

Facultad de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”

Centro Nacional de Genética Médica

Kinesioterapia cardiovascular guiada por ergometría de un paciente con Cardiomiopatía de Becker. Presentación de caso

**Autor:**

Benny Rogelio Romero Rodriguez.

Residente 1<sup>er</sup> año de la especialidad Genética Clínica.

**Tutor:**

MSc. Dra. Rita Sánchez Lombana. Especialista en Genética médica. Profesora e investigadora auxiliar.

**Asesores:**

MSc. Dr. Rogelio Luis Romero Millares \*

Dra. Odette Smith Cortés \*\*

\*Especialista en Cardiología. Profesor asistente. Investigador agregado.

\*\*Especialista en medicina física y rehabilitación.

La Habana

2021

“Año 62 de la revolución”

## **Resumen**

Introducción: Entre las distrofias musculares consideradas distrofinopáticas y que afectan al corazón, se incluye la de Becker. Estas enfermedades presentan herencia recesiva ligada al cromosoma X y son causadas por mutaciones en el gen de la distrofina.

Objetivo: Caracterizar la funcionalidad cardiovascular del paciente presentado a tratar con kinesioterapia cardiovascular guiado por ergometría.

Diseño metodológico y resultados: Se realizó un estudio de caso, de un paciente pesquisado de oportunidad, con enfermedad neuromuscular que se complican con afectación miocárdica, en salas del servicio de lesión medular del Hospital de rehabilitación “Julio Díaz”. Se presenta a un paciente masculino, de 26 años, con antecedentes de distrofia muscular de Becker con miocardiopatía dilatada. Se documentó discapacidad funcional moderada, evaluado por ergometría pre y post kinesioterapia cardiovascular. Se trató con entrenamiento físico general de resistencia durante seis semanas, con protocolos a carga constante e intervalo a intensidad del 50 al 95 % de la carga física, y a una frecuencia de cinco días por semana. Además, en una segunda etapa se le administró otro ciclo de entrenamiento físico general con protocolo a intervalo donde trabajó alternativamente del 60-70 % y 85-95 % por cuatro y tres minutos, respectivamente, a completar en 30 minutos por sesión a una frecuencia de cinco sesiones por semana.

Conclusión: Resulta ser el primer paciente publicado tanto en la literatura nacional como internacional con cardiomiopatía de Becker, que se trata con kinesioterapia cardiovascular guiado por ergometría. Se logra mejora funcional cardiovascular en adición a la farmacoterapia.

**Palabras clave:** Distrofia muscular de Becker; cardiomiopatía; kinesioterapia cardiovascular.

## Introducción

Dentro de las distrofias musculares consideradas distrofinopáticas y que afectan al corazón, se incluye la de Becker. Esta es causada por mutaciones en el gen de la distrofina y presentan herencia recesiva ligada al cromosoma X, por lo que afectan principalmente al sexo masculino. (1,2,3,4) La distrofia muscular de Becker (BMD de sus siglas en inglés) tiene una incidencia de 1:18 450 a 19 000 varones nacidos vivos. (1,2) Esto resulta en una prevalencia de 2,4/10 000 varones. (3,4)

El gen de la distrofina de la BMD se localiza en el brazo corto del cromosoma X en el locus 21 (Xp21), al igual que en la distrofia muscular de Duchenne (DMD de sus siglas en inglés). Sin embargo, en comparación con la DMD, en la cual se produce ausencia o defecto grave de la distrofina, las mutaciones del gen de la distrofina en la BMD no alteran el marco de lectura, aunque existen algunas excepciones para esta regla general. Esto se traduce en una distrofina parcialmente funcional. (1,2,3,4)

Análogamente a la DMD se genera daño del sarcolema ante el estrés mecánico, con pérdida de la homeostasis del calcio intracitoplasmático lo que trae consigo la degeneración de la fibra muscular. Por tanto, la fibra se necrosa y los intentos de regeneración muscular son insuficientes hasta que gran parte del tejido muscular normal es sustituido por tejido fibroadiposo. Estos cambios de necrosis, regeneración e infiltración grasa son visibles en la biopsia muscular y constituyen el patrón muscular distrófico. La frecuencia de afectación cardíaca en la BMD es entre 60-75%. (3) La miocardiomiopatía dilatada (MCD) es la presentación más común, al igual que en la DMD. (1,3,4,5)

