

# Distrofia miotónica de tipo 1: una serie de 107 pacientes

Daniel Sánchez-Tejerina, Julián Palomino-Doza, María Valverde-Gómez, Aníbal Ruiz-Curiel, Rafael Salguero-Bodes, Ana Hernández-Voth, Javier Sayas-Catalán, Cristina Domínguez-González

**Introducción.** La distrofia miotónica de tipo 1 (DM1) es la distrofia muscular más frecuente en adultos, aunque puede comenzar a cualquier edad. Genéticamente determinada y de transmisión dominante, se caracteriza por la afectación constante, aunque variable, de múltiples sistemas.

**Pacientes y métodos.** Se analizaron retrospectivamente datos de 107 pacientes con diagnóstico genético de DM1 en seguimiento en una unidad de referencia nacional en enfermedades neuromusculares raras. Se recopilaron datos demográficos y clínicos de un período de seguimiento de siete años.

**Resultados.** El 66,4% de los pacientes comenzó en la edad adulta. El 35,5% tenía debilidad distal exclusiva y la mayoría (63,6%) presentaba miotonía clínica. Sólo 10 pacientes no tenían síntomas neuromusculares en el diagnóstico. En un 8,6%, las caídas ocasionaron complicaciones graves y hasta un 9,5% perdió la deambulaci3n autónoma. Se implantó un dispositivo cardíaco en 16 pacientes y no se registró ninguna muerte súbita de origen cardíaco. Se identificó una tasa de incidencia de enfermedad tromboembólica venosa de 5,6 casos/1.000 pacientes-año. Un 54% de los pacientes desarrolló insuficiencia respiratoria. Durante el seguimiento fallecieron 13 pacientes y la insuficiencia respiratoria fue la principal causa de muerte (38,5%).

**Conclusiones.** El manejo clínico y el seguimiento de los pacientes con DM1 debe ser multidisciplinar. En nuestra serie, la principal causa de morbilidad fueron los trastornos respiratorios, mientras que la incidencia de complicaciones cardiológicas graves fue baja. Destacan, además, las complicaciones derivadas de las caídas, que pueden tener consecuencias graves. Finalmente, se identificó una incidencia mayor de la esperada de eventos tromboembólicos, que merece ser estudiada en mayor profundidad.

**Palabras clave.** Cardiomiopatía. Distrofia miotónica de tipo 1. Enfermedad de Steinert. Insuficiencia respiratoria. Miotonía. Mortalidad.

## Introducción

La distrofia miotónica de tipo 1 (DM1) es la distrofia muscular más frecuente en los adultos. Es un trastorno genético multisistémico, de herencia dominante, causado por una expansi3n de tripletes CTG en el gen *DMPK* [1]. Es una enfermedad clínicamente heterogénea [2,3], que afecta predominantemente a los músculos, y causa miotonía y debilidad muscular progresiva, pero también trastornos respiratorios, cardíacos, oculares y gastrointestinales, entre otros. Existe correlaci3n entre el tamaño de la expansi3n y la gravedad del fenotipo, de manera que, habitualmente, a mayor número de repeticiones CTG, el inicio es más precoz y las manifestaciones más graves [2,4].

En funci3n de la edad de inicio, se distinguen distintas formas clínicas. Las distintas clasificaciones suelen diferenciar las formas de inicio infantil frente a las del adulto, sin que exista una uniformidad en los

límites de estas categorías ni tampoco en la inclusi3n de otros tipos intermedios, como las formas de inicio juvenil o tardío [4-6]. Nuestro objetivo fue analizar y describir las características clínicas de una serie de pacientes con DM1 seguidos en una unidad multidisciplinar especializada en patología neuromuscular.

## Pacientes y métodos

### Pacientes y elegibilidad

Los pacientes se incluyeron retrospectivamente de la base de datos de una unidad especializada de un hospital terciario, y se revisaron los registros referentes al período de enero de 2012 a enero de 2019 para la obtenci3n de los datos. Todos los pacientes tenían confirmaci3n diagn3stica genética, aunque sin cuantificaci3n del número de repeticiones en la mayoría de los casos.

Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Hospital Universitario Vall d'Hebron (D. Sánchez-Tejerina). Laboratorio de Sistema Nervioso Periférico. Institut de Recerca Vall d'Hebron. Barcelona (D. Sánchez-Tejerina). Servicio de Cardiología (J. Palomino-Doza, M. Valverde-Gómez, A. Ruiz-Curiel, R. Salguero-Bodes). Unidad de Ventilaci3n Mecánica. Servicio de Neumología (A. Hernández-Voth, J. Sayas-Catalán). Servicio de Neurología. Secci3n de Enfermedades neuromusculares. Hospital Universitario 12 de Octubre (C. Domínguez-González). Centro de Investigaci3n Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) (J. Palomino-Doza, M. Valverde-Gómez, R. Salguero-Bodes). Instituto de investigaci3n imas12. Centro de Investigaci3n Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto de Salud Carlos III (C. Domínguez-González). Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España (R. Salguero-Bodes).

### Correspondencia:

Dr. Daniel Sánchez-Tejerina San José. Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona.

### E-mail:

danistsj@gmail.com

Parte de los datos de este estudio han sido presentados en la LXXI Reuni3n Anual de la Sociedad Española de Neurología.

Aceptado tras revisi3n externa: 05.10.21.

### C3mo citar este artículo:

Sánchez-Tejerina D, Palomino-Doza J, Valverde-Gómez M, Ruiz-Curiel A, Salguero-Bodes R, Hernández-Voth A, et al. Distrofia miotónica de tipo 1: una serie de 107 pacientes. Rev Neurol 2021; 73: 351-7. doi: 10.33588/rn.7310.2021366.

© 2021 Revista de Neurología

### **Datos recogidos**

Los datos recogidos fueron: edad de inicio; síntomas de inicio; manifestaciones neuromusculares (debilidad muscular, miotonía, caídas, requerimiento de ayudas técnicas y pérdida de deambulación autónoma); manifestaciones cardiológicas (alteraciones de la conducción cardíaca, implante de dispositivos y disfunción ventricular con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda); manifestaciones respiratorias –pruebas funcionales respiratorias con espirometría para la medición de la capacidad vital forzada, la presión inspiratoria máxima y la presión espiratoria máxima, la gasometría arterial diurna con medición de  $p\text{CO}_2$ , la pulsioximetría nocturna con determinación de la saturación media de oxihemoglobina ( $\text{SpO}_2$ ) y de la proporción del tiempo total de sueño con  $\text{SpO}_2$  inferior al 90% (CT90), la poligrafía respiratoria nocturna con medición del índice de apneas-hipopneas, la necesidad de ventilación mecánica mediante presión binivel positiva en la vía aérea (BiPAP) o la presión continua en la vía aérea (CPAP)–; otras comorbilidades (enfermedades oncológicas, enfermedad tromboembólica venosa y enfermedad cerebrovascular); hospitalizaciones, y motivo de fallecimiento.

### **Metodología estadística**

Las variables se incluyeron en una base de datos pseudoanonimizada diseñada específicamente. El análisis estadístico se realizó utilizando el *software* Stata 16. El intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de las tasas de incidencia (IR) observadas se calculó mediante el método exacto utilizando las distribuciones de  $\chi^2$  y Poisson. Las incidencias observadas se compararon con las frecuencias esperadas para la población de referencia, mediante las estimaciones en publicaciones epidemiológicas para poblaciones comparables [7], y se calculó la razón de tasas.

### **Definiciones y clasificaciones**

Los sujetos se clasificaron en subgrupos clínicos en función de la edad de inicio: congénito (0-1 año), infantojuvenil (1-20 años), adulto (superior a 20 años) y estadio presintomático (diagnóstico genético confirmado, pero sin sintomatología).

