



FUNDACIÓN DISTROFIA MIOTÓNICA

Manuel de Información y Autoayuda

ÍNDICE

Parte 1: Introducción	1
Carta de la Directora Ejecutiva	1
Acerca de la Fundación Distrofia Miotónica	3
Fortalecimiento: La Perspectiva de Shannon Lord	4
Un paradigma para trabajar juntos: soñar en grande	6
Fundación de la Distrofia Miotónica: Comité Asesor Médico y Científico	8
 Parte 2: Información para Personas y Familias con DM	11
Para entender la distrofia miotónica	11
Cómo afecta la DM a su organismo la distrofia miotónica	12
Tipos de distrofia miotónica	13
Genética de la distrofia miotónica	17
Viviendo con distrofia miotónica	19
Recursos para las personas afectadas y sus familias	23
Archivo de videos de la FDM: lista de videos educativos	24
Glosario	26
 Parte 3: Información para Profesionales Médicos	33
Panorámica	33
Causas genéticas de la distrofia miotónica	35
Características multisistémicas de la distrofia miotónica	44
 Parte 4: Recursos para Profesionales Médicos	69
Sugerencias prácticas para la administración de anestesia	70
Sugerencias para la terapia ocupacional	78
Papel de la fisioterapia en evaluación y el manejo clínico de las personas con DM	88
Referencias bibliograficas	97

PARTE I: INTRODUCCIÓN

CARTA DE LA DIRECTORA EJECUTIVA



Estimado Lector,

Bienvenido a la Fundación Distrofia Miotónica. (FDM) y a nuestro manual de información y autoayuda. Independientemente de que usted lea este texto porque acaba de conocer la distrofia miotónica (DM), o bien haya estado conviviendo con esta compleja enfermedad desde hace muchos años, seguramente ya es consciente de los desafíos que la DM representa tanto para los pacientes como para los familiares y los médicos.

En la FDM, estamos comprometidos en ayudarle a usted y a otros como usted, para afrontar los desafíos de la DM y para intentar explicarle de manera comprensible la mecánica de la distrofia miotónica, lo que le ayudará a Ud y a su médico a gestionar activamente esta situación. Con este objetivo, hemos editado este manual de información, asesorados por los médicos de la FDM y los miembros del comité asesor, y otros autores que son o fueron expertos líderes en

el conocimiento de la distrofia miotónica y que llevan entre todos ellos dedicados desde hace más de cien años a la investigación y el tratamiento de la DM.

Algunos de los recursos de ayuda que usted encontrará en este manual son:

- **Información de utilidad** recopilada por la FDM para educar a las personas afectadas y sus familias, así como también una serie de consejos sobre aspectos de la enfermedad útiles para las instituciones sanitarias.
- **Distrofia Miotónica: Los Hechos.** Es un libro fácil de entender para las personas y familias escrito por el Dr. Peter Harper, genetista, que es un experto destacado en DM y recientemente traducido al castellano por el Prof. López de Munain (www.asem.org)
- **Tarjeta de Alerta Médica.** Se trata de una tarjeta de identificación de tamaño tarjeta de crédito para que las personas afectadas la lleven consigo y puedan alertar a las instituciones sanitarias sobre las características de la enfermedad y especialmente de las precauciones a tomar si se va a administrar anestesia a estos pacientes.
- **Ficha de Historial Médico.** Se trata de un documento que registra los tratamientos, medicamentos y antecedentes médicos que los pacientes deben compartir con las instituciones sanitarias y los médicos que les atienden.
- **Información** acerca de cómo integrarse y hacerse miembro de la FDM, cómo encontrar noticias y recursos adicionales sobre la DM en nuestra página web (www.mytonic.org) o en nuestro foro comunitario (www.community.mytonic.org) así como otras posibilidades de encontrar apoyo y de tener participación en la comunidad.

Por último, queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento a José Antonio, Araceli Mera y Tamara San Antonio por asumir la traducción inicial de este Manual de información y autoayuda de la FDM en beneficio de los miembros de la comunidad de DM que hablan español, y a la Dr. Belen Esparís, Directora Médico del Mt. Sinai Sleep Disorders Clinic y al Prof. Adolfo López de Munain, Director de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Donostia de San Sebastián (España) por su revisión sustancial y la edición de esta traducción actualizada. Su esfuerzo ha hecho posible la edición de esta versión traducida al español del Manual de información y autoayuda de la FDM y les estamos profundamente agradecidos por ello

En la FDM, nuestra principal misión es educar a las familias e instituciones médicas acerca de la DM, para mejorar la calidad de vida de las personas que viven con la enfermedad y maximizar los esfuerzos que se concentran en el tratamiento y cura de la DM. Les doy nuevamente la bienvenida a la comunidad de la FDM y esperamos trabajar con usted en la lucha contra la distrofia miotónica y apoyar sus esfuerzos para vivir mejor con la DM, ahora y en el futuro.

Con mis mejores deseos,

Molly White

ACERCA DE LA FUNDACIÓN DE DISTROFIA MIOTÓNICA

La fundación Distrofia Miotónica (FDM) es una organización sin ánimo de lucro fundada en el año 2007 por familias que viven con distrofia miotónica (DM). A través de la educación, el consejo y la investigación, la FDM está comprometida en mejorar la calidad de vida de las personas que viven con distrofia miotónica y maximizar los esfuerzos concentrados en el tratamiento y la cura para la DM.

Desde su base en San Francisco, California, EE.UU, la FDM tiene esta asociada con otras instituciones que complementan su trabajo, tal como la Asociación de la Distrofia Muscular (MDA), los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH), el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDCP) de Estados Unidos así como otras agencias gubernamentales, académicas y filantrópicas.

La web de la FDM (www.myotonic.org) sirve como fuente de información clarificadora sobre esta enfermedad para las familias afectadas, los médicos y otras instituciones médicas, así como para la comunidad investigadora, sobre esta enfermedad. El foro comunitario on line de la FDM. (www.community.myotonic.org), es un lugar donde las personas y los grupos interactúan, comparten información e historias, realizan preguntas y encuentran apoyo. El equipo de la FDM incluye al personal de la fundación y a su comité directivo, integrado por líderes empresariales y gubernamentales y muchas personas cuyas familias han sido impactadas por esta enfermedad y también por los médicos del Consejo Científico Asesor de la FDM, un grupo de líderes que proviene de organizaciones académicas, médicas y gubernamentales.



Shannon Lord (1946-2013) fué la presidenta fundadora de la FDM y miembro del consejo desde el año 2006 al 2009. Ella tenía una forma leve de DM1 y sus dos hijos, ya adultos, tienen DM desde la infancia. Ella fue portavoz, consejera y recaudadora de fondos para la causa de la distrofia miotónica durante más de 10 años y fué responsable de la participación de los miembros de familias americanas en el Congreso Internacional sobre Distrofia Miotónica el año 2005 (IDMC-5). La Fundación de la Distrofia Miotónica evolucionó desde aquella reunión bajo la presidencia de Shannon.

Fortalecimiento: La perspectiva de Shannon Lord, 20 años después de su diagnóstico

Después de conocer su diagnóstico de distrofia miotónica, usted probablemente no pueda creerse que sea verdad, y tal vez, experimente temporalmente un sentimiento de negación mientras comienza a asumir poco a poco la realidad. Usted puede enfadarse y culpar a otros, antes de comenzar a negociar la aceptación de la noticia consigo mismo: si sólo tengo..., entonces, tal vez.....puede que.... Puede que más adelante, la tristeza y depresión le inunde y se sienta frustrado y desesperanzado. Pero tras esta fase, si permite que este proceso siga su curso, finalmente puede llegar a aceptarlo. Estos son los pasos de un proceso de duelo tras una pérdida, tal como es descrito por los psicólogos y común con otras situaciones de pérdida traumática.

Es importante dejar que el duelo siga su curso a través de un proceso natural- a través es aquí una preposición que tiene un significado relevante. Si usted trata de evadirse, usted continuará sintiendo tristeza y pesar con tanta intensidad como la que dedique a esconder sus sentimientos. Los grupos de apoyo o de consejo pueden ayudarle a afrontar este proceso. Un paso muy importante es aprender a pedir ayuda.

Con el tiempo usted se dará cuenta que usted no es la enfermedad, sino que es una persona o un miembro de la familia de alguien con DM, lo que es mucho más que la propia enfermedad. Es importante aprender a comprender que esta es una enfermedad heredada, sobre la cual usted no tiene capacidad de control, por lo que debe elegir conscientemente hacer las cosas que le hagan sentirse bien, que le den alegría y placer, cómo por ejemplo, hacer jardinería, pintar; escuchar su CD favorito o ir a ver una buena película, correr, andar en bicicleta, saborear una buena comida, alimentar a los pájaros y mantener su sentido del humor lo más alto posible.

También es importante poder contar su historia a aquellos que le quieran escuchar, ya sean de su familia o sus amigos, un terapeuta o un grupo de apoyo. Con el tiempo, si usted tiene la oportunidad de contar su historia varias veces a quienes le quieran escuchar, usted comenzará a sentir que la percepción de enfermedad y el sentimiento de pérdida que le acompaña, comienzan a disminuir. En algún punto de este proceso, incluso será capaz de alcanzar un cierto control sobre lo que le sucede.

- Aprenda lo que más pueda sobre la DM y enseñeselo a su familia.
- Escriba con antelación las preguntas que desee hacer a sus doctores cuando acuda a las consultas.
- Comparta la sección “Información para Profesionales de la Medicina” en este manual con sus médicos, porque muchos de ellos no saben tanto sobre la enfermedad como usted mismo.
- Asuma la responsabilidad de participar en su propio proceso de tratamiento como el de los miembros afectados de su familia. Su médico puede no haber tratado nunca previamente a un paciente con esta enfermedad.
- ¡Reconozca sus habilidades y póngalas en marcha!

Algunas familias con DM, después de obtener un extenso conocimiento sobre el diagnóstico sienten que necesitan hacer algo más y han sentido una gran satisfacción y una mejora de su autoestima trabajando para recaudar dinero para impulsar a los investigadores a buscar un tratamiento o una cura para la enfermedad de su familia. Incluso cuando los fondos del gobierno han sido paralizados, han desarrollado maneras alternativas creativas para continuar apoyando el avance de las investigaciones buscando aportaciones del sector privado, entendiendo que ellos sólo no pueden encontrar una cura para sí mismos o para sus seres queridos, pero sí pueden apoyar los esfuerzos para recaudar fondos que ayuden a lo que sí pueden conseguirlo: la investigación científica hecha por los expertos. Y así como organizadores de estos eventos ¡se sentirán muy bien durante el proceso!. Algunos de nosotros sentimos que la gratificación más grande, viene a menudo de donar nuestro tiempo, nuestro talento y nuestro recurso a esta causa.

Como ejemplos, una persona decidió andar en su bicicleta hacia y desde el trabajo todos los días; eran 32 millas cada día, hasta cumplir 5.000 millas en su cumpleaños número 40 y obtuvo el compromiso de sus amigos y familiares de recibir una donación de 20USD por cada milla recorrida, lo que le hizo recolectar 100.000 USD en el proceso: Un éxito rotundo. Otra persona organizó una venta de postres horneados caseramente entre los miembros de su oficina y pidió a sus colegas que aportaran tales productos ellos mismos. Con la venta de galletas, tortas y otros postres recaudó 700 USD. Estos son ejemplos de personas que pusieron su creatividad a trabajar, logrando un gran éxito y recibiendo una gran gratificación personal por la satisfacción y apoyo que tuvieron. En este proceso ellos contribuyeron a que la investigación avance hacia una cura de la enfermedad.

Pero incluso después de que usted se acostumbre a la idea de tener DM y se sienta más fuerte, usted se encontrará de vez en cuando algo más triste. Es natural sentirse así, por lo que no trate de negar esos sentimientos, asúmalos y sepa que pronto ese desanimo temporal cederá y usted se sentirá fuerte de nuevo. El tiempo entre esas recaídas emocionales será cada vez más largo.

Recuerde: Pedir ayuda es un signo de fortaleza, no de debilidad. Usted no tiene que recorrer este camino en solitario.

Shannon Ford

“UN PARADIGMA PARA TRABAJAR JUNTOS: SOÑAR EN GRANDE”

Eric Wang, Ph.D.

Investigador postdoctoral de la FDM en Ciencias de la Salud y Tecnología en el MIT de Harvard y familiar de una persona con distrofia miotónica



Mi nombre es Eric Wang y es un gran honor para mí servir como asesor sobre la distrofia miotónica, tanto como investigador que estudia la enfermedad, y también como una persona que creció viendo diariamente los efectos de la DM. He visto como esta enfermedad ha impactado tanto a los miembros de mi familia afectados como a los no afectados por la enfermedad.

Cuando repaso los últimos 15 años de mi vida, creo que hubo un momento decisivo en mi relación con la DM, en cómo afectó a mi familia y en cómo enfrenté este hecho. Mientras asistía a la escuela primaria y luego en la secundaria, vi perder gradualmente a mi padre, el control de la motricidad fina, la habilidad para subir y bajar escaleras y ver impotente como sufría varias caídas graves, y tener problemas con la función cardíaca. Cuando estaba ya en la universidad, recuerdo cómo cada vez que volvía a casa en vacaciones y en días libres, mi padre cambiaba poco a poco, como resultado de la pérdida muscular. Esta enfermedad me impactó a mí y a toda mi familia de una manera negativa, y en general, nos sentimos desamparados para poder mitigar los efectos de esta terrible enfermedad.

Después de la universidad, trabajé en un laboratorio donde estudié biología cardiovascular y me gradué, y cuando tuve que elegir un área de investigación en la cual realizar mi doctorado, consulté con otros estudiantes del laboratorio acerca de las áreas más interesantes de investigación. Una tarde en particular, que podría describir como un momento “eureka” para mí, yo estaba cenando con otro estudiante en el laboratorio y recuerdo esto de manera muy real. Estábamos en el subterráneo del pub John Harvard en Cambridge, Massachusetts, y recuerdo que ambos pedimos una hamburguesa suiza con champiñones.– era una buena hamburguesa – y no por su sabor– fue tan buena porque esa noche, una luz se encendió en mi cabeza. Fue allí cuando mi amigo me sugirió que estudiara la DM, para ser, cito textualmente– un “campeón” de la enfermedad. De alguna manera, la idea era extremadamente obvia – usar mis conocimientos en biología para estudiar una enfermedad presente en mi familia – pero que por alguna extraña razón nunca había considerado seriamente. Creo que esto fue en parte debido a una manera limitada de pensar, asumiendo que yo no podría hacer aportaciones significativas en ese campo. Este punto de vista es algo que quisiera romper para que todos los implicados en esta enfermedad trascendiéramos de alguna manera unas limitaciones que no son reales..

Aquella noche, comenzó mi viaje de autoayuda– Más tarde conocí a David Housman en el MIT, quien con otros miembros de su grupo encontraron el gen de la DM1 en 1992, y también a Chris Burge, un experto en biología computacional y del estudio de la regulación génica, cuyos recientes hallazgos en

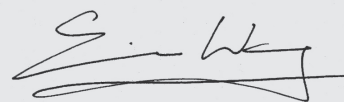
el campo de la DM han permitido obtener avances significativos en nuestro conocimiento sobre la DM.

También he conocido a otros líderes en el campo de la DM, que me han servido como mentores no oficiales en los últimos cinco años. –Todo ello me han llevado a asegurar que el campo de la DM, es absolutamente destacable por su compañerismo, por la manera en que se dirige el trabajo y por su enfoque hacia la obtención de resultados útiles para los enfermos. Como resultado de todo y con la ayuda de ellos, he sido capaz de hacer contribuciones al campo que espero ayudarán a tener un impacto en la vida de los afectados en un futuro cercano.

Los investigadores en DM necesitamos atraer a otros protagonistas a esta área, personas que tengan una experiencia complementaria que nosotros necesitamos – Esto significa atraer a colegas que estudien otros aspectos de la biología, socios de la industria, y personas con experiencia en los organismos reguladores. Para vencer esta enfermedad, necesitaremos, como muchos han dicho en los últimos años, trabajar como un equipo y en conjunto con las familias de pacientes con DM.– muchas personas van a través de la vida sin encontrar lo que los motive, algo para vivir o morir. Obviamente, la DM en mi familia ha sido una maldición – por sus terribles efectos – pero por otra parte, la DM me ha dado un genuino propósito en la vida– un desafío y un obstáculo a superar. –a través del cual haremos todos los mejores esfuerzos para ser mejores personas. Les animo para que dediquen un momento de su tiempo a imaginar un mundo en el que usted o su familia todavía tienen DM, pero no están limitados con preocupaciones prácticas o financieras. ¿Cómo le gustaría que fuera el mundo? ¿Es este un mundo en el que todos los doctores conocen todo acerca de la DM? ¿Es este un mundo en el que la mayoría de las personas en las calles entienden como se ve un paciente de DM y cuales son sus necesidades? ¿Es este es un mundo en el que las pruebas genéticas son gratuitas? ¿Qué podemos hacer juntos para acercarnos a ese mundo?. Este es el cambio de forma de pensar que todos debíamos hacer – pensar en grande y por supuesto, aunque volvamos más tarde a la realidad, tener el coraje de soñar.

El progreso en el área de la DM ha sido fenomenal, pero aún estamos lejos el final del camino. Se sucederán montañas y valles y numerosas tormentas que debemos prepararnos para enfrentar, pero también tenemos que estar preparados para el día en que las terapias serán una realidad tangible. Debemos organizarnos de manera que podamos avanzar sin prisa pero sin pausa con una pasión combinada con la prudencia. Necesitamos apoyarnos y animarnos de manera que podamos pasar con éxito por todas esas experiencias y hacer de ello nuestro objetivo para continuar avanzando a pesar de las dificultades.

Venceremos esta enfermedad pero esto necesitará un esfuerzo de grupo– ya que la DM es un ejemplo para las enfermedades producidas por toxicidad del RNA– mostrémosle al mundo como es ese paradigma de cómo trabajar juntos por la cura de esta terrible enfermedad y de otras con similares características.”



Transcripción del discurso de la Conferencia Anual de la
FDM en el año 2011

FUNDACIÓN DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA, COMITÉ ASESOR MÉDICO Y CIENTÍFICO



Tetsuo Ashizawa, M.D.

Director Ejecutivo del Instituto McNight Brain, Profesor y Jefe del Departamento de Neurología de la Universidad de Florida, el Dr. Tetsuo Ashizawa se graduó en la Escuela de Medicina de la Universidad Keio en Tokio en 1973. Posteriormente realizó su internado en Medicina en Pittsburgh, su residencia en Neurología en el Baylor College of Medicine en Houston, y una especialización en enfermedades neuromusculares y Neuroquímica con la Asociación de Distrofia Muscular en Baylor. Mientras estuvo en Baylor, él colaboró con uno de los muchos equipos alrededor del mundo en la localización del gen DMPK de la distrofia miotónica. Por todo ello ha recibido muchos reconocimientos y premios así como fondos para investigaciones, especialmente en área de distrofia miotónica y ataxia. En 1997, él y la Dra. Claudine Junien fundaron el Consorcio Internacional de la Distrofia Miotónica (IDMC), una reunión científica bienal, donde médicos y científicos se unen con el objetivo de encontrar un tratamiento efectivo o una cura para la DM. El Dr. Ashizawa ha publicado numerosos artículos sobre la distrofia miotónica, en numerosas revistas médicas. Para mayor información sobre el Dr. Ashizawa, visite el sitio web de la Universidad de Florida (<http://movementdisorders.ufhealth.org/team/faculty-fellows/tetsuo-ashizawa-m-d/>)



John W. Day, M.D., Ph.D.

El Dr. John Day trabaja actualmente en la Universidad Stanford como Profesor de Neurología, Pediatría y Patología desde 2011, con la misión de construir un centro especializado para el entendimiento y tratamiento de la distrofia muscular, sirviendo como Director de Medicina Neuromuscular en el programa de Medicina del Departamento de Neurología y Ciencias Neurológicas. El Dr. Day es un miembro activo del grupo de colaboración de la Universidad de Minnesota, que él ayudó a forjar como Director del Centro de Distrofia Muscular Paul and Sheila Wellstone de esa Universidad. Trabaja para integrar los recursos de California y Minnesota con la red internacional de investigación sobre la distrofia miotónica para asegurarse que se resuelvan los enigmas científicos de esta forma de distrofia muscular lo antes posible. El Dr. Day realizó sus estudios de pregrado de medicina en la Universidad de Minnesota donde se graduó en 1977. Posteriormente realizó estudios de postgrado en la Escuela de Medicina Albert Einstein y su internado en Medicina Interna en Nueva York. Realizó su residencia en Neurología y la especialidad en Neurofisiología Clínica y Enfermedades Neuromusculares en la Universidad de California en San Francisco. En el año 2001, junto con la Doctora Laura Ranum y su equipo, participó en la identificación y caracterización genética de la distrofia miotónica tipo 2, causada por una mutación en el cromosoma 3. Ha publicado numerosos artículos sobre distrofia miotónica en numerosas revistas científicas y actualmente lidera un estudio de imagen cerebral de personas afectadas. Para mayor información sobre el Dr. Day, visite el sitio web de la Universidad Stanford (<https://med.stanford.edu/profiles/john-day>)



Richard Lymn, Ph.D.

El Dr. Lymn es un físico que ha dedicado toda su carrera a la investigación sobre los músculos. Después de graduarse en matemáticas en la Universidad Johns Hopkins, ingresó en la escuela de graduados de la Universidad de Chicago, donde realizó descubrimientos innovadores en el metabolismo químicos que generan fuerza muscular, convirtiéndose en la máxima autoridad máxima en la materia. Tras terminar su postgrado, trabajó para el Medical Research Council, en el laboratorio de Biología Molecular en Cambridge, Inglaterra, estudiando la relación entre cambios químicos y estructurales durante la contracción muscular. Continuó sus estudios sobre la generación de la fuerza muscular en el Instituto Nacional de Salud (NIH) en Estados Unidos. Dr. Lymn dejó la investigación activa para dedicarse a la administración científica de salud en el NIH, donde él creó un programa de subsidios y contratos de investigación en biología muscular que hicieron crecer el presupuesto a más de \$70 millones de dólares. Durante su período en el NIH, identificó áreas que necesitaban mejoras e implementó iniciativas en nuevos campos. En el año 2005, organizó la conferencia en el NIH sobre la magnitud de la Enfermedad Muscular, que se enfocó en tres distrofias musculares, incluyendo la distrofia miotónica. El Dr. Lymn dejó el NIH tras casi treinta años dirigiendo los esfuerzos federales para una mayor comprensión de la biología muscular y guiar el proceso de investigación, pero continúa fomentando la investigación sobre las enfermedades musculares y colaborando con investigadores y grupos privados. Para mayor información, consulte, www.lymnfoundation.org. La fundación sin fines de lucro Lymn se fundó el año 1999, entregando becas por primera vez en 2006 para reconocer a estudiantes e investigadores menores de 35 años, que hayan mostrado un compromiso en contribuir al conocimiento de la biología y enfermedades musculares. Para mayor información sobre el Dr. Lymn, visite el sitio web de la fundación Lymn (http://www.lymnfoundation.org/Richard_W_Lymn_Profile.html).



Darren Monckton, Ph.D.

El Dr. Darren Monckton es Profesor de Genética Humana (Instituto de Células Moleculares y Bioquímica), Realizó su doctorado en la Universidad de Leicester, investigando la inestabilidad genética en las repeticiones de minisatélites utilizado en los perfiles de ADN. Recibió después una beca de la Asociación de la Distrofia Muscular para especializarse en el Baylor College of Medicine, donde comenzó a trabajar en distrofia miotónica tipo 1. Después de terminar su especialización en el Centro del Cáncer MD Anderson, se trasladó a la Universidad de Glasgow, donde estableció su propio grupo. Ha sido reconocido internacionalmente por su trabajo en la comprensión de la dinámica molecular y el papel de las secuencias de repeticiones contiguas de ADN en el genoma humano y su relación con las enfermedades congénitas, con un énfasis específico en la repetición de CTG en el gen asociado a la distrofia miotónica tipo 1. En los últimos 15 años, el Dr. Monckton ha contribuido con muchas publicaciones sobre inestabilidad genética y ha sido premiado con numerosos reconocimientos, siendo un conferenciante muy solicitado en las conferencias sobre distrofia miotónica en todo el mundo. Colabora en muchos consejos y comités científicos y editoriales. Para mayor información sobre el Dr. Monckton, incluyendo sus intereses en las investigaciones, visite el sitio web de la University of Glasgow (<http://www.gla.ac.uk/researchinstitutes/biology/staff/darrenmonckton/>).



Richard Moxley III, M.D.

El Dr. Richard Moxley es Profesor de Neurología y Pediatría en la División de Medicina de la Universidad de Rochester en Rochester, Nueva York y Director del Centro de Distrofia Muscular Wellstone. Tras graduarse en Harvard y en la escuela de Medicina de la Universidad de Pennsylvania, completó su residencia en Pennsylvania y luego completó un Programa de Enfermedades cardíacas y Control de accidentes cerebrovasculares en las dependencias de la NASA. Hizo su residencia en Neurología en el Centro Médico de Harvard y su entrenamiento en Medicina, en la Universidad Johns Hopkins. Realizó su postdoctorado en un programa especial del NIH en Endocrinología y Metabolismo en Johns Hopkins. Además de ser director en el Centro de Distrofia Muscular Wellstone, es Presidente Asociado del Departamento de Neurología en el Hospital Strong Memorial y anteriormente fue Director del Laboratorio de Conducción Nerviosa (EMG/Nerve), en el Hospital Strong Memorial. Con el apoyo de la NIH, él inició el Registro Nacional de DM y FSH (distrofia facioscapulohumeral, otra forma de distrofia muscular), que es una herramienta que los investigadores pueden usar para incorporar a los miembros de la familia con DM en su investigación. Ha publicado numerosos artículos sobre distrofia miotónica en revistas científicas y colabora en muchos consejos y comités. El Dr. Moxley es autor de una investigación sobre la mexiletina, un medicamento que relaja la miotonia o rigidez muscular, y actualmente lidera un estudio clínico de Somatokine en personas con distrofia miotónica. Para mayor información sobre el Dr. Moxley, visite el sitio web de la URM (<https://www.urmc.rochester.edu/people/23115880-richard-t-moxley>)



Charles Thornton, M.D.

El Dr. Charles Thornton es Profesor de Neurología en la Universidad de Rochester y junto con el Dr. Moxley, es codirector de la clínica de la Asociación de Distrofia Muscular (MDA) en la URM. Se graduó como médico en la Universidad de Iowa y realizó su residencia en Medicina Interna la realizó en la Universidad de California en el Programa de Los Angeles-San Fernando Valley. Terminó su residencia en Neurología en el año 1985 en la Universidad de Ciencias de la Salud de Oregon y realizó una especialidad en Terapia Experimental de Enfermedades Neuromusculares en el Hospital Strong Memorial en Rochester. Ha recibido varios reconocimientos por su investigación sobre la DM y ha publicado sus resultados en revistas científicas de alto impacto. Desde hace unos años el Prof Thornton ha enfocado su trabajo científico en la búsqueda de un tratamiento de la distrofia miotónica. Para mayor información sobre el Dr. Thornton, visite el sitio web de la URM (<https://www.urmc.rochester.edu/people/20909840-charles-a-thornton/researchers>)

PARTE 2: INFORMACIÓN PARA PERSONAS Y FAMILIAS CON DISTROFIA MIOTÓNICA

La Distrofia Miotónica (DM) es un desorden genético que afecta a varias partes del cuerpo. Hay al menos dos tipos de DM, y el tipo 1 causa problemas más serios que el tipo 2. Actualmente no existe una cura para la distrofia miotónica, pero hay muchas cosas que se pueden hacer para mejorar la calidad de vida de los pacientes, tomando ellos parte activa en el cuidado y la gestión activa de sus síntomas. Aunque cada día hay nuevos descubrimientos acerca de este trastorno y cómo debe ser tratado, la distrofia miotónica no es en general, bien comprendida por la comunidad de los médicos generales. Es importante que usted aprenda lo máximo posible acerca de su enfermedad de manera que usted pueda explicarse con sus doctores y educar a la gente a su alrededor. Procure estar al día de las novedades para asegurarse el recibir del mejor cuidado posible.

OTROS NOMBRES PARA LA DISTROFIA MIOTÓNICA

- **Distrofia myotonica (DM).** Nombre en latín y la abreviatura más común
- **Enfermedad de Steinert.** Denominada así en honor de una de las personas que identificaron la enfermedad, Hans Steinert. A veces se le llama también síndrome de Curschmann-Batten-Steinert
- **Distrofia muscular miotónica (DMM).** Nombre y abreviatura a veces utilizada
- **DM1.** Abreviatura común para la distrofia miotónica tipo 1
- **DM2.** Abreviatura común para la distrofia miotónica tipo 2
- **Miopatía proximal miotónica (PROMM).** Término usado a veces para la DM2 y abreviatura de su nombre en inglés

¿CÓMO AFECTA LA DMA SU ORGANISMO?

La Distrofia Miotónica es una enfermedad muy compleja. Los síntomas y la progresión de la enfermedad pueden variar ampliamente entre los enfermos. Puede afectar de manera muy diferente a los miembros de una misma familia, por lo que es difícil predecir con exactitud cómo afectará la enfermedad en el futuro a usted y a su familia. Una persona podría tener sólo dolores musculares leves o cataratas que se desarrollen en los años de la vejez, mientras que otra persona con la misma enfermedad puede nacer presentando desde ese momento serios problemas respiratorios.

Los síntomas más comunes de la DM son los problemas musculares, incluyendo debilidad muscular (miopatía), la dificultad para relajar los músculos (miotonia), y una pérdida de la masa muscular que empeora con el tiempo (atrofia). Sin embargo, es un error pensar que la DM es sólo una enfermedad muscular, porque afecta también a otras muchas funciones del cuerpo, incluyendo el corazón, el sistema respiratorio o el gastrointestinal, entre otros. La DM puede causar también problemas con las funciones cognitivas, la personalidad o la visión. No todas las personas con DM presentan todos, o a veces ni siquiera una mayoría de los posibles síntomas.

Sistema muscular	Posibles Efectos
Músculo esquelético	• Debilidad muscular (miopatía) • Rigidez muscular y problemas para relajar los músculos (miotonia) • Pérdida de masa muscular que empeora con el tiempo (atrofia). • Debilidad muscular severa y retraso en el desarrollo en recién nacidos y niños
Sistema cardíaco	• Problemas de ritmo cardíaco (arritmias) • Dilatación del músculo cardíaco • Baja presión arterial • Muerte súbita
Sistema respiratorio	• Problemas respiratorios en recién nacidos • Infecciones frecuentes de los pulmones • Aspiración de comidas o fluidos hacia las vías respiratorias • Inestabilidad para respirar con suficiente oxígeno • Apnea del sueño
Sistema gastrointestinal	• Dificultad para tragar • Dolor e hinchazón después de las comidas • Estreñimiento, diarrea, síndrome del colon irritable, reflujo gastrointestinal • Cálculos biliares • Colon dilatado
Sistema nervioso central y del cerebro	• Dificultad para razonar y solucionar problemas • Problemas emocionales y de comportamiento • Somnolencia excesiva durante el día • Daño en los nervios periféricos en pies y manos
Sistema reproductivo	• Testículos pequeños, espermiograma baja, testosterona baja • Alto riesgo de aborto espontáneo y muerte intrauterina • Menopausia temprana • Problemas en el embarazo y parto • Complicaciones para el recién nacido
Sistema endocrinológico	• Resistencia a la insulina • Calvicie frontal prematura en hombres y mujeres
Sistema inmune	• Niveles más bajos de anticuerpos en el torrente sanguíneo
Tumores	• Riesgo mayor de tumores benignos en la piel (pilomatrixoma)

TIPOS DE DISTROFIA MIOTÓNICA

- **DM1.** Esta es la forma más común de la enfermedad y la que tiene consecuencias más graves. Al menos 1 persona cada 8.000 en el mundo tiene DM1 aunque el número de afectados puede ser mucho mayor. Hay tres subtipos clínicos de DM1, categorizados según el inicio de los síntomas:

Congénita: Los síntomas están presentes desde el nacimiento y representa una amenaza a la vida en el período neonatal

Infantil: Los primeros signos son generalmente una limitación intelectual y problemas de aprendizaje en la escuela

Adulto: Se caracteriza por la debilidad muscular, la pérdida de músculo (atrofia) y la rigidez muscular distal (miotonía).

- **DM2.** Es el segundo tipo de DM y fué descubierta en el año 2001. No se conoce aún el número de afectados con esta enfermedad, denominada también como miopatía miotónica proximal (PROMM). La DM2 es una forma más leve de distrofia miotónica que aparece en la edad adulta. El síntoma más común es el dolor muscular intermitente. Actualmente se investigan la existencia de otros tipos posibles de DM, causadas por diferentes mutaciones genéticas en otros genes aún desconocidos

Tipo de Distrofia Miotónica	Gen afectado		Número de repeticiones	
		Sano	Premutacion	Afectado
DM1	Gen DMPK (dystrophy-myotonic-protein-kinase) en el cromosoma 19	<37 repeticiones	38 – 49 repeticiones	50 – >4000 repeticiones
DM2	Gen Znf9 (zinc-finger-protein 9) en el cromosoma 3	10 – 26 repeticiones	27 – 74 repeticiones	75 – >11,000 repeticiones

Pruebas para diagnosticar la DM

Para realizar un diagnóstico clínico, se debe comenzar con una exploración física completa y la recogida del historial familiar. La persona también deberá someterse a una gran cantidad de exámenes médicos complementarios, dependiendo de los síntomas que tenga. Un elemento clave de la evaluación es la electromiografía (EMG). Este procedimiento detecta la presencia de miotonía en una alta proporción de personas con DM1 o DM2. Cuando los exámenes aportan indicios claros de sospecha de distrofia miotónica, la enfermedad puede ser confirmada por un estudio genético.

Este test genético requiere de una muestra de sangre del paciente. El ADN se extrae de la muestra de sangre del paciente y se analiza para ver si presenta la mutación que causa la distrofia miotónica. También es posible realizar este estudio de forma prenatal chequeando el ADN del feto tomado mediante una biopsia corial para buscar la presencia de la mutación característica de la distrofia miotónica en el feto.

El diagnóstico de distrofia miotónica no es difícil una vez que se sospecha. Sin embargo, este proceso hacia el diagnóstico correcto puede ser a veces largo y complejo, y los retrasos diagnósticos son a veces muy comunes, llegando a retrasarse hasta 6 años en el caso de la DM1 y hasta 11 años para la DM2, desde el inicio de los síntomas.

Estudios genéticos

El estudio genético (también se refiere como examen de ADN) es el diagnóstico definitivo de si hay o no presencia de mutaciones características de DM1 o DM2 en el ADN; el material genético en el núcleo de las células se separa de una muestra de sangre u otro tejido y entonces se analiza para determinar si presenta o no la mutación específica de cada tipo de DM.

El examen genético para la DM1, utiliza protocolos de diagnóstico de ADN estándares (PCR y Southern Blot) para confirmar la presencia de la mutación característica (expansión del triplete CTG en el gen DMPK).

El diagnóstico de DM2 se puede realizar igualmente utilizando los protocolos estándares de diagnóstico de ADN. Sin embargo en algunos casos la expansión repetida para la DM2, puede ser demasiado grande para las pruebas de PCR. En esos casos, se utiliza la técnica de Southern Blot.

Razones para considerar la realización de pruebas genéticas

Las pruebas genéticas pueden ser útiles en las siguientes situaciones:

- Con un diagnóstico molecular confirmatorio se puede obviar la necesidad de realizar exámenes médicos adicionales y reduce la ansiedad acerca de la causa de los síntomas.
- Las personas con DM deben estar informada acerca de los peligros de recibir anestesia y deben alertar a los doctores en caso de necesitar una operación quirúrgica. Para ello es útil disponer de una confirmación molecular sobre todo en los casos con poca sintomatología o asintomáticos.
- Las parejas pueden necesitar tomar decisiones para planificación familiar en base a sus riesgos genéticos basados en su examen molecular.
- Las madres con DM1 requieren un seguimiento durante el embarazo y prepararse para los riesgos que puede tener un bebé nacido con DM congénita.