La amplia variación fenotípica en la severidad de la MCD de estos pacientes puede deberse a diferentes mutaciones en el gen de la distrofina. Las deleciones que afectan el dominio aminoterminal o mutaciones que involucran los exones 12, del 14 al 17 y del 31 al 42 están asociados a miocardiomiopatía precoz. Los pacientes con mutaciones de los exones 2 al 9 o los exones del 45 al 49 están en el riesgo de desarrollar MCD durante la segunda y tercera décadas de vida, respectivamente. (3)

De manera específica, la deleción del intrón localizado entre el exón 48 y 49 está asociada con la miocardiomiopatía. La deleción alrededor del exón 1 daña la expresión y, por tanto, la función de la distrofina selectivamente en el miocardio. Por otro lado, no se produce ninguna anomalía cardíaca en los pacientes con deleciones en el lado 5'. (3)

En la miocardiomiopatía BMD sólo un porcentaje pequeño tienen síntomas clínicos antes de los 16 años de edad, con una media de edad de 11 años, incrementándose hasta el 70 % los síntomas de insuficiencia cardíaca en los pacientes de alrededor de 40 años. La media de edad con involucración cardíaca es  $28,7 \pm 7,1$  años. (1,3,4)

Pero la miocardiopatía, por lo general, se desarrolla en la tercera década de la vida, y puede detectarse en fase asintomática por la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), sin la existencia de dilatación ventricular. (3)

Estos pacientes raramente desarrollan MCD severa, pero cuando se expresa en la infancia tiende a ser más severa y progresiva que en la DMD. La muerte de causa cardíaca es más común en la miocardiopatía BMD que en la DMD. Pero esto se debe quizás a que estos últimos sucumben primero por involucración respiratoria. (3,4)

La media de edad de muerte es alrededor de los 45 años. También el grado de toma esquelética en la BMD no correlaciona con la severidad de la miocardiopatía. (1,3,4) Así tenemos pacientes que, por lo general, tienen afectación muscular esquelética antes de la miocardiopatía, pero en algunos casos la afectación miocárdica puede ser la manifestación inicial de la BMD. (3)

La presentación clínica de la miocardiopatía dilatada habitual es la disfunción ventricular derecha precoz y más tarde la disfunción del ventrículo izquierdo (VI). Incluso, los pacientes pueden realizar ejercicios pesados, ya que desconocen su afectación cardíaca. Esto puede producir sobrecarga de presión o volumen intraventricular que induce a estrés mecánico de las paredes ventriculares, lo cual es peligroso para los cardiomiocitos deficientes de distrofina. (4)

El daño miocárdico se caracteriza por una degeneración difusa y fibrosis, especialmente en la región inferolateral de los ventrículos y del tejido de conducción cardíaco. Este daño preferencial se presume que se deba al exagerado estrés mecánico de esa región y a la limitada distribución de la distrofina en la porción inferolateral ventricular. (1,2,3)

El mecanismo molecular detallado para el desarrollo de MCD en la BMD no ha sido bien establecido. Podría ser el mismo expuesto para la DMD, que se atribuye al aumento del calcio intracelular. El exceso de calcio puede estimular, además, la liberación de calcio intracelular y la activación de proteasas mediadoras de necrosis miocárdica como las calpaínas y NF- $\kappa$ B. (1,2,3)

La pobre aptitud cardiorrespiratoria es común en los pacientes con enfermedad neuromuscular (ENM). Se adiciona a ello, la pérdida gradual de fuerza muscular esquelética debido a un estilo de vida sedentario que lleva, por lo menos, al desacondicionamiento físico e intolerancia a las actividades de la vida diaria. Se ha sugerido que los pacientes con ENM tienen riesgo aumentado de adiposidad debido a la actividad física reducida y la asociación de múltiples factores de riesgo cardiovascular y metabólico. (1,2,3)

Aunque la actividad física se recomienda para mantener la salud cardiovascular y metabólica en la población general, el efecto del entrenamiento físico de resistencia en los pacientes con ENM es desconocido. (1,2,3)