Para definir el inicio se consideraron los síntomas musculares, cardiológicos o respiratorios. En la edad pediátrica se consideraron los síntomas neonatales graves, el retraso en el desarrollo psicomotor, y alteraciones conductuales y del aprendizaje.

El motivo de la consulta inicial se clasificó en mujeres diagnosticadas tras el nacimiento de un

hijo con la forma congénita, estudio familiar tras el diagnóstico en un familiar de primer grado, cuadro neonatal grave, hiperCKemia, clínica cardiológica, incluyendo alteraciones electrocardiográficas, clínica respiratoria y clínica neuromuscular.

Para describir el grado de afectación motora se definieron distintos fenotipos: sin debilidad, afectación exclusiva distal y debilidad proximal, y su distribución. Se registró la presencia de miotonía clínica, su gravedad y los pacientes con tratamiento farmacológico mantenido. Adicionalmente, se recogieron la edad de pérdida de deambulación autónoma y el requerimiento de ayudas técnicas y caídas, clasificándolas en función de la presencia de complicaciones mayores y del tipo de manejo terapéutico.

### **Seguimiento cardiológico**

Los pacientes fueron seguidos de acuerdo con el protocolo de nuestra institución. Se realizaron un electrocardiograma, un ecocardiograma transtorácico y un electrocardiograma Holter basales. Según la presencia de alteración de la conducción cardíaca, se realizó seguimiento anual o semestral. En quienes presentaban trastorno de conducción mayor (PR > 240, QRS > 120 o bloqueo auriculoventricular de segundo grado de tipo I), se procedió a un estudio electrofisiológico. Los pacientes sintomáticos se siguieron y trataron de acuerdo con las guías vigentes [8]. Se recogieron datos estructurales del ecocardiograma transtorácico, de las alteraciones de la conducción y de la indicación de implante de dispositivos cardíacos, desfibrilador automático implantable o marcapasos.

### **Seguimiento respiratorio**

Se realizaron pruebas funcionales respiratorias, y se hizo seguimiento de desarrollo de insuficiencia respiratoria en vigilia, trastornos respiratorios asociados al sueño y necesidad de terapias respiratorias en modo BiPAP o CPAP.

### **Ingresos hospitalarios para el manejo de la patología aguda**

Se excluyeron los ingresos para procedimientos programados y los ingresos en los que se produjo el fallecimiento.

## **Resultados**

### **Pacientes**

Se excluyó a 107 pacientes, 53 varones y 54 mujeres. La distribución por edad de inicio fue: inicio

congénito (5,7%) en seis pacientes, infantojuvenil (18,9%) en 20 pacientes y adulto (66,4%) en 70 pacientes. Ocho pacientes (7,5%) eran presintomáticos. En tres pacientes no había información suficiente para su clasificación.

### Aspectos neuromusculares

Los síntomas neuromusculares fueron el motivo de consulta más frecuente ( $n = 39$ ; 36,4%). Ocho mujeres (7,5%) fueron diagnosticadas tras el nacimiento de sus hijos con formas congénitas. Los seis pacientes con inicio congénito (5,6%) presentaron un cuadro neonatal grave. Veinticinco pacientes (23,4%) fueron diagnosticados a raíz de un estudio familiar. Otras manifestaciones de inicio fueron la clínica respiratoria ( $n = 1$ ; 0,9%), la cardiológica ( $n = 2$ ; 1,9%) y la hiperCKemia ( $n = 2$ ; 1,9%) (Tabla I).

Los patrones de debilidad muscular más frecuentes fueron debilidad distal en las cuatro extremidades ( $n = 38$ ; 35,5%), mientras que los siguientes fueron debilidad distal en las cuatro extremidades y proximal en las extremidades inferiores ( $n = 13$ ; 12,2%) y debilidad distal y proximal en las cuatro extremidades en ( $n = 18$ ; 16,8%). Dieciocho pacientes (16,8%) no presentaban debilidad objetiva. Existía miotonía clínica en 68 pacientes (63,6%), de grado leve en 34 y de grado moderado-intenso en 34. No se identificó miotonía clínica en 24 pacientes (22,4%). Sólo 12 pacientes seguían tratamiento farmacológico en el momento de la última valoración; nueve casos con mexiletina y tres con lamotrigina. En 10 pacientes no existía ni debilidad muscular ni miotonía clínica ni eléctrica.

