

Carta científica

Efectos cardiovasculares de la mexiletina para el tratamiento de la miotonía en la distrofia miotónica tipo 1



Cardiovascular effects of mexiletine for treatment of myotonia in myotonic dystrophy type 1

Sr. Editor:

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) o enfermedad de Steinert es una enfermedad multisistémica de base genética causada por la expansión patológica de repeticiones del trinucleótido citosina-timina-guanina en la región 3' no traducida del gen de la proteincinasa de la distrofia miotónica del cromosoma 19¹.

El transcrito resultante de ácido ribonucleico mensajero mutado y expandido forma acumulaciones focales en el núcleo celular, lo que origina el secuestro y altera la regulación de varias proteínas relacionadas con el *splicing* de las moléculas de preárido ribonucleico mensajero, y esto afecta a la expresión de varios genes y causa las consecuencias fisiopatológicas y clínicas de la DM1, entre ellas la miotonía.

La miotonía es un trastorno del músculo esquelético consistente en la hiperexcitabilidad del sarcolema por una reducción del número y la función de los canales de cloro, que conlleva rigidez muscular y retraso en la relajación tras la contracción. En la DM1 la expresión alterada del canal de cloro produce pérdida de su función a través de un efecto dominante negativo², lo que causa miotonía.

La mexiletina tiene un efecto antimiotónico por varios mecanismos, entre los que destaca el bloqueo de la corriente de sodio del músculo esquelético (NaV1.4) que disminuye la probabilidad de potenciales de acción repetitivos³. El efecto antiarrítmico de clase 1 b bloqueando canales de sodio dependientes de voltaje disminuye la velocidad de conducción y

aumenta la duración del potencial de acción. Sus efectos potenciales en el electrocardiograma (ECG) son: incrementar la duración del complejo QRS (especialmente a frecuencias elevadas) y acortar la duración del intervalo QT corregido.

En la DM1 es frecuente la aparición de trastornos de la conducción intraventricular, por diversos mecanismos, que afectan al 30-70% de los pacientes y pueden producir bloqueo auriculoventricular o facilitar taquicardias ventriculares por mecanismo de reentrada rama-rama, y ambos son causa de muerte súbita. Por este motivo, en los pacientes con DM1 surgen dudas acerca de la seguridad cardiovascular de la mexiletina u otros bloqueadores del sodio, por lo que algunos autores proponen evitarla⁴.

Existe cierta evidencia del beneficio de la mexiletina durante periodos cortos en la mejoría de la miotonía de pacientes con DM1 sin incremento de riesgo cardiaco ni modificaciones en el ECG^{3,5}. El balance riesgo-beneficio a largo plazo no estará bien establecido hasta que se disponga de resultados de un ensayo clínico de fase 3 en etapa de diseño (Clinicaltrials.gov NCT04700046). Los datos disponibles indican que la mexiletina (400 mg diarios) es seguro en pacientes seleccionados y no conlleva incremento en la aparición de alteraciones electrocardiográficas o complicaciones bradiarítmicas⁶.

El objetivo de nuestro estudio es presentar los resultados de una revisión retrospectiva del empleo de la mexiletina autorizada como fármaco de «uso compasivo», previa obtención del consentimiento informado, en una cohorte de pacientes con DM1 en un centro de referencia.

En el periodo 2000-2020 se identificó a 16 pacientes (el 69% varones) con DM1 tratados con mexiletina, con una edad al diagnóstico de la DM1 de 29 ± 12 (intervalo, 7-53) años (tabla 1). La mediana de repeticiones del triplete citosina-timina-guanina fue de 500 [51-850].

Tabla 1
Principales características de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad inicio (años)	Duración del tratamiento (meses)	Dosis máxima empleada (mg)	Eficacia subjetiva	Trastorno de conducción basal	Alteración evolutiva del ECG durante el tratamiento
1	M	40	2	300	Nula	No	No
2	V	24	181	200	Parcial	BAV1 + TCIV	BCRD*
3	V	27	118	300	Alta	No	No
4	V	45	22	200	Parcial	No	No
5	V	46	5	200	Nula	No	No
6	M	42	17	200	Nula	No	No
7	M	53	13	200	Parcial	BAV1	No
8	V	52	118	500	Alta	No	HARI
9	M	50	12	400	Parcial	BAV1 + HARI	No
10	V	20	93	400	Alta	TCIV	No
11	M	44	10	400	Nula	No	No
12	V	37	71	300	Parcial	No	No
13	V	41	8	200	Nula	No	No
14	V	44	11	600	Parcial	BAV1	No
15	V	27	11	300	Parcial	TCIV	No
16	V	32	45	500	Parcial	No	No

BAV1: bloqueo auriculoventricular de primer grado; BCRD: bloqueo completo de rama derecha; ECG: electrocardiograma; HARI: hemibloqueo anterior de la rama izquierda del haz de His; M: mujer; TCIV: intervalo QRS con duración > 110 ms de carácter inespecífico (sin criterios de bloqueo de rama derecha o izquierda); V: varón.

