pero como consecuencia de una degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal. El sistema sensorial es siempre normal.

Se dividen según la edad de aparición, tipo de herencia y grado de severidad clínica.

La forma de inicio juvenil, enfermedad de Kugelberg-Welander, es la que asocia alteraciones cardíacas como miocardiopatía dilatada, alteraciones de la conducción (prolongación del intervalo H-V, bloqueo AV

completo), fibrilación auricular, parálisis auricular y signos electrocardiográficos de sobrecarga ventricular derecha por hipertensión pulmonar secundaria a los trastornos ventilatorios de la enfermedad.

NEUROPATÍAS

Síndrome de Guillain-Barré

Es un síndrome clínico adquirido consistente en pérdida de fuerza rápidamente progresiva en las extremidades con hipo o arreflexia osteotendinosa con o sin alteraciones sensoriales.

Puede tener distintos sustratos histopatológicos y diferente mecanismo patogénico.

La forma más común es la de una enfermedad monofásica aguda debida a una polirradiculoneuropatía desmielinizante que afecta predominantemente a los nervios motores con un buen pronóstico.

Otra forma menos frecuente es una neuropatía motora axonal aguda con severa pérdida de fuerza y mal pronóstico.

También existe una forma axonal sensitivomotora. La severidad clínica del cuadro varía desde casos banales, más frecuentes, con total recuperación funcional hasta casos severos con invalidez permanente e incluso muerte. Las alteraciones cardiológicas en el síndrome son poco frecuentes pero pueden ser graves y comprometer la vida del paciente.

Se producen por disfunción autonómica en el seno de la neuropatía.

En el electrocardiograma pueden observarse depresión de segmento ST, onda T alta, aplanada o invertida e intervalo QT prolongado. Los trastornos más graves son bradiarritmias (paro sinusal o bloqueo cardíaco), taquiarritmias (auriculares o ventriculares) y asistolia, que puede ser causa de muerte súbita. Se recomienda la monitorización de los pacientes y en ocasiones ha sido preciso un marcapasos profiláctico.

Las alteraciones cardíacas son reversibles.

Enfermedad de Refsum

Es una polineuropatía sensitivomotora hereditaria autosómica recesiva con retinitis pigmentosa y ataxia que se acompaña frecuentemente también de malformaciones esqueléticas, ceguera nocturna, sordera y miocardiopatía que puede ser dilatada o hipertrófica. La edad de aparición varía desde la infancia a la segunda década.

Se produce por un defecto en la metabolización del ácido fitánico de la dieta y puede tratarse excluyéndolo de ésta.

La miocardiopatía puede ser relevante clínicamente sólo en los estadios finales de la enfermedad, incluso fallecer los pacientes por fracaso ventricular izquierdo o arritmias.

El electrocardiograma es generalmente anormal con taquicardia, alteraciones de la conducción, anomalías de la onda P y complejos QRS anchos.

En algunos casos la enfermedad se ha puesto de manifiesto con la miocardiopatía.

Síndrome de Charcot-Marie-Tooth

Es el nombre genérico con que se conocen varias neuropatías hereditarias sensitivomotoras. En algunos casos se han descrito miocardiopatías dilatadas y trastornos de la conducción, pero se discute si es o no una asociación fortuita.

Miastenia Graves

Es un trastorno de la transmisión neuromuscular debido a la producción de un anticuerpo dirigido contra el receptor nicotínico de la acetilcolina.

El síntoma fundamental es una debilidad oscilante comenzando habitualmente a nivel del ojo y cara.

En cuanto a la afectación cardiológica puede presentarse una miocarditis autoinmune, arritmias, fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, asistolia.

En cuanto al tratamiento requiere de un tratamiento específico en base a fármacos anticolinesterasa e inmunosupresores.

La quinidina y el propanolol son fármacos que pueden desencadenar una exacerbación aguda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Posada Rodríguez I, Gutiérrez-Rivas E, Cabello A. Repercusión Cardíaca de las enfermedades neuromusculares. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 882-901.
2. Kuzmicic B, Valls V, Brugada J, Navarro X, Navarro F. Taquicardia ventricular monomórfica sostenida en la distrofia miotónica. *Rev Esp Cardio* 1994; 47: 843-846.
3. Lin AE, Mitchell FM, Fitz RW, Doyle JJ. Dilated cardiomyopathy in myotonic dystrophy. *J Am Coll Card* 1989; 13: 262-263.
4. Cabrera F, Bueno et al. – Insuficiencia cardíaca en la distrofia miotónica de Steinert. *Rev Esp Cardiol* Vol. 54, Núm. 7, Julio 2001; 917-919

5. Ramírez CJ, et al. Myotonic Dystrophy and Bundle-Branch Re-Entrant Tachycardia. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(10):1093-7.

6. Barrera-Ramírez CF, et al. Afección cardíaca en el síndrome de Kearns-Sayre. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(4):443-6.

7. Barrera-Ramírez CF, et al. Afección cardíaca en el síndrome de Kearns-Sayre. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(4):443-6 154

8. Barrera-Ramírez CF, Barragán-Campos HM, Sánchez-Guerrero

- J. Mutaciones del DNA mitocondrial y su expresión clínica encardiología. *Gac Med Mex*. 2000;136:585-94.

9. Marín-García J, Goldenthal MJ. La mitocondria y el corazón. *RevEsp Cardiol*. 2002;55:1293-310.

10. Groh JW, Zipes DP. Trastornos Neurológicos y enfermedades cardiovasculares. *Tratado de Cardiología Braunwald* 7.ª edición. 2007. 85:2145-2160.

11. Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et All. Idebenone and reduce cardiac hypertrophy in Friedreich's Ataxia. *Heart* 87:346-9,2002.