Diez pacientes (9,5%) perdieron la deambulación autónoma, lo que fue más frecuente entre los 50 y los 70 años (8/10 pacientes). El tiempo medio de evolución de la enfermedad hasta ese punto fue de 20 años. Requirieron algún tipo de ayuda técnica 31 sujetos (29,5%), y la más frecuente fue la ortesis antiequino (14/31). Se registraron nueve casos de caídas con complicaciones mayores (8,6%) y requirieron tratamiento quirúrgico cuatro de ellas.

### Aspectos cardiológicos

Se vio en cardiología a 102 pacientes, con una media de seguimiento de  $4,6 \pm 0,93$  años (Tabla II).

En la primera evaluación, el 95% de los pacientes estaba en ritmo sinusal, el 1,2% en flúter auricular y el 3,5% portaba marcapasos. De aquéllos en ritmo propio, el 47,5% presentaba algún grado de ensanchamiento del QRS y el 24,7%, un intervalo PR prolongado. La duración del intervalo QRS fue de

**Tabla I.** Resumen de las variables epidemiológicas y la clínica neuromuscular.

		N.º total	%
Sexo ( $n = 107$ )	Varón	53	49,5
	Mujer	54	50,5
Subgrupo por edad de inicio ( $n = 104$ )	Congénito	6	5,7
	Infantojuvenil	20	18,9
	Adulto	70	66,4
	Presintomáticos	8	7,5
	Neuromusculares	39	36,45
Síntomas de inicio/motivo de consulta ( $n = 107$ )	Cardiológicos	2	1,87
	Respiratorios	1	0,93
	HiperCKemia asintomática	2	1,87
	Cuadro neonatal grave	6	5,61
	Diagnóstico en familiar de primer grado	25	23,36
	Madres diagnosticadas tras el nacimiento de neonatos con distrofia miotónica de tipo 1	8	7,48
	Indeterminados	24	22,43
	Debilidad muscular objetivable	87	83,18
Debilidad muscular ( $n = 107$ )	Patrón más frecuente: debilidad distal en las cuatro extremidades	38/87	43,67
	Sin debilidad	54	16,82
Miotonía clínica ( $n = 107$ )	Sí	68	63,55
	No	24	22,43
	Indeterminado	15	14,02
Pérdida de deambulación autónoma ( $n = 105$ )	Sí	10	9,52
	No	93	88,57
	Indeterminado	2	1,91

106,3 ms –desviación estándar (DE)  $\pm 23,4$ – y la del PR, 187 ms (DE  $\pm 37,8$ ).

Entre los pacientes con datos de función ventricular basal, la fracción de eyección ventricular izquierda era del 60,6% (DE  $\pm 9,2$ ). Cinco pacientes (6%) mostraban reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda, uno con disfunción gra-

**Tabla II.** Resumen de hallazgos cardiológicos en el seguimiento de los pacientes con distrofia miotónica de tipo 1 de nuestra serie.

Pacientes con estudio cardiológico, <i>n</i> (%)	102 (95,3)
Media de seguimiento (años)	4,6
Trastornos del ritmo cardíaco, <i>n</i> (%)	
Ritmo sinusal	84 (95)
Ensanchamiento del QRS	33 (47,5)
Prolongación del intervalo PR	19 (24,7)
Flúter auricular	1 (1,2)
Función ventricular	
Media de la FEV izquierda basal	60,6% ( $\pm$ 9,2)
Reducción de la FEV izquierda, <i>n</i> (%)	5 (6)
Disfunción diastólica, <i>n</i> (%)	9 (17,3)
Dispositivo cardíaco ( <i>n</i> = 16)	
Marcapasos, <i>n</i> (%)	14 (13,7)
Desfibrilador automático implantable	2 (2)

FEV: fracción de eyección ventricular.

ve, y se descartó enfermedad arterial coronaria en dos de ellos. Se documentó disfunción diastólica en el 17,3% de los pacientes, hallazgo relacionado tanto con la edad de diagnóstico como con la de realización del ecocardiograma transtorácico.