Obstáculos para lograr un diagnóstico

Puesto que los síntomas de la DM a menudo se parecen a los de enfermedades comunes, el diagnóstico diferencial es muy amplio e incluye muchas enfermedades que deben descartarse a través de diferentes exámenes médicos. Los profesionales médicos generalmente desconocen la DM, ya que ven estos casos muy raramente. Para ellos seleccionar la prueba genética apropiada puede no ser algo tan obvio ya que hay más de treinta formas distintas genéticas de distrofia muscular. En el caso de distrofia miotónica, el diagnóstico es incluso más complicado por la variabilidad de presentación de la enfermedad. Algunos de los factores que contribuyen a esto son:

- **La distrofia miotónica puede presentarse en múltiples formas que afectan un amplio espectro de sistemas.** Las personas pueden visitar diferentes especialistas por síntomas muy distintos, tales como a un oftalmólogo por visión borrosa, a un gastroenterólogo por dolor de estómago, o a un cardiólogo por latidos del corazón anormales. Estos médicos considerando cada síntoma de forma separada, pueden no tener conocimiento de toda la gama de problemas posibles de la distrofia miotónica y por lo tanto al no percibir el panorama completo, no llegan a realizar el diagnóstico de la enfermedad de base.
- **La gravedad e intensidad de los síntomas puede variar grandemente incluso dentro de la misma familia.** A menudo las personas van a su médico de cabecera con una variedad de dolencias que el doctor nunca sospechará que son parte de un problema serio. Como consecuencia, el llegar a un diagnóstico correcto puede tardar, mientras que la enfermedad se va desarrollando progresivamente.

Gestión de los síntomas de la DM

Los síntomas de la distrofia miotónica tienden a empeorar gradualmente a lo largo del tiempo. Como no existe un tratamiento que mitigue su avance, la gestión médica de los síntomas puede ayudar a mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Realizar acciones de manera precoz para prevenir o tratar esos problemas cuando aparecen, puede contribuir a prevenir complicaciones futuras.

Tratamiento	Síntoma
Medicamentos	
Medicamentos antidiabéticos	• Tratan los altos niveles de azúcar en la sangre. • Controlan los síntomas leves de la diabetes.
Medicamentos anti-miotónicos (como la mexiletina)	• Controlan la miotonia que perjudica las actividades normales.
Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos	• Mejoran del dolor muscular.
Medicamentos que promueven la vigilia	• Controlan la somnolencia diurna excesiva.
Terapia de rehabilitación	
Fisioterapia	• Tratan la debilidad muscular, la miotonia y las contracturas.
Terapia de lenguaje	• Ayuda con problemas de deglución y pronunciación.
Terapia psiquiátrica	• Mejora los problemas de comportamiento y psicológicos (como déficit de atención, trastornos de depresión y ansiedad)
Apoyo individualizado	• Ayuda o mejorar los problemas de aprendizaje y a compensar el retraso cognitivo
Dispositivos	
Dispositivos de ayuda (como apoyos del cuello, tirantes para brazos y pies, bastones, andaderas, sillas de ruedas y motonetas)	• Favorecen una marcha segura
Muletas oculares	• Corrigen la caída de los párpados (ptosis)
Marcapasos o desfibriladores	• Controlan o corrige los problemas de ritmo o de conducción de los latidos del corazón
Espirómetro de incentivo y dispositivos de asistencia para la tos	• Mejora la función respiratoria
Dispositivo de presión positiva continua de aire (CPAP)	• Mantiene abierta la vía aérea y ayuda a normalizar la respiración
Cirugía	
Cirugía ortopédica	• Puede corregir algunos problemas de la marcha y contracturas secundarias
Extracción de cataratas	• Mejora la visión
Cirugía de párpados	• Corrige la caída de los párpados

Independientemente de la forma de DM o la severidad de los síntomas experimentados por el paciente, las personas con distrofia miotónica pueden tener reacciones severas a la anestesia y deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se les administra anestesia. Para obtener más información, consulte nuestras directrices sobre anestesia p.

La DM congénita o de inicio de la infancia, cursa con síntomas más graves. Por lo tanto representa un desafío diferente y más complejo que cuando la enfermedad aparece en la etapa adulta. El embarazo en madres afectadas supone serias complicaciones para ambos, tanto para la madre como para el recién nacido, requiriendo una monitorización intensiva de ambos.

GENÉTICA DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA

La distrofia miotónica es una enfermedad heredada que se transmite de una generación a otra debido a un gen defectuoso. No es debida a una infección por un virus o una bacteria.

Cómo funcionan los genes

El ADN es el material genético que se encuentra en el núcleo de casi todas las células. Un gen es un tramo de ADN que lleva un conjunto de instrucciones sobre cómo debe hacerse una proteína. Estas proteínas se encargan de las funciones del cuerpo. Los científicos estiman que los humanos tienen cerca de 25.000 genes distintos. Por ejemplo, hay genes que controlan el color de los ojos, genes que hacen que las proteínas descompongan los alimentos en el estómago y genes que codifican enzimas que regulan cómo deben multiplicarse las células.

Cuando el ADN de un gen se encuentra alterado, se dice que ha ocurrido una mutación. Algunas mutaciones tienen un pequeño efecto en las funciones del cuerpo. Otras son sin embargo más serias, causando la producción defectuosa de proteínas lo que a su vez genera los síntomas de la enfermedad.

Cómo se hereda la distrofia miotónica

Tanto la DM1 como la DM2 se transmiten de padres a hijos por mutaciones autosómicas dominantes en genes diferentes. Esto significa que el gen defectuoso se localiza en uno de los cromosomas que no determina el sexo (autosoma) y una copia del gen mutado es suficiente para causar la enfermedad (rasgo dominante). Debido a que el gen no se encuentra en los cromosomas sexuales X o Y, puede ser transmitida tanto por hombres como mujeres y a los hijos o hijas con igual frecuencia.

En casi todos los casos, los pacientes con DM tienen una copia normal del gen DM y una copia con la mutación. Esto significa que cada persona afectada tiene un 50% de probabilidades de transmitir el gen mutado a su descendencia. Las personas que reciben el gen mutado tendrán la enfermedad aunque no noten los síntomas durante muchos años. Los hijos que no heredan el gen mutado nunca desarrollarán la DM ni podrán transmitirla a su descendencia.

Un estudio reciente sugirió que todos los individuos afectados pueden remontarse a sólo una o dos personas que tuvieron las mutaciones originales hace miles de años. A diferencia de otras enfermedades genéticas, en las que por ejemplo, los tipos de cambios genéticos derivan de la exposición a productos químicos tóxicos, las mutaciones que causan la DM no ocurren espontáneamente.

Causas de la DM

En los pacientes con distrofia miotónica hay un problema con un gen en particular que transmite instrucciones defectuosas. Este error provoca los síntomas de DM. Las dos formas de distrofia miotónica son causadas por mutaciones en genes distintos. Aunque la DM1 y DM2 muestran síntomas similares, las dos formas tienen orígenes fundamentalmente distintos. Los científicos actualmente se encuentran examinando la posibilidad de que hubiera otras formas adicionales de DM causadas por mutaciones en otros lugares distintos del genoma (otros cromosomas).

- **DM1.** El gen responsable de la distrofia miotónica tipo 1 (DM1) se encuentra en el cromosoma 19. Cada cromosoma cuenta con una larga cadena de moléculas químicas que forman las unidades del ADN. Estas unidades se llaman bases de nucleótidos. La enfermedad se caracteriza por tener tramos de ADN (abreviado CTG) en el gen DMPK (distrofia miotónica-proteína quinasa) que se repite muchas veces. Se le denomina como una enfermedad de repetición de trinucleótidos (o por inestabilidad del ADN), por la repetición de estos tres pares de bases de ADN. En personas sanas hay entre 5 y 37 repeticiones de secuencias de CTG en esa región cromosómica. Las personas con distrofia miotónica tipo 1 tienen una expansión de esas repeticiones pudiendo contener desde 50 a más de 4.000 repeticiones de la secuencia CTG.
- **DM2.** El gen responsable de la distrofia miotónica tipo 2 (DM2) se encuentra en el cromosoma 3. La secuencia que se repite contienen tramos de ADN en los cuales 4 bases nucleotídicas (abreviado CCTG) en el gen ZNF9 (proteína 5 tipo dedo de zinc 9) están repetidos. Como en la DM1, la enfermedad aparece cuando el número de repeticiones excede de un cierto umbral. Las personas sanas tienen menos de 75 repeticiones CCTG, mientras que las personas con DM2 pueden llegar a tener entre 75 y 11000 repeticiones.

Mecanismos genéticos distintivos en la DM

La distrofia miotónica es uno de los desórdenes genéticos más complejos que se conocen. Además de la increíble variabilidad de los síntomas clínicos, la enfermedad también tiene varios mecanismos específicos de ella:

- **Herencia autosómica dominante:** Los genes para la DM1 y DM2 son dominantes, lo que significa que una persona puede heredar la enfermedad incluso si sólo uno de los padres posee el gen. También un niño/a tiene el mismo riesgo de heredar la DM sin importar si es el padre o la madre quien le ha transmitido el gen.
- **Penetrancia variable:** Este término se refiere al hecho de que el número y gravedad de los síntomas de DM varía ampliamente entre personas con la enfermedad. Esto es cierto incluso entre personas con el mismo subtipo clínico y entre individuos en la misma familia.
- **Mosaicismo somático:** Una característica clave de DM es que las células diferentes en distintos tipos de tejidos muestran un diferente número de repeticiones de el triplete CTG. Esto es debido, al menos en parte, a que el número de repeticiones cambia de unos tejidos a otros y a que ese número se incrementa a lo largo de la vida de un individuo. Así, el número de repeticiones reportadas en una prueba diagnóstica depende de la edad de la persona cuando se le hace la prueba, del tejido de donde se ha extraído el ADN y sólo mide el promedio del número de repeticiones.
- **Anticipación:** El número de repeticiones en los genes de la DM tiende a aumentar con cada generación afectada. Como resultado, los síntomas de DM1 aparecen más temprano en la vida y son más graves en cada sucesiva generación. Estos cambios agravan la intensidad de los síntomas de una generación a otra. Por ejemplo, una persona que sólo tendrá como síntoma unas cataratas y de aparición muy tardía en la vida, puede tener un hijo con síntomas que ponen su vida en peligro desde el nacimiento. Este efecto indica que el número de veces que se repite la secuencia de gen tiene una influencia en la gravedad de los síntomas de la enfermedad. La anticipación parece ser menos pronunciada en la DM2.
- **La transmisión de las formas congénitas es casi exclusivamente a través de la madre:** La forma más grave de distrofia miotónica (distrofia miotónica congénita: DM1) es casi siempre transmitida al hijo/a desde una madre afectada. Los científicos piensan que esto ocurre porque el número de secuencias repetidas se expande más durante el proceso de división y maduración de los óvulos.

Qué esperar

La distrofia miotónica es una enfermedad progresiva y degenerativa. Los síntomas tienden a empeorar gradualmente a lo largo del tiempo. Si bien no existe un tratamiento que mitigue la progresión de la distrofia miotónica, la gestión clínica de sus síntomas puede mejorar enormemente la calidad de vida del paciente y su familia. La intervención temprana puede reducir o evitar las complicaciones que a veces surgen.

La DM2 tiende a ser menos grave que la DM1 y tiene un menor impacto en la expectativa de vida. La DM1 es mucho más variable y el pronóstico para un individuo afectado concreto es difícil de hacer. Algunas personas pueden experimentar sólo rigidez moderada (miotonía) o cataratas a una edad tardía. En los casos más graves, las complicaciones cardíacas y respiratorias pueden representar un riesgo vital en las edades tempranas. En general, mientras más joven sea un individuo cuando aparezcan los primeros síntomas, más probable es que los síntomas lleguen a ser más graves.

Sin embargo, el pronóstico varía en función de los síntomas de la enfermedad. La distrofia miotónica puede afectar a un individuo de manera completamente diferente a cómo se manifiesta en otro, incluso entre miembros de una misma familia. Por ello es muy difícil predecir cómo afectará la enfermedad a una persona en particular.

La DM como una enfermedad familiar

Debido a su naturaleza genética, el diagnóstico de DM en un individuo tiene implicaciones para otros miembros de la familia y por ello muchos pacientes se preguntan sobre si deben o no alertar a otros miembros de la familia que están asintomáticos, pero tienen riesgo de haber heredado la condición. Si una persona tiene un diagnóstico positivo de distrofia miotónica, la familia de esa persona debe decidir si se realiza las pruebas o no. Dado que la mutación puede presentarse con pocos o casi ningún síntoma, los miembros de la familia sin síntomas podrían no estar advertidos sobre la posibilidad de tener distrofia miotónica.

Consideraciones acerca de pruebas en individuos asintomáticos

Hay al menos tres explicaciones sobre el porqué algunas personas con distrofia miotónica no presentan síntomas de la enfermedad:

- Los síntomas podrían ser muy leves en estos individuos y ellos mismos no se dan cuenta de que tienen un problema.
- Pueden iniciarse en una edad muy tardía lo que hace que durante gran parte de la vida no muestren síntomas.
- Podrían tener una premutación (una mutación cuyo número de tripletes es menor a la de los pacientes con síntomas) Estos individuos probablemente no presenten a lo largo de su vida los síntomas de la enfermedad, pero sus hijos si tienen riesgo de heredar la mutación que generalmente es más grande y va asociada a síntomas.

Por ello, los estudios moleculares positivos generan dificultades cuando no hay síntomas y de ello se derivan algunos problemas que pueden surgir en esta situación como por ejemplo:

- Tener dificultades para contratar seguros de salud, de discapacidad y vida.
- Sufrir prejuicios en el lugar de trabajo o en otro lugar.
- Sufrir un impacto psicológico por el hecho de ser diagnosticado con una enfermedad que de momento no tiene cura o tratamiento capaz de retardar el inicio o el progreso de la sintomatología.

Planificación familiar con DM

Las personas con distrofia miotónica se preocupan a la hora de formar una familia debido a los riesgos de transmitir la enfermedad a sus hijos. Discutir los temas de planificación familiar con un asesor genético pueden ayudarles a tomar una decisión informada. Existen múltiples opciones de diagnóstico para pacientes que desean tener hijos libres de la enfermedad. Estas incluyen:

- **Diagnóstico genético preimplantacional (también conocido como DGP)** Este consiste en el diagnóstico de la enfermedad antes del embarazo. Este tipo de diagnóstico se hace en las fases precoces de un embrión obtenido in vitro tras la fertilización de un óvulo de las mujeres con espermatozoides. Los óvulos se obtienen de la mujer mediante una laparotomía por un médico y son fertilizados fuera del útero en el laboratorio. De los embriones obtenidos en el estadio de 6-8 células, se toma una célula para estudiar la presencia de la mutación. Sólo los embriones no afectados por DM se implantan en el útero.
- **Diagnóstico prenatal:** Cuando los padres desean saber durante el embarazo si el feto ha heredado la distrofia miotónica, pueden someterse a pruebas prenatales. Hay 2 tipos de pruebas disponibles:

Amniocentesis: Este procedimiento consiste en extraer una muestra de líquido amniótico de la bolsa que contiene al feto dentro del útero y que contiene células de la piel fetal. Las células se cultivan en el laboratorio para extraer el ADN para la prueba. La prueba se realiza a las 15 semanas de embarazo y puede necesitar de 2 a 3 semanas para que los resultados se encuentren disponibles.

Muestreo de vellosidades coriónicas (CVS): El médico extrae una pieza de tejido del borde de la placenta usando una aguja insertada a través del abdomen o la vagina. Esta muestra de tejido contiene la misma información genética del feto; el ADN se aísla y se realizan pruebas para saber si porta la mutación característica de la distrofia miotónica. La prueba debe realizarse en el primer trimestre (generalmente alrededor de la 10ª semana de embarazo) y los resultados suelen estar disponibles en el plazo de 1 a 2 semanas.

Las madres que tienen DM1 deben ser monitorizadas durante el embarazo porque tienen un alto riesgo de tener un hijo con DM1 congénita. En estos casos, el exceso de líquido amniótico (hidramnios) puede objetivarse por ultrasonidos (ecografía). La disminución de los movimientos fetales se nota también frecuentemente en los fetos afectados. Además, la debilidad de contracciones en el útero materno puede causar partos prolongados o difíciles que a menudo terminan en la necesidad de realizar una cesárea.

Los recién nacidos con distrofia miotónica congénita requieren atención médica inmediata. Es recomendable que el parto se produzca en un hospital o institución médica con servicio de cuidados neonatales. Independientemente de si las pruebas moleculares están hechas o no, en individuos con una historia familiar o síntomas de distrofia miotónica, se debe informar a los obstetras para que el equipo médico pueda prepararse para las posibles complicaciones que pueden aparecer en estos niños.

Trabajando con su médico

Debido al tipo de sistemas implicados, las personas con DM pueden visitar a varios especialistas quienes no necesariamente están al tanto del amplio espectro de problemas experimentados por una persona con esta enfermedad. Los pacientes informados saben en general más acerca de los diversos aspectos de la DM, que los especialistas que les atienden. Esta variabilidad en la sintomatología presenta desafíos únicos tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento de la enfermedad. Por lo tanto es importante para los individuos con DM y sus familias aprender lo más que puedan acerca de la enfermedad y los síntomas.

Se necesitan equipos multidisciplinarios para el cuidado coordinado que requiere la DM. Al tomar un papel activo en la gestión del diagnóstico y de su tratamiento, las personas con DM pueden ayudar a asegurarse de que las potenciales complicaciones se detectan y se manejan adecuadamente desde el principio.

Síntomas y especialistas en el manejo de DM

Médico especialista	Síntomas
Médico de atención primaria	Agotamiento, incapacidad para dormir bien, somnolencia diurna excesiva, sensación de desmayo
Pediatra	La hipotonía (también conocida como síndrome del bebé hipotónico) o un niño con problemas de aprendizaje y conductuales
Oftalmólogo	Visión borrosa o tenue (cataratas posibles), debilidad del músculo del ojo, con párpados caídos (ptosis)
Cardiólogo	Latido anormal del corazón, daño cardíaco (cardiomiopatía), desmayos
Especialista pulmonar	Problemas crónicos respiratorios, apnea del sueño, frecuentes infecciones respiratorias que no terminan de mejorar, neumonía por aspiración causada por los problemas para tragar (disfagia).
Endocrinólogo	Resistencia a la insulina, bocio benigno
Dermatólogo	Tumores benignos asociados a los folículos pilosos (pilomatrixoma)
Gastroenterólogo	Diarrea crónica, estreñimiento, dolor de estómago inexplicable, cálculos biliares, problemas para tragar (disfagia).
Urólogo y Endocrinólogo reproductivo	Embarazos ectópicos, niveles de testosterona baja, infertilidad, abortos espontáneos, muertes neonatales
Psiquiatra	Depresión, alteraciones de la personalidad como la apatía excesiva, problemas de socialización, de déficit de atención
Neurólogo	Síntomas musculares como debilidad, rigidez (miotonia) , dolor muscular y atrofia, retraso cognitivo, alteración de las funciones ejecutivas del cerebro.
Anestesiólogo	Insuficiencia respiratoria antes y después de la anestesia
Cirujano ortopédico	Deformidades de los pies, escoliosis
Podólogo	Problemas al caminar y debilidad muscular
Cirujano plástico/cirujano maxilo-facial	Deformidades óseas de la mandíbula y boca que afectan el habla y la masticación
Audiometrista	Pérdida de la audición
Logopeda	Retraso o dificultad para hablar, dificultades para tragar (disfagia)
Fisioterapeuta	Dificultades para caminar y debilidad muscular

Encontrando apoyo

El apoyo puede venir de la familia, de los amigos, de la iglesia, de psicoterapeutas y de otros profesionales de la salud, así como también de otros miembros de la comunidad de DM quienes viven con la enfermedad y tienen experiencias similares de vida. La FDM se compone de familias que viven con la distrofia miotónica. Te invitamos a unirte a nuestra gran familia de apoyo.

Lo más probable es que te encuentres en alguna de las siguientes categorías:

- Tengo distrofia miotónica
- Soy un padre/madre a cargo de un niño, joven o adulto con distrofia miotónica
- Soy un cónyuge cuidando de mi esposo o esposa con distrofia miotónica
- Soy un miembro de la familia no afectado que vive con una persona con distrofia miotónica
- Soy un abuelo(a) y el vínculo genético en la familia con distrofia miotónica
- Soy viudo/viuda de una persona que vivió con distrofia miotónica
- Soy un amigo(a) de una persona con distrofia miotónica

Como personas, miembros de la familia y amigos de personas con distrofia miotónica es importante aprender a controlar los síntomas de la enfermedad para mantener la calidad de vida lo mejor posible. Los grupos de apoyo pueden ayudarle a entender tanto los aspectos físicos como los psicológicos y emocionales de la enfermedad. Estos grupos también le permiten hacer alianzas con otros individuos en situaciones similares y promover y compartir el aprendizaje sobre la enfermedad. Dando apoyo a otros recibirá también apoyo de vuelta. Cuando compartas tus experiencias con otros, sea consciente de que los síntomas de la distrofia miotónica afectan de manera distinta a cada persona, incluso en la misma familia.

Como la mayoría de las familias que lidian con la enfermedad, encontrar un apoyo local puede resultar todo un reto. Hay grupos de apoyo coordinados a través de distintas organizaciones, pero a veces no están específicamente relacionados con la distrofia miotónica. Por ello, han surgido muchos grupos de apoyo autónomos en Estados Unidos y en el resto del mundo y sobre todo en internet.

La Fundación de Distrofia Miotónica (www.myotonic.org) cuenta con enlaces a las actividades de grupos de apoyo y discusiones en foros dentro de su área. Le invitamos a visitar también la comunidad de foros FDM (www.facebook.com/careandacureMDF) donde encontrará alrededor de 2000 personas buscando y compartiendo información, apoyo y conectándose on-line.

LIBROS

(Sólo en Inglés)

Myotonic Dystrophy – The Facts, publicado por la Oxford University Press en 2002. Un libro de 100 páginas escrito para las familias que viven con distrofia miotónica. De fácil lectura y comprensión, es una buena herramienta para comenzar a educarse a sí mismo. Disponible en línea en oup.org/usa o en amazon.com.on-line.at.oup.org/usa.or.amazon.com. Existe una versión en castellano que podrás descargar gratuitamente desde la página de la Asociación Española de Enfermedades Neuromusculares (www.asem.org)

Myotonic Dystrophy – Present Management, Future Therapy, Editado por el profesor Peter Harper y publicado por la editorial Oxford University Press en 2004. Es un libro de 240 páginas escrito por expertos de alrededor del mundo orientado para médicos profesionales. Las descripciones son altamente técnicas por lo que es un gran libro para utilizar en sus consultas médicas en relación a los específicos síntomas que vayan apareciendo.

Myotonic Dystrophy, 3rd Edition, Tercera edición de un texto ya clásico del profesor Peter Harper, publicado por W.B. Saunders en 2001. Es un libro de 400 páginas para los profesionales de la medicina con contenidos muy técnicos.

Disabled and Challenged: Reach for Your Dreams, por Terry Scott Cohen y Barry M Cohen, publicado por WishingUwell Publishing en 2005. Es un libro de 130 páginas escrito por un adulto joven con distrofia miotónica, junto a su padre, un psicólogo.

Genetic Instabilities and Neurological Diseases, segunda edición por Robert D. Wells y Tetsuo Ashizawa, publicado por Elsevier Academic Press en 2006. Descripciones muy técnicas sobre las bases genéticas de la DM y otros trastornos que comparten el mismo mecanismo mutacional.

Helping Friends: Helpful Hints for Persons Living with Myotonic Muscular Dystrophy. Contiene consejos útiles para las personas que viven con distrofia miotónica. Publicado por la Myotonic Dystrophy Assistance and Awareness Support Group. (MDAASG) es una guía útil hecha por un grupo de Los Angeles para las familias que deben vivir con la enfermedad. Esta guía se puede descargar gratuitamente desde la página web de la FDM (<http://www.myotonic.org>).

REVISTAS MÉDICAS

PubMed

PubMed es una base de datos con referencias de artículos de investigación científica que se encuentran en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Este sitio está diseñado para investigadores clínicos y contiene artículos sobre investigaciones de la distrofia miotónica. Visite sus tutoriales en línea en esa web. Los visitantes deben buscar esta información utilizando como buscadores, términos como distrofia miotónica, enfermedad de Steinert, miopatía miotónica proximal, PROMM y con ello identificarán artículos acerca de la investigación sobre distrofia miotónica (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

GRUPOS Y ORGANIZACIONES

Existe una gran variedad de organizaciones tanto en los Estados Unidos como en todo el mundo para apoyar a la gente que vive y padece la distrofia miotónica. Para más información sobre enlaces de organizaciones en su área, visita la página web de la FDM (www.myotonic.org) y entra en “Connect” en el campo de búsqueda en la esquina superior derecha de la página web.

MEDIOS DIGITALES DE LA FDM

LISTA DE VIDEOS EDUCACIONALES – VER EN WWW.MYOTONIC.ORG

1. **Myotonic Dystrophy: A 40 Year Perspective**, Peter S. Harper, M.D., University Research Professor (Emeritus), Cardiff University
2. **The Spirit of Difference**, Rick Guidotti, Director, Positive Exposure
3. **DM 101: Introduction to Myotonic Dystrophy**, Darren Monckton, B.Sc., Ph.D. University of Glasgow
4. **DM 101: Genetics and Biology Joint Q&A Session**, Katharine Hagerman, Ph.D., University of Rochester Medical Center (2 videos)
5. **DM 101: Clinical Research Q&A Session**, Nicholas Johnson, M.D., University of Rochester Medical Center (2 videos)
6. **DM 101: Studies & Trials – Managing Expectations Q&A Session**, Nicholas Johnson, M.D., University of Rochester Medical Center (2 videos)
7. **Disease Mechanism Highlights**, Mani Mahadevan, M.D., FRCP, University of Virginia.
8. **Clinical Science Highlights**, Tetsuo Ashizawa, M.D., University of Florida
9. **Therapy Highlights**, Andrew Berglund, Ph.D., University of Oregon
10. **Q&A with Families, Researchers and Clinicians Part 1 Part 2**, Moderator: Valerie Cwik, M.D., MDA (2 videos)
11. **The DM Patient Voice: Unmet Needs and Moving Therapies Forward**, Moderator: John Porter, Ph.D., NINDS (NIH)
12. **Congenital Myotonic Dystrophy**, Lisa M Harvey, Executive Director, FDM, Family
13. **Juvenile Onset Myotonic Dystrophy**, Shannon Lord, Founding Chairman, Board of Directors, FDM, Family
14. **Adult Onset Myotonic Dystrophy**, John Brekka, Vice-Chairman, Board of Directors, FDM, Family
15. **Caregivers Perspective**, Diane Bade, MDAAASG, Family
16. **Bridging The Gap | Paradigm for Working Together: Dream Big**, Sarah Jordan, Cleveland Clinic Lerner School of Medicine, and Eric Wang, Ph.D., Harvard-MIT Health Sciences and Technology
17. **Becoming Your Own Health Advocate Q&A Session DM1 Health supervision checklist**, Jacinda Sampson, M.D., Ph.D., University of Utah School of Medicine (2 videos)
18. **Improving Respiratory Health Q&A Session**, Nicholas Johnson, M.D., University of Rochester Medical Center (2 videos)

19. **Managing Cardiac Care Q&A Session**, William Groh, M.D., Indiana University Health (2 videos)
20. **Promoting Gastrointestinal Health Q&A Session**, John W. Day, M.D., Ph.D., Stanford University School of Medicine (2 videos)
21. **Understanding the Brain in DM Q&A Session**, John W. Day, M.D., Ph.D., Stanford University School of Medicine (2 videos)
22. **Anesthesia and other Pharmacology Q&A Session**, Neal Campbell, M.D., University of Pittsburgh. School of Medicine
23. **Congenital and Childhood Onset: Thriving Against All Odds Q&A Session**, Jacinda Sampson, M.D., Ph.D., University of Utah School of Medicine (2 videos)
24. **Exercise Recommendations for Health & Fitness | Assistive Devices to Maximize Mobility & Independence Q&A Session**, Shree Pandya, PT, DPT, MS.and Katy Eichinger, PT, DPT, NCS, University of Rochester Medical Center (2 videos)
25. **Genetic Counseling**, Judith Ranells, M.D., University of South Florida
26. **Managing Myotonic Dystrophy Type 2 (DM2)**, John W Day, M.D., Ph.D., Stanford University School of Medicine
27. **Planning for Your Future When Living with a Chronic Health Condition Part 1 Part 2**, Travis Finchum, ESQ, Beth W. Patterson, CPA and Lansing Roy, J.D. (2 videos)

GLOSARIO

Agentes de bloqueo neuromuscular despolarizante

Tipo de drogas (tales como el cloruro de suxametonio) que causan relajación muscular y parálisis muscular de corta duración.

Amniocentesis

Método de diagnóstico prenatal que se hace a las 15 semanas de embarazo en el que una muestra de líquido amniótico se extrae del útero materno y se cultiva para obtener células fetales de las que se extrae el ADN. Obtener un resultado lleva de 2 a 3 semanas.

Análisis de haplotipo

Prueba genética molecular para identificar un grupo de segmentos de ADN, próximos entre sí

Antecedentes genéticos

Se refiere al conjunto de genes heredados de los padres.

Anticipación

Tendencia en algunas enfermedades genéticas, como la distrofia miotónica, por la que las personas afectadas presentan síntomas a una edad más temprana y/o con manifestaciones más graves que en la generación precedente. Esto se observa a menudo en trastornos que resultan de la expansión de una región repetida de un triplete de bases (CTG en la DM) que tiende a incrementar su tamaño y tiene un efecto más significativo cuando pasa de una generación a la otra.

Anticolinesterásicos

Es una clase de medicamentos (tal como la neostigmina) que los pacientes con distrofia miotónica deben evitar, ya que pueden afectar adversamente al diámetro de los vasos sanguíneos, la función de los intestinos, y la parte del sistema nervioso que regula la contracción del músculo liso, la del músculo cardíaco y las glándulas sudoríparas.

Aparato digestivo

Sistema del organismo que se refiere al estómago, intestinos y órganos relacionados.

Apnea del sueño

Pausa periódica de la respiración mientras se duerme.

Apnea postoperatoria

Ausencia o pausa de la respiración después de la cirugía.

Armodafinil

Es una droga que mejora la somnolencia excesiva durante el día (su nombre comercial en USA es Nuvigil, Modiodal en Europa).

Aritmia

Latido irregular del corazón.

Asintomático

Sin síntomas; que no muestra evidencia de enfermedad.

Atrofia gónadal (ovarios o testículos)

Anomalía médica en la que los órganos reproductivos masculinos (los testículos) o femeninos (ovarios) disminuyen de tamaño y dejan de funcionar.

Atrofia testicular

Condición en los hombres en la que los órganos reproductivos (testículos) se encogen y pueden perder su función.

Autosómico dominante

Patrón de herencia genética en el que si uno de los padres tiene un gen mutante, su descendencia presenta un 50% de posibilidades de heredarlo.

Blefaroplastia

Operación destinada a corregir un defecto en los párpados que ayudan a mejorar el campo de la visión limitado por la caída de los mismos por debilidad del músculo elevador

Bloqueo súbito del corazón

Condición del corazón en la que el paso de un impulso eléctrico se paraliza total o parcialmente, temporal o permanentemente.

Bradiarritmia

Cualquier anomalía en el ritmo del corazón que resulte en una disminución de la frecuencia por debajo de los 60 latidos por minuto.

Cataratas

Es una capa que se forma en el cristalino dentro del ojo

y que causa opacidad total o parcial en la lente ocular o visión borrosa: en los pacientes con distrofia miotónica toma la forma de catarata subcapsular iridiscente, a las que se refiere como catarata en árbol de navidad

Conducción cardíaca

Sistema de transmisión de los impulsos eléctricos desde el lugar donde se generan a todo el corazón

Cardiomiopatía

Afectación del músculo cardíaco que reduce su capacidad de bombear sangre en forma efectiva.

Cardiotoxicidad

Cualidad de una sustancia dañina para el corazón.

CCTG

Es la abreviación según sus siglas en inglés, del tetranucleótido (citosina- citosina- timidina-guanina) cuya expansión por encima del límite de normalidad causa la distrofia miotónica tipo 2 (en el cromosoma 3).

Cisaprida

Droga procinética, que debería evitarse en las personas con distrofia miotónica.

CNS (SNC)

Acrónimo según las siglas en inglés para decir Sistema Nervioso Central

Congénita

Presente en el nacimiento.

Consejo genético

Acto médico en la que un profesional médico, a menudo un genetista, explica como una enfermedad posiblemente heredada puede afectarle en el futuro y que posibilidades hay para evitar traspasarla a los hijos.

Contracturas

Rigidez permanente en los músculos que causa una posición anormal en las articulaciones.

CPAP

Acrónimo según sus siglas en inglés para describir un sistema de ventilación que mete presión positiva continua de las vías aéreas inyectando aire a la nariz para facilitar la respiración. A menudo la usan las personas que sufren de apneas durante el sueño.

Cromosoma

Es una estructura celular (normalmente se reparte en 23 pares) localizada en el núcleo, que almacena a los genes (se almacenan en 23 pares de cromosomas en la especie humana)

CTG

Abreviatura para denominar un triplete de nucleótidos (citosina/timidina/guanina) que repetidos más allá de un umbral (5-37 repeticiones) causan la distrofia miotónica, tipo 1 (en el cromosoma 19).

Debilidad bulbar

Presencia de debilidad muscular en la lengua, labios, paladar y laringe.

Debilidad de los músculos orofaríngeos

Disminución de la fuerza de los músculos en de la parte superior del tracto digestivo entre el paladar y la epiglotis.

Defectos en la conducción cardíaca

Problemas para que los impulsos eléctricos que regulan los latidos del corazón se transmitan desde las aurículas a los ventrículos.

Degenerativo

Todo aquello que se deteriora y empeora con el tiempo.

Desfibrilador Cardioversor Implantado (IDC)

Dispositivo cardíaco implantado en el pecho que combina la función de marcapasos (para regular el ritmo cardíaco demasiado rápido o lento) y desfibrilador (diseñado para sofocar las arritmias ventriculares mediante un shock eléctrico)

Desorden de déficit de atención e hiperactividad

Trastorno del comportamiento que se origina en la infancia, cuya característica esencial son los signos de falta de atención, impulsividad e hiperactividad. A pesar que la mayoría de las personas tienen ambos síntomas de hiperactividad e impulsividad, puede ser predominante un tipo u otro. Este trastorno es más frecuente en hombres que en mujeres. Los síntomas a menudo se atenúan al término de la adolescencia, pero una minoría de pacientes los puede experimentar también en la edad adulta.

Desorden multisistémico

Enfermedad que puede afectar muchos órganos y sistemas diferentes en el organismo.

Diagnóstico Prenatal

Proceso diagnóstico para determinar antes del nacimiento si el feto en el útero tiene o no una anomalía específica.

Disfagia

Dificultad para tragar.

Disfasia

Dificultad para hablar.

Disnea

Dificultad para respirar.

Distal

Situado fuera del tronco del cuerpo, en la parte final de las extremidades, esto es en pies y manos.

Distrofia

Se denomina así de manera genérica a los trastornos musculares que causan debilidad

DM1

Abreviatura para el nombre en latín de la distrofia miotónica tipo 1, la forma más severa de distrofia miotónica causada por una mutación que se encuentra en el cromosoma 19.

DM2

Abreviatura para el nombre en latín distrofia miotónica tipo 2, causada por una mutación que se encuentra en el cromosoma 3.