En la literatura extranjera se registra un solo estudio que ensayó un programa de caminatas en pacientes con ENM lentamente progresiva, sin afectación cardíaca. (6) Además, solo se reporta la aplicación de un programa de rehabilitación cardiovascular a un paciente, pero después de haberle trasplantado su corazón por cardiomiopatía BMD. (7) No se ha hallado en la literatura nacional ninguna publicación relacionada con el tema. Se propuso presentar un caso de cardiomiopatía BMD tratado con kinesioterapia cardiovascular guiada por

ergometría. Específicamente, se pretendió describir las variables demográficas y clínicas, así como caracterizar la funcionalidad cardiovascular del paciente presentado a tratar con kinesioterapia cardiovascular.

### **Diseño metodológico**

Se realizó un estudio de caso, de un paciente pesquisado de oportunidad, con enfermedad neuromuscular (ENM) que se complican con afectación miocárdica, en salas del servicio de lesión medular del Hospital de rehabilitación “Julio Díaz” cuyo universo estimado (población diana) es de 20 pacientes por ingreso anual.

El paciente cumplió los criterios de selección siguiente:

- De inclusión
  1. Encontrarse hospitalizado en el periodo de enero a febrero de 2019.
  2. Sufrir miocardiopatía causada por distrofia muscular de Becker confirmada.
- De exclusión
  1. Presentar afección somática o respiratoria por la ENM que impida la cardiorrehabilitación.
  2. Rehusar al tratamiento cardiorrehabilitador.

El paciente fue evaluado clínicamente, por electrocardiografía (estudio convencional y Holter), por ecocardiografía transtorácica (estudio modo M, bidimensional y Doppler continuo, pulsado y color) y, prueba ergométrica cualitativa (monitoreo electrocardiográfico y hemodinámico).

Las variables se operacionalizaron como sigue:

- Demográficas: edad, sexo, raza y antecedentes patológicos personales.
- Clínicas: Capacidad funcional para las actividades de la vida diaria, medida por la escala subjetiva de la New York Heart Association (NYHA), según tolerancia a las actividades de la vida diaria en las 4 clases funcionales reconocidas.
- Electrocardiográficas: Los datos fueron tomados con Electrocardiógrafo digital de 12 derivaciones CARDIOCID D200, Sistema de monitoreo electrocardiográfico ambulatorio (Holter) EXCORDE 3C y Sistema de monitoreo electrocardiográfico por telemetría MOVICORDE de Combiomed.
  1. Intervalo PR: se midió su duración automáticamente en ms, desde el inicio de la onda P al inicio del complejo QRS las derivaciones, con los intervalos PR más cortos por electrocardiograma convencional.
  2. Duración del QRS: se midió también su duración automáticamente en ms, desde el inicio del complejo hasta el punto J, en la derivación con el QRS más ancho por electrocardiograma convencional.
  3. Relación R/S de V1: se calculó manualmente a partir de la medición automática de la amplitud en mm de la onda R y S en la derivación V1 por electrocardiograma convencional.