En el seguimiento, 16 pacientes recibieron algún tipo de dispositivo, dos de ellos un desfibrilador automático implantable. Diecinueve pacientes se sometieron a estudio electrofisiológico de conducción, y un resultado anormal fue la causa más frecuente del implante de marcapasos (*n* = 8). Dos pacientes presentaron síncope y 11, algún tipo de arritmia supraventricular. No hubo episodios de muerte súbita.

### Aspectos respiratorios

Se disponía de un estudio funcional respiratorio en 54 pacientes (50,4%). Se observó una alteración ventilatoria con patrón restrictivo leve, con una capacidad vital forzada media del 73,8% (DE  $\pm$  19,9). Existía una disminución de la capacidad vital forzada en supino media del 11% (DE  $\pm$  9) con respecto a sedestación y una disminución de la presión inspiratoria máxima media del 42,5% (DE  $\pm$  19,6). No observamos debilidad significativa de la musculatura espiratoria, y se obtuvo una presión espiratoria máxima media del 57,2% (DE  $\pm$  23,2). Las pulsioximetrías nocturnas demostraron una desaturación importante, con una SpO<sub>2</sub> media del 91% (DE  $\pm$  5,2) y una CT90 del 27,4% (DE  $\pm$  4,3). En las gaso-

metrías arteriales diurnas observamos una media de pCO<sub>2</sub> de 43,2 mmHg (DE  $\pm$  5,2). Tenían hipercapnia diurna en la primera visita 15/54 pacientes (28%). Las poligrafías nocturnas demostraron una media de índice de apneas-hipopneas de 28,1 (DE  $\pm$  18,6) y se diagnosticó síndrome de apnea-hipopnea del sueño en 12 (18,5%) pacientes, cinco de ellos definido como grave. En todos se inició tratamiento con CPAP (Tabla III).

Tras un seguimiento de 36,5  $\pm$  19,5 meses (rango: 4-68 meses), 29 pacientes (54%) desarrollaron insuficiencia respiratoria, con indicación de soporte respiratorio nocturno en modo BiPAP. En seis casos, la adaptación a la BiPAP se realizó de forma hospitalaria urgente por desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda.

### Morbimortalidad

Nueve pacientes (8,4%) presentaban antecedentes oncológicos (IR: 12,6/1.000 pacientes-año; IC 95%: 5,7-23,8). En seis se trataba de una neoplasia maligna y en tres, benigna. Tres pacientes (2,8%) sufrieron un evento cerebrovascular (IR: 4,2/1.000 pacientes-año; IC 95%: 0,9-12,3), dos de ellos isquémico y uno hemorrágico. Identificamos cuatro casos de enfermedad tromboembólica venosa. Únicamente en dos de los casos se identificó una causa predisponente (portador heterocigoto del factor V de Leiden e inmovilización posquirúrgica). La IR de enfermedad tromboembólica venosa fue de 5,6/1.000 pacientes-año (IC 95%: 1,5-14,4).

Hubo 13 fallecimientos (12,5%) en el período de observación, cuyas causas fueron: infección respiratoria (*n* = 5; 38,5%), infección de foco no respiratorio (*n* = 2; 15,4%), ictus isquémico y complicaciones derivadas (*n* = 2; 15,4%), fracaso ventilatorio neonatal (*n* = 1; 7,7%) y hematemesis secundaria a hipertensión portal (*n* = 1; 7,7%). En dos casos (5,4%), la causa no pudo ser determinada. No se registraron casos de muerte súbita de origen cardíaco.