DMPK

Abreviatura del gen localizado en el cromosoma 19 donde se sitúa el triplete causante de la distrofia miotónica, por las siglas en inglés de Dystrophy Myotonic Protein Kinase (proteína kinasa de distrofia miotónica).

Doble hélice

Estructura tridimensional que forman las dos cadenas de ADN que se sujetan por uniones de hidrógeno; cuando se expanden la secuencia se altera la estructura normal de peldaños.

Drogas de inducción

Las drogas que se suministran en forma intravenosa para inducir rápidamente el adormecimiento previo a la cirugía y algunos otros procedimientos.

Ectópico

Que ocurre fuera de sitio, en un lugar erróneo del cuerpo. Se refiere así a los embarazos donde el óvulo fecundado asienta fuera del útero, o a los latidos cardíacos que se origina en un lugar distinto al nódulo sinauricular.

EDS

Por sus siglas en inglés (Excessive daytime sleepiness). Acrónimo para denominar el exceso de sueño diurno.

EKG o ECG

Electrocardiograma. Prueba gráfica que muestra el ritmo y la morfología de los impulsos eléctricos que originan los latidos del corazón.

Enfermedad de Steinert

Es el primer nombre que se le dió a la distrofia miotónica cuando fué identificada por el Dr. Hans Steinert de Alemania en 1909.

Epidemiología

El estudio de las causas, conexiones entre ellas, distribución y frecuencia de los factores de riesgo relacionados con la salud o con una enfermedad específica, como la distrofia miotónica, o en poblaciones específicas.

Esófago

Porción del aparato digestivo entre la faringe y el estómago.

Esofagografía con bario

Prueba radiológica que consiste en que la persona traga una papilla con Bario (contraste radiopaco) que permite filmar el proceso de deglución para detectar posibles anomalías.

Espirómetro incentivador

Aparato de respiración que ayuda a ejercitar los músculos respiratorios y ayuda a maximizar la capacidad pulmonar.

Estrabismo

Incapacidad para alinear los ojos de forma que se

produzca la visión binocular. Es causado por un desequilibrio en los músculos que movilizan el globo ocular—también llamado heterotropía.

Expansión

Crecimiento por encima del umbral de normalidad de una mutación genética cuando se traspasa a la descendencia. También se refiere a la expansión de las mutaciones en un órgano de un paciente a lo largo de su vida (ver mosaicismo somático), como sucede en la distrofia miotónica.

Faringe

Es el espacio que va desde las cavidades nasales y la boca hacia la laringe (caja vocal) y el esófago. El aire pasa a través de la faringe en la vía hacia los pulmones y la comida ingresa al esófago desde la faringe.

Fenotipo

Conjunto de signos clínicos y otros aspectos que se observan en la apariencia externa y/o comportamiento de una persona.

Fertilización in vitro

Procedimiento mediante el cual se obtienen óvulos de una mujer cuyos ovarios han sido estimulados con medicamentos, bajo sedación y usando con guía ecográfica una aguja en los ovarios con la que se aspiran los óvulos. Estos óvulos se fertilizan en un laboratorio (in vitro) con el esperma del padre y los embriones se cultivan durante tres a seis días antes de implantarse u obtener células para un diagnóstico molecular.

Fibrilación auricular

Latido del corazón anormal, que hace que las contracciones rítmicas de las aurículas sean reemplazadas por una contracción incompleta y menos funcional de la pared muscular.

Gastroenterólogo

Especialista médico que se especializa en los trastornos del estómago, intestinos y órganos del aparato digestivo.

Gen

Unidad funcional hereditaria (especifica los rasgos de un individuo como el color de ojos y cabello, la altura y muchas otras características de su organismo, incluyendo las enfermedades heredadas), que ocupa

un lugar específico en un cromosoma. Es capaz de reproducirse en cada división celular y programa la síntesis de proteínas enzimáticas o estructurales.

Genético

Referente a los genes. Se asimila a hereditario.

Genotipos

Suma total del material genético transmitido por los padres de una persona.

Hemorragia postparto

Sangrado excesivo desde el canal vaginal tras un parto vaginal.

Herencia dominante

Tipo de herencia caracterizada porque la expresión de un gen anómalo se produce cuando sólo se porta una copia mutada. Cuando uno de los padres porta una mutación con este tipo de herencia los hijos tienen un 50% de posibilidades de tenerlo.

Heterotropía

Incapacidad para lograr la visión binocular debido al desequilibrio de los músculos en el globo ocular en uno o los dos ojos. También llamado estrabismo.

Hidramnios

Exceso de líquido amniótico en el útero durante el embarazo.

Hiperkalemia

Concentración de iones de potasio mayor de la normal en el torrente sanguíneo.

Hiperostosis

Crecimiento excesivo del tejido óseo.

Hipersomnia

Somnolencia (sueño) excesiva durante el día.

Hipertrofia

Aumento de tamaño de un órgano.

Hipotermia

Disminución de la temperatura del cuerpo a niveles extremadamente bajos (< 98.6°F or 37° C).

Hipotonía

Bajo tono muscular que causa flaccidez, como ocurre en los niños con la forma congénita de distrofia miotónica.

Inhibición de los impulsos

Incapacidad para controlar los impulsos propios.

Intubación

Insertión de un tubo en las vías respiratorias para asegurar la ventilación pulmonar o asistir en la respiración.

Marcapasos

Dispositivo que se implanta en el corazón para corregir un latido cardíaco bajo o irregular.

Marcha

Capacidad para poder caminar.

Mexiletina

Droga que se utiliza para tratar la miotonía (relajación muscular retardada después de la contracción) en enfermedades musculares tales como distrofia miotónica y la miotonía congénita.

Miotonía

Incapacidad para relajar los músculos tras la contracción cuando se quiere.

Miopatía

Enfermedad que afecta a los músculos y que cursa generalmente (no siempre) con debilidad muscular.

Modafinilo

Droga que se utiliza para tratar la somnolencia excesiva en el día. (el nombre comercial es Provigil en USA o Modiodal en Europa).

Monograma (ecografía)

Imagen obtenida por ultrasonido obtenido por medio de un instrumento computarizado. Puede mostrar partes internas del cuerpo, tales como la glándula de la tiroides o el feto en el útero.

Mosaicismo Somático

En la DM1, la presencia de ADN con diferente tamaño de expansión de las repeticiones del triplete CTG o del tetranucleótido CCTG en la DM2, en diferentes órganos y sistemas dentro de la misma persona y que posiblemente contribuye a la naturaleza progresiva de los síntomas vistos en la distrofia miotónica.

Motilidad

Capacidad de movimiento espontáneo.

Músculos intercostales

Músculos entre las costillas.

Mutación

Cambio en la secuencia bioquímica normal de un gen.

Neumonía por aspiración

Forma grave de neumonía que resulta de la inhalación/aspiración de sustancias sólidas o líquidas, usualmente restos de alimentos o vómitos, hacia los bronquios.

NICU

Por sus siglas en inglés, Unidad de Cuidados Intensivos para recién nacidos o neonatos

Niveles de Creatina-kinasa (CK)

Enzima sérica relacionada con la contracción muscular y cuya elevación sugiere destrucción de fibras musculares.

Opiáceos

Tipo de medicamento derivado del opio y sus análogos.

Oral

Se refiere a la administración de una medicación por la boca.

Oximetría de pulso

Prueba para medir los niveles de oxígeno en la sangre.

PCR (Reacción de Polimerasa en Cadena)

Un procedimiento de laboratorio que produce millones de copias de un segmento corto de ADN común en las pruebas genéticas moleculares diseñadas para generar suficiente ADN para realizar las pruebas genéticas. En personas que se sospecha pueden tener distrofia miotónica se utiliza para determinar el número de repeticiones de trinucleótidos en el gen DMPK del cromosoma 19.

Perioperatoria

Antes, durante o después de una cirugía.

PGD (DGP)

Abreviación en inglés para Diagnóstico genético previa implantación o preimplantacional que se logra a través de un análisis del embriones fertilizados in vitro antes de su implantación en el útero de una mujer por un médico.

PICU

Por sus siglas en inglés, Unidad de Cuidados Intensivos

Pediátricos.

Pie caído

Incapacidad parcial o total para flexionar el pié dorsalmente (levantar el pie hacia arriba).

Pie equinovaro

Inversión del pié en el que solo el lado exterior toca el suelo, también se le llama pie zambo.

Pie zambo

Deformidad en inversión del pie en la que el borde exterior de la planta toca el suelo. Se le denomina también pie equinovaro.

Pilomatrixoma

Tumores de piel. benignos originados en los folículos pilosos y frecuentes en la distrofia miotónica

Placenta

Órgano formado durante el embarazo dentro del útero materno que asegura el intercambio de alimento desde la madre al feto y elimina los elementos de desecho del feto al torrente sanguíneo de la madre.

Placenta acreta

Condición anormal de la placenta que ocurre cuando ésta se inserta de forma anormal en el utero pasando a través del endometrio y hacia el miometrio (la capa media de la pared uterina), lo que causa una retención de la placenta total o parcial. Esta condición requiere típicamente cirugía para prevenir una hemorragia en el post-parto inmediato, o tras la retirada de la placenta. En casos graves puede provocar una histerectomía para evitar consecuencias fatales.

Placenta previa

Condición anormal del embarazo en el que la placenta (ver definición) se implanta en un segmento más bajo en el útero cerca de la abertura interna del cérvix, a veces cubriéndola completamente.

Polihidramnios

Exceso de líquido amniótico durante el embarazo.

Premutación

Presencia de un número de repeticiones de nucleótidos por encima del rango de normalidad (ej. en DM1, entre 38 y 50 repeticiones de CTG), pero que no va asociado a síntomas de la enfermedad, aunque si tiene riesgo de crecer en generaciones siguientes y puede dar lugar a

tener hijos afectados.

Problemas cognitivos

Dificultades en el razonamiento, el aprendizaje y la memoria.

Prognosis

Pronóstico sobre el desarrollo y posibles consecuencias de una enfermedad o condición.

PROMM (Proximal Myotonic Myopathy)

Otro acrónimo de la denominación inglesa de la distrofia miotónica tipo 2 (DM2).

Prótesis de Tobillo y Pie (PTP)

Aparato que se utiliza para dar soporte, alinear, prevenir o corregir deformidades o mejorar la función del tobillo y pies.

Proximal

En medicina, se refiere a la parte del cuerpo que es más cerca del tronco del cuerpo tales como los muslos y brazos.

Pruebas de función respiratoria

Prueba que mide la capacidad que tiene una persona para inspirar o expulsar aire.

Ptois

Caída de los párpados debido a la atrofia y debilidad del músculo elevador de los párpados.

Repeticiones de tetranucleótidos

Relacionados con la distrofia miotónica tipo 2, la serie de 4 bases (abreviada como CCTG que se encuentran en el ADN del gen ZNF9 en el cromosoma 3) que cuando se repiten por encima de un umbral causan la distrofia miotónica tipo 2.

Repeticiones de trinucleótidos

Relacionado con la distrofia miotónica tipo 1, la serie de 3 bases nucleotídicas (abreviadas como CTG que se encuentran en el ADN del gen DMPK en el cromosoma 19), y que cuando se repiten por encima de un umbral causan la distrofia miotónica tipo1.

Resistencia a la insulina

Disminución en la efectividad de la insulina para bajar los niveles de azúcar en la sangre.

Sistema endocrino

El sistema del organismo que secreta hormonas que permiten al cuerpo realizar sus funciones.

Somático

Relacionado con el cuerpo.

Taquicardia

Pulsaciones del corazón muy rápidas.

Toma de Velloalidad Coriónica (BVC)

Es un método prenatal de diagnóstico que se realiza alrededor de las 10 semanas de gestación y que consiste en tomar una pieza de la placenta utilizando una aguja que se inserta a través del abdomen o la vagina. Los resultados tardan 1-2 semanas.

Traqueotomía

Implantación de un tubo en la traquea para ayudar al paciente en la respiración, introducido a través del cuello justo debajo de la glándula tiroides.

Tubo de traqueotomía

Tubo insertado en la vía aérea para mantenerla abierta para respirar, cuando una persona tiene dificultad para respirar por sí misma.

Tubo G

Tubo de alimentación que se implanta cuando un individuo es incapaz de tragar en forma normal y segura por sus propios medios.

ZNF9

El gen localizado en el cromosoma 3 que cuando está mutado por la presencia de una expansión anormal del tetranucleótido CCTG causa la DM2.

PARTE 3: INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES MÉDICOS

PANORÁMICA

La distrofia miotónica (DM) es un trastorno progresivo multisistémico. Es una de las nueve formas más frecuentes de distrofia muscular y la forma más común de distrofia muscular en adultos. Está causada por la expansión de una repetición de tripletes transmitida como una mutación autosómica dominante. Otras enfermedades con expansión de tripletes son la enfermedad de Huntington, la atrofia muscular bulbar y espinal (SBMA) y el síndrome del cromosoma X frágil.

Tipos de DM

Se han identificado dos tipos de distrofia miotónica bien definidas pero que comparten algunos síntomas:

- **DM1.** Es el primer tipo descubierto (también conocido como la enfermedad de Steinert), la forma más prevalente de la condición y generalmente la más grave. Esta forma afecta al menos a 1 persona de cada 8.000 personas, es decir a unas 40.000 personas sólo en Estados Unidos, pero se cree que su prevalencia es mayor a la reportada. La DM1 se presenta con tres subtipos clínicos que dependen de la edad a la que aparecen los primeros síntomas:

Forma congénita. Es una forma grave y presenta un alto riesgo para la supervivencia de los neonatos afectados en la fase neonatal.

Forma infantil. Típicamente se presenta con una limitación intelectual y problemas de aprendizaje que cursan a veces sutilmente antes de que aparezcan los síntomas musculares.

Forma adulta. Se caracteriza por presentar debilidad muscular distal, atrofia, miotonía y otras muchas manifestaciones multisistémicas.

- **DM2.** La distrofia miotónica tipo 2, también conocida como miopatía miotónica proximal (PROMM), es una forma mas leve de distrofia miotónica , en la que el dolor muscular transitorio pero recurrente, es la queja más común. Solamente se han reconocido las formas de DM2 que aparecen en adultos. Hasta la fecha, ha habido pocos estudios definitivos o a gran escala para determinar la prevalencia de la DM2.

Se investigan actualmente otros tipos posibles causados por diferentes mutaciones genéticas.

Presentación clínica

A pesar que la característica más conocida de la distrofia miotónica es la disfunción de músculo esquelético y liso (debilidad, rigidez o miotonía y dolor), la enfermedad puede presentarse con problemas tales como alteraciones de la función cognitiva, déficit en la visión, problemas gastrointestinales, deficiencia endocrina, problemas de fertilidad, disfunción cardiovascular, trastornos de personalidad e insuficiencia respiratoria, además de los problemas musculares.

El número de sistemas afectados y la gravedad de los síntomas que se presentan, pueden variar ampliamente entre los pacientes, incluso dentro de una misma familia. Sin embargo, una persona afectada puede mostrar sólo una parte de los posibles síntomas. A menudo el trastorno es leve y sólo se aprecia una debilidad muscular mínima o unas cataratas en una fase tardía de la vida. En el polo opuesto, están las complicaciones neuromusculares, las cardíacas, y las pulmonares que se pueden ver en los casos más graves y que amenazan la vida de los pacientes, como ocurre con los niños que nacen con la forma congénita de la enfermedad.

Diagnóstico

Pruebas genéticas

Existen pruebas genéticas para diagnosticar la distrofia miotónica (DM1), utilizando protocolos de diagnóstico estándares sobre el ADN (PCR y Southern Blot) que permiten determinar definitivamente si una persona tiene o no distrofia miotónica.

También existen pruebas genéticas para la DM2, utilizando protocolos estándar de diagnóstico del ADN, pero en este caso la expansión de la repetición puede ser demasiado grande para las pruebas de PCR en algunos casos. En ese caso, se utiliza para el diagnóstico la técnica de Southern Blot.

Problemas sistémicos

Se usa toda una gama de pruebas diagnósticas para identificar los problemas específicos en cada uno de los sistemas afectados del organismo. Si no se encuentran disponibles las pruebas genéticas, la electromiografía (EMG) es una herramienta de diagnóstico altamente efectiva para identificar la distrofia miotónica en una alta proporción de personas con DM1 o DM2 (Ver Evaluación Neuromuscular, página 50).

Cómo gestionar la DM

La Distrofia Miotónica es una enfermedad progresiva y degenerativa. Los síntomas tienden a empeorar gradualmente a lo largo del tiempo. Como no existe un tratamiento que mitigue el progreso de la distrofia miotónica, el saber cómo manejar sus síntomas puede mejorar mucho la calidad de vida del paciente. Una intervención temprana puede reducir o prevenir las complicaciones que a veces aparecen a lo largo de la enfermedad.

La distrofia miotónica congénita y la que aparece en la infancia se presentan de forma muy diferente a las formas que aparecen en la edad adulta y requieren de un manejo especial. En el caso de las mujeres embarazadas afectadas, hay riesgo de serias complicaciones tanto para la madre como para el recién nacido, que requieren una monitorización intensiva del embarazo y el parto.

Debido a la gran variedad de sistemas corporales involucrados, las personas afectadas pueden precisar ser vistas por muchos especialistas quienes no necesariamente conocen el espectro completo de problemas que el paciente con DM experimenta. Esta variabilidad supone un reto tanto en el diagnóstico como para el manejo de la enfermedad. Por ello a menudo se necesitan equipos multidisciplinarios para proveer unos cuidados clínicos coordinados.

Sin importar la forma de DM o la gravedad de los síntomas experimentados por el paciente, las personas con distrofia miotónica pueden tener serias reacciones a la anestesia que pueden amenazar su vida y por ello deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se les administre anestesia.

CAUSAS GENÉTICAS DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA

La distrofia miotónica (DM) fué la primera enfermedad autosómica dominante descubierta que era causada por una expansión repetitiva que es transcrita a ARN (Acido Ribo Nucleico o RNA en ingles), pero que no se traduce a proteína. Las transcripciones de la repetición de la expansión se acumulan y, como es un ARN tóxico, esto perturba la función de otros muchos genes (más de veinte), perturbación que a su vez causa los múltiples síntomas característicos de la enfermedad. .

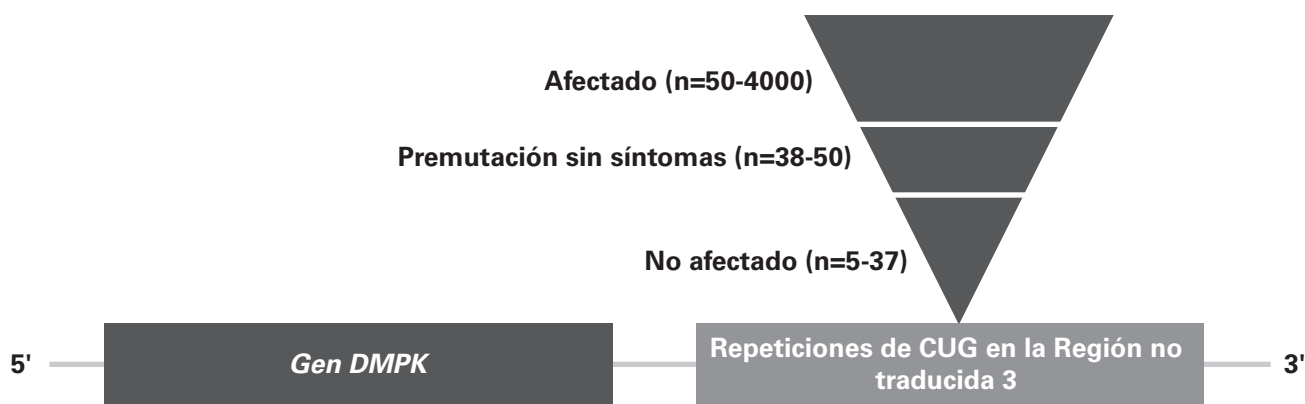
A pesar de que los dos tipos de distrofia miotónica se presentan con síntomas similares, tienen orígenes genéticos diferentes. Las dos formas (DM1 y DM2) son causadas por distintas expansiones de microsatélites que ocurren en las regiones no codificadas de dos genes diferentes. (La posible existencia de otras formas adicionales causadas por mutaciones en diferentes sitios está siendo investigada pero por ahora parece poco probable).

Causas de la DM1

El defecto genético para esta forma de la enfermedad, deriva de una repetición de un trinucleotido inestable (CTG), localizada en la región 3' no traducida del gen de la proteína quinasa de la distrofia miotónica (DMPK) en el cromosoma 19q13.3. Cuando hay más de 37 repeticiones de tripletes en el gen DMPK, la secuencia expandida se vuelve inestable y el deslizamiento de polimerasa al replicarse la molécula de ADN (en cada división celular) es más frecuente. Los síntomas de la enfermedad aparecen una vez que la expansión CTG excede de las 50 repeticiones. La gravedad de la enfermedad se relaciona directamente con el número de repeticiones:

- Personas con 5 a 37 repeticiones en la región 3'UTR no están afectados, son sanos y no pueden transmitir enfermedad porque su genoma es normal.
- Personas con 38-50 repeticiones (premutación). Estas personas son asintomáticas y puede que nunca muestren síntomas, pero estas repeticiones son inestables y pueden expandirse durante la meiosis. Como resultado, tales personas tienen riesgo de tener hijos afectados con expansiones mayores.
- Personas con más de 50 y hasta 4000 repeticiones tienen distrofia miotónica. Estas personas tienen síntomas o pueden desarrollarlos más tarde en su vida. La correlación entre la forma de la enfermedad y el conteo de repeticiones en estas personas es menos fuerte.
 - De 50 a 150 repeticiones corresponden a la forma de distrofia miotónica leve que se presenta en adultos. Por debajo de 90 repeticiones lo normal es que tengan sólo cataratas.
 - De 100 a 1000 repeticiones corresponden a la forma de distrofia miotónica clásica que se presenta en infancia o la edad adulta.
 - De 750 repeticiones en adelante se corresponden con las formas congénitas de distrofia miotónica (cuando el progenitor transmisor es la madre) y a menudo presentan complicaciones neonatales graves.

La figura más abajo muestra una explicación gráfica de la causa de la DM1.

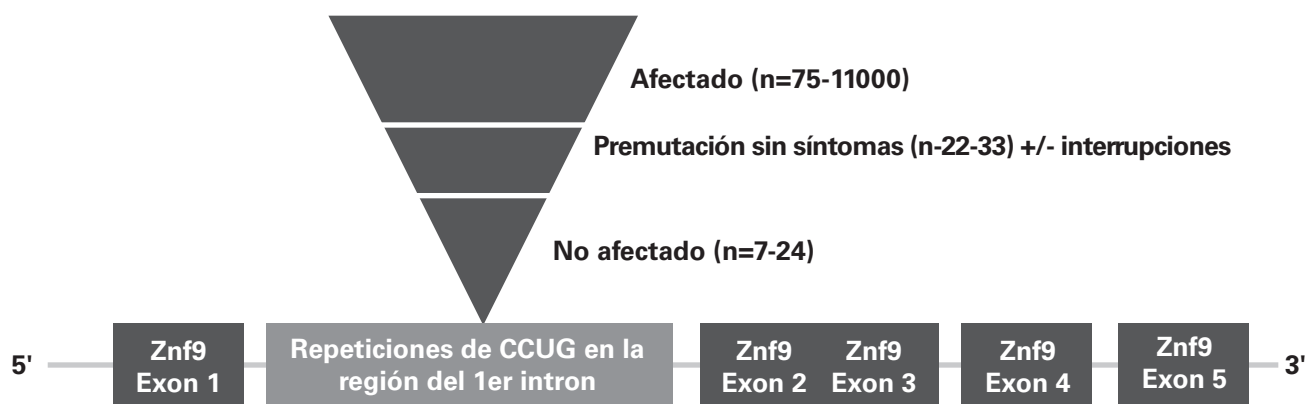


Causas de la DM2

También conocida como miopatía miotónica proximal (PROMM), esta forma tiene su origen en una repetición tetranucleotidea expandida e inestable (CCTG) localizada en el primer intrón del gen (Znf9) localizado en el cromosoma 3. La estructura de repetición en la DM2 es más compleja que la repetición de triplete que se ve en la DM1.

- La estructura de repeticiones normal es aproximadamente de 10-20 repeticiones de un motivo complejo que es 104 a 176 nucleótidos de extensión ((TG)12-26(TCTG)7-12(CCTG)3-9(g/tCTG)0-4(CCTG)4-15)
- Las personas con 22-33 repeticiones del tetranucleótido CCTG sin interrupción son portadores de la premutación. Estas personas son asintomáticas y puede que nunca muestren síntomas. Sin embargo, estas repeticiones son inestables y pueden expandirse durante la meiosis. Como resultado, tales personas tienen riesgo de tener hijos afectados.
- Las personas no afectadas típicamente tienen menos de 75 repeticiones. Una vez que el número de repeticiones excede de 75, la secuencia expandida se vuelve inestable y el deslizamiento de la polimerasa es más frecuente. Las personas afectadas pueden tener entre 75 y 11000 copias de la secuencia de repetición.
- La expansión mínima patogénica en la región aparece como 75 repeticiones sin interrupción CCTG. El recuento de repeticiones puede incrementarse hasta 11000 en las personas afectadas con una extensión de repetición de ~5000 repeticiones. La región expandida ha mostrado una inestabilidad incluso mayor a la de la mutación DM1.
- A diferencia de la DM1, en la DM2 no hay una correlación significativa entre el tamaño de la expansión de repeticiones de ADN y la edad de aparición o la gravedad de los síntomas de la enfermedad.

La siguiente figure representa una explicación grá



Otras formas

Se han sugerido que existen otras formas (DM3, DM4) ya que se ha observado un pequeño número de personas afectadas con los síntomas característicos de la distrofia miotónica, pero sin las mutaciones genéticas identificadas como causas del trastorno. Existe un debate considerable en el que se discute si estas personas representan nuevas formas de distrofia miotónica o si representan simplemente un reto diagnóstico por alguna razón no bien conocida.

Orígenes de la DM

La mutación que se presenta en la DM1 no aparece espontáneamente. Al parecer, todas las personas afectadas del mundo comparten un ancestro común. Con la excepción de una familia subsahariana, la presencia de la DM1, ha sido asociada con un haplotipo único, dentro y alrededor del gen DMPK. Esto sugiere que la predisposición a la inestabilidad de la repetición de CTG es el resultado de una mutación única que ocurrió tras de la migración del Homo Sapiens de África a Europa.

Existe una segunda posibilidad de interpretación de forma que la predisposición a la inestabilidad de la repetición de CTG es debida a elementos que se encuentran dentro de ese haplotipo ancestral. Las personas que no poseen este conjunto específico de alelos genéticos tendrían un número estable de repeticiones y no desarrollarían la enfermedad.

Semejanzas entre la DM1 y la DM2		
	DM1	DM2
Características Centrales		
Miotonia	++	de (+) a + en EMG
Debilidad muscular	++	de (+) a ++
Cataratas	++	de - a ++
Localización de la debilidad muscular		
Debilidad facial, músculos de la mandíbula	++	de - a +
Debilidad muscular en la región distal	++	de - a +
Debilidad muscular en la región proximal	(+)	de + a ++
Músculo esternocleidomastoideo	++	de + a ++
Síntomas a nivel muscular		
Entumecimiento y dolor muscular y en las articulaciones	-	de - a ++
Variaciones en la fuerza muscular	-	de - a +
Atrofia muscular	++, distal	de - a +
Calambres musculares	de - a (+)	de - a +
Hipertrofia de la pantorrilla	-	de - a ++
Biopsia muscular		
Atrofia de las fibras	de - a +	de + a ++
	Fibras de tipo 1	Fibras de tipo 2
Arritmias cardíacas		
	++	de - a ++
Niveles elevados del suero CK		
	de (+) a ++	de (+) a ++
Incremento de la GGTasa		
	+	de - a +
Hipo-inmunoglobulinemia de clase IgG		
	+	de - a +
Hiperhidrosis		
	-	de - a +
Cerebro		
Temblor	-	de - a ++
Cambios tardíos del estado mental	++	de - a (+)
Hipersomnia	+	de - a (+)
Retraso mental	+, En la forma congénita	-
Resistencia a la insulina/intolerancia a la glucosa/ Diabetes		
	+	de - a (+)
Hipogonadismo masculino		
	+	de - a +
Calvicie frontal		
	++	de - a (+)
Genética		
Herencia	AD	AD
Anticipación	++	de - a (+)
Locus	DMPK	ZNF9
Cromosoma	19q13.3	6q21.3
Mutación expansiva	(CTG)n	(CCTG)n
Forma Congénita	+	-

*+: presente; ++: pronunciado; (+) presente de manera variable; -: Ausente; AD: autosómico dominante.

Diferencias en las manifestaciones clínicas entre la DM1 y la DM2

	DM1	DM2
Genética		
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Anticipación	Pronunciada	Rara
Forma congénita	Sí	No
Cromosoma	19q13.3	3q21,3
Locus	DMPK	ZNF9
Mutación expansiva	(CTG) _n	(CCTG) _n
Ubicación de la expansión	3'UTR	Intrón 1
Características Centrales		
Miotonía clínica	Presente en la edad adulta	Presente en menos del 50%
Miotonía en el EMG	Generalmente presente	Ausente y frecuentemente variable
Debilidad muscular	Inhabilita a partir de los 50	Inicio tan tarde como después de los 60-70
Cataratas	Generalmente se presenta	Presente en la minoría de los casos
Localización de la debilidad muscular		
Debilidad facial, músculos de la mandíbula	Generalmente se presenta	Generalmente no se presenta
Debilidad bulbar, disfagia	Generalmente se presenta más tarde en la vida	No se observa
Músculos respiratorios	Generalmente se presenta más tarde en la vida	Solo casos excepcionales
Debilidad muscular en la región distal	Generalmente prominente	Solo en algunos casos en pruebas del flexor común profundo del dedo
Debilidad muscular en la región proximal de las extremidades	Puede no verse	Principal causa de discapacidad en la mayoría de los pacientes
Debilidad del músculo esternocleidomastoideo	Generalmente prominente	Prominente en pocos casos
Síntomas musculares		
Dolor muscular	Ausente o leve	Principal causa de discapacidad en la mayoría de los pacientes
Variaciones de la fuerza muscular	Sin variaciones	Puede ser marcada
Atrofia muscular visible	En la cara, región temporal y en zonas distales de manos y piernas	Comúnmente ausente
Hipertrofia de pantorrilla	Ausente	Presente en ≥ 50% de los casos
Biopsia muscular		
Atrofia de las fibras	Disminución de tamaño de las fibras tipo 1	Atrofia marcada de fibras tipo 2
Grupos de fibras en el núcleo	Solo en etapa terminal	Esparcida y antes de la debilidad
Masas sarcoplasmáticas	De forma masiva en músculos distales	Extremadamente raras

Bjarne Udd, MD, PhD, Professor, Neuromuscular Center, Tampere University Hospital, Tampere, Finland

Ralf Krahe, PhD, Associate Professor, Department of Genetics, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

Las tablas anteriores han sido reproducidas con la autorización de los autores y representan un trabajo que todavía está en progreso, ya que la investigación continúa evolucionando para entender las manifestaciones clínicas de ambas enfermedades. Por lo tanto, es bastante posible que una persona reciba opiniones diversas de distintos médicos respecto a ciertos aspectos de estas tablas.

Bjarne Udd, M.D., Ph.D., Profesor en el Centro Neuromuscular, Tampere University Hospital, Tampere, Finlandia

Ralf Krahe, Ph.D., Profesor Asociado del Departamento de Genética del Cáncer, Centro de Cancer MD Anderson, University of Texas, Houston, TX

Base molecular de la distrofia miotónica

La distrofia miotónica es uno de los trastornos genéticos más complejos que se conocen. Además de la increíble gama de síntomas clínicos que produce, la enfermedad tiene unas características y mecanismos genéticos muy particulares:

- **Herencia autosómica dominante:** El fenotipo de la enfermedad en pacientes que son homocigotos para la distrofia miotónica es exactamente el mismo que el de los que son heterocigotos.
- **Penetrancia variable:** Se observa una variabilidad importante entre los pacientes afectados, incluso dentro de la misma familia. El mosaicismo somático es común, donde la alteración genética puede ser significativamente diferente en varios tejidos de una persona y puede cambiar en el tiempo.
- **Anticipación:** Los síntomas de la enfermedad tienden a ser más graves y precoces en generaciones sucesivas.
- **Aumento de riesgo de desarrollar la forma congénita cuando es transmitida por la madre:** En la forma más grave de distrofia miotónica, la DM1 congénita, la transmisión de la mutación casi siempre proviene de la madre independientemente de la gravedad de la enfermedad en la madre. En recién nacidos con distrofia miotónica, el gen mutado se hereda excepcionalmente del padre.

Toxicidad del ARN

Se han realizado numerosos estudios para comprender porqué estas mutaciones en la parte no codificante de un gen tienen un efecto de transmisión dominante. En concreto se estudia porqué pueden afectar a otros genes que no se asocian con el locus de la mutación. Esta investigación postula que el mecanismo de ganancia de función basado en la toxicidad del ARN subyace a las características clínicas que ambas enfermedades (DM1 y DM2) tienen en común. En ambas formas de distrofia miotónica, el ARN se transcribe de los genes que usualmente tienen repeticiones largas, tanto del CUG, en el caso de la DM1; o de la CCUG en la DM2. Las repeticiones de nucleótidos generan que el ARN tienda a desarrollar pliegues anormales en forma de horquilla y estas estructuras amorfas del ARN unen las proteínas de empalme formando complejos de proteína-ARN que se acumulan dentro de los núcleos. Estos focos nucleares pueden deteriorar la función biológica por la alteración de la cantidad disponible de dos clases de reguladores de corte y empalme del ARN:

- **Proteínas Muscleblind-like, como las Mbnll, Mbnlll y Mbxl:** Los reguladores de enlaces del ARN Mbnl1 son secuestrados en el núcleo produciendo una disminución nuclear de estas proteínas y una pérdida de su función.
- **Factores similares a CUGBP y ERT-3 (CELF):** La expresión de CUGBP1 se incrementa a través de un evento que termina en su fosforilación y estabilización.

La alteración de la función de estos reguladores de enlaces interfiere con el proceso de transcripción de otros muchos genes. En todos los casos, estas uniones aberrantes causan anomalías en el proceso de desarrollo donde las isoformas embrionarias de las proteínas finales son expresadas en los tejidos de un adulto con distrofia

miotónica. Estas proteínas inmaduras parecen generar las características clínicas comunes de ambas enfermedades. Observe los ejemplos de los genes afectados y las características clínicas finales en la siguiente tabla.

Características clínicas	Anormalías genéticas
Disfunción cerebral	Aumento de la inclusión del exon 5 del receptor NMDA NR1.
	Inclusión disminuida del exon 7 de la proteína precursora del Amiloide.
	Inclusión disminuida de los exones 2, 3 y 10 de la proteína Tau.
Anormalías cardíacas	Aumento de inclusión del exon 5 de la Troponina T Cardíaca, la cTNT o la TNNT2.
Resistencia a la insulina en los músculos y el hígado	Disminución de la inclusión del exon 11 del receptor de la insulina (IR).
Canalopatía muscular, hiperexcitabilidad de la membrana y miotonía	Tres isoformas por defecto de splicing en el gen que codifica el canal 1 para iones de Cloro (CLCN1 por sus siglas en inglés) conteniendo cada una un codón prematuro de terminación
Atrofia muscular	Aumento de la inclusión de las isoformas fetales A y B del gen que codifica la miotubularina 1 (MTMR1).
	Disminución de la inclusión de los exones 71 o 78 de la distrofina.