4. Profundidad de la onda Q en DI, aVL, V5 y V6 y DII, DIII y aVF: se midió automáticamente por su amplitud en mm en las derivaciones laterales izquierdas (DI, aVL, V5 y V6) e inferiores (DII, DIII, y aVF) por electrocardiograma convencional.
  5. Intervalo QT: se midió automáticamente en ms desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T en la derivación con el intervalo más largo y se corrigió automáticamente por la frecuencia cardíaca usando la fórmula de Bazett. También se calculó automáticamente la dispersión de este intervalo. Ambas mediciones se tomaron por electrocardiograma convencional.
  6. Variabilidad de la frecuencia cardíaca: se calculó automáticamente por métodos estadísticos del dominio temporal en registro de Holter de ECG de 24 horas.
  7. Ritmo cardíaco: se midió automáticamente por los intervalos RR calculando su frecuencia y valorando la regularidad por Holter de ECG de 24 horas.
- Ecocardiográficas: Los datos fueron tomados con ecocardiógrafo APLIO 300 de Toshiba.
    1. Tamaño del ventrículo izquierdo (VI): Las dimensiones internas telediastólicas y telesistólicas del VI se midieron en el eje corto en la proyección apical de cuatro cámaras, a nivel de los extremos de las valvas de la válvula mitral en telediástole y telesístole como las dimensiones más grande y más pequeña del VI, respectivamente.
    2. Los grosores de la pared posterior y del tabique interventricular se midieron en proyección apical de cuatro cámaras en eje corto, de borde a borde en telediástole del VI.
    3. Función sistólica del VI: incluyó medición de la FEVI, el volumen sistólico (VS) y el análisis del movimiento parietal regional. Estos datos se calcularon a partir de las mediciones volumétricas del VI por estudio bidimensional. La FEVI y el VS se obtuvieron mediante el método de área-longitud. El movimiento parietal regional se midió visualmente.
    4. Tamaño de la aurícula izquierda (AI): se midió linealmente por estudio bidimensional guiado por modo M en la proyección apical de cuatro cámaras en telesístole.
    5. Tamaño del ventrículo derecho (VD): se obtuvo por medición lineal en modo bidimensional en eje largo y en eje corto en la proyección apical de cuatro cámaras en telediástole.
    6. Suficiencia valvular mitral y tricuspídea: La regurgitación mitral y tricuspídea se midió a través de las áreas de flujo con Doppler color.
  - Ergométricas: Los datos fueron tomados con Sistema para pruebas de esfuerzo físico ERGOCID AT de Combiomed. Se aplicó un protocolo en escalera estándar, pero con prolongación de cada etapa hasta lograr tolerancia hemodinámica para la carga administrada. Las variables incluyeron:
    1. Carga física (WF): Velocidad en Km/h y la pendiente (grados de inclinación) administrada en la estera.

2. Carga física pico: Se consideró la velocidad y pendiente máxima vencida y tolerada por el paciente (alcanzó el estado estable al esfuerzo máximo).
3. Capacidad funcional de esfuerzo: Se midió en tasa de equivalentes metabólicos (METs - de sus siglas en inglés) el rendimiento energético (1 METs = 3.5 ml/Kg/min. de VO<sub>2</sub>) y estimada en VO<sub>2</sub> muscular según la escala de la NYHA para pruebas de esfuerzo.
4. Presión arterial (TA): Se midieron en mmHg los valores basales, cada 3 minutos en fase de ejercicio y al estrés pico, además en fase de recuperación al primer, tercero, quinto y décimo minuto.
5. Ritmo cardiaco: Se monitoreo el ECG en observancia de la regularidad y frecuencia de los intervalos RR en las 3 fases (reposo, ejercicio y recuperación).
6. Protocolo de esfuerzo físico: Se aplicó el incremental escalonado para velocidad y pendiente hasta el esfuerzo pico (limitada por síntomas). Las etapas se consideraron vencidas si el paciente toleró la carga administrada (estado estable para la frecuencia cardiaca).

La recolección de datos se realizó de fuente primaria, el caso, por entrevista (interrogatorio) y observación de los resultados de la exploración clínica y por las pruebas funcionales cardiovasculares realizadas.

Para el aseguramiento ético, cumpliendo la declaración de Helsinki, se le consultó al paciente para la evaluación por pruebas, tratamiento a administrar y para la publicación de su caso en revista científica nacional con protección de su identidad. Se le explicó detalladamente la intención estrictamente científica de su caso y se le respondió todas las preguntas que realizó.

## **Resultados**

Se presenta a un paciente masculino, blanco, de 26 años de edad, con antecedentes de distrofia muscular de Becker que en evaluación cardiovascular por protocolo confirmaron miocardiopatía dilatada y comienza tratamiento con captopril 50 mg/día y digoxina 0,25 mg/día. Se reconocen antecedentes de hipertensión arterial y "arritmia cardíaca". Por todo ello, se decide tratamiento con verapamilo a una dosis de 120 mg/día.

En el 2016 ingresa para tratamiento neurorrehabilitador y es evaluado neurológica y cardiorrespiratoriamente. Realiza un ciclo de neurorrehabilitación bajo supervisión cardiovascular. Durante la vigilancia se documenta evento arrítmico cardíaco, interpretado como fibrilación auricular paroxística; y se decide iniciar tratamiento anticoagulante y antiarrítmico, teniendo en cuenta la afectación miocárdica, que cumplió por tres meses.