Dieciséis pacientes (14,9%) precisaron hospitalización para el manejo de patología aguda y se registraron 21 ingresos totales (IR: 2,96/1.000 pacientes-año; IC 95%: 1,83-4,25). La insuficiencia respiratoria fue la causa más frecuente de ingreso (*n* = 11; 68,6%) y en ocho casos una infección respiratoria fue el factor desencadenante.

### Discusión

Describimos una serie de 107 pacientes con diagnóstico de DM1 en seguimiento en una unidad

multidisciplinar de patología neuromuscular, con el objetivo de detallar las principales causas actuales de morbilidad y mortalidad en esta población.

Los pacientes con DM1 presentan mayoritariamente debilidad de predominio distal, con una progresión hacia la afectación proximal y axial. Asociados ptosis y debilidad facial, y es frecuente la aparición de disfagia [4]. La miotonía es una de las manifestaciones más conocidas y definitorias, y se considera el síntoma más frecuente en las formas clásicas del adulto [3]. A pesar de la frecuencia de la miotonía en nuestra serie, pocos mantienen tratamiento a largo plazo, lo que puede responder a que, en la mayoría, este síntoma no es muy limitante. El fármaco más comúnmente utilizado fue la mexiletina, sin registrarse complicaciones cardíacas [9]. Es destacable que 10 pacientes no tenían debilidad ni miotonía. Ocho eran presintomáticos y los otros dos presentaban sólo trastorno menor de conducción cardíaca. Por tanto, el estudio de familiares en riesgo debe basarse en la confirmación genética y no basta una exploración neurológica y neurofisiológica normal para descartarla [4]. La debilidad muscular se traduce en un mayor riesgo de caídas, hasta 10 veces superior a la población general [10]. Su valoración debe ser una parte relevante del seguimiento para adecuar las ayudas técnicas y minimizar el riesgo [4].

La afectación cardíaca es frecuente y abarca un amplio espectro de gravedad. Incluye trastornos de la conducción cardíaca, arritmias supraventriculares y ventriculares y, en menor medida, alteraciones estructurales y disfunción sistólica [11]. Los trastornos de la conducción, junto con las arritmias supraventriculares, son las manifestaciones cardíacas más prevalentes [12]. En nuestra serie no hubo casos de muerte súbita de origen cardíaco y alrededor del 16% requirió el implante de un dispositivo. Esta proporción es ligeramente superior a la aportada en un metaanálisis reciente [13], aunque existe gran variabilidad en diferentes trabajos [14]. Estas cifras más elevadas podrían explicarse como consecuencia de un protocolo de seguimiento que incluye la realización de un estudio electrofisiológico ante un trastorno significativo de la conducción, siguiendo recomendaciones actuales [8] e implantando marcapasos en un estadio aún subclínico. La prevalencia de disfunción ventricular izquierda es baja en nuestra serie en comparación con la previamente notificada, tal vez debido al control estricto de los factores de riesgo cardiovascular.

La clínica respiratoria es una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con DM1 [15,16], una de las principales causas de muerte

**Tabla III.** Resumen de hallazgos neumológicos en el seguimiento de los pacientes con distrofia miotónica de tipo 1 de nuestra serie.

Pacientes con estudio funcional respiratorio, <i>n</i> (%)	54 (50,4%)
<b>Parámetros ventilatorios</b>	
CVF media (% predicho)	73,8 (± 19,9)
Disminución de la CVF en supino-sedestación (% predicho)	11 (± 9)
PIM media (cmH <sub>2</sub> O)	42,5 (± 19,6)
PEM media (cmH <sub>2</sub> O)	57,2 (± 23,2)
<b>Intercambio gaseoso-pulsioximetría nocturna</b>	
SpO <sub>2</sub> media (%)	91% (± 5%)
CT90 (%)	27,4 (± 4,3)
<b>Intercambio gaseoso-gasometría diurna</b>	
pCO <sub>2</sub> media (mmHg)	43,5 (± 5,2)
Hipercapnia diurna, <i>n</i> (%)	15 (28%)
<b>Poligrafía nocturna</b>	
IAH	28,1 (± 18,6)
Pacientes diagnosticados de SAHS, <i>n</i> (%)	12 (8,5%)