Mosaicismo somático

Los tejidos de los pacientes afectados, pueden tener regiones amplias inestables. Una vez que la repetición alcanza un umbral aproximado mayor a 35 repeticiones en casos de DM1 y mayor a 75 repeticiones, en casos de DM2, estas secuencias se vuelven muy inestables tanto en la línea somática como en la germinal. Como resultado, una persona puede tener células y tejidos que difieren en el recuento de repeticiones, lo que se conoce como mosaicismo somático. El mosaicismo somático depende de la edad y el tamaño de la expansión, y probablemente contribuye a la naturaleza progresiva y específica del tejido de los síntomas de la distrofia miotónica.

Se han observado varias características del mosaicismo somático:

- Las repeticiones muestran un sesgo expansivo, como por ejemplo, el número de repeticiones tiende a aumentar en vez de disminuir.
- Los cambios en la cantidad de repeticiones se acumulan a través del tiempo, lo que causa que las regiones de expansión tiendan a crecer en el curso de la vida de pacientes con distrofia miotónica.
- La frecuencia o velocidad de cambio depende principalmente del tamaño de la mutación heredada. A más repeticiones, se vuelve más inestable y muestra un aumento más rápido en el número de repeticiones.
- El nivel de mosaicismo varía entre los tejidos. En particular, el número de repeticiones en las células musculares es, usualmente, mayor a la que se observa en los linfocitos circulantes.
- El nivel de mosaicismo puede variar dentro de un tejido, por ejemplo, las distintas células que se ubican en un mismo tejido poseen un número diferente de repeticiones.

Aunque el mecanismo de mutación no es aún bien comprendido, la replicación del ADN y la reparación del mismo serían los responsables de los cambios del número de unidades que se repiten en los pacientes con distrofia miotónica. Es posible que los factores específicos de la persona, tanto genéticos como del entorno, desempeñen una importante función en la dinámica somática de las repeticiones y que el proceso de expansión somático podría corresponder con el avance clínico de la enfermedad.

Anticipación

Debido a que la expansión de las repeticiones del CTG sucede comúnmente en la meiosis, el número de repeticiones tiende a aumentar en las generaciones sucesivas. Como resultado, los niños de pacientes afectados, incluyendo aquellos que tienen una premutación, tienden a experimentar síntomas más graves a una edad más temprana que sus padres (anticipación genética). La amplificación del número de repeticiones de padre a hijo es la que da sustrato a este fenómeno.

La causa molecular de la anticipación se basa en la inestabilidad de largos trechos de secuencias de repeticiones de nucleótidos. Estas repeticiones suceden de manera natural, pero se ven en mayor número de copias en pacientes con distrofia miotónica. Una vez que el número de repeticiones alcanza un determinado umbral, mayor a las 38 repeticiones en casos de DM1 y mayor a las 75 repeticiones en casos de DM2, las secuencias se vuelven muy inestables. El mecanismo celular para la replicación del ADN (polimerasa) comienza a deslizarse por la región expandida, creando copias adicionales de secuencia de repetición. Los cambios en la longitud que se provocan con el deslizamiento son relativamente grandes y a menudo se obtienen 100 repeticiones o más.

Estas expansiones ocurren en los tejidos, tanto de la línea somática como en la germinal. Debido a que las expansiones de repeticiones son particularmente inestables en las células meióticas, es común su expansión durante la gametogénesis. Los óvulos o espermazoides maduros tienen un número más elevado de repeticiones que las células somáticas de los padres. Como resultado, el número de repeticiones tiende a incrementarse en las generaciones sucesivas. Casi todas las familias muestran esta expansión progresiva, y solo en algunos casos poco frecuentes se ha reportado una disminución intergeneracional en el número de copias.

En los pocos casos reportados de disminución, esta es debida, a menos en parte, al hecho de que los cambios en el número de repeticiones son diferentes en distintas células y aumentan a través de la vida de la persona. Así, el número de repeticiones que se manifiesta en un examen de diagnóstico dependerá de la edad de la persona del tejido evaluado, y solamente mide el promedio del número de repeticiones.

Consecuencias clínicas (sintomáticas) de la anticipación

- **DM1:** La longitud de las repeticiones es directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad. Además, el número de repeticiones es inversamente proporcional a la edad de aparición de los síntomas. A medida que el número de repeticiones se incrementa en las generaciones sucesivas, la descendencia tiende a experimentar los síntomas de un modo más grave a edad más temprana. Sin embargo, estas correlaciones no son muy precisas y no es posible predecir de manera correcta el nivel de gravedad y cuándo el paciente manifestará los síntomas a partir del tamaño de la expansión.

Por lo tanto, la evaluación de individuos presintomáticos en la DM1 debe considerarse con cuidado. El tamaño de las expansiones de repeticiones, que se miden con un mecanismo convencional en los glóbulos blancos, no debe tomarse en cuenta en la predicción de la edad de comienzo y la gravedad de los síntomas. Se necesitan y se están desarrollando nuevas pruebas que puedan medir las expansiones de repeticiones de manera independiente de la edad.

- **DM2:** Las expansiones de repeticiones tienden a ser más grandes que las que se observan en la DM1. Sin embargo, la anticipación es menos pronunciada, porque la longitud de la repetición no se correlaciona tan directamente con el aumento de la gravedad o comienzo más temprano de los síntomas de la enfermedad. El grado de anticipación puede estar subestimado, porque el gran mosaicismo somático que se observa en pacientes con DM2 hace confusa la evaluación del fenómeno.

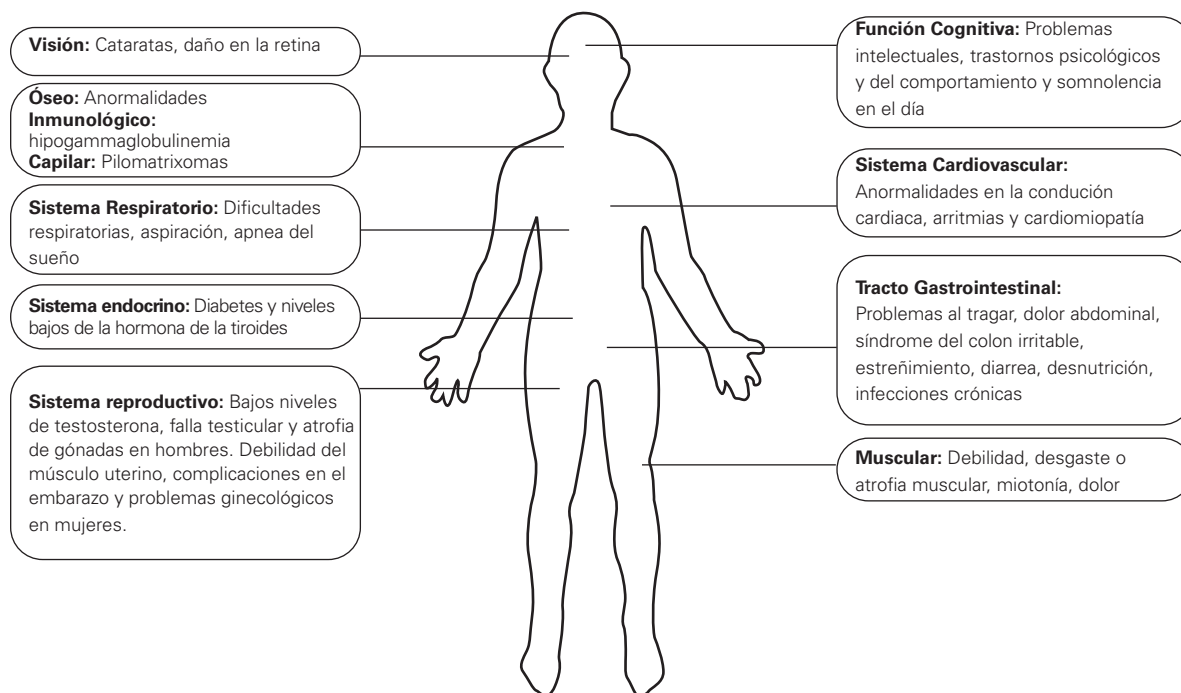
Trasmisión de la DM1 congénita por parte de la madre

La anticipación sucede de manera diferente en hombres y mujeres. Durante la gametogénesis, se observan amplificaciones extremas en mujeres con DM1 y con ello se eleva el riesgo de tener un niño con DM1 congénita. Sin embargo, este incremento en el número de repeticiones se observa muy poco en hombres. Se cree que el troquelado epigenético de la madre cumple una función para explicar estas diferencias, pero existen pocos estudios de metilación para apoyar esta teoría.

Como resultado de este sesgo de anticipación, los recién nacidos que tienen la forma congénita de distrofia miotónica son, en casi todos los casos, descendientes de madres afectadas. Aunque el incremento del número de repeticiones puede ser dramático, las madres pueden ser asintomáticas o mostrar síntomas tan leves que pasan inadvertidas. En esos casos, el niño/a es el primer caso en la familia aunque posteriormente se pueden identificar a otros familiares que tienen la enfermedad y no habían reparado en ello.

CARACTERÍSTICAS MULTISISTÉMICAS DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA

La Distrofia Miotónica (DM) es un trastorno multisistémico que puede afectar a todos los grupos de edad. Debido a la gran gama de sistemas comprometidos, el manejo de la enfermedad requiere de un enfoque más amplio que la mayoría de los trastornos y de un equipo multidisciplinario coordinado para proveer el mejor cuidado a los enfermos.



Músculo esquelético

Síntomas

Miotonía

La dificultad para relajar el músculo tras una contracción muscular sostenida, o miotonía, es un rasgo distintivo de la distrofia miotónica. La presencia de la miotonía no es la característica más debilitante de la DM, pero es la marca característica de la enfermedad y este síntoma es el que la distingue de las otras formas de distrofia muscular.

La miotonía surge de una anomalía en la membrana de la fibra de músculo, o sarcolema, que tiene como resultado un retraso prolongado antes de que los músculos se relajen luego de una contracción. El músculo empieza su contracción normal, pero la actividad eléctrica continúa después de que la señal nerviosa haya terminado lo que genera un agarrotamiento o “bloqueo” del músculo.

La miotonía se puede observar cuando se pide a un paciente que sujete algo fuertemente con los dedos. Los músculos de la mano pueden tardar 20 segundos o más en relajarse completamente tras ejercer una fuerza sostenida, en el caso de la miotonía de agarre. La miotonía también se puede detectar golpeando un músculo con un matillo de reflejos, en el caso de la miotonía de percusión. Las investigaciones más recientes indican que la miotonía puede relacionarse con la disminución de la conducción del ión de cloruro a través del sarcolema.

Miotonía en la DM1
• Mas prominente en el antebrazo y en los músculos de los dedos, provocando agarrotamiento. • En algunos casos, afecta la lengua y los músculos de la mandíbula, y genera dificultades en el habla y en la masticación. • Usualmente empeora en climas fríos.
Miotonía en la DM2
• Afecta a los músculos de agarre de los dedos. • También se presenta en los músculos de las piernas, especialmente en los muslos, en la espalda y hombros. • Los movimientos bruscos pueden causar una rigidez muscular, como por ejemplo, al pegarle a una pelota de beisbol y correr a la base o subir corriendo las escaleras.

Debilidad muscular y atrofia

La debilidad muscular es la principal causa de discapacidad en casos de distrofia miotónica. El problema tiende a afectar a algunos músculos más que a otros y es común observar una debilidad más importante en ciertos músculos mientras que otros tienen una fuerza normal. A menudo, la debilidad muscular afecta la movilidad, la destreza manual y el levantamiento. La debilidad muscular en la garganta y en el pecho genera problemas serios en casos de la DM1, como dificultad respiratoria o al tragar.

Por lo general, la debilidad muscular empeora con el tiempo, aunque el ritmo de deterioro es lento. La gravedad de la atrofia muscular y la debilidad varían considerablemente entre personas con distrofia miotónica, incluso, entre miembros de la misma familia (véase patrones de la debilidad muscular en la DM1, pág. 48). En algunos casos, la debilidad se presenta en la infancia, pero en otros, se mantiene de forma moderada incluso hasta la sexta década de la vida. La mayor parte de pacientes tienen debilidad muscular en un nivel que se encuentra entre estos dos extremos.

Para la mayoría de las personas, el aumento de la debilidad muscular es evidente año a año. No es frecuente una progresión más acelerado en la debilidad muscular, por ejemplo, cada semana o cada mes. En caso de que la debilidad progrese así, se deben considerar otras explicaciones, como los efectos secundarios de un medicamento o una enfermedad concomitante no relacionada con la distrofia miotónica. Muchas personas experimentarán periodos largos de tiempo en los que la enfermedad parece mantenerse relativamente estable.

Los investigadores aún no comprenden claramente qué es lo que hace que los músculos se debiliten o se atrofien en los pacientes con distrofia miotónica. Aunque es un área de investigación muy activa, hasta el momento no se cuenta con tratamientos para prevenir, reducir o enlentecer la debilidad muscular. Los aparatos ortopédicos de asistencia como los bastones, los andadores y las sillas de ruedas pueden ayudar a las personas a mantener su independencia y movilidad.

Dolor muscular

La distrofia miotónica puede asociarse con dolor. En algunos casos, el dolor se origina en el interior de los músculos y en otros, se genera en las articulaciones, los ligamentos o en la columna. La debilidad muscular puede predisponer a los pacientes a sufrir cambios artríticos por la tensión que sufren las articulaciones derivadas del sobreesfuerzo compensador en esas áreas.

Patrones de la debilidad muscular en la DM1

DM1 congénita
<i>Prenatal</i> - Movimiento fetal más lento que lo normal. - Acumulación de fluidos o edema en órganos y tejidos fetales, llamado hidropesía fetal. - Incremento de fluido amniótico en la madre o polihidramnios, presentación de nalgas y desprendimiento prematuro de placenta que puede causar el desplazamiento del cordón umbilical.
<i>Recién nacido</i> - Debilidad muscular grave con hipotonía en recién nacidos. - Mejoras sustanciales en niños quienes sobreviven los primeros seis meses, a menudo, con retraso en el desarrollo motriz en la infancia. - Desarrollo de síntomas de la DM1 que normalmente se presentan mas tarde en la forma adulta.
<i>Infancia y adolescencia</i> - Mejora gradual de la hipotonía y problemas alimenticios en el recién nacido (raramente presentes a los 3-4 años). - Retraso en el desarrollo de la habilidad motora gruesa. Casi todos los niños aprenden a caminar de manera independiente, aunque existe una gran diferencia cuando ellos alcanzan este logro. - Retraso en el desarrollo de la habilidad motora fina, al agarrar un juguete o un dedo, al mover objetos pequeños de una mano a otra, al señalar objetos, al seguir el movimiento con los ojos o al comer. - Comúnmente, la miotonía no se presenta en el nacimiento, pero usualmente aparece en la adolescencia o a comienzos de la tercera década. - La debilidad en músculos, que incluyen los de las manos, pies y rostro, puede interferir con la movilidad y requiere del uso de aparatos de asistencia, como tobilleras o bastones. - Carencia de expresión facial debido a la debilidad de los músculos faciales. - Deficiencia muscular en la boca, el paladar y la mandíbula, que puede generar un retraso en el desarrollo del habla y la pronunciación impedida, que se puede agudizar con la sordera.
<i>Edad adulta</i> Empeoramiento gradual de los síntomas. Avance sintomático similar a los que sufren la DM1 en la edad adulta
DM1 en la infancia
<i>Infancia y adolescencia</i> - Retraso normal o leve del desarrollo motor temprano. - Problemas en los músculos del rostro y el cuello. Usualmente no tiene la apariencia facial asociada con la forma congénita. - Pie caído, es decir, la debilidad en los flexores dorsales de la pierna, el pie y el tobillo, llevan a la característica marcha en estepaje, el acarreo de los dedos de los pies o la marcha con arrastre, pueden causar el incremento de caídas. - La debilidad en los músculos distales (incluidos los de las manos, pies y rostro) que pueda interferir con la movilidad pueden requerir el uso de aparatos de asistencia, como tobilleras o bastones. - La miotonía, específicamente en los músculos intrínsecos de la mano, que genera dificultades en el control de la relajación, especialmente en el frío; y la lengua, que lleva a hablar lento y poco claro y que se agudiza con la debilidad de los músculos faciales. - Síntomas adicionales de la distrofia miotónica, DM1, en la adultez aparecerán en años posteriores.
<i>Edad adulta</i> Empeoramiento gradual de los síntomas. Avance sintomático similar a los que sufren la distrofia miotónica DM1 en la edad adulta.

DM1 en la edad adulta

Forma clásica

- Usualmente comienza en la adolescencia, a los veinte o treinta años, con la miotonía de agarre en la mano.
- Los síntomas progresan a debilidad al agarrar o pellizcar con los dedos o al mover los tobillos.
- El examen demuestra debilidad y desgaste en los flexores largos de los dedos, y la debilidad en los músculos flexores de la cara y el cuello.
- Los efectos comunes de la DM1 en la edad adulta incluyen:
 - La debilidad y atrofia de los músculos de la mandíbula (músculos masetero y temporal) y del rostro, que llevan al adelgazamiento del contorno facial y a la reducción de la expresión facial.
 - El hablar poco claro y el problema con la articulación debido a la debilidad de los músculos del rostro, lengua y del paladar, y la miotonía de lengua.
 - La caída del párpado o ptosis, por la debilidad del músculo elevador del párpado y el músculo de Mueller.
 - La debilidad en otros músculos oculares genera una deficiencia en los movimientos oculares verticales y laterales.
 - La debilidad en músculos distales que interfiere con la destreza, la escritura a mano y la movilidad. La combinación de la debilidad en los dedos y la miotonía es un desafío particular para acciones que requieren rapidez, repetición o fuerza en movimientos de dedos.
 - La dificultad para levantar el pie y los dedos, o la enfermedad del pie caído, genera la característica marcha en estepaje, el acarreo de los dedos de los pies, o sea, la marcha con arrastre.
 - La dificultad para saltar o elevarse apoyándose en los dedos de los pies debido a la debilidad en los músculos de la pantorrilla. Cuando se combina con la enfermedad del pie caído, puede conllevar a inestabilidad de los tobillos, y con eso, la dificultad para mantenerse en pie y las constantes caídas.
 - La debilidad en los músculos flexores del cuello, el cual provoca dificultad en levantar la cabeza de una almohada.
 - La debilidad en el músculo extensor del cuello causa la postura de cabeza baja y dificulta el mantener una postura correcta.
 - La falta de aire a causa de la debilidad de los músculos respiratorios y del diafragma. Estos problemas pueden ocurrir durante el ejercicio, pero son más prevalentes durante el sueño. Es importante identificar la debilidad en los músculos de la respiración antes de someterse a cirugía.
 - La reducción de los reflejos de estiramiento muscular.
 - La disminución de la miotonía a medida que aumenta la debilidad muscular

Forma moderada

- Debilidad leve y una miotonía muy leve que comienza durante los cincuenta, sesenta o setenta años de una persona. Esta forma de la condición puede ser tan leve que la persona no requiere buscar atención médica lo que explica cómo la enfermedad puede heredarse incluso si no se sabe que algún pariente que la ha haya sufrido.

DM2

- Los síntomas musculares de la DM2 pueden aparecer en la adolescencia, pero los síntomas usualmente evolucionan desde los veinte a los treinta, cuarenta o cincuenta años. En la DM2 no se presentan ni la forma congénita ni la que aparece en la infancia.
- Los síntomas iniciales pueden relacionarse con la miotonía de agarre. No obstante, la miotonía puede pasar inadvertida y los síntomas iniciales pueden asociarse con la debilidad muscular en las caderas o en los hombros.
- Los síntomas típicos son la dificultad de levantarse de una silla baja, levantarse del suelo o de cuclillas o subir escaleras. También puede ser difícil levantar los brazos para alcanzar una cosa o trabajar con los brazos levantados por encima de la cabeza. Las personas con DM2 a menudo experimentan una fatiga inusual con el ejercicio.
- La atrofia muscular es menos perceptible y aparece más tarde en la vida que en la DM1.
- Dolores musculares en el cuello, la espalda, los hombros, los flexores de la cadera, y en la parte superior de las piernas es un síntoma prominente.
- La intensidad del dolor puede variar día a día.

Evaluación neuromuscular

Un examen neurológico minucioso y, en ocasiones, uno oftalmológico son los elementos más importantes a la hora de hacer un diagnóstico de la DM1. Cuando los cambios característicos de la miotonía y la debilidad muscular han aparecido, el examen físico proporciona evidencias convincentes de la presencia de la DM1 y el médico puede estar relativamente seguro del diagnóstico.

Evaluar la presencia de miotonía no es parte de la rutina de examen físico para la mayoría de los médicos. En general, los especialistas neuromusculares comprueban este síntoma cuando el paciente realiza un apretón fuerte de manos o utilizan el martillo de percusión a fin de golpear suavemente los músculos de la eminencia tenar de la mano o del antebrazo.

El retraso en llegar a un diagnóstico de DM1 es muy común ya que las personas afectadas pueden no reconocer la naturaleza exacta de sus síntomas. Con frecuencia consultan a médicos de numerosas especialidades antes de que nadie considere el diagnóstico de DM1. La DM1 congénita es más difícil de detectar puesto que puede haber múltiples causas de debilidad e hipotonía en recién nacidos aunque la DM1 es la causa más frecuente de hipotonía neonatal. La DM2 puede ser aún más difícil de diferenciar de otros tipos de distrofia muscular de aparición tardía, especialmente cuando la miotonía no es fácil de reconocer y no se detectan las cataratas. Otros procedimientos de diagnóstico que pueden contribuir a establecer un diagnóstico definitivo son:

La electromiografía (EMG)

Se coloca un electrodo de aguja en un músculo para registrar las descargas miotónicas. Los impulsos de descargas eléctricas espontáneos (sin contracción voluntaria) con un patrón en forma de diente de sierra son indicios de activación y relajación anormales que se asocian con la lentitud de la relajación muscular (descargas miotónicas). Este procedimiento detecta la miotonía en una elevada proporción de pacientes con DM1 o DM2. Su normalidad no descarta sin embargo la condición.

Biopsia muscular

Las características patológicas que se observan en la biopsia muscular pueden sugerir la presencia de la DM, pero no son definitivas para el diagnóstico. Sin embargo, dado que los métodos de investigación molecular pueden aportar datos más precisos, las biopsias se efectúan con frecuencia decreciente para el diagnóstico de la DM1, debido a la mayor disponibilidad y precisión de la prueba genética.

El diagnóstico de DM2 puede representar un gran reto. Una biopsia muscular anormal puede ser el primer indicio de la presencia de DM2.

Concentración de CK en suero

La enzima creatina quinasa (CK) aumenta en la sangre cuando se daña el tejido muscular. La concentración de CK en suero puede estar levemente elevada en pacientes con DM1 que tienen debilidad muscular, pero puede ser normal en personas portadoras asintomáticas e incluso en las sintomáticas.

Otras pruebas en sangre

Los niveles de enzimas como la ALT o la AST pueden aumentar sus niveles en sangre cuando se daña el músculo. Estas son parte de las pruebas que hace el médico general para evaluar la salud del hígado. Si no se sospecha de una enfermedad muscular, la presencia de niveles elevados de estas enzimas (ALT o la AST) se puede atribuir a un daño del hígado en lugar de a anomalías musculares, lo que puede crear confusión a la hora de identificar la presencia de la DM1 o DM2.

Prueba genética

La confirmación del diagnóstico de DM1 o DM2 se puede alcanzar mediante una prueba molecular. La presencia de mutaciones características señala que la persona tiene la DM o el riesgo de desarrollar la enfermedad y la ausencia de

mutaciones significa que la enfermedad no está presente, no se va a desarrollar y tampoco transmitir a la descendencia.

Tratamiento

Debilidad

Actualmente, no se dispone de medicamentos que mejoren la debilidad muscular de la distrofia miotónica. Entre los tratamientos sintomáticos se encuentran los siguientes:

- Terapia ocupacional y fisioterapia
- Tobilleras moldeadas y aparatos ortopédicos para las piernas que corrigen el pie caído y mejoran la estabilidad al caminar.
- Un collarín cervical ajustable reduce los efectos de la debilidad muscular en el cuello.
- Un programa de ejercicios de fortalecimiento de baja intensidad siempre que el paciente sea capaz de tolerarlo y sin estrés físico o cardíaco indebido. (Véase patrones de los problemas del sistema cardiovascular, pág. 52)

Dolor

El uso de medicamentos convencionales para controlar el dolor puede ser útil a fin de tratar el dolor en la distrofia miotónica.

Miotonía

La miotonía se puede mejorar con medicamentos que actúan sobre los canales iónicos, como la Mexiletina. Aunque se necesita más investigación con estos medicamentos, podría considerarse su uso en personas que presentan la DM grave o moderada o que experimenten los síntomas, siempre y cuando este síntoma interfiera lo suficiente en las actividades cotidianas de la persona. Sin embargo, hay que considerar los potenciales efectos secundarios. El alivio sintomático de la miotonía se puede lograr también mediante la utilización regular de guantes calientes para mantener las manos calientes cuando hay bajas temperaturas.

Direcciones futuras en el tratamiento

El gran objetivo de las investigaciones actuales, incluida la que realiza la Fundación Distrofia Miotónica, es identificar las causas del debilitamiento de los músculos y descubrir tratamientos que puedan evitar el desarrollo de esta debilidad o incluso restaurar la fuerza de los músculos debilitados.

Durante la última década, el ritmo de avances de la investigación se ha acelerado mucho. Por primera vez, los investigadores han intentado corregir las irregularidades presentes en las células musculares de los pacientes con distrofia miotónica. Aunque los resultados iniciales son prometedores, es difícil predecir cuándo estarán disponibles las terapias para los pacientes. La Fundación Distrofia Miotónica se esfuerza en estimular estos esfuerzos y monitorizar sus avances.

Sistema cardiovascular

Síntomas

Muerte súbita

Prevenir la muerte súbita es una prioridad muy importante en el cuidado de las personas con DM1. La muerte súbita cardíaca en los pacientes de DM1 se atribuye a la miocardiopatía presente en la enfermedad, que provoca el bloqueo total de la conducción cardíaca o arritmias graves como una fibrilación un fibriloflutter o una taquicardia ventricular.

Síncope y pre síncope

El síncope cardiogénico debiera ser el primer síntoma a considerar al monitorizar posibles riesgos en el manejo de pacientes con DM1. El síncope cardiogénico y el presíncope pueden preceder una muerte súbita de origen cardíaco. Otras molestias más leves como los mareos sin vértigo o un leve aturdimiento deben ser considerados como eventos de potencial origen cardiogénico.

Defectos de conducción cardíaca

Mientras que los pacientes con bloqueos avanzados de la conducción cardíaca puedan mostrar los síntomas referidos anteriormente, aquellos que padecen un bloqueo de la conducción más leve (bloqueo AV de primer grado), pueden estar asintomáticos, especialmente cuando este bloqueo no genera cambios hemodinámicos importantes. No obstante, los retrasos de conducción en el nódulo aurículoventricular o AV, en el haz de His, y en el ventrículo deben ser evaluados en detalle para evaluar si existe la indicación de posibles intervenciones (implantación de un marcapasos o un desfibrilador).

Arritmias cardíacas

La clase de arritmia más común en pacientes con la DM1 es la fibrilación o el fibriloflutter auricular, que se asocian a un riesgo potencial de embolismo cardiogénico. Algunos tipos de taquiarritmias y de bradicardias son sintomáticas y pueden causar palpitaciones, fatiga, opresión del pecho o dolor torácico, disnea, síncope, presíncope, mareo o aturdimiento. Un bloqueo aurículoventricular avanzado (bloque de 2º grado o bloqueo completo) se puede considerar como una causa posible de bradicardia en pacientes con DM1. Los episodios de taquicardias ventriculares y supraventriculares pueden generar síncope o presíncope.

Hipotensión

La hipotensión se ve con frecuencia en pacientes con DM1 y DM2 y aunque se atribuye a una disfunción autónoma, el mecanismo exacto subyacente no se conoce en detalle.

Insuficiencia cardíaca congestiva

La miocardiopatía dilatada puede conllevar una insuficiencia cardíaca congestiva en estadios avanzados de la enfermedad. Con frecuencia, la hipertensión pulmonar genera un cor pulmonale en recién nacidos que hayan nacido con DM1 congénita.

En general, aunque no se cumple en todos los pacientes adultos con DM1, las manifestaciones cardíacas aparecen después de los síntomas neuromusculares. Un embargo algunos niños con DM en fase aún asintomática pueden tener riesgo de presentar una muerte súbita de origen cardíaco.

Patrones de los problemas del sistema cardiovascular

DM1 congénita
<i>Recién nacido</i> • Hipertensión pulmonar y cor pulmonale • Cardiomiopatía en casos raros
<i>Infancia y adolescencia</i> • Posible miocardiopatía temprana y problemas de conducción cardíaca

<i>Edad adulta</i> La miocardiopatía dilatada y los defectos de conducción cardíaca comienzan a principios de la vida adulta. Estos problemas cardíacos son una de las causas principales de la mortalidad precoz que se observa en pacientes adultos con DM1
DM1 en la infancia
<i>Infancia y adolescencia</i> Miocardiopatía y problemas de conducción cardíaca se presentan en la segunda década
<i>Edad adulta</i> - La miocardiopatía dilatada y los problemas de conducción cardíaca se presentan a veces a comienzos de la vida adulta - Complicaciones en casos severos pueden generar una insuficiencia cardíaca y la muerte súbita, incluso en pacientes asintomáticos - Hipotensión
DM1 en la edad adulta
<i>Hipotensión</i> Miocardiopatía dilatada y posibles problemas de conducción cardíaca. En casos severos estas complicaciones pueden llevar a una insuficiencia cardíaca y a la muerte súbita, incluso en pacientes asintomáticos
DM2
<i>Hipotensión</i> - Arritmia leve y otros problemas de conducción aparecen de manera ocasional - Miocardiopatía dilatada y posibles problemas de conducción cardíaca, pero son menos frecuentes que en la DM1. Estas complicaciones en casos graves pueden llevar a una insuficiencia cardíaca y a la muerte súbita, incluso en pacientes asintomáticos

Diagnóstico

- Historial y exploración física cardiológica anual.
- Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones anual.
- Si hay síntomas que sugieran la presencia de arritmias cardíacas o de síncope cardiogénico o si el electrocardiograma muestra arritmias cardíacas o anomalías de conducción, se requiere realizar una monitorización Holter-ECG de 24 horas.
- Ecocardiograma bidimensional o de modo M cada 2-5 años.
- Prueba de electrofisiología (EP) invasiva cuando se sospecha la existencia de posibles bloqueos de conducción importantes o arritmias. La prueba de EP se debe realizar en todos los casos en que haya sospecha de posibles anomalías cardíacas con alta probabilidad de llevar a la muerte súbita en pacientes con DM.

Tratamiento

Dispositivos cardíacos

La utilización de marcapasos y de un desfibrilador cardioversor puede justificarse dependiendo de los resultados de las pruebas electrofisiológicas. Debido al riesgo potencial de muerte súbita, de un rápido avance sintomático y de eventos cardíacos recurrentes, los pacientes con DM se consideran con una indicación de clase I para marcapasos cardíaco en casos de bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, y una indicación de clase IIb en casos de bloqueo auriculoventricular de primer grado, independientemente de los síntomas. (Véase Europace 2007; 9(10):

959-998 como una guía para monitorizar el ritmo cardíaco y para la terapia de resincronización cardíaca). Sin embargo, se debate sobre el uso de estos dispositivos continua abierto, porque su utilidad no se ha establecido para todos los pacientes.

Medicamentos

Las drogas antiarrítmicas están disponibles para las personas con síntomas leves. No obstante, los medicamentos antiarrítmicos de clase I están contraindicados debido a que puedan generarse efectos proarrítmicos. Se deben evitar los ejercicios físicos enérgicos y bruscos, ya que la muerte súbita se ha asociado con un aumento rápido del ritmo cardíaco. La insuficiencia cardíaca congestiva se debe tratar con tratamientos convencionales.

También se debe realizar una utilización prudente de medicamentos antimiotónicos y anestésicos generales, porque pueden elevar el riesgo de complicaciones cardiorrespiratorias.

Sistema respiratorio

Síntomas

Debilidad muscular respiratoria

Generalmente, los pacientes con distrofia miotónica experimentan problemas respiratorios importantes que pueden generar una insuficiencia respiratoria o necesitar ventilación mecánica en casos severos. Estas complicaciones pueden surgir debido a la debilidad muscular del diafragma y de los músculos abdominales e intercostales, lo que añadido a la presencia de miotonía en los músculos respiratorios, lleva a una disminución de la fuerza de respiración y, como consecuencia, un nivel bajo de oxigenación sanguínea y un nivel elevado de dióxido de carbono.

Aspiración

Es el paso a las vías respiratorias y a los pulmones de cuerpos extraños, incluyendo alimentos o líquidos, saliva, secreciones nasales o flúidos gástricos (vómito). Si hay disminución de la fuerza del diafragma, o de los músculos del abdomen de la pared torácica para provocar una tos productiva que permita expulsar el cuerpo extraño o los otros contenidos, el material inhalado puede causar lesiones químicas (por la acidez del conenido gástrico) y la inflamación de los pulmones y los bronquios. Los pulmones dañados son por ello susceptibles a infecciones que pueden provocar dificultad respiratoria adicional.

Apnea del sueño

Un flujo de aire insuficiente debido a la apnea del sueño (periodos de ausencia de flujo de aire debido a la estrechez de las vías respiratorias y a la respiración interrumpida durante el sueño) puede producir una disminución de niveles de oxígeno y niveles elevados de dióxido de carbono en la sangre. En los casos más leves, la apnea puede generar trastornos del sueño, fatiga excesiva y dolores de cabeza matutinos. En los casos más graves, la apnea puede provocar una presión sanguínea elevada, arritmias cardíacas e incluso ataques cardíacos o cerebrales.

Los problemas respiratorios en casos de distrofia miotónica varían dependiendo de la forma en que se manifiesta la enfermedad.

Patrones de problemas en el sistema respiratorio

DM1 Congénita
<i>Prenatal</i> - Insuficiencia del control respiratorio cerebral, que puede causar dificultades fetales - Inmadurez pulmonar, que puede complicarse con el nacimiento prematuro

Recién nacido

- Insuficiencia respiratoria debido a la combinación de la debilidad del diafragma y los músculos intercostales, la inmadurez pulmonar y la insuficiencia del control respiratorio cerebral. En casos graves, se puede requerir de ventilación mecánica por periodos de tiempo extensos. Los problemas respiratorios son la principal causa de muerte en recién nacidos con DM1.
- La debilidad en los músculos faciales y del esófago puede causar problemas de succión y deglución. Esto permite que los fluidos entren a los pulmones y provoquen lesiones químicas en las vías respiratorias, inflamación pulmonar crónica y neumonía por aspiración.

Infancia y adolescencia

- La debilidad en los músculos del abdomen, diafragma y la pared torácica afecta la habilidad de toser, causando infecciones pulmonares crónicas, bronquitis crónica y bronquiectasias, es decir, el alargamiento y estiramiento anormal de los tubos bronquiales que permanecen infectados de forma crónica
- Las infecciones crónicas en las vías respiratorias superiores, pueden causar sordera a temprana edad.
- La debilidad en los músculos faciales y del esófago puede causar problemas de succión y para tragar. Esto puede permitir que los fluidos entren a los pulmones y provocar lesiones químicas en los pasos respiratorios, inflamación pulmonar crónica y neumonía por aspiración

Edad adulta

- La debilidad en los músculos del abdomen, diafragma y pared torácica afecta la habilidad de toser, causando infecciones pulmonares crónicas, bronquitis crónica y bronquiectasias, es decir, el alargamiento y estiramiento anormal de los tubos bronquiales que permanecen infectados de forma crónica
- La debilidad en músculos faciales y del esófago puede causar problemas de succión y para tragar. Esto puede permitir que los fluidos entren a los pulmones y provocar lesiones químicas en los pasos respiratorios, inflamación pulmonar crónica y neumonía por aspiración
- La debilidad y la miotonía del diafragma y otros músculos respiratorios llevan a una insuficiencia en el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en los pulmones, llamada hipoventilación
- La apnea del sueño puede causar niveles de oxígeno peligrosamente bajos y niveles elevados de dióxido de carbono en la sangre. En los casos leves, la apnea puede generar trastornos del sueño, fatiga excesiva y dolores de cabeza por la mañana. En los casos más graves, la apnea puede provocar elevación de la presión sanguínea, arritmias cardíacas y ataques cardíacos o cerebrales. .
- Se observa una falla respiratoria severa en algunos pacientes con distrofia miotónica, especialmente en edades avanzadas. Estas complicaciones pulmonares son la causa principal de mortalidad en adultos con DM1 congénita.