En 2017 se le ofrece un nuevo ciclo de neurorrehabilitación con supervisión cardiovascular. Se documentan arritmias supraventriculares tipo: latidos auriculares prematuros aislados, en parejas y rachas. Entonces se decide suspender verapamilo y adicionar carvedilol en una dosis de 12,5 mg/día.

Para el 2018 se reevalúa funcionalmente el paciente de cara a la cardiorrehabilitación. Se documenta discapacidad funcional cardiaca moderada

(clase funcional III) para las actividades de la vida diaria; patrón electrocardiográfico convencional clásico de ondas Q en las derivaciones izquierdas (DI 4 mm, aVL 5 mm, V5 7 mm y V6 de 8 mm), patrón R/S en V1 con R altas de 18 mm y S de 10 mm; ectopia ventricular en las actividades de la vida diaria de alto costo energético. También, remodelado de VI con disfunción sistólica global ligera (FEVI 47,3 %) e hipocinesia de septum apical. Además, ecos espontáneos en su interior y chorro regurgitante mitral trivial (Figura).

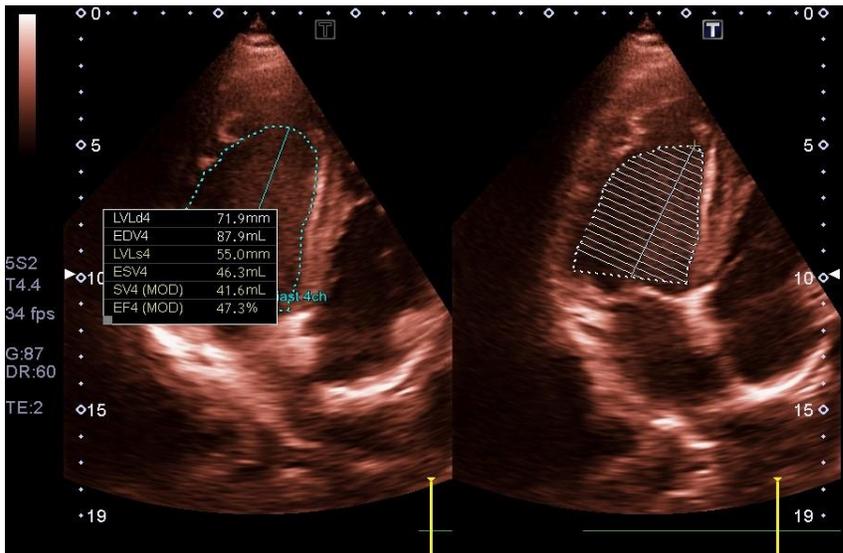


Fig. 1- Datos de las variables ecocardiográficas antes del tratamiento rehabilitador cardiovascular. LVLd = Left Ventricle Length Diastolic; EDV= End Diastolic Volume; LVLs = Left Ventricle Length Systolic; ESV= End Systolic Volume; SV= Systolic Volume; EF = Ejection Fraction (FEVI); 4 = Four chambers

Fuente: Informe ecocardiográfico.

Durante el 2019 el paciente ingresa para ciclo de rehabilitación cardiovascular combinado con rehabilitación neurológica. Al momento del reclutamiento se consideró que estaba estable, según los resultados arrojados por las evaluaciones clínica, electrocardiográfica y ecocardiográfica. Entonces, recibió tratamiento farmacológico óptimo, cardioprotector y cardiorreparador con betabloqueador, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonista del receptor mineralocorticoideo.

Se documenta discapacidad funcional de esfuerzo moderada (clase funcional III = 3,8 METs) según prueba ergométrica prerrehabilitación cardiovascular. Se indujo, además, ectopia ventricular al estrés físico, pero con respuesta hemodinámica normal.

Se le ofreció al paciente, guiado por ergometría, un ciclo de entrenamiento físico general de resistencia de seis semanas de duración, en la modalidad de estera rodante o caminadora, con protocolo a carga constante. Inicialmente, a una intensidad del 40 al 70 % de la carga física pico, duración de 30 minutos por sesión de ejercicio, y cinco sesiones por semana.

En una segunda etapa se le administró otro ciclo de entrenamiento físico general, con un protocolo a intervalo donde trabajó alternativamente del 60-70 % y 85-95 % por cuatro y tres minutos, respectivamente, a completar en 30 minutos por sesión a una frecuencia de cinco sesiones por semana.