CT90: proporción del tiempo total de sueño con SpO<sub>2</sub> inferior al 90%; CVF: capacidad vital forzada; IAH: índice de apneas-hipopneas del sueño; pCO<sub>2</sub>: presión parcial de CO<sub>2</sub>; PEM: presión espiratoria máxima; PIM: presión inspiratoria máxima; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno.

prematura (el 51-75% de los fallecimientos) [17,18] y uno de los factores con más influencia en la calidad de vida [3]. Al igual que en otras series, en la nuestra supuso la principal causa de fallecimiento y la primera de ingreso hospitalario urgente, y las infecciones respiratorias fueron una causa importante de estos agravamientos. Los problemas de deglución no se han analizado en nuestra serie, pero en otros trabajos se ha estimado que pueden estar presentes hasta en el 55% de los pacientes, con el riesgo de neumonía por aspiración y desnutrición consecuente [4]. Por su impacto significativo en la morbilidad, debe plantearse una evaluación y un tratamiento dirigido. Por tanto, actualmente, la afectación respiratoria podría ser la complicación más relevante en términos de mortalidad y morbilidad de la enfermedad, incluso superior a las complicaciones cardíacas en presencia de un protocolo estricto de manejo de éstas.

Respecto a otras enfermedades, destaca una incidencia inusualmente alta de enfermedad tromboembólica venosa en nuestra serie. No existen datos precisos de prevalencia e incidencia de esta enfermedad, y hay variaciones en función de factores como la edad, el sexo y la etnia. Algunas estimaciones cifran la IR de la enfermedad tromboembólica venosa en la población europea entre 104 y 183/100.000 personas-año [7]. Considerando la



media de estas cifras como referencia, la IR en nuestra serie resultó cuatro veces superior (razón de tasas: 4,2; IC 95%: 1,16-10,9). Se produjeron dos ictus isquémicos en pacientes jóvenes que resultaron mortales por complicaciones respiratorias tras la trombectomía mecánica. Uno de los casos se asoció a fibrilación auricular y el otro se catalogó como criptógeno. El riesgo de enfermedad cerebrovascular en la DM1 no está bien establecido, pero se ha relacionado fundamentalmente con la presencia de arritmias embolígenas [19]. Este posible riesgo aumentado de eventos trombóticos deberá ser explorado en otras series, sin descartarse que el incremento de la supervivencia de los pacientes pueda justificar un aumento en su incidencia.

Las principales limitaciones de este trabajo son las inherentes a una recogida retrospectiva de datos clínicos, que supone pérdida de información y ausencia de sistematización en su recogida, así como la falta de análisis de los problemas digestivos.

A pesar de ello, podemos concluir que: a) en nuestra serie, la principal causa de morbilidad en los pacientes con DM1 son los trastornos respiratorios, de origen multifactorial; b) la incidencia de complicaciones cardiológicas graves en pacientes con seguimiento estrecho es baja; c) el riesgo aumentado de caídas requiere especial atención y medidas preventivas; d) se ha identificado un posible riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica venosa que debe ser investigado en otros estudios, y e) es deseable un manejo multidisciplinar de estos pacientes en centros y unidades con experiencia.