DM1 en la infancia

Infancia y adolescencia

- La debilidad en los músculos del abdomen, diafragma y pared torácica afecta la habilidad de toser, causando infecciones pulmonares crónicas, bronquitis crónica y bronquiectasias.
- Las infecciones crónicas en las vías respiratorias superiores, que pueden causar sordera a temprana edad.
- La debilidad en músculos faciales y del esófago puede causar problemas de succión y para tragar. Esto permite que los fluidos entren a los pulmones y provocar lesiones químicas en los pasos respiratorios, inflamación pulmonar crónica y neumonía por aspiración.

Edad adulta

- La debilidad en los músculos del abdomen, diafragma y pared torácica afecta la habilidad de toser, causando infecciones pulmonares crónicas, bronquitis crónica y bronquiectasias.
- La debilidad de los músculos del esófago y los problemas para tragar, los que permiten el ingreso de los fluidos a los pulmones, provocando lesiones químicas de los pasos respiratorios, inflamación pulmonar crónica y neumonía por aspiración.
- La debilidad y miotonía del diafragma y otros músculos respiratorios llevan a una insuficiencia en el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en los pulmones o hipoventilación
- La apnea del sueño puede causar niveles de oxígeno peligrosamente bajos y niveles elevados de dióxido de carbono en la sangre. En los casos leves, la apnea puede generar trastornos del sueño, fatiga excesiva y dolores de cabeza por la mañana. En los casos más graves severos, la apnea puede provocar una elevación de la presión sanguínea, arritmias cardíacas y ataque cardíaco.
- Insuficiencia respiratoria severa, especialmente a una edad avanzada. Estas complicaciones pulmonares son una de las causas principales de la mortalidad de pacientes con DM1 presente en la infancia.

DM1 en la edad adulta
• La debilidad en el diafragma y en los músculos del abdomen y la pared torácica afecta la habilidad de toser, causando infecciones pulmonares crónicas. • La debilidad de los músculos del esófago y los problemas para tragar, los que permiten el ingreso de los fluidos a los pulmones, provocando lesiones químicas de los pasos respiratorios, inflamación pulmonar crónica y neumonía por aspiración. • La debilidad y miotonía del diafragma y otros músculos respiratorios llevan a una insuficiencia en el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en los pulmones o hipoventilación. • La apnea del sueño puede causar niveles de oxígeno peligrosamente bajos y niveles elevados de dióxido de carbono en la sangre. En los casos leves, la apnea puede generar trastornos del sueño, fatiga excesiva y dolores de cabeza por la mañana. En los casos más graves, la apnea puede provocar una elevación de la presión sanguínea, arritmias cardíacas y ataque cardíaco. • Insuficiencia respiratoria severa, especialmente a una edad avanzada. Estas complicaciones pulmonares son una de las causas principales de la mortalidad de pacientes con DM1 presente en la adultez.
DM2
• Las complicaciones respiratorias son poco frecuentes.

Valoración clínica del intercambio gaseoso a nivel pulmonar

- Medición de la frecuencia y función respiratoria, nivel de bienestar y taquipnea.
- Evaluación de los movimientos de la pared torácica y el reclutamiento de los músculos abdominales.
- Detección de la posible presencia de una parálisis en el músculo diafragmático.
- Monitorización de los sonidos respiratorios mediante el uso de un estetoscopio (auscultación) para evaluar el aire que ingresa a la base del pulmón.

Exclusión de una neumonía

La debilidad en los músculos de la respiración pone a los pacientes en riesgo de sufrir infecciones pulmonares. Por lo tanto, es importante la monitorización cuidadosa de los indicios de neumonía y su tratamiento precoz con antibioterapia.

Investigación sobre los trastornos del sueño

Síntomas como la agitación nocturna, el despertar sin explicación, los ronquidos fuertes junto con el despertar ocasional y la dificultad al respirar pueden sugerir la presencia de un trastorno respiratorio vinculado al sueño. Cuando se presentan este tipo de síntomas, se recomienda un estudio especializado mediante polisomnografía.

Pruebas de función pulmonar

Estas evaluaciones se utilizan como un indicador predictivo de la susceptibilidad a la insuficiencia respiratoria y a la posibilidad de requerir ventilación mecánica. Se incluyen las siguientes:

- FVC (por sus siglas en inglés), o capacidad vital forzada, que consiste en evaluar la cantidad total de aire que se expulsa de manera forzada tras una inspiración completa. Esta prueba se mide en litros.
- FEV1 (por sus siglas en inglés), o volumen de expiración máximo en un segundo, es la cantidad de aire que se expulsa de manera forzada en un segundo y se mide en litros.
- La fuerza máxima de inspiración es la habilidad de introducir aire dentro de los pulmones.
- Estudios de difusión gaseosa.
- Medición de gases en sangre arterial.
- Capacidad de difusión del monóxido de carbono, llamado también factor de transferencia o TF.

Estudios radiológicos

- Radiografía de tórax para detectar infecciones crónicas o recurrentes.
- Tomografía computarizada de alta resolución (HRCT), para detectar anomalías en el pulmón, como la fibrosis pulmonar, bronquiectasis, cicatrización parenquimatosa o engrosamiento pleural; en pacientes con debilidad respiratoria que experimenten o no hipogammaglobulinemia. La HRCT se considera más sensible que la radiografía de tórax, porque ayuda a detectar los cambios estructurales silenciosos o asintomáticos de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar que ocurren en algunos casos.

Ventilación mecánica nocturna

La ventilación con presión positiva no invasiva, o la ventilación de las vías respiratorias con presión positiva de dos niveles, puede mejorar los síntomas debidos a la hipoventilación crónica de la hipopnea y de la apnea del sueño. En estadios mas avanzadas, los pacientes pueden experimentar síntomas de hipoventilación alveolar a pesar de utilizar un apoyo ventilatorio nocturno y a medida que la debilidad muscular avanza, se necesita ventilación mecánica constante.

Dispositivo asistido o asistencia manual para toser

En pacientes que muestran dificultades para movilizar las secreciones de las vías respiratorias, el uso regular de dispositivos asistidos o asistencia manual para toser puede ayudar a disminuir el riesgo de neumonía.

Espirometría incentivada

La realización de ejercicios de respiración, como los de espirometría incentivada, también puede ayudar a movilizar las secreciones de los pulmones e incrementar la cantidad de oxígeno que se introduce en ellos. El tratamiento de la neumonía sigue prácticas clínicas generales.

Apoyo respiratorio con ventilación mecánica endotraqueal continua

Con frecuencia, los neonatos con DM1 congénita necesitan de este tipo de apoyo.

Presión positiva nasal continúa de las vías respiratorias (PPNCVR)

Esto facilita el destete de los neonatos de la ventilación mecánica y reduce la morbilidad y mortalidad asociada a la intubación prolongada (mayor a las cuatro semanas).

Tubo gástrico

Debido a las dificultades alimenticias, que son comunes en niños con DM1 congénita y, que aumentan el riesgo de aspiración, los pacientes pueden beneficiarse para su alimentación correcta, de un tubo gástrico insertado que permita una alimentación completa durante los primeros años de vida y simultáneamente proteja las vías respiratorias.

Tracto Gastrointestinal

Síntoma

Los síntomas en el sistema gastrointestinal (GI) que se causan debido a la disfunción de los músculos esqueléticos o lisos del tracto alimenticio son muy comunes en la DM. Estos pueden ser potencialmente serios y debilitantes. Entre los síntomas más comunes se incluyen:

- Dificultades en la masticación y para tragar debido a la presencia de miotonía o debilidad en la boca, lengua o en la garganta.
- Relajación del esfínter esofágico, que causa el reflujo gastroesofágico
- Dolor abdominal o en la cavidad torácica, dispepsia, náuseas, vómitos, hinchazón o pseudoobstrucción intestinal debido a una peristalsis deficiente.
- Colestasis, o cálculos en la vesícula biliar, debido a debilidad de la musculatura de la vesícula biliar o de los conductos biliares.

- Estreñimiento, diarrea o malabsorción intestinal generada por problemas en la motilidad intestinal que favorece la proliferación bacteriana, aumentando el riesgo de impactación fecal, megacolon, perforación intestinal y sepsis.
- Movimientos intestinales dolorosos o con dificultad (disquecia).
- Incontinencia fecal debido a la debilidad muscular del esfínter anal y de los músculos de la pélvis.

Patrones de problemas gastrointestinales

DM1 congénita
<i>Prenatal</i> • Acumulación del líquido amniótico en la madre debido a la ingesta reducida de fluido amniótico del feto (polihidramnios).
<i>Recién nacido</i> • Lactancia ineficiente y retraso del crecimiento debido a la debilidad al succionar • Ineficacia al tragar debido a las anomalías esqueléticas del cráneo y la debilidad en los músculos del rostro, lengua y mandíbula • La inhalación de líquidos o secreciones, debido a la debilidad en la faringe y la descoordinación, que pueden provocar neumonía por aspiración
<i>Infancia, adolescencia y edad adulta</i> • Dificultad al tragar, o disfagia, causada por anomalías esqueléticas del cráneo, debilidad, descoordinación y miotonía de los músculos del rostro, lengua, mandíbula, esófago y garganta • Aspiración debido a la debilidad en la faringe, lo que puede causar neumonía • Dolor abdominal postprandial e hinchazón debido a una peristalsis deficiente o una pseudoobstrucción intestinal. • Estreñimiento, diarrea y síndrome del colon irritable, debido a una peristalsis deficiente o una proliferación bacteriana excesiva • Cálculos biliares, debido a anomalías del músculo de la vesícula, del conducto biliar o del esfínter • Colon dilatado, que potencialmente lleva a la retención fecal, megacolon, perforación intestinal y a la sepsis
DM1 en la niñez y en la edad adulta
• Dificultad al tragar, o disfagia, causada por anomalías esqueléticas del cráneo, debilidad, descoordinación y miotonía de los músculos del rostro, lengua, mandíbula, esófago y garganta • Aspiración debido a la debilidad en la faringe, lo que puede causar neumonía • Dolor abdominal postprandial e hinchazón debido a una peristalsis deficiente o una pseudoobstrucción intestinal. • Estreñimiento, diarrea y síndrome del colon irritable, debido a una peristalsis deficiente o una proliferación bacteriana excesiva • Cálculos biliares, debido a anomalías del músculo de la vesícula, del conducto biliar o del esfínter • Colon dilatado, que potencialmente lleva a la retención fecal, megacolon, perforación intestinal y a la sepsis
DM2
• Los síntomas más comunes son el estreñimiento, la diarrea, molestias del colon irritable, hinchazón después de comer y dolor abdominal o reflujo gastroesofágico • Se requieren investigaciones adicionales para determinar si hay similitud de estos factores y sus causas moleculares y celulares

La evaluación cuidadosa del tracto digestivo es fundamental para aliviar los síntomas y evitar complicaciones o efectos secundarios. A menudo, los síntomas gastrointestinales evolucionan de manera gradual, y por ello, los pacientes adoptan mecanismos de compensación y, en consecuencia, evitan o retrasan los exámenes médicos necesarios. Así, los pacientes y los médicos desconocen de la disfunción gastrointestinal hasta que se convierte en una necesidad de atención clínica urgente debido a un empeoramiento notable. Por ejemplo, la dismotilidad intestinal leve pasa desapercibida hasta que un paciente manifiesta síntomas de una pseudoobstrucción avanzada, en la que un diagnóstico equivocado de obstrucción intestinal total con dolor abdominal y distensión abdominal puede generar consecuencias desastrosas por la indicación de una cirugía abdominal inapropiada. Esta situación se puede evitar con un interrogatorio cuidadoso y detallado sobre los problemas gastrointestinales en el momento de la visita de cuidado médico rutinario, con tratamiento y educación de los pacientes precozmente y antes de que los síntomas alcancen su máxima expresión.

Consulta gastrointestinal de rutina

La historia y la revisión de los síntomas debe incluir los problemas de masticación (debido a la miotonía o fatiga), la dificultad para tragar (disfagia a sólidos, aspiración de líquidos o tos seca frecuente, que puede sugerir la aspiración de secreciones); el reflujo gastroesofágico, los patrones alimenticios, distensión o dolor después de las comidas característicos de cualquier dolor abdominal; la frecuencia y el carácter de los movimientos intestinales y la incontinencia urinaria o fecal.

Examen físico rutinario

Se debe prestar atención especial a la pérdida de peso involuntaria, a la disfonía debida a la debilidad de la faringe, a una tos frecuente que indique aspiración, y al dolor abdominal a la palpación, generalmente debido a los cálculos biliares o a la distensión abdominal.

Evaluación de pacientes asintomáticos

Las evaluaciones adicionales pueden incluir:

- Radiografía abdominal para evaluar anomalías en el patrón de gas intestinal, las heces o la presencia de aire libre en la cavidad abdominal.
- Un examen de la deglución para determinar la existencia de movimientos no sinérgicos, debilidad o estenosis en la faringe, en el esófago y el riesgo de aspiración.
- La ecografía abdominal o la resonancia magnética (RM), permiten visualizar con detalle el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso o la anatomía de la vesícula biliar.
- Un esofagograma con papilla baritada es un estudio que evalúa el sistema gastrointestinal superior a fin de analizar la función del esófago inferior, la presencia de reflujo, el vaciamiento gástrico, y la función y anatomía del intestino delgado. Si se considera la existencia de una posible obstrucción intestinal está indicado realizar un estudio radiográfico con bario para diferenciar de una pseudoobstrucción intestinal de una obstrucción intestinal auténtica que requeriría cirugía de urgencia.
- Una manometría para detectar la debilidad o contracciones anormales del esófago, del esfínter gastroesofágico, del estómago, del intestino delgado, del recto y del esfínter anal.
- Una endoscopia para definir anomalías en la función o en la estructura de la faringe, del esófago, del estómago, del intestino delgado o del intestino grueso.
- Se deben realizar exámenes de sangre para investigar la presencia de colestasis o afectación hepática. Los resultados se deben interpretar de manera cuidadosa, puesto que los niveles elevados de ALT y ASL en la distrofia miotónica pueden ser debidos al daño muscular en vez de a una disfunción hepática. De manera similar, el nivel sanguíneo de la gamma-glutamilttransferasa, o GGT, no se debe al daño hepático en casos de distrofia miotónica, porque también se encuentra de manera elevada en todos los pacientes con DM1 y DM2. Alternativamente, niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica y bilirrubina si pueden alertar sobre una colestasis

en casos de distrofia miotónica.

Tratamiento

Es fundamental un diagnóstico adecuado a la hora de tratar los síntomas gastrointestinales en pacientes con distrofia miotónica. Por ejemplo, la dilatación dolorosa del intestino que se provoca por la pseudoobstrucción en la distrofia miotónica se diagnostica de manera errónea como una obstrucción intestinal grave, y esto puede exponer de manera innecesaria al paciente a los riesgos de complicaciones anestésicas y postoperatorias. Alternativamente, la verificación clínica o radiológica de una pseudoobstrucción permite un mejor manejo con medicamentos y otras medidas.

Medios farmacológicos para el control de los síntomas gastrointestinales

- La mexiletina reduce la miotonía en los músculos de la mandíbula que interactúan con la masticación, o en los músculos de la faringe o del esófago proximal que son responsables de la disfagia.
- Los medicamentos procinéticos, como la metoclopramida y la eritromicina, se utilizan de manera intermitente para disminuir los síntomas de hipomotilidad intestinal, como la distensión abdominal, los dolores abdominales o el estreñimiento; aunque una dismunición progresiva de la respuesta a estos medicamentos los invalida como tratamiento crónico. Los agentes procinéticos pueden ayudar a controlar la diarrea que se presenta por la proliferación bacteriana provocada por la hipomotilidad y la mala absorción.
- La colestiramina se utiliza para tratar la diarrea, la incontinencia y el dolor.

Tratamientos para la disfagia

- Modificación de la dieta, ya que las comidas con texturas suaves, son los más fáciles de tragar.
- Participación de un logopeda, para enseñar las modificaciones de postura y de conducta vocales. Por ejemplo, flexionar el cuello mientras se traga, la reducción del volumen bucal, alternar los sólidos con los líquidos y el uso de un útil especial como un vaso, pajita o cuchara que ayude a mejorar la deglución.
- La alimentación vía gastrostomía a fin de mantener la nutrición y proteger las vías respiratorias. Los tubos nasogástricos comúnmente están contraindicados en pacientes con distrofia miotónica, porque aumentan el riesgo de aspiración.

Sistema nervioso central

Síntomas

Deficiencia cognitiva

La discapacidad intelectual está presente siempre en los casos de distrofia miotónica que se inician clínicamente al momento de nacer. En formas menos graves de la enfermedad, las anomalías cognitivas y de la conducta pueden relacionarse con el coeficiente intelectual (CI), las funciones ejecutivas, las habilidades de construcción visuoespacial, la habilidad aritmética, la atención y con la personalidad, en grados variables. La discapacidad intelectual es una anomalía estable que se asocia con un desarrollo anormal del cerebro, pero la DM puede también causar un cuadro progresivo de pérdida cognitiva de tipo degenerativo e incluso una demencia, aunque esto es todavía objeto de controversia e investigación. Además de la alteración primaria de la función cerebral, causada directamente por la mutación causante de la distrofia miotónica, otros factores como los problemas sistémicos u hormonales presentes en los pacientes con distrofia

miotónica pueden generar o exacerbar una disfunción intelectual que afecta al sistema nervioso central (SNC).

Somnolencia excesiva durante el día

La hipersomnia, o excesiva somnolencia durante el día, es un síntoma común en casos de distrofia miotónica y se puede manifestar a cualquier edad. Al contrario de la fatiga, que también es un síntoma común de la distrofia miotónica, la hipersomnia causa que los pacientes duerman con frecuencia, y también de manera impredecible, durante el día, aunque hayan dormido lo normal o más durante la noche. La hipersomnia en casos de distrofia miotónica se pueden originar por diferentes causas como las siguientes:

- Anormalidades de conducta relacionadas con un horario errático de sueño y a una mala higiene del sueño.
- Debilidad del músculo de la ventilación con una hipoventilación relacionada al sueño y un sueño no reparador.
- Obstrucción de las vías respiratorias debido a la debilidad de la faringe y apnea del sueño obstructiva.
- Una disfunción del SNC puede causar una hipoventilación alveolar central.

Alteraciones emocionales, de conducta y socialización

- Los fenotipos conductuales de la DM, como la personalidad evasiva, son más comunes en pacientes con unas capacidades cognitivas bajas y una debilidad muscular avanzada, pero también se manifiestan en pacientes con DM1 y DM2 que poseen un CI normal.
- Las anomalías físicas en los pacientes gravemente afectados, como las anomalías craneofaciales, la disartria y la apariencia facial anormal, también influyen en la conducta, el estado emocional y la socialización.
- El abuso de sustancias es común en un subgrupo de pacientes con distrofia miotónica, pero se requiere de investigaciones adicionales para determinar su causa.
- A menudo, la frecuencia y la gravedad de la depresión en pacientes con distrofia miotónica es difícil de evaluar debido a la presencia concomitante de una apatía sin motivo aparente o de una personalidad evasiva, de problemas del sueño y de la alimentación y de una apariencia facial sin expresión debido a la afectación de los músculos de la cara.

Neuropatía periférica

Los estudios de conducción nerviosa han puesto de manifiesto anomalías mínimas en la función de los nervios periféricos, pero casi nunca trastornos graves a pesar de que algunos hallazgos de la biopsia muscular podrían sugerir un patrón de afectación neurógeno. Los síntomas que pueden ser atribuibles a la afectación de los nervios periféricos son poco frecuentes y rara vez clínicamente importantes.

Patrones de los problemas del SNC (Sistema Nervioso Central)

DM1 congénita

Infancia y adolescencia

- Discapacidad intelectual debido a un retraso intelectual potencialmente grave, anormalidades en el habla, apariencia facial anormal y falta de expresión facial que puede hacer que una deficiencia cognitiva leve o normal parezca más marcada.
- Retraso del desarrollo y problemas de aprendizaje relacionados con el déficit cognitivo y agudizado por las anormalidades craneofaciales, como la disartria y la falta de expresión facial; y la debilidad en los músculos distales, que provoca la falta de destreza manual y fatiga generalizada.
- Apatía aparente e inercia, que se pueden empeorar por múltiples causas, como la deficiencia cognitiva, la personalidad evasiva, la hipersomnia durante el día, la fatiga neuromuscular y la apariencia facial inexpresiva debido a la debilidad de los músculos del rostro.
- Desórdenes psiquiátricos como déficit de atención, dificultades para socializar, ansiedad, abuso de sustancias y depresión.
- Visual-spatial y constructional difficulties due to cognitive deficits are exacerbated by motor impairment

Edad adulta

- Anormalidades en la función ejecutiva, somnolencia en el día y trastornos psiquiátricos, que con frecuencia se muestran más evidentes con la edad.

DM1 en la infancia

Infancia y adolescencia

- Deficiencias cognitivas variables. Los pacientes que son evaluados durante la infancia, pero después del periodo neonatal, pueden tener defectos congénitos, como la discapacidad intelectual, la cual es leve comparado con otros casos que presentan deficiencias congénitas más manifiestas. La disartria, la apariencia facial anormal y la falta de expresión facial pueden hacer que pacientes las deficiencias cognitivas leves parezcan más marcadas que lo normal. Estas impresiones equivocadas pueden suceder tanto durante interacciones casuales como en pruebas neuropsicológicas formales, a menos que el evaluador corrija de manera adecuada las deficiencias físicas del paciente.
- Apatía aparente e inercia, que se pueden ser causadas o empeoradas por múltiples causas, como la deficiencia cognitiva, la personalidad evasiva, hipersomnia durante el día, la fatiga neuromuscular y la apariencia facial inexpresiva debido a la debilidad de los músculos del rostro.
- Retraso en el desarrollo y problemas de aprendizaje.
- Desórdenes psiquiátricos como déficit de atención, dificultades para socializar, ansiedad, abuso de sustancias y depresión.
- Dificultades de construcción visual y temporal, debido a deficiencias cognitivas que se agudizan por el impedimento motriz.

Edad adulta

- Los problemas de función ejecutiva, la somnolencia en el día y los trastornos psiquiátricos se hacen más evidentes con el paso de la edad.

DM1 en la edad adulta

Forma clásica

- La discapacidad intelectual o la deficiencia cognitiva estable no se espera en pacientes sin rasgos clínicos de distrofia miotónica hasta la edad adulta, al contrario de aquellos que presentan los síntomas a edad temprana y que no reciben un diagnóstico adecuado hasta la adultez.
- La pérdida cognitiva gradual puede mostrarse en casos de DM1 en la edad adulta y se asocia típicamente con el deterioro multisistémico, aunque la relación de este proceso de demencia con la pérdida de función ejecutiva y con los desórdenes psiquiátricos, y que ambos se agudizan con la edad, requiere de una investigación más detallada.
- Entre los desórdenes psiquiátricos se incluye en déficit de atención, personalidad evasiva, dificultades para socializar, ansiedad y depresión que se agravan con la edad y que se agudizan debido a la hipersomnia y a enfermedades multisistémicas.
- La somnolencia durante el día puede ser el primer síntoma en algunos casos de DM1 en la edad adulta.
- Las dificultades de construcción visual y temporal pueden presentarse en pacientes con DM1 en la adultez, pero aún no se ha investigado en profundidad.
- La función ejecutiva se deteriora con el paso de los años en pacientes con DM1 en la edad adulta, y esto provoca grandes dificultades en la organización y responsabilidades de la vida cotidiana, como pagar las cuentas, asistir a compromisos, organizar su horario, etc.

DM2

- Se requieren investigaciones adicionales, debido a que no se tiene un conocimiento general de los efectos de la DM2 en el SNC.
- Como sucede en casos de DM1 en la edad adulta, la discapacidad intelectual o la deficiencia cognitiva estable no se espera que ocurra en la DM2.
- Como sucede con los pacientes de DM1 en la edad adulta, la pérdida cognitiva gradual puede ocurrir en la DM2, especialmente si se asocia con el deterioro multisistémico, la pérdida de la función ejecutiva y desórdenes psiquiátricos.
- Entre los desórdenes psiquiátricos se incluye en déficit de atención, personalidad evasiva, dificultades para socializar, ansiedad y depresión que se agravan con la edad y que se agudizan debido a la hipersomnia y a enfermedades multisistémicas.
- La función ejecutiva se deteriora con el paso de los años en pacientes con DM1 en la edad adulta, y esto provoca grandes dificultades en la organización y las responsabilidades de la vida cotidiana, como pagar las cuentas, asistir a compromisos, organizar su horario, etc.

Diagnóstico

Evaluación de la somnolencia diurna

La somnolencia excesiva durante el día provoca una mortalidad y morbilidad importantes debido a que provoca accidentes mientras se conducen vehículos, en el trabajo o en la casa. Por lo tanto, es esencial reconocer el problema y determinar sus causas. En algunas situaciones se requiere determinar el grado de somnolencia, y éste se puede evaluar mediante escalas del sueño. Se ha validado un subgrupo de la escala del sueño de Stanford en casos de DM1. El siguiente subgrupo de preguntas puede usarse para identificar de manera simple la presencia de hipersomnia en pacientes en la clínica:

- ¿Cuándo se va a dormir y cuántas horas duerme?
- ¿Duerme una o más siestas durante el día?
- ¿Experimenta a veces una repentina necesidad de dormir durante el día?
- ¿Con qué frecuencia se duerme mientras ve la televisión o está en el cine o en un espectáculo?
- ¿Ha tenido dificultad para mantenerse activo por tiempo prolongado?
- ¿Generalmente se encuentra en buena forma y alerta durante el día?

Las siguientes medidas de detección pueden ser utilizadas para determinar si esta indicada una intervención o que el paciente se envíe a un laboratorio de sueño:

- Diarios del sueño: Ayudan a los pacientes y a los médicos a tener una idea mas objetiva de la somnolencia.
- La Actigrafía: permite cuantificar los hábitos de sueño, registra los movimientos y las horas de inactividad y sueño durante periodos de varios días.
- Oximetría nocturna: este método se puede realizar en el domicilio a fin de medir la hipoventilación nocturna y ayuda a determinar si la insuficiencia ventilatoria, la apnea del sueño o la hipoventilación central son los responsables de la dificultad para dormir y de la somnolencia diurna.

Métodos de evaluación disponibles en centros especializados del sueño:

- **Polisomnografía:** Es un estudio en el que se monitoriza la actividad electroencefalográfica, a fin de determinar los estadios de sueño y su duración, y compararlos con el esfuerzo de ventilación y la oxigenación. Esta información ayuda a definir las causas de la hipoxia durante el sueño. Debido a los múltiples factores que provocan la somnolencia durante el día en casos de distrofia miotónica, se requieren evaluaciones más exhaustivas y calificadas en un laboratorio especializado en el sueño para determinar la presencia de parasomnias, de apnea del sueño, de hipoventilación central o neuromuscular e hipersomnia, cada una con su importancia específica y tratamiento. Por desgracia, muchos laboratorios solamente se concentran en la apnea del sueño y se descuida otros aspectos que forman parte de la complejidad de los trastornos del sueño en los pacientes con distrofia miotónica. El tratamiento convencional de la apnea del sueño en pacientes que no poseen la distrofia miotónica (CPAP), a menudo no se considera apropiado en pacientes con distrofia miotónica, por lo que es fundamental un conocimiento detallado de las causas múltiples de los trastornos del sueño en cada caso de distrofia miotónica.
- **Prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT por sus siglas en inglés):** Es la evaluación del tiempo que tarda en conciliarse el sueño de manera repetitiva. Para asegurar la validez de la prueba, ésta se realiza inmediatamente después de una monitorización general del sueño nocturno mediante la polisomnografía. Con frecuencia, la MSLT es crucial para diagnosticar la presencia de hipersomnia central en casos de distrofia miotónica.
- **Evaluación estructural:** La resonancia magnética cerebral (RM) se puede utilizar para identificar las anomalías características de la DM que se caracterizan por una señal elevada de T2 en la sustancia blanca cerebral, comunes en pacientes con DM1 y DM2. La importancia patofisiológica de estas anomalías es objeto de controversia, pero se debe conocer su presencia para evitar otros diagnósticos erróneos. En casos de DM1 con presentación en la infancia y en la forma congénita se ha observado una atrofia generalizada en la RMN cerebral, y los estudios preliminares en adultos con DM1 y DM2, muestran también una pérdida de volumen cerebral comparados con el grupo control ajustado por edad. En pacientes con DM1 y DM2 evaluados con tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) se puede identificar una disminución del flujo sanguíneo en el lóbulo frontal y temporal, aunque todavía no se ha determinado si existe una relación causal entre esta observación y las disfunciones cognitivas o de función ejecutiva presentes en la enfermedad.
- **Evaluación neuropsicológica;** Estas pruebas se realizan a fin de evaluar las fortalezas o debilidades cognitivas. Las evaluaciones específicas en casos de niños con DM1, deberían realizarse de manera rutinaria cuando se manifiesten los primeros indicios de problemas en el desarrollo cognitivo. Cualquier evaluación debe acomodarse a los impedimentos físicos que se puedan presentar, como la sordera o la disfunción en el habla, y diferenciar los problemas físicos y mentales que se pueden percibir equivocadamente como una deficiencia cognitiva. Estas pruebas incluyen:

Evaluaciones de habilidades cognitivas

- Pruebas de CI acorde a la edad, como la WPPSI y la WISC.
- Pruebas de función ejecutiva y de habilidades cognitivas superiores.
- Pruebas de habilidades de orden visual y espacial.
- Pruebas de habilidades de memoria, construcción y percepción visual.
- Pruebas de habilidades de atención.
- Pruebas de razonamiento verbal y abstracto.

- Pruebas de habilidades de orden secuencial y temporal.

Evaluaciones de funciones neuropsicológicas de otro tipo

- Prueba de déficit de atención con hiperactividad o TDAH.
- Prueba de niveles de energía.
- Habilidades sociales y conducta general.
- Facilidad emocional, como la evaluación de la ansiedad, eliminación, depresión y trastornos de conducta.

Tratamiento

Somnolencia excesiva durante el día (EDS, por sus siglas en inglés)

Se pueden usar estimulantes del estado de vigilia como el modafinilo. A veces se prescriben medicamentos para el tratamiento del déficit de atención con hiperactividad, o TDAH, para la somnolencia diurna. Estos agentes inducen disminuciones moderadas en los valores de la escala del sueño de Epworth.

Deficiencia cognitiva

La identificación de la disfunción cognitiva es crucial para proporcionar una intervención personalizada y una terapia de conducta adecuadas de manera precoz. La intervención temprana con respecto al déficit cognitivo, sobre los problemas en alcanzar logros académicos y en los problemas de índole conductual, de atención o social, puede tener un impacto esencial en el éxito del niño durante la vida. El conocimiento de deficiencias específicas puede ayudar a dar a conocer cómo los problemas médicos pueden afectar el rendimiento escolar y, en consecuencia, ayudar en el control de la conducta.

Sistema reproductivo

Síntomas

Atrofia testicular

El hipogonadismo temprano en hombres, o la atrofia testicular, comúnmente no se detecta hasta la edad adulta. Los síntomas pueden incluir:

- Testículos pequeños, asociados con disminución o ausencia de la producción de esperma. Los problemas de infertilidad son más usuales en pacientes con DM1.
- Debilidad de las características secundarias sexuales, como la disminución de la energía, de la libido, del vello sexual, de la masa muscular y de la densidad mineral ósea.
- Niveles bajos de testosterona en suero (excreción urinaria baja o normal/baja del 17- cetoesteroide (17CS), precursores hormonales de la testosterona, de la estrona y del estradiol).
- Concentración elevada del FSH y LH sérico.
- La elevación de los niveles de FSH puede causar índices altos de estradiol:testosterona, que pueden producir ginecomastia.

Infertilidad femenina

- La reducción de la fertilidad se muestra en mujeres con distrofia miotónica, pero hay pocas evidencias de disfunción gonadal o hipogonadismo. Entre los síntomas de infertilidad femenina se encuentran los siguientes:
 - Mayor tasa de abortos espontáneos y de partos con neonato muerto.
 - En raros casos, manifestación de menopausia temprana

Complicaciones del embarazo

Las complicaciones maternas durante el embarazo pueden incluir:

- Partos prolongados y vinculados con una deficiencia uterina, debilidad de la madre y falta de asistencia voluntaria.
- Sobredistensión uterina, relacionada a los polihidramnios, que causa parto prematuro, contracciones uterinas inadecuadas, o útero atónico, o ruptura de membranas de forma prematura y espontánea.
- Espasmos miotónicos tras la administración de agentes despolarizantes y depresión respiratoria luego de la administración de barbitúricos.
- Hemorragia postparto debida a contracciones uterinas inadecuadas, o útero atónico, o a placenta retenida.

Complicaciones en los recién nacidos

Las complicaciones fetales o neonatales en los recién nacidos con DM1 pueden incluir:

- Polihidramnios, que se asocian con el riesgo creciente de no llegar a un embarazo a término.
- Prolapso del cordón umbilical o desprendimiento de la placenta
- Malposición fetal debido a la reducida movilidad fetal
- Parto prematuro
- Hidropesía fetal
- Aquinesia fetal

Diagnóstico

Problemas reproductivos

El diagnóstico de problemas de fertilidad, tanto en hombres como en mujeres con distrofia miotónica, debe incluir:

- Exámenes de sangre en el que se evalúen los niveles de hormonas circulantes, como la testosterona, el estradiol, la FSH, la LH y las hormonas tiroideas.
- Análisis de semen (espermiograma), si es posible.

Complicaciones en el embarazo

El polihidramnios se diagnostica usualmente con un examen ecográfico con ultrasonidos. Un incremento del volumen del líquido amniótico puede medirse de forma cualitativa o cuantitativa. Los exámenes seriados pueden identificar deficiencias potenciales, a pesar de que la prueba tiene un valor predictivo positivo y una sensibilidad bajas.

Hidropesía fetal

Usualmente, la hidropesía fetal se diagnostica mediante un examen ecográfico.

Tratamiento

Problemas reproductivos

Aunque no existe un tratamiento efectivo para restablecer la fertilidad, la tecnología de reproducción asistida, con o sin donación de semen u ovocito, puede ser de utilidad. Un diagnóstico genético prenatal también se puede realizar a fin de identificar si el alelo expandido de distrofia miotónica se ha transmitido al embrión.

Complicaciones en el embarazo

Se recomienda un cuidado obstétrico y perinatal intensivo debido a la incidencia creciente de complicaciones durante el embarazo de un niño con distrofia miotónica.