* A los 10 años de tratamiento, dependiente de la frecuencia; 3 años después de establecido.

La edad al inicio de la mexiletina fue de 39 ± 10 (20-53) años. Ningún paciente tenía antecedentes de síncope o parada cardiaca ni era portador de marcapasos. La función sistólica era normal en todos salvo 1 paciente con disfunción leve.

El ECG previo al tratamiento mostró ritmo sinusal en todos los casos, 4 (25%) bloqueo auriculoventricular de primer grado, uno de los cuales asociaba trastorno inespecífico de conducción intraventricular, y otro hemibloqueo anterior de la rama izquierda del haz de His; 2 (12,5%) mostraban trastorno inespecífico de conducción intraventricular aislado. El intervalo QT corregido fue normal en todos los casos.

La dosis de mexiletina empleada fue de 325 (200-600) mg/día, y la duración media del tratamiento fue de 46 [2-181] meses. Mediante evaluación subjetiva según práctica habitual, la mexiletina resultó ineficaz para controlar la miotonía en el 31%, parcialmente eficaz de forma temporal (motivo de la suspensión) en el 50% y se consideró muy eficaz en el 19%, y se mantiene actualmente. En ningún caso se suspendió como consecuencia de complicaciones cardiacas; el 25% sufrió molestias digestivas que no obligaron a suspender el fármaco.

Durante el tratamiento no hubo eventos cardiológicos significativos como síncope, necesidad de marcapasos, bloqueo auriculoventricular, taquicardias ventriculares por mecanismo de reentrada rama-rama o muerte súbita. Se documentó en los ECG seriados la aparición de hemibloqueo anterior de la rama izquierda del haz de His en 1 paciente, así como bloqueo de rama derecha primero dependiente de la frecuencia y luego establecido en otro durante el tratamiento.

Tras haberse suspendido, en el seguimiento de la cohorte se implantaron 2 marcapasos, 1 por disfunción sinusal sintomática y otro en un paciente asintomático por aparición de bloqueo auriculoventricular de primer grado y bloqueo completo de rama con prolongación patológica del intervalo HV en el estudio electrofisiológico realizado según protocolo. Se produjeron 4 fallecimientos (25%), 2 por accidente cerebrovascular, 1 por neumonía y 1 por insuficiencia respiratoria grave.

Como conclusión, el empleo a largo plazo de la mexiletina para mejorar la miotonía en pacientes con DM1 sin trastorno grave de la conducción en el ECG basal incluso a dosis altas no parece asociado con un incremento de riesgo cardiológico y muestra datos de discreta eficacia. Las limitaciones inherentes al carácter retrospectivo de la cohorte deben considerarse al evaluar los resultados, que deben ser refrendados en un estudio prospectivo.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

R. Salguero-Bodes: concepción del estudio, recogida de datos, análisis y redacción del manuscrito. A. Ruiz-Curiel: recogida de

datos, análisis, revisión del manuscrito. Resto de autores: participación en la concepción del estudio y revisión crítica del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe un potencial conflicto de intereses.

Rafael Salguero-Bodes^{a,b,c,*}, Aníbal Ruiz-Curiel^a, Julián Palomino-Doza^{a,b}, María Valverde-Gómez^{a,b,c}, Cristina Domínguez-González^{d,e} y Fernando Arribas-Ynsaurriaga^{a,b,c}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^cDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^dUnidad de Neuromuscular, Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: rsbodes@gmail.com (R. Salguero-Bodes).

On-line el 8 de mayo de 2021

BIBLIOGRAFÍA

1. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. Molecular-basis of myotonic-dystrophy expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3'-end of a transcript encoding a protein-kinase family member. *Cell*. 1992;68:799-808.
2. Berg J, Jiang H, Thornton CA, et al. Truncated CIC-1 mRNA in myotonic dystrophy exerts a dominant-negative effect on the Cl current. *Neurology*. 2004;63:2371-2375.
3. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic-dystrophy type-1. *Neurology*. 2010;74:1441-1448.
4. Groh WJ. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2011;76:409-409.
5. Heatwole C, Luebke E, Rosero S, et al. Mexiletine in myotonic dystrophy type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2021;96:e228-e240.
6. Vio R, Zorzi A, Bello L, et al. Evaluation of mexiletine effect on conduction delay and bradyarrhythmic complications in patients with myotonic-dystrophy type-1 over long-term follow-up. *Heart Rhythm*. 2020;17:1944-1950.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.04.002>

0300-8932/ © 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Miocardopatía dilatada y distrofia muscular de cinturas leve causada por la variante genética p.Gly424Ser en fukutina



Dilated cardiomyopathy and mild limb girdle muscular dystrophy caused by the p.Gly424Ser genetic variant in the fukutin gene

Sr. Editor:

Las distroglicanopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades de herencia autosómica recesiva (AR) con un amplio espectro clínico, que incluye la distrofia muscular congénita, la distrofia muscular de cinturas (DMC) y la miocardopatía dilatada (MCD)¹. Se caracterizan por una glicosilación reducida del α -distroglicano, esencial para la integridad muscular. La fukutina