### Bibliografía

- Johnson NE. Myotonic muscular dystrophies: Continuum (Minneapolis) 2019; 25: 1682-95.
- Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 599-606.
- Thornton CA. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin* 2014; 32: 705-19.
- Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalia Bárcena J, Cabezedo García P, et al. Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la distrofia miotónica tipo 1, DM1 o enfermedad de Steinert. *Neurología* 2020; 35: 185-206.
- De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, Mati M, Zerrouki S, Eymard B, et al. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: a systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172: 572-80.
- Lindberg C, Bjerkne F. Prevalence of myotonic dystrophy type 1 in adults in western Sweden. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 159-62.
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 3-14.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34: 2281-329.
- Salguero-Bodes R, Ruiz-Curiel A, Palomino-Doza J, Valverde-Gómez M, Domínguez-González C, Arribas-Ynsaurriaga F. Efectos cardiovasculares de la mexiletina para el tratamiento de la miotonía en la distrofia miotónica tipo 1. *Rev Esp Cardiol* 2021; 74: 986-7.
- Jiménez-Moreno AC, Raaphorst J, Babačić H, Wood L, van Engelen B, Lochmüller H, et al. Falls and resulting fractures in myotonic dystrophy: results from a multinational retrospective survey. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 229-35.
- Russo V, Sperlongano S, Gallinoro E, Rago A, Papa AA, Golino P, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in myotonic dystrophy type 1: a systematic review. *J Card Fail* 2020; 26: 849-56.
- Lau JK, Sy RW, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: a systematic review of evaluation and management. *Int J Cardiol* 2015; 184: 600-8.
- Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Køber L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol* 2012; 160: 82-8.
- Wahbi K, Babuty D, Probst V, Wissocque L, Labombarda F, Porcher R, et al. Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1388 patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur Heart J* 2017; 38: 751-8.
- Hawkins AM, Hawkins CL, Abdul Razak K, Khoo TK, Tran K, Jackson RV. Respiratory dysfunction in myotonic dystrophy type 1: a systematic review. *Neuromuscul Disord* 2019; 29: 198-212.
- Boentert M, Cao M, Mass D, De Mattia E, Falcier E, Goncalves M, et al. Consensus-based care recommendations for pulmonologists treating adults with myotonic dystrophy type 1. *Respiration* 2020; 99: 360-8.
- de Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain J Neurol* 1998; 121: 1557-63.
- Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prévost C, Bégin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999; 52: 1658-62.
- Yoshida K, Aburakawa Y, Suzuki Y, Kuroda K, Kimura T. The frequency and risk factors for ischemic stroke in myotonic dystrophy type 1 patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 914-8.

### Myotonic dystrophy type 1: a series of 107 patients

**Introduction.** Myotonic dystrophy type 1 is the most common muscular dystrophy in adults. It is a genetic disorder of autosomal dominant inheritance and one of its most striking features is its multi-systemic involvement with a wide clinical phenotype.

**Patients and methods.** Data from 107 patients with a genetically confirmed diagnosis of the disease were retrospectively analysed from the database of a national reference division for neuromuscular diseases. Demographic and clinical data were collected over a 7-year period.

**Results.** The most frequent age of symptom onset was adulthood (66.4%). 35% showed exclusive distal weakness and a majority (63.6%) had clinical myotonia. Only 10 patients lacked neuromuscular symptoms at diagnosis and up to 9.5% were restricted to a wheelchair. The implantation of a pacemaker or cardioverter-defibrillator was conducted in 16 patients but no sudden cardiac death was detected. A venous thromboembolic disease incidence rate of 5.6 cases per 1000 patient-year was identified. More than half of the patients (54%) in the series developed respiratory failure. 13 patients died during the follow-up period, with respiratory failure being the main cause of death.

**Conclusions.** The follow-up and clinical management of patients with DM1 should be multidisciplinary. In our series, the main cause of morbidity and mortality was respiratory disorders, whereas the incidence of cardiac disorders was lower. In addition, there is a notable frequency of complications derived from falls, which can have serious consequences. Finally, a higher than expected incidence of thromboembolic events was identified, which deserves further study in other cohorts of patients.

**Key words.** Cardiomyopathy. Complications. Mortality. Myotonia. Myotonic dystrophy type 1. Respiratory failure. Steinert disease.