Complicaciones en los recién nacidos

- Polihidramnios: La reducción del volumen de líquido amniótico puede considerarse solamente si se presenta un parto prematuro o un dolor materno importante. Los mecanismos para reducir el volumen excesivo de fluido amniótico son:
 - Amniorreducción: Se succiona el fluido amniótico para disminuir el edema. Mientras que la amniorreducción pueda repetirse si se vuelven a presentar polihidramnios severos, esto expone a feto al riesgo de numerosos procedimientos invasivos, y solamente se deben realizar si los síntomas lo justifican.
 - Administración de inhibidores de prostaglandin-sintetasa a la madre: Estos agentes estimulan la secreción fetal de arginina-vasopresina, que disminuye el flujo sanguíneo renal y el flujo urinario fetal. Se ha utilizado para impedir la producción o el aumento de reabsorción de líquido pulmonar. Los efectos de estos medicamentos tanto en la madre como en el feto incluyen el estrechamiento del conducto arterioso, reflujo esofágico, gastritis y emesis, por lo que deben monitorizarse la aparición de estas posibles complicaciones
- Hidropesía fetal: Durante el embarazo, el tratamiento de la hidropesía es limitado. El control de la hidropesía en recién nacidos incluye:
 - Apoyo para superar la dificultad respiratoria mediante la administración de oxígeno o la ventilación mecánica.
 - La extracción de fluido excesivo del espacio entre los pulmones y el abdomen.
 - Medicamentos que ayuden a los riñones a expulsar el exceso de fluido.

Sistema endocrino

Síntomas

Resistencia a la insulina

En pacientes con distrofia miotónica, la estimulación de la insulina en respuesta de la glucosa se reduce debido a las deficiencias del receptor de la insulina. Para compensar la receptividad perdida, o la resistencia a la insulina, se puede aumentar la secreción de la insulina. Pueden observarse niveles elevados de insulina circulante, incremento de la glucosa sérica y dislipidemia y, aunque se pueden observar hiperglucemias leves, la resistencia a la insulina tiende a ser leve y raramente se produce diabetes clínica en pacientes con DM1. Sin embargo, la presencia de diabetes es mas frecuente en casos de DM2.

Calvicie frontal

En pacientes con DM1 y DM2 se observa una calvicie frontal masculina y femenina prematura.

Diagnóstico

Resistencia a la insulina

El diagnóstico de resistencia a la insulina en pacientes con distrofia miotónica comúnmente se evalúa con exámenes de sangre que miden:

- Los niveles de insulina sérica en el ayuno.
- La concentración de glucosa sérica en el ayuno.
- La concentración de glicohemoglobina sérica en el ayuno.

Tratamiento

Resistencia a la insulina

El diagnóstico de resistencia a la insulina en pacientes con distrofia miotónica comúnmente se evalúa con exámenes de sangre que miden:

- Cambios en el estilo de vida: La necesidad de insulina se puede reducir mediante cambios en el estilo de vida, como hacer ejercicio, tener una dieta equilibrada y excluir la mayor cantidad de azúcar de la dieta.
- Medicamentos: Los niveles de insulina y glucosa en la sangre se pueden normalizar mediante drogas que pueden evitar que el hígado libere glucosa o que aumenten la sensibilidad a la insulina de las células musculares y las de grasa.

Sistema inmunológico

La distrofia miotónica se relaciona con una disminución leve de la cantidad de inmunoglobulina en la sangre, llamada hipogammaglobulinemia. La producción de anticuerpos es normal, pero estos no duran tanto en la circulación sanguínea, así que la cantidad de anticuerpos en la sangre, en todo momento, está un poco disminuida. Esta disminución de inmunoglobulinas asociada a la distrofia miotónica es en general, bien tolerada por los pacientes. Hasta ahora no hay evidencias claras de que esta alteración este asociada con un aumento en la frecuencia de infecciones aunque si se ha comunicado un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias.

Tumores

Las personas con distrofia miotónica tipo 1 tienen un aumento en la incidencia de pilomatrixomas, una clase de tumor cutáneo benigno. Este tipo de tumor es raro en la población general, pero es bastante común en casos de pacientes con DM1. No se han observado asociaciones entre los pilomatrixomas y la DM2.

A menudo, los pilomatrixomas aparecen alrededor de la cabeza o el cuello y se sienten como una masa firme justo bajo la superficie de la piel. Estos tumores son benignos y se pueden eliminar mediante una exéresis quirúrgica. Algunos investigadores han sugerido que la DM1 también puede asociarse con una alta frecuencia de presentar otro tipo de tumores, como los de las glándulas de la paratiroides, la pituitaria o el timo. No existen pruebas suficientes para respaldar el mecanismo que produce esta predisposición cuya realidad ha sido confirmada por varios estudios epidemiológicos.

Visión

Visión borrosa

Las cataratas son la causa más frecuente de problemas visuales en pacientes con DM1 y DM2. Las opacidades iridiscentes del cristalino en la región subcapsular posterior representan la fase inicial de la formación de cataratas en los pacientes de distrofia miotónica y se detectan mediante el uso del microscopio de lámpara de hendidura. Generalmente, estas opacidades se presentan en pacientes que aún no han manifestado ningún síntoma visual. La presencia de este tipo de opacidades en el cristalino o de cataratas más desarrolladas puede ser el único signo de la enfermedad. Las opacidades iridiscentes de la región subcapsular posterior del cristalino son diagnósticas en pacientes con DM1 y DM2, aunque no son patognomónicas de estas entidades. Los síntomas de visión borrosa y con destellos se presentan a medida que las opacidades en el cristalino progresan hasta cataratas en forma de estrella y finalmente a cataratas maduras, que son difíciles de distinguir de las cataratas originadas por causas comunes. Las cataratas en la DM1 y DM2 pueden avanzar con más rapidez que las cataratas comunes y, por ello, los pacientes con DM1 y DM2 pueden presentar cataratas quirúrgicas a una edad más temprana de lo común.

Retinopatía

La retinopatía se detecta con frecuencia mediante la electroretinografía (ERG), aunque en contadas ocasiones genera déficits visuales clínicamente importantes. En casos raros, los cambios graduales en el epitelio pigmentario de la retina pueden identificarse a través de una evaluación oftalmológica indirecta.

Blefaroptosis bilateral o ptosis

La ptosis bilateral es un rasgo común de la DM1, pero se presenta en escasas ocasiones en pacientes con DM2. A menudo en pacientes de DM1 da a la cara un aspecto característico en forma de hacha. En casos graves, la ptosis puede obstruir la visión y requiere de intervención quirúrgica.

Hipotensión ocular

Una presión ocular baja se detecta mediante tonometría ocular como un hallazgo accidental durante una evaluación ocular de rutina.

Miotonía ocular

A diferencia de otros trastornos miotónicos causados por mutaciones del canal de cloro (miotonía congénita de Thomsen y Becker) o de sodio (paramiotonía) la DM1 y DM2 no causan miotonía ocular explícita, que se detecta por un retraso al abrir el ojo tras cerrarlo de manera intensa. El retraso en la retracción palpebral generalmente no se observa en pacientes con DM1 y DM2 y, aunque los movimientos oculares sacádicos pueden afectarse por la miotonía, generalmente no son clínicamente importantes.

Diagnóstico

Evaluación oftalmológica anual

Debe realizarse una evaluación oftalmológica anual en todos los pacientes con DM1 y DM2 a fin de detectar los problemas mencionados con anterioridad.

Examen con lámpara de hendidura

La evaluación mediante la lámpara de hendidura debe realizarse para diagnosticar las opacidades en el cristalino de forma temprana. Una evaluación general de las opacidades en el cristalino y cataratas debe efectuarse durante el examen ocular de rutina, pero los oftalmólogos y los optometristas frecuentemente no reconocen las opacidades iridiscentes en el cristalino incipientes a menos de que se les informe de la presencia de la enfermedad y realicen un examen meticuloso.

Electroretinografía (ERG)

La presencia de una catarata de evolución moderada o avanzada puede interferir con el diagnóstico de retinopatía. La ERG no se realiza de manera rutinaria a menos que se sospeche de la presencia de retinopatía en evaluaciones oculares de rutina.

Tratamiento

Prevención de las opacidades en el cristalino

No se cuenta con una terapia que haya mostrado una capacidad de reducir la incidencia o retrasar el avance de las opacidades en el cristalino una vez que se manifiestan. Por lo general, se recomienda una exposición reducida a los rayos UV mediante el uso de gafas de sol.

Cirugía de cataratas

Se recomienda la extracción quirúrgica del cristalino opaco y la implantación de lentes intraoculares cuando las cataratas interfieren con la capacidad del paciente de enfrentar las necesidades de la vida cotidiana. No es necesario esperar a la “madurez” o un empeoramiento de la capacidad visual lo suficientemente grave como para requerir una cirugía. Asimismo, no hay ventaja médica o técnica de tratar la catarata de manera temprana y el tratamiento tardío no conlleva a resultados adversos ya que no hay correlación entre la agudeza visual preoperatoria y los resultados de la cirugía de cataratas.

Técnicas de microcirugía modernas

Las técnicas quirúrgicas como la extracción extracapsular convencional de las cataratas y la cirugía de facoemulsificación, también conocida como cirugía de incisión pequeña, permiten realizar la cirugía bajo anestesia local y de manera ambulatoria. Esta cirugía tiene un bajo riesgo asociado al procedimiento, pero las evaluaciones pre y post operatorias son importantes, especialmente en pacientes con distrofia miotónica que tienen riesgo elevado vinculado con la anestesia y que también sufren de otras condiciones médicas crónicas. La anestesia general se requiere solamente en pacientes que no sean tributarios para una intervención bajo anestesia local, como aquellos quienes tienen deficiencias cognitivas importantes o son muy jóvenes.

Blefaroplastia

Las siguientes intervenciones se justifican cuando la ptosis es severa y obstruye la visión. Con frecuencia, la cirugía se pospone lo más posible en pacientes con enfermedades musculares, puesto que es probable que se requieran procedimientos repetidos debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad.

- **Muletas oculares:** Antes de que se considere una blefaroplastia, debe tratarse la deficiencia mediante muletas oculares que se insertan en el párpado desde unos anteojos.
- **Suspensión frontal de párpados:** Puede realizarse una cirugía de suspensión frontal cuando se presenta una ptosis bilateral severa y una función de levantamiento baja. Se forma un cabestrillo que yace debajo de la piel y conecta el párpado superior con el músculo frontal.
- **Cirugía cosmética:** Se considera la cirugía por razones cosméticas, pero los pacientes deben conocer las potenciales complicaciones. La complicación más usual de la cirugía de ptosis son los lagofthalmos, que es la falla en el cierre completo del ojo y esto puede llevar a la sequedad del ojo y provocar una queratopatía.

PARTE 4: RECURSOS PARA PROFESIONALES MÉDICOS

GUÍA MÉDICA

Función del terapeuta físico en la evaluación y control de pacientes con Distrofia Miotónica

Shree Pandya, PT, DPT, MS, Katy Eichinger, PT, DPT, NCS

Departamento de Neurología, Escuela de Medicina y Odontología, Universidad de Rochester, Rochester, NY, USA

Sugerencias de terapia ocupacional para el manejo del paciente con Distrofia Miotónica

Cynthia Gagnon, erg, Ph.D. Profesor adjunto, Escuela de Readaptación, Facultad de medicina y ciencias de la salud. Universidad de Sherbrooke, Canada, Grupo de investigación interdisciplinaria sobre las enfermedades neuromusculares

Sugerencias prácticas para la administración de la anestesia en pacientes con Distrofia Miotónica.

1Neal.Campbell, MD, 2Barbara Brandom, MD., 3John W. Day, MD., PhD. 4Richard Moxley, MD.

1. Estudiante de post-grado, Anestesiología pediátrica, Departamento de Anestesiología, Universidad de Pittsburgh. Escuela de Medicina, Hospital de Niños de Pittsburgh, UPMC, Pittsburgh, PA, USA
2. Profesor del Departamento de Anestesiología, Universidad de Pittsburgh. Escuela de Medicina, Hospital de Niños de Pittsburgh, UPMC, Pittsburgh, PA, USA
3. Profesor del Departamento de Neurología, Universidad de Minnesota. Escuela de Medicina, Fairview, Minneapolis, MN, USA
4. Profesor, Departamento de Neurología, Universidad de Rochester. Escuela de Medicina y Odontología, Rochester, NY, USA.

SUGERENCIAS PRÁCTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE ANESTESIA EN UN PACIENTE CON DISTROFIA MIOTÓNICA

Neal.Campbell, MD.¹, Barbara Brandom, MD.², John W. Day, MD.³, PhD. Richard Moxley, MD.⁴

¹Estudiante de post-grado, Anestesiología pediátrica, Departamento de Anestesiología, Universidad de Pittsburgh. Escuela de Medicina, Hospital de Niños de Pittsburgh, UPMC, Pittsburgh, PA, USA

²Profesor del Departamento de Anestesiología, Universidad de Pittsburgh. Escuela de Medicina, Hospital de Niños de Pittsburgh, UPMC, Pittsburgh, PA, USA

³Profesor del Departamento de Neurología, Universidad de Minnesota. Escuela de Medicina, Fairview, Minneapolis, MN, USA

⁴Profesor, Departamento de Neurología, Universidad de Rochester. Escuela de Medicina y Odontología, Rochester, NY, USA.

PREÁMBULO:

La administración de anestesia en los pacientes con distrofia miotónica (DM) puede ser todo un reto. Las complicaciones no son proporcionales a la gravedad de la enfermedad, ya que estas a menudo aparecen en pacientes levemente afectados,(15). Realmente, hay múltiples referencias dentro de la literatura médica que detallan problemas anestésicos debido a las siguientes complicaciones: pérdida de la vía aérea debido a depresión respiratoria inducida por la medicación, aspiración de contenidos gástricos, o muerte súbita secundaria a disrritmias y retardos en la conducción cardíaca. Se debe considerar si a la vista de estas posibles complicaciones, “la anestesia regional es una alternativa viable o si el procedimiento quirúrgico es realmente necesario” (15).

Los siguientes puntos acerca de la distrofia miotónica en este preámbulo pueden ayudar a evitar complicaciones a un anestesiólogo atento y administrar la anestesia de manera segura a los pacientes con DM que se someten a cirugía:

- 1. General:** Miotonia es la contracción de un músculo (voluntaria o no) con una relajación anormalmente prolongada (3). Lo que desencadena la miotonia incluye ciertos medicamentos, potasio, hipotermia, escalofríos, o cualquier estímulo mecánico o eléctrico. (2,3,4). Los pacientes también muestran debilidad músculoesquelética secundaria a la degeneración muscular.
- 2. Medicamentos:** Los pacientes son especialmente sensibles a los efectos depresores de la respiración de los anestésicos(3). Asegúrese de tener una ventilación aérea apropiada y un equipamiento de monitorización disponible cuando use tales medicamentos y prepárese para la posibilidad de necesitar ventilación mecánica postoperatoria hasta que se cumplan estrictamente los criterios de extubación. Además el dolor postoperatorio se debe tratar con antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), con técnicas antiálgicas regionales utilizando anestésicos locales y acetaminofeno siempre que sea posible. Si se usan opiáceos (sistémicos o por vía intrarraquídea), se requiere tener una unidad de cuidados intensivos (UCI) y debe considerarse el uso de oximetría continua dado el alto riesgo de depresión respiratoria y aspiración.

3. **Vías aéreas:** Se recomienda una inducción de secuencia rápida con presión cricoidea. La debilidad de los músculos faríngeos y el tiempo de vaciado gástrico retardado predispone a los pacientes con DM a la aspiración. (3,21) Los efectos de la succinilcolina son también impredecibles en los pacientes con DM: un caso reportado describe rigidez de la mandíbula con imposibilidad de intubación después de la administración de succinilcolina (19) y se ha reportado laringoespasmo prolongado y cianosis en un caso miotonía congénita por lo que teóricamente esto podría ocurrir también en la DM(20). Evite tanto como sea posible la administración de succinilcolina.
 4. **Sistema respiratorio:** Los efectos de la distrofia miotónica en el sistema respiratorio son profundos y muy comunes. (1,24) La debilidad de los músculos respiratorios predispone a los pacientes con DM a enfermedades pulmonares restrictivas con disnea y tos ineficiente(3) Asimismo la hipoxemia arterial y una respuesta ventilatoria reducida a la hipoxia y la hipercapnia se asocian frecuentemente(3) Estos factores colocan a los pacientes de DM en una situación de riesgo aumentado de desarrollar neumonías y otras complicaciones pulmonares perioperatorias(1) La debilidad ventilatoria contribuye también a los complejos trastornos del sueño en los pacientes con DM, que frecuentemente resultan en privación preoperatoria del sueño grave que además complica el cuidado post-anestésico.
 5. **Sistema Cardíaco:** Los pacientes con DM pueden tener anomalías cardíacas que pueden llevar a la muerte súbita debida a retrasos en la conducción cardíaca y otras disritmias.(3,6) Evalúe completamente el sistema cardíaco – incluyendo electrocardiograma, ecocardiograma, y un examen del funcionamiento del marcapasos (si está implantado), antes de que se le administre cualquier medicamento anestésico.
 6. **Sistema Nervioso Central:** Los muchos efectos sobre el SNC de la DM complica aún más los cuidados perioperatorios. Por ejemplo, los problemas del comportamiento y cognitivos del paciente y otros miembros de la familia, pueden complicar la preparación preoperatoria. La hipersomnia es común y a veces la primera manifestación de la DM. Esta puede variar desde una hipersomnia central como la de la narcolepsia, hasta una insuficiencia respiratoria relacionada con el sueño (apnea obstructiva del sueño o SAOS). Cualquiera de ellas puede llevar a una privación del sueño importante en el periodo preoperatorio y también a múltiples dificultades en el periodo postanestesia. También las personas con DM tienen una sensibilidad mayor en el SNC a los sedantes, ansiolíticos y analgésicos que pueden deprimir más la ventilación y la protección de las vías aéreas. Las complicaciones perioperatorias a menudo se desarrollan varios días después de la operación debido a una aspiración inadvertida y a una monitorización inadecuada de la oximetría, de forma que en ese periodo, los pacientes con DM se vuelven crecientemente encefalopáticos debido al efecto sumado de la privación del sueño o a los efectos inesperados de la medicación.
-

PREVIAMENTE A LA OPERACIÓN:

1. **Equipo médico multidisciplinar:** Está demostrado que el control médico y quirúrgico de los pacientes con distrofia miotónica, puede ser un reto y está lleno de posibles complicaciones (1,3,6 y 21). Por estas razones, la coordinación de los planes pre y post operatorios debería realizarse con al menos una a cuatro semanas de anticipación, utilizando un equipo médico multidisciplinar. Idealmente, el equipo se constituiría con el cirujano, un anestesista, un médico de atención primaria y, se recomienda, también que incluya un cardiólogo o un neumólogo (véase la sección ‘consultas’ a continuación). Sería muy favorable agregar a un especialista en patología neuromuscular, como un neurólogo, con experiencia en la fisiopatología y curso natural de la DM.

2. **Evaluación previa a la administración de la anestesia:** Además de una evaluación completa previa a la operación, hecha por los médicos de cabecera (PCP por su sigla en inglés) de los pacientes con DM se debe hacer una evaluación cuidadosa y detallada por parte de un anestesista antes de la administración de la anestesia, entre una a cuatro semanas antes de la cirugía. Estas evaluaciones pueden prevenir complicaciones serias y la muerte en pacientes con DM1, que a menudo tienen respuestas impredecibles a la administración de sedantes, tal y como se describe en la bibliografía médica y se resume en el prólogo (2,3,5,7,8,11,18,19,20). De hecho, esta claramente justificada la utilización de un plan completo y profundo sobre la administración de la anestesia antes del día de la cirugía. La ausencia de una evaluación previa a la operación por parte del PCP, como mínimo, y del anestesista puede considerarse un motivo de la anulación o postergamiento del procedimiento quirúrgico.

El anestesista debe dedicar una atención especial al sistema cardiopulmonar durante su evaluación previa a la administración de la anestesia. Es común que los pacientes con DM tengan un historial de hipoxia, disnea, de apneas del sueño, que requiera una presión positiva continua de las vías respiratorias (PPCVR) o una debilidad marcada en la musculatura ventilatorio que requiera del uso de un BIPAP. Se justifica el nivel de gravedad al proporcionar las consecuencias de la aplicación de la anestesia en este tipo de desorden. Además el interrogatorio debería indagar si los pacientes con DM1 tienen o no un historial de arritmia, insuficiencia cardíaca y/o la presencia de un aparato que controle el ritmo cardíaco (marcapasos). La totalidad de pacientes que portan un aparato que regula el ritmo cardíaco necesitan una consulta por parte de un electrofisiólogo cardíaco. También debería considerarse con carácter previo a la intervención la realización de un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y de una radiografía torácica. (Véase la sección ‘consultas’ a continuación).

3. **Consultas:** Basadas en las evaluaciones previas a la operación de los médicos de cabecera y del anestesista, puede necesitarse de una evaluación cardiopulmonar más profunda por parte de un cardiólogo y un neumólogo, al menos tres semanas antes de la cirugía electiva, debido a la incidencia elevada de morbilidad relacionada con estos sistemas (1,6). De hecho, todos los pacientes con DM que se someten a una cirugía deben tener realizados un electrocardiograma de 12 derivaciones, un ecocardiograma y una radiografía torácica con una interpretación realizada por un especialista de referencia. Idealmente, un electrofisiólogo cardíaco debe revisar todos los aparatos que controlan el ritmo cardíaco interno antes de entrar en el quirófano. Deberán realizarse pruebas de función pulmonar, como la medida de las capacidades vitales en posición supina y sentado, y medir la concentración de gases arteriales, porque pueden ser de utilidad y deberían realizarse por parte de los médicos principales antes de realizar una cirugía electiva.
4. **Premedicación:** Los pacientes con DM pueden ser muy sensibles a los efectos depresivos respiratorios de la premedicación anestésica de uso común, como los opiodes y las benzodiacepinas. Por lo tanto, se debe asegurar la disponibilidad del equipamiento adecuado para la monitorización y la realización de una intubación de urgencia antes de prescribir medicamentos previos o algún otro sedante, a pacientes con DM. Además estos pacientes suelen presentar gastroparesia y un mayor riesgo de episodios de pseudoobstrucción intestinal que se pueden desencadenar o agudizar por el uso de opiodes complicando a su vez la función ventilatoria y la protección de las vías respiratorias.
5. **Administración de anestesia local:** La administración de anestesia local, incluyendo técnicas intrarraquídeas o epidurales, se ha descrito en la bibliografía como la anestesia de elección cuando sea posible para los pacientes con DM (3,22) ya que pueden ayudar a evitar las complicaciones típicas que se relacionan con la administración de la anestesia general en estos pacientes. Sin embargo, existen informes de algunos casos en los que se ha presentado un bloqueo motor incompleto y suficientes temblores como para estimular las contracturas miotónicas tras la administración de la anestesia epidural” ([cita directa del 12],13,14) en pacientes con DM. Tras evaluar los riesgos y beneficios de la anestesia local, las técnicas deben emplearse, en última instancia, sólo cuando sea necesario.

DURANTE LA OPERACION:

1. Medio Ambiente:

- a. La hipotermia y las tiritonas secundarias pueden inducir una contractura miotónica (2) Por lo tanto, se deben mantener caldeada el ambiente del quirófano y la mesa operatoria de manera que el paciente pueda mantener la temperatura del cuerpo de mejor forma posible.
- b. Uso de fluidos y mantas de aire forzado tibios durante las cirugía.

2. Monitorización:

- a. Se sugiere el uso de los monitores estándar de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) incluyendo termómetros (3)
- b. Considere seriamente adjuntar un desfibrilador/marcapasos externo al paciente. Los pacientes con DM tienen un alto riesgo de desarrollar una arritmia y muerte súbita (6)
- c. Considere tener canalizada una vía arterial para verificar de manera continuada que haya oxígeno y una ventilación adecuados a través de la oximetría arterial y la monitorización de la presión sanguínea.
- d. Monitoree el bloqueo neuromuscular con un estimulador del nervio periférico, pero hágalo con precaución: los estímulos eléctricos podrían inducir una tetania sostenida que fuese malinterpretada como un indicativo de una completa reversión del bloqueo neuromuscular (2).
- e. La monitorización cardíaca invasiva (TEE, PA, catéteres, líneas CVP) debería reservarse para los pacientes con DM que tengan una disfunción cardiopulmonar importante. La consulta y evaluación por un cardiólogo antes de la operación pueden ayudar a tomar la decisión de si se deben emplear estos monitores o no.

3. Inducción:

La inducción anestésica de elección con un agente específico sobre otro, no se ha establecido para las cirugías electivas. Se han usado en forma segura el etomidato, tiopental, y el propofol. Sin embargo, el uso de agentes con una semivida beta corta parece lo más lógico para minimizar la posibilidad de necesitar ventilación mecánica postoperatoria.

- a. Asegurar una adecuada preoxigenación.
- b. Los pacientes con DM tienen riesgo de aspiración secundaria por su disfagia y una motilidad gástrica alterada (21). Por lo tanto, considere administrar previamente a la inducción citrato de sodio, un antagonista H₂, y/o metoclopramida. Por último, se facilita una secuencia rápida con presión del cricoides.
- c. Inducción de Secuencia Rápida:
 - i. Mantener la presión cricoide
 - ii. Se recomienda usar un agente hipnótico con una semivida beta corta (Ej. propofol) en vista de la característica de la respuesta apnéica exagerada de los pacientes con DM al ajustar la dosis del hipnótico para conseguir el efecto deseado — una dosis menor puede ser suficiente en un paciente con DM.

- iii. Evite la succinilcolina. La respuesta del paciente con DM a la succinilcolina es impredecible y puede dificultar la intubación difícil o imposibilitarla por una contractura exagerada secundaria, un espasmo del músculo masetero y un laringospasmo (2,19,20). Además, debido a los cambios distróficos en los músculos, es posible que en casos avanzados, la succinilcolina pueda desencadenar en una respuesta hiperkaliémica exagerada (9).
 - iv. La intubación traqueal puede hacerse en pacientes con DM sin usar un relajante muscular (9). Si se necesita un relajante muscular, se debe elegir un agente no despolarizante con un índice de recuperación corto (Ej. Rocuronium, Cis-atracurium) (7).
 - v. La articulación temporomandibular puede tener una tendencia a dislocarse en pacientes con DM por lo que la laringoscopia y la manipulación de la mandíbula debe hacerse con precaución (15).
- d. D Vía aérea difícil: Siga el Algoritmo de Vía Aérea Difícil ASA (23).

4. Mantenimiento:

- a. **Agentes volátiles:** Los pacientes de DM no son más susceptibles de desarrollo de una hipertermia maligna que el resto de la población (16,17), pero la anestesia volátil puede exacerbar la cardiomiopatía del paciente por sus efectos depresivos sobre el miocardio. El desflurano, puede ser el agente de elección si se considera su ventaja teórica en una situación de emergencia en la realización de una cirugía (3.)
- b. **Relajación muscular:** Si es posible, evite los relajantes musculares en general y mantenga la aquiescencia con una anestesia inhalatoria profunda o intravenosa o que el cirujano infiltre el tejido músculo esquelético circundante al área quirúrgica con un anestésico local. Cuando se requiera una mayor relajación muscular, use un agente no despolarizante recordando que los pacientes con DM pueden tener una respuesta exagerada a aquellos. Por lo tanto las dosis iniciales deben reducirse mientras que las dosis sucesivas deben ajustarse antes de su administración utilizando para el chequeo un estimulador de nervio periférico (2).
- c. **Agentes intravenosos:** Se ha descrito en la literatura médica el uso de una anestesia segura y efectiva utilizando propofol y remifentanil para una anestesia total (4,5).
- d. **Fluidos intravenosos:** Considere el uso de fluidos cristaloideos que no tengan adición de potasio. Los pacientes con DM tienen una capacidad reducida de bombeo $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ y pueden ser propensos al desarrollo de hiperkalemia (10). No hay aparente contraindicación en el uso de coloides.

5. En caso de emergencia:

- a. **Agentes de reversión:** Se dice que la neostigmina induce a la miotonía (18). Por lo tanto evite su uso y planifique la relajación muscular con un agente no despolarizante o de forma que ésta ceda espontáneamente.
- b. **Extubación:** Considerando los síntomas multisistémicos de la DM (patología cardiopulmonar, debilidad periférica profunda, motilidad gástrica alterada, debilidad de la faringe con pobre protección de las vías aéreas, aumento en la sensibilidad a todos los medicamentos anestésicos), siga un estricto criterio de extubación. Estos pacientes pueden necesitar un soporte de ventilación mecánica en el PACU y tal vez en la UCI, hasta que se cumplan estrictamente los criterios de extubación. Esté avisado de que existe un riesgo mayor de apnea retardada después de la extubación a las 24

horas después de la cirugía e incluso más allá de ese período si se administraron analgésicos opiáceos en el postoperatorio. Se requiere una monitorización continua y estrecha de la función cardiopulmonar (SpO2 y ECG) durante este periodo de tiempo.

- c. **Planificación de necesidades:** Considere la admisión del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos si hay una necesidad anticipada de ventilación, o uso previsto de analgésicos con contenido importante de opiáceos u otros cuidados críticos necesarios.

TRAS LA OPERACION :

Se debe considerar siempre la admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el periodo postoperatorio dada las complicaciones significativas que pueden ocurrir como consecuencia de la DM. Al menos se debería monitorizar la oximetría de pulso continuo en el postoperatorio por un periodo de 24 horas. Más abajo están los puntos específicos que apoyan estas recomendaciones:

1. Control del Dolor:

- a. Ante todo, considere el uso de anestésicos locales, NSAIDS, y acetaminofeno (rectal u oral) para el control del dolor postoperatorio. Si estos medicamentos/modalidades de administración están contraindicados use alternativamente los opiáceos, pero éstos deben administrarse bajo una estricta monitorización expectante (ver a continuación).
- b. La exquisita sensibilidad de los pacientes con DM a los efectos sedantes de los opiáceos. (sistémicos o intrarraquídeos) pueden provocar resultados fatales en el periodo postoperatorio. La ruta más común de administración de opiáceos para los pacientes con DM de alto riesgo de depresión respiratoria, es la intravenosa, incluso hay un caso reportado que detalla una depresión respiratoria tras una pequeña dosis de morfina epidural (8) y otro caso reportado demostró analgesia con administración de epidural de opiáceo sin depresión respiratoria (11) En definitiva, estos pacientes necesitan una monitorización estrecha. El ambiente más seguro es por lo tanto una UCI, en la que se administra lo que se administra los opiáceos post operatorios ajustados a ellos para su efecto. Finalmente, se debe advertir que los opiáceos pueden exacerbar una de las características comunes de la DM, la paresia gastrointestinal. Dependiendo de la gravedad de la gastroparesia puede aumentar el riesgo de reflujo y aspiración.

2. Vigilancia de la función respiratoria:

En un análisis retrospectivo de 219 pacientes con DM que se sometieron a cirugía bajo anestesia general, se encontró que la mayoría de las complicaciones perioperatorias estaban relacionadas con el sistema pulmonar (1). En particular los pacientes con DM que eran sintomáticos y se sometieron a cirugía en la parte superior abdominal o los que tenían problemas musculares más graves, eran los de mayor riesgo, por lo que la monitorización cuidadosa durante el periodo postoperatorio inmediato, es obligatoria para la protección de las vías superiores aéreas y el pulmón, junto con la fisioterapia y el uso del espirometro de incentivo (1).

Se debe insistir en el valor de la monitorización continua en un paciente con DM durante el periodo postoperatorio, especialmente si las funciones ventilatorias están comprometidas tras una cirugía torácica u abdominal que cause dolor o debilidad muscular inherente a la enfermedad. La apnea tardía es más frecuente que se desarrolle en las primeras 24 horas y la hipersomnia podría agravarse con resultados mórbidos. Lo más apropiado para su detección es la vigilancia intensiva en una UCI y el tratamiento precoz de estas complicaciones.

RESUMEN:

1. Realizar una completa evaluación preoperatoria. Organizar un equipo médico multidisciplinario.
2. Usar un anestésico local cuando sea posible.
3. Tener cuidado con la premedicación (benzodicepinas y opiáceos).
4. Mantener al paciente con temperatura cálida.
5. Considerar la aplicación de defibrilador/marcapasos.
6. En la inducción, tener cuidado por la gran probabilidad de aspiración y otras complicaciones de las vías aéreas. Evitar la succinilcolina tanto como sea posible.
7. Seguir criterios estrictos de extubación. En atención a los efectos que tiene la DM en el sistema pulmonar, anticiparse a la necesidad de soporte ventilatorio mecánico evite la extubación precoz hasta que se cumplan todos los criterios de extubación.
8. Planifique la monitorización continuo postoperatorio de la SpO2 y ECG.
9. Trate el dolor postoperatorio con NSAIDs, técnicas regionales, y acetaminofeno cuando corresponda. Utilice los opiáceos con extremo cuidado.
10. Favorezca la limpieza de secrecciones pulmonares de manera enérgica durante el postoperatorio.

REFERENCIAS:

(Sólo en inglés)

1. Mathieu J, Allard P, et al: **Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy.** *Neurology* 1997; 49:1646-1650.
2. Azar I: **The Response of Patients with Neuromuscular Disorders to Muscle Relaxants: A Review.** *Anesthesiology* 1984; 61:173-187.
3. Barash PG, et al. **Clinical Anesthesia.** 4th edition. pgs. 32-34, 493-494, 1997.
4. Catena V, et al. **Anesthesia and myotonic dystrophy (Steinert's syndrome). The role of intravenous anesthesia with propofol, cis-atracurium, and remifentanyl. A case report.** *Minerva Anesthesiol.* 2007 Sept; 73(9) 475-9.
5. Bennum M, Goldstein B, et al. **Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy.** *Br J of Anaesth* 2007; 85(3):407-9.
6. Groh WJ, Groh MR, et al. **Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type I.** *N Engl J Med* 2008; 358:2688-97.
7. Diefenbach C, Lynch J, et al. **Vecuronium for muscle relaxation in patients with dystrophica myotonica.** *Anesth Analg* 1993; 76:872-4.

8. Ogawa K, Iranami H, et al. **Severe respiratory depression after epidural morphine in a patient with myotonic dystrophy.** *Can J Anaesth* 1993; 40:968-970.
9. Baum VC, O'Flaherty J. **Anesthesia for Genetic, Metabolic, and Dysmorphic Syndromes of Childhood.** Lippencott Williams and Wilkens. 2006: 212-214.
10. Torben C. **Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility.** *Physiol Rev* 2003; 83:1269-1324.
11. Takeda T, Tohmatsu T, et al. **Postoperative continuous epidural infusion of morphine in a patient with myotonic dystrophy.** *Masui – Japanese J of Anesth* 1996; 45(11):1384-7.
12. Cope DK, Miller JN. **Local and spinal anesthesia for cesarean section in a patient with myotonic dystrophy.** *Anesth Analg* 1986; 65:687-90.
13. Harris MN. **Extradural analgesia and dystrophia myotonica.** *Anaesthesia* 1984; 39:1032-3.
14. Paterson RA, Tousignant M, et al. **Caesarian section for twins in a patient with myotonic dystrophia.** *Can Anaesth Soc J* 1985; 32:418-421.
15. Payne B, Ashizawa T. **Practical recommendation for surgery and anesthesia in myotonic dystrophy and Recommendations for surgery and anesthesia (previous version).** Myotonic Dystrophy Foundation. Aug 2006. 7 Jan 2009. <<http://www.myotonic.com/go/mdf/disease-information/medical-resources/anesthesia-guidelines>>
16. Moulds RFW, Denborough MA: **Myopathies and malignant hyperpyrexia (Correspondence)** *Br Med J* 1974; 3:520.
17. Britt BA, Kalow W: **Malignant hyperthermia: A statistical review.** *Can Soc Anaesth Soc J* 1970; 17: 293-315.
18. Kennedy F, Wolf A. **Experiments with quinine and prostigmine in treatment of myotonia and myasthenia.** *Arch Neurol Psychiatry* 1937; 37:68-74.
19. Thiel RE. **The myotonic response to suxamethonium.** *Br J Anaesth* 1967; 39:815-820.
20. Paterson IS. **Generalized myotonia following suxamethonium.** *Br J Anaesth* 1962; 34:340-342.
21. Ishizawa Y, et al. **A serious complication due to gastrointestinal malfunction in a patient with myotonic dystrophy.** *Anesth Analg* 1986; 65:1066-1068.
22. Aquilina A, Groves J. **A combined technique utilizing regional anesthesia and target-controlled sedation in a patient with myotonic dystrophy.** *Anaesthesia* 2002; 57:385.
23. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practical.
24. Harper PS. **Myotonic dystrophy.** 2nd ed. London: WB Saunders, 1989.