La evaluación funcional por ergometría, al completar el ciclo de cardiorrehabilitación, se realizó con el mismo protocolo de esfuerzo físico. Se obtuvo mejoría de la capacidad funcional (clase funcional II), se logró un mayor tiempo de ejercicio (1:49 minutos), tolerancia a más velocidad (1 km/h) y más grados de inclinación de la estera (1°). Los valores de reposo, de la FC también disminuyeron en 7 lpm, y de la TA sistólica y diastólica en 10 y 6 mmHg, respectivamente (Tabla).

Tabla 1- Datos de las variables ergométricas antes y después del tratamiento rehabilitador cardiovascular

Fase	T (min)		RE (METs)		FC (lpm)		TA (mmHg)		WF (km/h-°)
Reposo	05:00	05:00	0.0	0.0	90	83	112/70	102/64	0-0
Ejercicio 1	05:05	04:35	2.8	2.8	116	107	125/72	121/70	2-1
Ejercicio 2	08:07	07:38	3.8	3.8	128	111	132/71	128/67	3-2
Ejercicio 3	-	09:56	-	4.9	-	115	-	133/66	4-3

T= Tiempo de ejercicio; RE= Rendimiento energético; FC= Frecuencia cardiaca; TA= Tensión arterial; WF= Carga física.

Fuente: Informe ergométrico.

Nótese, que los valores submáximos también experimentaron mejoría. Para la primera carga se consumió menos FC y la TA ascendió menos. Con la segunda carga sucedió lo mismo (FC y TA más bajas), lo que significó menos consumo de oxígeno miocárdico (doble producto submáximo). También, el hecho de alcanzar el estado estable para cada carga administrada en menos tiempo, adiciona mejoría en la interpretación de los datos. Además, no se indujo ectopia ventricular.

El tratamiento neurorrehabilitador tuvo como objetivos evitar y/o reducir contracturas musculares, retrasar el desarrollo muscular de la debilidad muscular, evitar y/o reducir la rigidez articular, estimular la autonomía personal y la independencia. Se evaluó la fuerza muscular, el rango articular, la marcha y el equilibrio. Se logró mantener la funcionalidad neurológica.

En conclusión, el caso presentado resulta ser el primer paciente publicado tanto en la literatura nacional como internacional con cardiomiopatía de Becker, que se trata con kinesioterapia cardiovascular guiado por ergometría. Se logra mejora funcional cardiovascular en adición a la farmacoterapia.

## Referencias bibliográficas:

1. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, et al. Management of cardiac involvement in neuromuscular diseases. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 [acceso: 03/01/2018]; 136: e200-31. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000526>
2. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-deficient cardiomyopathy. *JACC*. 2016 [acceso: 21/03/2019]; 67(21):2533-46. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0735109716326080.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0735109716326080.pdf?locale=es_ES)
3. Ho R, Nguyen ML, Mather P. Cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy: Overview. *WJC*. 2016 [acceso 03/01/2018]; 26; 8(6):356-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919702/>
4. Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, Kolovou G. Cardiac involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *WJC*. 2015 [acceso: 03/01/2018]; 26(7):410-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4513493/>
5. Camacho Salas A. Distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr Contin*. 2014 [acceso: 03/01/2018]; 12(2):47-54. Disponible en: <http://www.apcontinuada.com/es-vol-12-num-02-sumario-13018403>
6. Wright NC, Kilmer DD, McCrory MA, Aitkens SG, Holcomb BJ, Bernauer EM. Aerobic walking in slowly progressive neuromuscular disease: effect of a 12-week program. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996 [acceso: 03/01/2018]; 77:64-9. [http://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993\(96\)90222-1/pdf](http://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993(96)90222-1/pdf)
7. Srinivasan R, Hornyak JE, Badenhop DT, Koch LG. Cardiac rehabilitation after heart transplantation in a patient with Becker's muscular dystrophy: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 [acceso: 23/01/2019]; 86:2059-6. Disponible en: [https://www.archivespmr.org/article/S0003-9993\(05\)00398-9/pd](https://www.archivespmr.org/article/S0003-9993(05)00398-9/pd)