SUGERENCIAS PARA EL TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CON DISTROFIA MIOTÓNICA CON TERAPIA OCUPACIONAL

Cynthia Gagnon, erg, Ph.D.

*Profesor adjunto Escuela de readaptación, Facultad de medicina y ciencias de la salud
Université de Sherbrooke, Grupo de investigación interdisciplinaria sobre las enfermedades neuromusculares*

OBJETIVO DE LA TERAPIA OCUPACIONAL (TO)

La terapia ocupacional es una disciplina sanitaria que promueve la salud y el bienestar ocupacional, entendiendo por ocupación todo aquello que las personas hacen durante el curso de su vida diaria (CAOT, Declaración de posición sobre las ocupaciones cotidianas y la salud 2003) y puede relacionarse con la participación. El objetivo principal de la terapia ocupacional es permitir a las personas participar en las ocupaciones que dan significado y propósito a sus vidas.¹ Los terapeutas ocupacionales tienen un amplio entrenamiento que les prepara y les otorga habilidades y conocimientos para trabajar con personas de todas las edades y capacidades que presenten dificultades para participar en la actividades de la vida cotidiana. Estos obstáculos pueden derivarse de un cambio funcional (en el pensamiento, en lo que hace o siente) debido a una enfermedad o incapacidad y/o a barreras propias del medio ambiente social, institucional o físico (Adaptado desde la World Federation of Occupational Therapists, 2004).

DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RELACIONADAS CON LAS INTERVENCIONES DE TERAPIA OCUPACIONAL

Dado que la DM1 es una enfermedad multisistémica compleja, se realizará aquí sólo una breve descripción de las características clínicas relacionadas con las intervenciones de terapia ocupacional, puesto que para una descripción general puede consultarse otras fuentes.² Esta panorámica se relaciona al fenotipo adulto de la DM solamente, aunque las recomendaciones generales podrían emplearse en todos los demás fenotipos.

ACTIVIDADES DIARIAS

Categoría	Participación Social
-----------	----------------------

	Preparación de comidas: el 27.5% informaron necesitar ayuda humana o de lo contrario no podían realizarla. ³
--	---

Nutrición	Comer: Usualmente pueden comer, aunque la disfagia puede estar presente. En un universo de 40 pacientes, el 45% reportaron tener síntomas de disfagia. ⁴ En un estudio radiológico, el 20% tuvo aspiraciones (3/15) con o sin síntomas de disfagia. ⁵ La naturaleza del defecto para tragar en la DM1 es compleja y las investigaciones revelaron anomalías tanto en el músculo liso como en los estriados. ⁵
------------------	--

Cuidado Personal	Bañarse: Entre el 17-42% experimentaron problemas (tener dificultades, necesitar ayuda humana y/o usar ayuda técnica). ⁶
	Usar el baño: el 22% experimentaron problemas (tener dificultades, necesitar ayuda humana y/o usar ayuda técnica) (Mathieu, Ingresado #3826).
	Vestirse: el 15% experimentaron problemas (tener dificultades, necesitar ayuda humana y/o usar ayuda técnica). (Mathieu, Ingresado #3826).
Movilidad	La movilidad general está entre las áreas más afectadas de las actividades diarias.
	Silla de ruedas: Un estudio informó que entre 51 pacientes, el 6% reportaron usar una silla de ruedas. ⁵ De una gran muestra (n=200), el 17.5% utilizaban la silla de ruedas (Mathieu, Ingresado #3826).
	Conducción de vehículos: Más del 50% aún conducen vehículos a motor pero debe mantenerse alerta por los factores que podrían afectarles, tales como la miotonía, hipersomnolencia, funciones cognitivas y fuerza de prensión (Mathieu, Ingresado #3826).
Tareas del Hogar	La fuerza en las extremidades inferiores, la educación, tecnología, el apoyo y la actitud de los familiares y amigos, gobiernos y servicios públicos, la fatiga y el sexo podría predecir en parte la quiebra en la participación debido a problemas derivados de la movilidad. ⁸
	El deterioro social como consecuencia de la distrofia muscular, el deterioro de la inteligencia y la disminución en la iniciativa fueron de las primeras complicaciones en describirse por Thomas en 1948. ⁹ Caughey y Myrianthopoulos introdujeron el término “hogar miotónico” porque era posible identificar una residencia por su apariencia descuidada, la necesidad obvia de reparaciones, la visión de un patio sin mantenimiento y el jardín con el césped escudado y con maleza, en vivo contraste con las casas bien mantenidas de los alrededores. ¹⁰
	Hacer las tareas importantes de los hogares: el 68% experimentaron problemas (tener dificultades, necesitar ayuda humana y/o usar ayuda técnica). ³ Natterlund reportó que el 32.6% de los pacientes con DM1 no están haciendo actividades relacionadas con el mantenimiento de sus hogares y el 25.8% lo hace con dificultades. ¹¹
	Mantener la casa: el 50% experimentaron problemas (tener dificultades, necesitar ayuda humana y/o usar ayuda técnica). ³ Fuerza en las extremidades inferiores, fatiga; el soporte y actitud de la familia y amigos, así como la educación y el nivel de ingresos podrían predecir la quiebra de la capacidad para afrontar las tareas domésticas. ⁸

ROLES SOCIALES

Categoría	Participación Social
Vida Comunitaria	Acceder a edificios públicos o establecimientos comerciales: El 24.7% experimentaron problemas (tener dificultades, necesitar ayuda humana y/o usar ayuda técnica). ³
Trabajo	Diferentes estudios ¹² mostraron que del 12% al 31% de los pacientes con DM1 tenían un trabajo y que del 52% al 66% trabajaban antes. En el año 2007, una reevaluación de la población con DM1 de la región de Saguenay- Lac-Saint-Jean mostró que el 20% estaban actualmente trabajando, 66% antes trabajaba y el 14% nunca trabajó.¹⁴ En la misma población, el 44.5% informó que las tareas que podían desarrollar están restringidas y el empleo les causaba el más alto nivel de insatisfacción.³ Muchos aspectos de la DM1, tales como la limitación muscular, la poca educación, el sueño excesivo durante el día, la apatía, los problemas de acceso, el equipamiento y el transporte restringían las oportunidades de empleo así como también de actividades de entretenimiento. La tecnología, la fuerza en las extremidades inferiores, la fatiga y el dolor podrían parcialmente predecir el quiebra en la participación en el trabajo o áreas relacionada (ya sea trabajo remunerado o no).⁸

Las actividades lúdicas (deportes, artesanía, actividades al aire libre o turísticas) están seriamente restringidas en el 22 a 26% de los pacientes con DM1 y el 24% de esta población reportaron un alto nivel de insatisfacción en este aspecto.³ En otro estudio se reportó una participación restringida en las actividades de recreo de alrededor de 63%.⁶

Actividades recreativas

Los pacientes expresaron tener los siguientes problemas al realizar actividades de recreo: limitaciones físicas (29% de los pacientes); falta de dinero (28%); fatiga (25%); distancia (18%); actividades no adaptadas a su condición (14%); necesitan ayuda (13%); no hay transporte disponible (11%)

La tecnología, la fuerza en la extremidades inferiores, la fatiga y el dolor podrían parcialmente predecir la quiebra en la participación en el trabajo o área relacionada (ya sea trabajo remunerado o no).⁸

MARCO CONCEPTUAL DE LA REHABILITACIÓN EN LA DM

Los profesionales de la rehabilitación son cada vez más conscientes de la importancia de evaluar en los enfermos neuromusculares y especialmente en la DM1, no sólo la reducción de las capacidades físicas y mentales, sino también del impacto que esta reducción tiene en la participación de los afectados en diferentes actividades. De acuerdo al modelo de la Clasificación Internacional de Discapacidad Funcional y Salud (ICF), la participación (previamente denominada limitación o handicap) se define como la posibilidad de involucrarse en una situación concreta de la vida y la restricción de la participación queda definida como los problemas que una persona puede experimentar para involucrarse en diferentes situaciones de la vida. La naturaleza, la calidad y/o duración de la participación puede restringirse y la comparación se hace con personas sanas¹⁵ Esto se refiere al concepto de participación percibido por la sociedad que puede ser opuesto a la participación percibida por las personas¹⁶ Aunque esta aproximación es a veces útil cuando se comparan poblaciones, puede presentar limitaciones en rehabilitación derivadas de que tiende a pasar por alto la capacidad de las personas para hacer elecciones autónomas sobre la forma en que ellos controlan sus vidas, puesto que las puntuaciones se basan en una perspectiva social y normativa derivada de lo que se considera una participación social óptima. Por otra parte, el modelo del Proceso de Creación de la Incapacidad había puesto en funcionamiento la participación social a partir del concepto de hábitos de vida, que se define como “una actividad cotidiana o un rol social valorado por las personas o su contexto sociocultural de acuerdo a sus características (edad, género, identidad sociocultural, etc.) y que asegura su supervivencia y bienestar en la sociedad a lo largo de su vida.”¹⁷ Esta definición es más cercana a la participación desde la perspectiva de la persona, por lo que su importancia ha sido reconocida, especialmente en las enfermedades crónicas una parte del proceso de rehabilitación es una readaptación de los objetivos vitales y de las expectativas.¹⁸ Entre las varias consideraciones que se deben hacer en este proceso, están los diversos fenotipos clínicos presentes en la DM1 al establecer el modelo de participación posible. Clínicamente, los pacientes con fenotipos de inicio en la edad adulta y leves, muestran claramente diferentes realidades y requieren por ello tipos distintos de rehabilitación y de seguimientos en la comunidad. La satisfacción relacionada con la participación que gana cada vez más atención en la literatura, ha sido asociada más fuertemente con la calidad de vida subjetiva que con los componentes de desempeño.¹⁹ Los sentimientos individuales acerca de la participación han sido presentados como un enfoque prometedor en la evaluación de la calidad de vida así como también en cuidado de salud y planificación y entrega de servicios comunitarios²⁰. Al adecuar nuestra intervención hacia las áreas que demuestran menos satisfacción se puede mejorar la calidad de vida diaria de manera más que cuando únicamente nos centramos en la rehabilitación tradicional de actividades tales como las de la vida diaria, que solamente predicen una pequeña parte de la calidad de vida sentida por la población de pacientes con problemas neuromusculares.¹¹

MARCO DE EVALUACIÓN DE LA TERAPIA OCUPACIONAL

Los terapeutas ocupacionales evalúan el rendimiento ocupacional del paciente (social, participación), los componentes de desempeño (factores personales), y los contextos de desempeño (factores medioambientales).²¹ La evaluación de las terapias ocupacionales debería definir los problemas ocupacionales que le preocupan al paciente.²¹

A) Evaluación de desempeño ocupacional (Participación Social)

Existen varios procedimientos de entrevistas para la evaluación de participación social. Recientemente se diseñaron algunos instrumentos para evaluar la participación desde la perspectiva individual, tales como el cuestionario de autonomía e impacto en la participación (IPA)²², el Instrumento de Incapacidad en las Funciones de la Vida Tardía (Late- Life FDI)²³ y la Evaluación de los Hábitos de Vida (LIFE-H)²⁴. La Medición de Desempeño Ocupacional Canadiense es también a menudo utilizada en la práctica clínica. Solamente la LIFE-H. ha definido propiedades de medición con una población DM1 (confiabilidad entre la evaluación y entre los evaluadores). Los documentos LIFE-H, la manera en que las personas realizan las actividades cotidianas y los roles sociales. Es una herramienta genérica que considera la percepción subjetiva de la persona en relación a las dificultades en el cumplimiento de una tarea cotidiana específica, tales como preparar una comida o realizar un trabajo voluntario²⁵. Aunque se basa en un modelo conceptual diferente, la LIFE-H²⁴ está entre los instrumentos que recogen la mayoría de los ítems de la dimensión de participación cuando se compara con las varias medidas de participación²⁶. La LIFE-H demostró validez adecuada²⁷ y una reproductibilidad entre alta y moderada en los tests y retests, cuando se ha utilizado en una población con DM1²⁸.

B) Evaluación de los Componentes de Desempeño (factores personales)

Como la DM1 es un desorden progresivo, la evaluación de los componentes de desempeño debería evaluarse dentro de un estado de ánimo funcional y fuertemente relacionado con el área de prioridad del desempeño ocupacional identificado por la persona que tiene DM1.

Evaluación de componentes de desempeños sensoriales y neuromusculares

La fuerza muscular reducida es la característica principal en todos los desórdenes neuromusculares. Sin embargo, en la DM1, otros síntomas preceden a menudo a la disminución de la fuerza muscular. En la DM1, la debilidad muscular progresiva está presente con un patrón de participación de distal a proximal. Además, la debilidad facial, la atrofia, la ptosis y la debilidad del esternocleidomastoideo y en de los músculos del flexor del cuello, de flexores los dedos largos y de los músculos dorsiflexores del pie son las características musculares tempranas de la DM2⁹. La miotonía es un síntoma que se presenta frecuentemente (36.-75.9%)^{29,30}. El rango de movimiento de las extremidades superiores a menudo se afecta en relación a la pérdida de fuerza muscular, pero aún no existe un tratamiento efectivo. Una vez más, se afecta la resistencia, la coordinación gruesa, el control de postura, la coordinación fina y la destreza manual, pero no se ha descubierto aún un tratamiento efectivo. Los reflejos se mantienen en la DM1 y raramente se necesitan tests sensoriales puesto que la distrofia miotónica no ha sido asociada con una afectación sensitiva, aparte de la sensibilidad al frío donde se pueden dar algunos consejos²⁹. La evaluación de los tejidos lisos es raramente un tema de preocupación.

Evaluación de la percepción y la cognición

La evaluación de la percepción y la cognición son habitualmente realizadas por un neuropsicólogo. La terapia ocupacional puede proporcionar una contribución única evaluando el efecto de la percepción cognitiva, la incapacidad de participar en actividades diarias y roles sociales ²¹. En la DM1, se debe dedicar una atención especial a la fatiga, a la hipersomnolencia, la función ejecutiva y la apatía.

Evaluación de habilidades psicosociales y componentes psicológicos

La evaluación de las habilidades psicosociales y los componentes psicológicos incluyen la habilidad para interactuar en la sociedad y procesar las emociones.²¹ Es necesario aumentar nuestro conocimiento acerca de los componentes para ayudar a los pacientes a maximizar las funciones. Esto incluye las habilidades psicológicas (valores, intereses y concepto de sí mismo), habilidades sociales (desempeño de roles, conducta social, habilidades interpersonales y expresión de sí mismo), autogestión (habilidades para afrontar, administración de tiempo y autocontrol). En el contexto de DM1, se debe aumentar nuestro conocimiento acerca de estos conceptos para interpretar la participación social en relación a las características más conocidas de la DM1, como la personalidad evasiva, ³¹ la baja afectividad y pocos intereses.

C) Evaluación de los Contextos de Desempeño (factores medioambientales)

Como la DM1 es una enfermedad progresiva, el papel de los factores medioambientales y especialmente la implementación de servicios comunitarios (Servicios al hogar, preparación de comidas, enfermería en el hogar, administración de presupuesto, etc.) deberían no ser infravalorados ya que estos son probablemente medidas efectivas para aliviar algunas de las consecuencias y cargas que impone la enfermedad.³ Como grupo, los pacientes con DM1, muestran bajos logros académicos, alto desempleo, ingresos familiares bajos, y una alta dependencia en la asistencia social, comparado con los referentes de la población general, por lo que se confirma la existencia de una desventaja socioeconómica^{13;14}. Al utilizar un modelo socio-espacial en un área urbana de Saguenay-Lac-Saint-Jean, se encontró que la DM1 es seis veces más prevalente en los barrios pobres en comparación con los acomodados.³² Tales patrones de segregación residencial imponen una doble carga en la gente carente de recursos: ellos no sólo tienen la lucha con los muchos problemas que surgen de su falta de ingresos sino que también tienen que vivir con las consecuencias sociales de residir en barrios donde la mayoría de sus vecinos también son pobres.³³ Tales fenómenos pueden jugar un papel en la percepción de la pobreza en DM1 y pueden contribuir a su exclusión social y aislamiento.³³ Los residentes en vecindarios extremadamente pobres a menudo informan de la ausencia de fuentes regulares de ayuda social, incluyendo un cónyuge y/o amigos cercanos. Las personas que reciben menos soporte social y emocional de los demás, tienen más probabilidades de experimentar menos bienestar, más depresión, y mayores niveles de incapacidad por enfermedades crónicas.³⁴

La percepción de una falta de apoyo y la actitud de la familia y los amigos fue un factor explicatorio de participación en el trabajo, las actividades de recreo y la movilidad. La percepción de los obstáculos relacionados con el acceso y la utilización de la tecnología y los servicios gubernamentales también está relacionada al nivel de participación.⁸

AREA DE INTERVENCIÓN DE LA TERAPIA OCUPACIONAL

Se entregan recomendaciones en base a la práctica clínica debido a que existen pocos estudios en terapia ocupacional. En base a lo que se ha encontrado en los estudios cualitativos, una revisión reciente de la literatura¹ recomendó un enfoque centrado en el paciente que incluye los siguientes aspectos: educación del paciente acerca de la enfermedad debido a que la educación tiene un importante papel en la comprensión de la necesidad de implementar estrategias adaptativas.(Jönssen et al, 1999; Nätterlund&Ahlström, 1999; Young,1989); evaluación de la percepción del paciente de su historial de vida, valores, metas y problemas.(Jönssen et al, 1999); informando al paciente acerca de las estrategias adaptativas que existen; e identificar las estrategias adaptativas del propio paciente, que pueden utilizarse en la terapia ocupacional para empoderar al paciente a realizar cambios en su desempeño ocupacional (Jönssen et al, 1999). Las intervenciones en terapia ocupacional tuvieron que incluir un entrenamiento en actividades de la vida diaria, entrenamiento en habilidades (habilidades motrices finas), consejo e instrucción sobre el uso de dispositivos de ayuda, provisión de férulas y eslingas, consejo sobre estrategias de conservación de energía, educación de pacientes, sus familias y cuidadores o una combinación de todo ello.

A) Tratamiento del desempeño ocupacional

El propósito del tratamiento de la terapia ocupacional es ayudar a los pacientes a aprender o a reaprender actividades ocupacionales que ellos necesitan para vivir de forma lo más independientemente posible.²¹ La estrategia del tratamiento deberá estar mayoritariamente adaptada hacia la compensación y la educación. Para el enfoque de compensación, hay tres opciones que pueden explorarse con el paciente: 1) Alterar el método de realización de la labor; 2). Recetar dispositivos de ayuda o 3) Adaptar el medioambiente de la tarea.²¹ La educación puede ser un desafío real para la DM1 en relación a las funciones cognitivas. El nivel más alto de insatisfacción es la relacionada con la participación en el trabajo y el recreo así como también participar en actividades físicas deportivas (40 –25% se muestran altamente insatisfechos).

Cuidado personal: Se encuentran problemas específicos relacionados con las funciones de las extremidades superiores (tales como coger una taza, lavarse el pelo, secarse después de ir al baño, apretar botones), a las funciones de las extremidades inferiores (tales como ir al baño, tomar una ducha) o ambas (tales como ponerse los pantalones, entrar o salir de la bañera). Las complicaciones multisistémicas tales como diarrea, la incontinencia anal y la disfagia pueden agregarse a aquellas, así que considerando mejorarlas, se puede ayudar en el cuidado personal. Estos aspectos se tratan generalmente en una forma orientada al problema, sugiriendo técnicas adaptativas, equipamiento especializado y/o servicios comunitarios.³⁵

Movilidad: Algunos pacientes que requieren extensiones en las rodillas en forma temprana y severa, se quejan de múltiples caídas y dependen rápidamente de la silla de ruedas. Los pacientes que requieren silla de ruedas a menudo tienen debilidad proximal y troncal importantes. Por lo tanto, cuando se prescribe el uso de silla de ruedas, se debe prestar atención a la estabilidad y a la postura del paciente mientras está sentado, la habilidad para levantarse de la silla y para moverse.³⁵ También puede contemplarse la necesidad de una silla de ruedas eléctrica o un scooter de cuatro ruedas aunque su uso es menos frecuente en la DM.

Trabajo: No se ha explorado una opción de tratamiento específico.

Actividades de recreo: No se ha explorado una opción de tratamiento específico.

B) Tratamiento de los componentes de desempeño

Fuerza muscular: Solamente se ha tratado con terapia ocupacional la fuerza en el músculo de la mano en un estudio con cinco materias que es insuficiente para basarse como directrices clínicas.³⁶ Un reciente estudio de la Cochrane Collaboration concluyó que en la distrofia miotónica de intensidad moderada, el entrenamiento de la fuerza no es dañino pero no encuentra evidencias suficientes como para establecer que ésta ofrece beneficios ³⁷.

Miotonía: Un reciente estudio de la Cochrane Collaboration concluyó que debido a la insuficiente información de buena calidad y falta de estudios aleatorios, es imposible determinar si el tratamiento con drogas es seguro y efectivo en el tratamiento de la miotonía.³

Disfagia: La conclusión de la Revisión de Cochrane (Cochrane Review) informó que no se ha evaluado adecuadamente ningún ensayo en los tratamientos del manejo de la disfagia para las enfermedades musculares crónicas.³⁹ Ellos informaron que las principales opciones de tratamiento se basan mayormente en poblaciones con ictus (stroke population) e incluye una manipulación del régimen alimenticio, técnicas para tragar de forma segura, intervención quirúrgica, alimentación enteral. No se ha descrito ningún tratamiento

para la disfagia que sea universalmente efectivo en la DM1. Esto refleja probablemente los muchos mecanismos subyacentes que influyen en la disfagia en la DM1.⁴⁰ Las estrategias para facilitar las funciones de la faringe en los pacientes con DM1 incluyen: 1) observación estricta de las precauciones para evitar el reflujo; 2) educación de los familiares y amigos en la realización del procedimiento de Heimlich; 3) consejo dietético enfatizando en la densidad máxima dentro del rango restringido de consistencias. (Identificado como el más seguro, más eficiente); 4) estrategias para facilitar el mantenimiento del espacio faríngeo por ejemplo, teniendo cuidado al mascar y aligerar la consistencia del bolo alimenticio, repetir digerencias, alternar la consistencia ligera con consistencia densa (si es posible sin aspiración); y 5) estrategias de protección de las vías respiratorias cuando es elevado el riesgo de aspiración.

C) Entorno contextual de rendimiento

La educación y la información sobre la enfermedad son medios de utilidad contrastada como un medio de ayudar a los pacientes y a las familias a superar las enfermedades neuromusculares.⁴² Las relaciones de apoyo, ya sea en forma de ayuda práctica, apoyo emocional, o la provisión de información, pueden facilitar la promoción de comportamientos saludables en pacientes con DM1 y deben ser alentados como tales.¹⁴ A nivel comunitario, el diseño de las instalaciones para promover la interacción social puede reducir el aislamiento social en los pacientes con DM1. En este sentido, la pertenencia a una asociación de voluntarios ha mejorado el nivel de bienestar en los pacientes con DM1.

EFICACIA DE LA INTERVENCIÓN CON TERAPIA OCUPACIONAL

Cup & al, (2008)¹, realizaron una extensa revisión de la literatura para determinar si había evidencia de terapia ocupacional para pacientes con enfermedades neuromusculares. La estrategia de búsqueda inicial dió lugar a un total de 3,534 citas, pero después la mayoría de los estudios (3,528) no cumplían con los criterios predefinidos. Seis artículos de texto completo pudieron ser incluidos y de ellos, sólo uno trataba de la distrofia miotónica tipo 1. El objetivo fue evaluar un programa de entrenamiento individualizado de terapia para la mano con masilla de base de silicona en cinco pacientes con DM1. Hubo mejoría en el rendimiento autoperspectivo y la satisfacción con el rendimiento usando la Medida de Desempeño Laboral Canadiense³⁶, así como un aumento de la fuerza muscular y el control motor fino, pero no de la fuerza de agarre y la fuerza de pinza. Este estudio proporciona algunas indicaciones sobre la eficacia de un programa de entrenamiento de mano en enfermedades musculares con al menos 3 de las 5 pruebas musculares manuales en la muñeca y la mano. La intervención duró 12 semanas, 3 veces a la semana, en un régimen de 45 minutos con masilla de base de silicona y un programa de estiramiento.

EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE LA REMISIÓN A TERAPIA OCUPACIONAL

El cuestionario de percepción de limitaciones en las actividades y necesidades (PLAN-Q) ^(notas 44-45) es una herramienta de evaluación para seleccionar a los pacientes con ENM que necesitan referencias para una consulta de una sola vez por OT, PT y ST. El PLAN-Q sólo tamiza a las opiniones de los pacientes y los resultados demostraron que los resultados no eran fiables de un momento a otro. De hecho, los pacientes cambian su necesidad de remisión en un plazo de dos semanas.

REFERENCIAS:

(Sólo en inglés)

1. Cup EHC, Sturkenboom IHW, Pieterse AJ, et al. **The evidence for occupational therapy for adults with neuromuscular diseases: a systematic review.** *OTJR: Occupation, Participation & Health* 2008;28:12-8.
2. Gagnon C, Noreau L, Moxley RT, et al. **Towards an integrative approach to the management of myotonic dystrophy type 1.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:800-6.
3. Gagnon C, Mathieu J, Noreau L. **Life habits in myotonic dystrophy type 1.** *J Rehabil Med* 2007;39:560-6.
4. Ronnblom A, Forsberg H, Danielsson A. **Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy.** *Scand J Gastroenterol* 1996;31:654-7.
5. Marcon M, Briani C, Ermani M, et al. **Positive correlation of CTG expansion and pharyngoesophageal alterations in myotonic dystrophy patients.** *Ital J Neurol Sci* 1998;19:75-80.
6. Natterlund B, Ahlstrom G. **Problem-focused coping and satisfaction with activities of daily living in individuals with muscular dystrophy and postpolio syndrome.** *Scand J Caring Sci* 1999;13:26-32.
7. Nitz JC, Burns YR, Jackson RV. **Sit-to-stand and walking ability in patients with neuromuscular conditions.** *Physiotherapy* 1997;83:223-7.
8. Gagnon C, Mathieu J, Jean S, et al. **Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1.** *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1246-55.
9. Thomasen E. **Myotonia:** Aarhus: Universitetsforlaget; 1948.
10. Caughey JE, Myrianthopoulos NC. **Dystrophia Myotonica and Related Disorders:** Springfield. Ill: Charles C Thomas; 1963.
11. Natterlund B, Ahlstrom G. **Activities of daily living and quality of life in persons with muscular dystrophy.** *J Rehabil Med* 2001;33:206-11.
12. Andries F, Wevers CWJ, Wintzen AR, et al. **Vocational perspectives and neuromuscular disorders.** *International Journal of Rehabilitation Research* 1997;20:255-73.
13. Perron M, Veillette S, Mathieu J. **La dystrophie myotonique: I. Caracteristiques socio-economiques et residentielles des malades.** *Can J Neurol Sci* 1989;16:109-13.
14. Laberge L, Veillette S, Mathieu J, Auclair J, Perron M. **The correlation of CTG repeat length with material and social deprivation in myotonic dystrophy.** *Clin Genet* 2007;71:59-66.
15. WHO. **International Classification of Functioning, Disability and Health** : ICF. Geneva: WHO; 2001.
16. Cardol M, Brandsma JW, de Groot IJ, van den Bos GA, de Haan RJ, de Jong BA. **Handicap questionnaires: what do they assess?** *Disabil Rehabil* 1999;21:97-105.

17. Fougeryrollas P, Cloutier R, Bergeron H, Côté J, St-Michel G. **The Quebec classification: Disability Creation Process. Lac-St-Charles, Quebec:** International Network on the Disability Creation Process; 1999.
18. Sivaraman Nair KP. **Life goals: the concept and its relevance to rehabilitation.** *Clin Rehabil* 2003;17:192-202.
19. Levasseur M, Desrosiers J, Noreau L. **Is social participation associated with quality of life of older adults with physical disabilities?** *Disabil Rehabil* 2004;26:1206-13.
20. Johnston M, Nissim EN, Wood K, Hwang K, Tulsy D. **Objective and subjective handicap following spinal cord injury: interrelationships and predictors.** *J Spinal Cord Med* 2002;25:11-22.
21. Neistadt ME, Crepeau Blesedell E. **Occupational Therapy.** 9th ed. Philadelphia: Lippincott; 1998.
22. Cardol M, de Haan RJ, de Jong BA, van den Bos GA, de Groot IJ. **Psychometric properties of the Impact on Participation and Autonomy Questionnaire The development of a handicap assessment questionnaire: the Impact on Participation and Autonomy (IPA).** *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:210-6.
23. Jette AM, Haley SM, Coster WJ, et al. **Late life function and disability instrument: I. Development and evaluation of the disability component.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M209-16.
24. Fougeryrollas P, Noreau L. **Life Habits Measure - General Short Form LIFE-H 3.1).** Lac St-Charles, Québec, Canada: INDCP; 2003.
25. Noreau L, Fougeryrollas P, Vincent C. **The LIFE-H : Assessment of the quality of social participation.** *Technology and Disability* 2002;14:113-8.
26. Dijkers MP, Whiteneck G, El-Jaroudi R. **Measures of social outcomes in disability research.** *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:S63-80.
27. Fougeryrollas P, Noreau L, Bergeron H, Cloutier R, Dion SA, St-Michel G. **Social consequences of long term impairments and disabilities: conceptual approach and assessment of handicap.** *Int J Rehabil Res* 1998;21:127-41.
28. Gagnon C, Mathieu J, Noreau L. **Measurement of participation in myotonic dystrophy: reliability of the LIFE-H.** *Neuromuscul Disord* 2006;16:262-8.
29. Harper P. **Myotonic dystrophy.** 3rd ed. London: WB Saunders; 2001.
30. Mathieu J, De Braekeleer M, Prévost C, Boily C. **Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular disability in an isolated population with presumed homogeneous mutation.** *Neurology* 1992;42:203-8.
31. Meola G, Sansone V, Perani D, et al. **Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2).** *Neuromuscul Disord* 2003;13:813-21.

32. Veillette S, Perron M, Mathieu J, Prévost C, Hébert G. **Socio-cultural factors influencing the spread of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of the province of Quebec (Canada).** In: Genetics, Demography and Health, Minority Populations. London: The Macmillan Press Ltd; 1992:83-101.
33. Wilson WJ. **The truly disadvantaged.** Chicago: University of Chicago Press; 1987.
34. Wilkinson R, Marmot M. **Social determinants of health: the solid facts.** Geneva: World Health Organization; 1998.
35. Phillips MF, Mathieu J. **Physical disability in myotonic dystrophy.** In: Harper P, van Engelen B, Eymard B, Wilcox DE, eds. Myotonic Dystrophy: Present Management, Future Therapy. New York: Oxford University Press; 2004.
36. Aldehag AS, Jonsson H, Ansved T. **Effects of a hand training programme in five patients with myotonic dystrophy type 1.** *Occup Ther Int* 2005;12:14-27.
37. van der Kooi EL, Lindeman E, Riphagen I. **Strength training and aerobic exercise training for muscle disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003907.
38. Trip J, Drost G, van Engelen BGM, Faber CG. **Drug treatment for myotonia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
39. Hill M, Hughes T, Milford C. **Treatment for swallowing difficulties (dysphagia) in chronic muscle disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004303.
40. van Engelen BGM, Brunner HG. **Gastrointestinal dysfunction in myotonic dystrophy.** In: **Myotonic Dystrophy: Present Management, Future Therapy.** New York: Oxford University Press; 2004.
41. Leonard RJ, Kendall KA, Johnson R, McKenzie S. **Swallowing in myotonic muscular dystrophy: a videofluoroscopic study.** *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:979-85.
42. Sigford BJ, Lanham RA, Jr. **Cognitive, psychosocial, and educational issues in neuromuscular disease.** *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 1998;9:249-70.
43. van Haastregt JC, de Witte LP, Terpstra SJ, Diederiks JP, van der Horst FG, de Geus CA. **Membership of a patients' association and well-being. A study into the relationship between membership of a patients' association, fellow-patient contact, information received, and psychosocial well-being of people with a neuromuscular disease.** *Patient Educ Couns* 1994;24:135-48.
44. Pieterse AJ, Cup EH, Knuijt S, et al. **Development of a tool to guide referral of patients with neuromuscular disorders to allied health services. Part one.** *Disabil Rehabil* 2008;30:855-62.
45. Pieterse AJ, Cup EH, Knuijt S, et al. **Development of a tool to guide referral of patients with neuromuscular disorders to allied health services. Part two.** *Disabil Rehabil* 2008;30:863-70.

PAPEL DE LA FISIOTERAPIA EN EVALUACIÓN Y EL MANEJO CLINICO DE LAS PERSONAS CON Distrofia Miotónica

Shree Pandya, PT, DPT, MS, Katy Eichinger, PT, DPT, NCS

Departamento de Neurología de la Escuela de Medicina y Odontología de la Universidad de Rochester,
Rochester, NY, USA

Los fisioterapeutas son profesionales de la salud que tienen un título de grado universitario (MPT, DPT). También pueden ser especialistas de otras disciplinas, certificados en este área de subespecialización, tales como pediatría (PCS), geriatría (GCS), neurológicas (NCS), cardiopulmonares (CCS) o físico ortopédicoterapia (OCS). Los fisioterapeutas atienden en diversos sectores, incluyendo hospitales y hogares de ancianos, consultorios de atención ambulatoria, atención de salud en el hogar, y escuelas. La mayoría de las personas con distrofia miotónica (DM) probablemente se encontrarán por primera vez con un fisioterapeuta en la clínica multidisciplinaria donde reciben atención para su distrofia muscular y problemas relacionados. En este contexto, el terapeuta físico juega un papel consultivo proporcionando evaluación, educación, instrucciones y recomendaciones basadas en las necesidades individuales del paciente. También pueden actuar como enlace y ayudar a coordinar la atención con los terapeutas de la escuela o en la comunidad que pueden estar proporcionando un cuidado directo cuando sea necesario. Algunas de las áreas comunes que se abordarán en la terapia física están relacionadas con el ejercicio / actividad, dolor y / o la gestión de la fatiga, prótesis y aparatos ortopédicos /asistida / adaptación del equipo. Los objetivos de manejo de la terapia física son maximizar la capacidad funcional, retrasar las complicaciones secundarias y mejorar la calidad de vida de las personas con DM.

La distrofia miotónica es la forma más común de distrofia muscular en adultos. Es un trastorno autosómico dominante, lo que significa que una persona que porta el gen tiene una probabilidad de transmitirlo a los hijos del 50%. Es un trastorno multisistémico progresivo que afecta a los sistemas muscular, respiratorio, nervioso, cardíaco, y endocrino. Actualmente hay variantes de DM reconocidas – la DM1 que se origina por un defecto en el cromosoma 19 y la DM2 que resulta de un defecto en el cromosoma 3,2. La DM1 fue descrita primero en el año 1900 y por lo tanto es una entidad mucho mejor estudiada, mientras que la DM2 fué descrita sólo en la década pasada, y por lo tanto hay mucho que aprender acerca de su fenotipo³. La DM1 y DM2 tienen mucho en común, pero también hay diferencias significativas. Las personas con DM1 pueden presentar síntomas en las diferentes edades; al nacer (congénito), durante la infancia (niños), durante la edad adulta, o más tarde en la vida y por lo tanto cuatro fenotipos clínicos se describen en la literatura médica. No se han descrito fenotipos congénitos en DM2 aún y en la mayoría de los pacientes esta variante se presenta en la edad adulta. La debilidad y la atrofia son características prominentes en la DM1, mientras que el dolor muscular y la miotonía ocupan un lugar destacado en la DM2. Los individuos con DM1 presentan principalmente debilidad distal en las extremidades y la cara, mientras que los individuos con DM2 presentan una debilidad mayoritariamente proximal. Los problemas musculares relacionados – la debilidad, el desgaste y los problemas funcionales – son muy a menudo las preocupaciones que llevan a los individuos a buscar la atención y la ayuda de los fisioterapeutas. Sin embargo, la DM es un trastorno multisistémico y por lo tanto es esencial para entender todas las quejas sistémicas y ayudar a controlar los síntomas relacionados con el músculo en el contexto general de las preocupaciones de un individuo ^{2, 3, 4} Las formas congénitas y de inicio en la infancia de la DM1 tienen características únicas, y por lo tanto, se ha elegido para abordar la gestión de la terapia física de estas condiciones por separado más adelante es esta sección.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE CARA A LA FISIOTERAPIA

Durante una evaluación inicial de un fisioterapeuta hay que obtener una historia detallada de los síntomas y /o problemas, cómo han cambiado con el tiempo, los factores que provocan mejorías o retrocesos, y cómo afectan las actividades diarias, así como también la vida de la persona afectada. La información relativa a la persona, ocupación, estilo de vida, actividades de ocio, y su papel en la unidad familiar es esencial para una correcta evaluación del proceso.

Como se dijo anteriormente, la distrofia miotónica es una enfermedad sistémica. Por tanto, es importante para el bienestar físico que el terapeuta realice una revisión de los sistemas de acuerdo a la Guía de Terapia Física⁵, incluyendo la revisión de la capacidad cognitiva /comunicación, del sistema musculoesquelético, el sistema neuromuscular, cardiovascular/pulmonar, y sistema tegumentario/piel.

Las personas con DM pueden tener dificultades tanto en la cognición como en la comunicación^{2, 3, 4}. Los síntomas incluyen, somnolencia, apatía, rasgos específicos de la personalidad, déficit en las funciones ejecutivas, depresión y fatiga. Estos déficits cognitivos pueden afectar a la capacidad de una persona para cumplir con las recomendaciones y son importantes a tener en cuenta para establecer un plan de atención o programa de gestión. Las dificultades de comunicación pueden surgir como consecuencia de la debilidad de los músculos faciales, así como la presencia de miotonía en la mandíbula y la lengua. Esto no sólo afecta a la comunicación adecuada entre pacientes y los proveedores de atención médica, sino que también tiene un efecto sobre la comunicación social que lleva a algunos de los problemas psicosociales mencionados anteriormente.

A menudo, el sistema neuromuscular está en el centro del examen, así como la debilidad y las dificultades funcionales que estas conllevan son los factores que más limitan en este tipo de desorden. El patrón común en relación a los músculos en la DM1 incluye los músculos faciales (masetero y temporal), los músculos del cuello (esternocleidomastoideo), los músculos flexores largos de los dedos de la mano y los flexores dorsales del tobillo o flexores plantares.⁴ Comúnmente, la interacción de los músculos comienza en la adolescencia, o a partir de los veinte o treinta años, y evoluciona de manera lenta y progresiva. Los avances de la debilidad muscular desde los músculos distales a los proximales en la distrofia miotónica congénita se manifiestan durante el período neonatal junto con hipotonía generalizada. En el caso de la DM2, la afectación muscular predomina en la región proximal y también evoluciona de manera lenta y progresiva desde la edad intermedia de la vida ². Es fundamental que los terapeutas físicos sean expertos en la valoración manual de la fuerza muscular de la totalidad de los músculos y en la valoración del patrón de debilidad, que puede predecir tanto la enfermedad en sí como los problemas de movilidad que pueden surgir en el futuro. Asimismo, la fuerza también puede medirse de manera objetiva, mediante la utilización de dinamómetros manuales y también con un costoso sistema como la Evaluación Cuantitativa del Músculo (QMA por sus siglas en inglés.) Los sistemas QMA se utilizan con frecuencia en trabajos de investigación. La información normativa de ambos métodos se ha establecido tanto para la población infantil como la adulta⁶⁻¹⁰. La miotonía es la otra manifestación musculoesquelética de la distrofia miotónica. La miotonía es la incapacidad de relajar un músculo tras una contracción muscular. Las personas a quienes la miotonía afecta a la musculatura de la mano, presentan a menudo dificultades que escapan a su control tras un fuerte apretón de manos, lo que genera a veces una situación social vergonzosa. Las molestias ocasionadas por la miotonía también aparecen en la mandíbula y la lengua, lo que conlleva una dificultad en el habla y en la masticación²⁻³⁻⁴. La miotonía en los músculos de la pierna puede generar dificultades relacionadas con el movimiento, como subir escaleras, correr, etc. Además, los síntomas de la miotonía pueden manifestarse en otras partes del cuerpo. Con frecuencia, los pacientes dan a conocer que los síntomas de la miotonía son más

intensos con las temperaturas más frías. La miotonía se ha tratado con medicamentos como la Mexiletina.¹¹

La DM1 es una enfermedad lenta y progresiva, y como disminuye la fuerza, los pacientes pueden acostumbrarse a utilizar los músculos menos afectados ante determinados movimientos funcionales. Por lo tanto, es importante evaluar las actividades funcionales simples, como levantarse de una silla, deambular y subir escaleras. Estas labores funcionales también pueden cronometrarse y utilizarse como medidas de resultado a fin de evaluar los beneficios de determinadas intervenciones o para monitorizar el avance de la enfermedad. Es importante no olvidar la evaluación de la función de la mano, en la que se incluyen las molestias y la fuerza al pellizcar. En la sección de terapia ocupacional se encuentra la información detallada que se relaciona con las pruebas de función en la mano y el tratamiento correspondiente.

El sistema cardiovascular puede comprometerse con la presencia de arritmias cardíacas y defectos de conducción vinculados con el músculo cardíaco.² La insuficiencia en el sistema respiratorio puede ser debida a la miotonía y a la debilidad en los músculos que controlan la respiración.² A menudo, la afectación de los músculos respiratorios conlleva una reducción de la capacidad vital a lo largo de la enfermedad. Las personas que padecen la DM1 y cuentan con una función respiratoria limitada, tienen un riesgo mayor a sufrir complicaciones respiratorias como una neumonía.⁴ Cuando se recomiendan ejercicios que se deban efectuar a través de programas a domicilio, es fundamental que se eduque a los pacientes sobre las respuestas de su sistema cardiorespiratorio con herramientas simples como los monitores de pulso, la escala de Borg, etc. Es importante que las personas informen de sus resultados para mejorar la evaluación y la monitorización de la eficacia de los programas a domicilio. Los pacientes con distrofia miotónica pueden tener una tolerancia limitada en el ejercicio y requerirán monitorizarse con más cuidado, dependiendo del avance de su enfermedad.

El sistema tegumentario no se considera comúnmente ya que el sistema sensorial está aparte de la distrofia miotónica. No obstante, el sistema tegumentario puede requerir atención si se muestra una movilidad deficiente y si el relieve óseo se expone como consecuencia del desgaste muscular.

El dolor y la fatiga son las molestias más comunes en los pacientes con DM1 y DM2¹²⁻¹⁶ En un estudio hecho por Jensen y otros ¹⁴ ;las quejas de dolor se presentaban con más frecuencia en la parte baja de la espalda y en las piernas. Más del 60% de los pacientes con trastornos neuromusculares manifiestan fatiga. La fatiga puede tener un mayor impacto en pacientes con DM en situación laboral. Por ello, el dolor y la fatiga deberían evaluarse e incluirse dentro de un plan de tratamiento si es necesario.

Por último, se debe mencionar que algunos de estos pacientes con DM muestran manifestaciones gastrointestinales que pueden presentarse en cualquier lugar del tracto digestivo. Los síntomas que se han manifestado abarcan todo el espectro desde la disfagia, el ardor gástrico, dolor abdominal y los cambios en la función intestinal¹⁷⁻¹⁸ La afectación del sistema gastrointestinal puede ser muy limitante para el paciente y, de nuevo puede influir en la capacidad de la persona para participar en programas de ejercicios.

IMPLEMENTACION DE LA FISIOTERAPIA EN LA DM

Ejercicio

Los pacientes con distrofia miotónica tienen con frecuencia preguntas sobre el ejercicio. El ejercicio, que incluye el rango de movimiento y los ejercicios de fortalecimiento y cardiovasculares o aeróbicos, son importantes para el manejo de las manifestaciones en músculos esqueléticos y cardiorespiratorios en casos de distrofia miotónica. La variedad de los ejercicios de movimiento es esencial para guardar el equilibrio de mantenimiento de la función muscular y contribuye a la reducción del dolor que se origina como consecuencia del desequilibrio muscular. Como los músculos se atrofian por la debilidad, la fuerza gravitacional puede limitar la habilidad de la persona para mover una parte de cuerpo en el rango de desplazamiento total de ese movimiento. Por ello, puede ser relevante cambiar la posición de la parte del cuerpo para minimizar la fuerza de gravedad. Por ejemplo, las personas pueden tener dificultad en levantar sus brazos mientras están sentados o mantener la posición, como realizar una acción con el hombro en una postura antigravitacional, aunque se cuente con la habilidad de hacerlo cuando se descansa en una posición supina donde la influencia de la gravedad se elimina. Las personas también pueden realizar ejercicios de movimiento que son más dinámicos por naturaleza. Se incluyen las actividades basadas en el yoga y el pilates, que se pueden hacer de manera individual o en clases colectivas. La educación sobre la variedad de ejercicios de movimiento es fundamental para el manejo de los síntomas relacionados con el sistema musculoesquelético.

La debilidad muscular sucede como parte del proceso degenerativo de la enfermedad. Sin embargo, la debilidad puede desarrollarse también de manera secundaria a la falta de movimiento. Los ejercicios de fortalecimiento pueden contribuir a minimizar el desuso, pero también resulta preocupante un exceso de ejercicio o un manejo inadecuado del mismo que pueda acelerar el avance de la enfermedad. Por ello es importante descubrir el equilibrio correcto para cada paciente. La evidencia disponible sobre el desempeño del ejercicio en casos de distrofia miotónica es limitada. En un estudio efectuado por Cochrane y que se publicó en el año 2010.¹⁹ los autores examinaron la seguridad y la eficacia del entrenamiento de fortalecimiento y aeróbico en casos de enfermedades neuromusculares e identificaron un total de 36 estudios. No obstante, fueron solamente tres estudios controlados y randomizados los que satisficieron su criterio de inclusión. Basados en estos estudios, los autores llegaron a la conclusión de que los ejercicios de fortalecimiento con una intensidad moderada, no aceleran el avance de la enfermedad en personas con distrofia miotónica.¹⁹⁻²⁰ Varios estudios sobre personas que tienen distrofia miotónica se excluyeron del informe por falta de aleatoriedad. Por otro lado, varios de estos estudios agruparon diferentes enfermedades neuromusculares lo que hace difícil llegar a una conclusión sobre la respuesta al ejercicio del paciente de una enfermedad concreta como la DM. Los desórdenes como la DM son complicados de estudiar, como lo son la mayoría de enfermedades raras en las que es difícil registrar a un número suficiente de pacientes para llevar a cabo una evaluación aleatoria cuyos resultados sean contundentes. Entre otros problemas que se citan en el informe se encuentran la falta de descripciones minuciosas de los protocolos exactos usados en el ejercicio prescrito y las duraciones demasiado cortas de las pruebas de ejercicio. Orngreen y sus colegas estudiaron los beneficios del ejercicio aeróbico en pacientes con DM1 utilizando bicicletas ergonómicas y concluyeron que el ejercicio aeróbico es seguro y mejora el estado físico de los pacientes con DM1.²¹ Cup y otros²², eligieron observar las pruebas vinculadas al ejercicio en personas con enfermedades neuromusculares y con un criterio más amplio que en los estudios de Cochrane. Basados en sus análisis de los estudios, llegaron a la conclusión de que los ejercicios de fortalecimiento combinados con los aeróbicos sería la estrategia más efectiva. Los dos grandes informes coincidían en la evidencia de que el ejercicio puede ser efectivo y que el ejercicio moderado no empeora el avance de la enfermedad, que como recomendaciones generales sobre el ejercicio, pueden guiar a los médicos y a los pacientes con distrofia miotónica.

Dependiendo del nivel de actividad de los pacientes, pueden beneficiarse del programa de fortalecimiento muscular. Las personas que llevan un estilo de vida activo pueden tener una menor debilidad por el desuso, aunque el incremento de la actividad puede fatigarlos. Sin embargo, aquellos que llevan un estilo de vida más sedentario pueden beneficiarse de un programa de fortalecimiento. Los ejercicios de fortalecimiento se pueden incorporar, de diversas formas, con ejercicios de resistencia contra la gravedad, en el agua (en una piscina) o utilizando un equipo como las bandas elásticas, pesas libres o máquinas de musculación.

Los ejercicios basados en el Yoga o el Pilates se pueden recomendar como parte del programa de fortalecimiento, aunque no haya informes de estudios que examinen los efectos de estas intervenciones específicas en pacientes con DM. Es fundamental que las personas con DM trabajen con personas expertas sobre su condición, pues cuentan con un propio seguimiento básico de evaluación para monitorizar y modificar el programa si es necesario.

El ejercicio cardiovascular que se realiza a intensidad baja o moderada se ha visto como seguro en personas con Distrofia Miotónica. Cup y otros²² también llegaron a la conclusión de que existía un “indicador de eficacia” para los ejercicios aeróbicos en pacientes con trastornos musculares. Sin embargo, debido a la afectación cardíaca que puede estar presente en personas con distrofia miotónica, es importante que estos pacientes cuenten con evaluaciones cardíacas y físicas adecuadas y tengan la aprobación de los médicos de cabecera antes de comenzar un programa de ejercicio aeróbico.

Las actuales recomendaciones del Servicio de Salud y Servicios humanos de los Estados Unidos (HHS por sus siglas en inglés) sugieren que hacer alguna actividad física es mejor que no hacer nada para todas las personas y que los beneficios en la salud de la actividad física superan los riesgos²³. Se recomienda que los niños, adolescentes, adultos de entre 18 a 64 años y adultos mayores sigan un programa adecuado a fin de mejorar su habilidad, las personas en condiciones crónicas realicen tanta actividad o ejercicio como lo permita su condición. Estos incluyen dos horas y media aproximadamente de ejercicio de intensidad moderada a la semana. El ejercicio aeróbico debería efectuarse en periodos de al menos 10 minutos, preferiblemente repartidos durante la semana. Las actividades de fortalecimiento muscular en las que se trabajen la totalidad de los grupos musculares, deben realizarse al menos 2 a 3 días a la semana.

Los mejores ejemplos de actividades de intensidad moderada son el caminar, el andar en bicicleta en terreno nivelado o mediante una bicicleta estática, el ballroom y el baile en línea, la jardinería en general, las actividades caseras, el remo en canoa, la utilización de bicicletas de mano o de una silla de ruedas manual y la gimnasia aeróbica acuática. Los ejercicios de intensidad moderada son actividades que se pueden realizar mientras se pueda sostener una conversación sin tener que parar a recuperar la respiración.

Dolor

Se han utilizado una amplia variedad de métodos en el tratamiento del dolor en pacientes con distrofia miotónica. El uso de antiinflamatorios no esteroideos o de paracetamol, el ejercicio tanto de fortalecimiento como el de variedad de movimiento, y el calor, son las terapias más comunes usadas para tratar el dolor¹⁶. Los pacientes deben consultar a su médico a fin de obtener recomendaciones sobre el uso de medicamentos para el alivio del dolor.

Fatiga

En la actualidad, no existen estudios sobre intervenciones específicas y su respectivo impacto en el tratamiento de la fatiga en pacientes con la DM. Las intervenciones requieren individualizarse en base a factores específicos que contribuyan a solucionar la molestia.

Ortopedia

La debilidad en las extremidades inferiores puede afectar la habilidad de una persona para caminar de manera segura, especialmente en superficies desiguales. La debilidad en la flexión dorsal de tobillo a menudo conlleva un pie caído y la suspensión decreciente del pie durante la fase de cambio al caminar. Algunas personas pueden compensar esta debilidad en la flexión dorsal del tobillo utilizando un patrón de marcha de estepaje. Por ejemplo, levantando las rodillas lo más alto que se pueda a fin de ayudar al pie a apoyarse en el suelo sin tropezar. El uso de órtesis de pie y tobillo pueden ayudar a corregir el pie caído, sin embargo, se debe tener cuidado a la hora de prescribir un AFO. Numerosos factores pueden influir en la efectividad de la utilización de prótesis en las extremidades inferiores. El peso adicional que pudiese agregarse a la extremidad inferior de manera fija puede alterar la habilidad de la persona de deambular y, por ello, es importante que las prótesis se elaboren con los materiales más ligeros disponibles. También es importante considerar la opción de la persona de negarse a utilizar los aparatos ortopédicos, especialmente cuando la debilidad de manos esta presente y su uso depende de la función de la mano. Con frecuencia, la adaptación a la prótesis es compleja, debido a que las personas con distrofia miotónica tienen una mayor atrofia muscular y los puntos óseos se vuelven más prominentes y susceptibles de una escarificación cutánea por presión. La comodidad y la satisfacción de uso son importantes para promover la utilización regular de los aparatos ortopédicos prescritos. La conformidad disminuye si el aparato ortopédico prescrito es incómodo o le es demasiado difícil al cliente colocarlo o retirarlo sin ayuda.

Se ha investigado aunque de forma muy limitada, acerca de los efectos del uso de las prótesis sobre el gasto energético al caminar. Esta área requiere mayor investigación para que los ortopedistas prescriban de forma apropiada lo que necesita este grupo de enfermos²⁴. En los casos donde también los músculos del cuello están afectados, los collarines ortopédicos pueden ser favorables. Muchas de estas ortesis son un producto comercial estándar y un ortopedista los debe acondicionar.

Aparatos de asistencia y equipamiento de adaptación

Los pacientes con Distrofia Miotónica tienen un alto riesgo de caídas. La disminución de la agudeza visual, la debilidad de las extremidades inferiores y la depresión pueden influir en el incremento de tropezones y caídas.²⁵ La utilización de bastones, andadores, sillas de ruedas y aparatos de fortalecimiento de la movilidad pueden permitirle al paciente seguir con su vida segura e independiente. El equipamiento de adaptación, como las esponjas con mango, la acumulación de espuma en utensilios de plata, los bolígrafos y ganchos para abrochar pueden hacer que el bañarse o el vestirse sea más fácil y permite a los pacientes tener una vida más independiente cuidando de sí mismos. También puede ser útil que un terapeuta ocupacional entregue una referencia a la hora de evaluar la utilización del equipo de adaptación.

Casos de niños con Distrofia Miotónica

A pesar de que la DM1 se considera la forma más común de las distrofias musculares en adultos, también se manifiesta de manera congénita, es decir, desde el nacimiento, y en la infancia. La Distrofia Miotónica congénita tiende a ser más grave que la que se manifiesta en la infancia, y a menudo se acompaña de hipotonía, insuficiencia respiratoria y problemas alimenticios. 4-26 Cuando los síntomas aparecen durante los años de infancia, el avance es similar al de las personas con distrofia miotónica que se inician en la edad adulta. No obstante, cuando los síntomas se presentan a una edad temprana pueden evolucionar durante más tiempo y llegar a ser más graves en el transcurso de la vida.² El deterioro cognitivo también es parte de este fenotipo, y esta deficiencia es más grave en la forma congénita.^{27, 28} La necesidad de servicios terapéuticos físicos puede ser muy variable y se determina en base al tipo e intensidad de los síntomas. Las áreas que abordan los terapeutas serán los mismos que en la población

adulta y se incluyen las recomendaciones sobre el ejercicio, prótesis y equipamiento de adaptación. Además, el niño desarrollará sus habilidades motoras, por lo que se necesitará de sesiones cortas de terapia intensiva en las manos para facilitar el desarrollo motriz y los correspondientes logros motores.

Los servicios de terapia física sobre las manos se pueden realizar en diferentes entornos, como el hogar, la guardería, la escuela, el jardín infantil o la clínica, dependiendo de los objetivos de las sesiones de terapia. Además de las intervenciones usuales tales como la gama de ejercicios de movimiento y fortalecimiento, y la práctica de actividades cotidianas para el desarrollo de las habilidades motoras, la terapia puede incluir ejercicios acuáticos o la hipoterapia, es decir, la utilización del movimiento equino.

En la terapia acuática se utilizan las propiedades del agua para realizar el ejercicio. La flotación proporciona apoyo y facilita el movimiento. Las propiedades de resistencia y viscosidad del agua permiten el fortalecimiento de los músculos de las extremidades y la mejora de la postura. Se ha demostrado que las cualidades del ambiente acuático son favorables para mejorar la movilidad funcional de los niños con deficiencias motrices.^{29,30} La hipoterapia es otra estrategia terapéutica en la que se ocupa el movimiento de un caballo para localizar las deficiencias y limitaciones funcionales en las personas con disfunciones neuromusculares. Se ha demostrado que la hipoterapia mejora la postura vertical y, por consiguiente, balancea de manera positiva el impacto de la funcionalidad motora gruesa y de la habilidad de caminar en niños con retrasos del desarrollo.^{31,32}

No existen informes de ningún estudio donde se señale específicamente la utilización de la terapia acuática o la hipoterapia en niños con distrofia miotónica. Es complejo registrar el impacto específico de estas intervenciones versus los resultados naturales que se logran durante el desarrollo con los limitados estudios disponibles de casos controlados de forma adecuada a lo largo del tiempo. Por lo tanto, se requiere de una investigación minuciosa para determinar el tipo, frecuencia, intensidad y duración los servicios de terapia física en niños con distrofia miotónica

En la actualidad, la frecuencia e intensidad de los servicios terapéuticos varían dependiendo de las necesidades de cada niño. Estos pueden realizarse en sesiones más limitadas, donde el terapeuta tendrá una función asesora, monitorizando el desarrollo del niño y el trabajo de la familia en casa, con un programa basado en actividades diarias y ejercicios para maximizar las habilidades funcionales del niño. Dentro del sistema escolar, el terapeuta físico trabajará con la comunidad escolar, con los profesores de sala, con los docentes de educación física, con la enfermería escolar, consejeros, etc; educándolos sobre las actividades cotidianas y los apoyos adecuados dentro del ambiente escolar a fin de asegurar la seguridad de la movilidad y potenciar las oportunidades de aprendizaje.

En esta sección, hemos tratado de responder a las necesidades de los terapeutas quienes rara vez pueden enfrentar pacientes con DM y, por ello, no tienen el conocimiento necesario sobre la enfermedad. Esperamos que la información y las referencias entregadas les ayuden a comenzar a encontrar las respuestas a las necesidades de sus pacientes. Para las personas con Distrofia Miotónica, que hayan podido leer esta sección, esperamos que hayan encontrado la suficiente información sobre la función de los terapeutas físicos en su tratamiento, así que están mejor preparados para unirse a ellos para responder conjuntamente a sus necesidades. Apreciaremos cualquier respuesta de todos los lectores sobre cómo hacer esta sección más útil a sus necesidades. Agradecemos la oportunidad y el respaldo que nos ha dado la Fundación Distrofia Miotónica por compartir esta información con ustedes.

REFERENCIAS

(Sólo en Inglés)

1. American Physical Therapy Association. http://www.apta.org/AM/Template.cfm?Section=About_Physical_Therapy&TEMPLATE=/CM/HTMLDisplay.cfm&CONTENTID=33205. Available at: 2nd2009
2. Turner C, Hilton-Jones D. **The myotonic dystrophies: diagnosis and management.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:358-367.
3. Udd B, Meola G, Krahe R et al. **Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders. Report of the 180th ENMC workshop including guidelines on diagnostics and management.** *Neuromusc disorders* 21 (2011) 443-450.
4. Peter S. Harper, Bazel van Engelen, Bruno Eymard, Douglas E. Wilcox. Editors. **Myotonic Dystrophy. Present management, future therapy.** Oxford University Press 2004.
5. American Physical Therapy Association. **Guide to Physical Therapist Practice.** 2nd ed.; 2003.
6. **Muscular weakness assessment: Use of normal isometric strength data. The National Isometric Muscle Strength (NIMS) Database Consortium.** *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation.* 1996; 77:1251-1255.
7. Hogrel JY, Payan CA, Ollivier G, et al. **Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing.** *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2007; 88:1289-1297.
8. Andrews AW, Thomas MW, Bohannon RW. **Normative values for isometric muscle force measurements obtained with hand-held dynamometers.** *Phys Ther.* 1996;76:248-259.
9. Beenakker EA, van der Hoeven JH, Fock JM, Maurits NM. **Reference values of maximum isometric muscle force obtained in 270 children aged 4-16 years by hand-held dynamometry.** *Neuromuscular Disorders.* 2001; 11:441-446.
10. Moxley 3rd RT, Logigan EL, Martens WB et al. **Computerized hand grip myometry reliably measures myotonia and muscle strength in myotonic dystrophy (DM1).** *Muscle and Nerve* 2007;36 (3) :320-8.
11. Trip J, Drost Gv, B.G.M., Faber CG. **Drug treatment for myotonia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006.
12. George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. **Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2.** *Arch Neurol.* 2004; 61:1938-1942.
13. Guy-Coichard C, Nguyen DT, Delorme T, Boureau F. **Pain in hereditary neuromuscular disorders and myasthenia gravis: A national survey of frequency, characteristics, and impact.** *J Pain Symptom Manage.* 2008; 35:40-50.
14. Jensen MP, Hoffman AJ, Stoelb BL, Abresch RT, Carter GT, McDonald CM. **Chronic pain in persons with myotonic dystrophy and facioscapulohumeral dystrophy.** *Am J Phys Med Rehabil.* 2008; 89:320-328.
15. Kalkman JS, Zwarts MJ, Schillings ML et al. **Different types of Fatigue in patients with Facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy and HMSN-1. Experienced fatigue and physiological fatigue.** *Neurol Sci* 2008 Sep; 29 Suppl 2: S238-240.
16. Minis MA, Kalkman JS, Akkermans RP et al **Employment status of patients with neuromuscular diseases in relation to personal factors, fatigue and health status; a secondary analysis.**
17. Bellini M, Biagi S, Stasi C, et al. **Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy.** *World J Gastroenterol.* 2006;12:1821-1828.

18. Tieleman AA, van Vliet J, Jansen JB, van der Kooi AJ, Borm GF, van Engelen BG. **Gastrointestinal involvement is frequent in myotonic dystrophy type 2.** *Neuromuscul Disord.* 2008; 18:646-649.
19. van der Kooi AJ, Lindeman E, Riphagen I. **Strength training and aerobic exercise training for muscle disease.** *The Cochrane Library.* 2010; 2.
20. Lindeman E, Leffers P, Spaans F et al. **Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial.** *Arch Phys Med and Rehab* 1995; 76 (7): 612-20.
21. Orngreen MC, Olsen DB, Vissing J. **Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1.** *Ann Neurol.* 2005; 57:754-757.
22. Cup EH, Pieterse AJ, ten Broek-Pastoor J, et al. **Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases; a systematic review.** *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88:1452-1464.
23. **Physical Activity Guidelines for Americans.** U.S. Department of Health and Human Services. <http://www.health.gov/paguidelines>.
24. Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, Wade DT. **Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease.** *The Cochrane Library.* 2007; 4.
25. Wiles CM, Busse ME, Sampson CM, Rogers MT, Fenton-May, J. van Deursen, R. **Falls and stumbles in myotonic dystrophy.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006:393-396.
26. Echenne B, Rideau A, Roubertie A, Sebire G, Rivier F, Lemieux B. **Myotonic dystrophy type I in childhood long-term evolution in patients surviving the neonatal period.** *European Journal of Paediatric Neurology.* 2008; 12: 210-223.
27. Ekstrom AB, Hakenas-Plate L, Tulinius M, Wentz E. **Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: A study of 55 individuals with congenital and childhood forms.** *Dev Med Child Neurol.* 2009.
28. Angeard N, Gargiulo M, Jacquette A, Radvanyi H, Eymard B, Heron D. **Cognitive profile in childhood myotonic dystrophy type 1: Is there a global impairment?** *Neuromuscular Disorders.* 2007; 17: 451-458.
29. Fragala-Pinkham MA, Dumas HM, Barlow CA, Pasternak A. **An aquatic physical therapy program at a pediatric rehabilitation hospital: A case series.** *Pediatric Physical Therapy.* 2009; 21: 68-78.
30. McManus BM, Kotelchuck M. **The effect of aquatic therapy on functional mobility of infants and toddlers in early intervention.** *Pediatric Physical Therapy.* 2007; 19: 275-282.
31. McGibbon NH, Andrade CK, Widener G, Cintas HL. **Effect of an equine-movement therapy program on gait, energy expenditure, and motor function in children with spastic cerebral palsy: A pilot study.** *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1998; 40: 754-762.
32. Winchester P, Kendall K, Peters H, Sears N, Winkley T. **The effect of therapeutic horseback riding on gross motor function and gait speed in children who are developmentally delayed.** *Phys Occup Ther Pediatr.* 2002; 22:37-50.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD

Causas de DM

(Sólo en Inglés)

Cho, D.H.; Tapscott, S.J. **Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2.**

Biochim Biophys Acta Feb 1772:195-204, 2007.

Ranum L.P.; Cooper T.A. **RNA-mediated neuromuscular disorders.** *Annu Rev Neurosci* 29:259-77, 2006.

Machuca-Tzili L.; Brook J.D.; Hilton-Jones D. **Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review.** *Muscle Nerve* Jul 32:1-18, 2005.

Harper P.S.; van Engelen B.G.; Eymard B.; Rogers M.; Wilcox D. **(2004) 99th ENMC international workshop: myotonic dystrophy: present management, future therapy.** 9-11 November 2001, Naarden, The Netherlands. Oxford University Press, Oxford UK.

Day J.W.; Ranum L.P. **RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies.** *Neuromuscul Disord* Jan 15:5-16, 2005.

Ranum L.P.W.; Day J.W. **Myotonic Dystrophy: RNA Pathogenesis Comes into Focus.** *American Journal of Human Genetics* 74: 793-804, 2004.

Harper P.S. (2001) **Myotonic Dystrophy, 3rd ed.** W.B. Saunders, London.

Korade-Mirnic Z.; Babitzke P.; Hoffman E. **Myotonic dystrophy: molecular windows on a complex etiology.** *Nucleic Acids Res* Mar 15 26:1363-8, 1998.

Roses AD (1997) **Myotonic dystrophy.** In: Rosenberg RN, Prusiner SB, Dimauro S, Barchi RL (eds) **The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease**, 2 ed. Butterworth-Heinemann, Stoneham, MA.

Harris S.; Moncrieff C.; Johnson K. **Myotonic dystrophy: will the real gene please step forward!** *Hum Mol Genet* 5 Spec 1417-23, 1996.

Pizzuti A.; Friedman D.L.; Caskey C.T. **The myotonic dystrophy gene.** *Arch. Neurol* 50: 1173-9, 1993.

Brook J.D.; McCurrach M.E.; Harley H.G.; Buckler A.J.; Church D.; Aburatani H.; Hunter K.; Stanton V.P.; Thirion J.-P.; Hudson T.; Sohn R.; Zemelman B.; Snell R.G.; Rundle S.A.; Crow S.; Davies J.; Shelbourne P.; Buxton J.; Jones C.; Juvonen V.; Johnson K.; Harper P.S.; Shaw D.J.; Housman D.E. **Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3-prime end of a transcript encoding a protein kinase family member.** *Cell* 68: 799-808, 1992.

Buxton J.; Shelbourne P.; Davies J.; Jones C.; Van Tongeren T.; Aslanidis C.; de Jong P.; Jansen G.; Anvret M.; Riley B.; Williamson R.; Johnson K. **Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy.** *Nature* 355: 547-8, 1992.

Fu Y.-H.; Pizzuti A.; Fenwick R.G., Jr.; King J.; Rajnarayan S.; Dunne P.W.; Dubel J.; Nasser G.A.; Ashizawa T.; de Jong P.; Wieringa B.; Korneluk R.; Perryman M.B.; Epstein H.F.; Caskey C.T. **An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy.** *Science* 255: 1256-8, 1992.

Mahadevan M.; Tsilfidis C.; Sabourin L.; Shutler G.; Amemiya C.; Jansen G.; Neville C.; Narang M.; Barcelo J.; O'Hoy K.; Leblond S.; Earle-Macdonald J.; de Jong P.J.; Wieringa B.; Korneluk R.G. **Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3-prime untranslated region of the gene.** *Science* 255: 1253-5, 1992.

Causas de la DM2

Ranum L.P.; Cooper T.A. **RNA-mediated neuromuscular disorders.** *Annu Rev Neurosci* 29:259-77, 2006.

Udd B.; Meola G.; Krahe R.; Thornton C.; Ranum L.P.; Bassez G.; Kress W.; Schoser B.; Moxley R. 140th **ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management.** *Neuromuscul Disord* Jun 16:403-13, 2006.

Day J.W.; Ranum L.P. **RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies.** *Neuromuscul Disord* Jan 15:5-16, 2005.

Machuca-Tzili L.; Brook J.D.; Hilton-Jones D. **Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review.** *Muscle Nerve* Jul 32:1-18, 2005.

Meola G.; Moxley R.T. 3rd. **Myotonic dystrophy type 2 and related myotonic disorders.** *J Neurol* Oct 251:1173-82, 2004.

Ranum L.P.W., and Day J.W. **Myotonic Dystrophy: RNA Pathogenesis Comes into Focus.** *American Journal of Human Genetics* 74: 793-804, 2004.

Day J.W.; Ricker K.; Jacobsen J.F.; Rasmussen L.J.; Dick K.A.; Kress W.; Schneider C.; Koch M.C.; Beilman G.J.; Harrison A.R.; Dalton J.C.; Ranum L.P.; **Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum.** *Neurology* Feb 25 60:657-64, 2003.

Finsterer J. **Myotonic dystrophy type 2.** *Eur J Neurol* Sep 9:441-7, 2002.

Harper P.S. (2001) **Myotonic Dystrophy**, 3rd ed. W.B. Saunders, London.

Liquori C.L.; Ricker K.; Moseley M.L.; Jacobsen J.F.; Kress W.; Naylor S.L.; Day J.W.; Ranum L.P. **Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9.** *Science* 293:864-7, 2001.

Larkin K, Fardaei M. **Myotonic dystrophy--a multigene disorder.** *Brain Res Bull* Oct-Nov 1 56:389-95, 2001.

Day J.W.; Roelofs R.; Leroy B.; Pech I.; Benzow K.; Ranum L.P. **Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2).** *Neuromuscul Disord* 9:19-27, 1999.

Udd B.; Krahe R.; Wallgren-Pettersson C.; Falck B.; Kalimo H. **Proximal myotonic dystrophy--a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes?** *Neuromuscul Disord* 7:217-28, 1997.

Meola G.; Sansone V.; Radice S.; Skradski S.; Ptacek L. **A family with an unusual myotonic and myopathic phenotype and no CTG expansion (proximal myotonic myopathy syndrome): a challenge for future molecular studies.** *Neuromuscul Disord* 6:143-50, 1996.

Thornton, C.A.; Griggs, R.C.; Moxley, R.T.III. **Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion.** *Ann. Neurol* 35: 269-72, 1994.

Patogénesis RNA

Wang G.-S.; Kearney D.L.; De Biasi M.; Taffet G.; Cooper T.A. **Elevation of RNA-binding protein CUGBP1 is an early event in an inducible heart-specific mouse model of myotonic dystrophy.** *J. Clin. Invest* 117: 2802-11, 2007.

Wheeler T.M.; Lueck J.D.; Swanson M.S.; Dirksen R.T.; Thornton C.A. **Correction of CIC-1 splicing eliminates chloride channelopathy and myotonia in mouse models of myotonic dystrophy.** *J Clin Invest* 117:3952-7, 2007.

Smith K.P.; Byron M.; Johnson C.; Xing Y.; Lawrence J.B. **Defining early steps in mRNA transport: mutant mRNA in myotonic dystrophy type I is blocked at entry into SC-35 domains.** *J Cell Biol Sep* 10 178:951-64, 2007.

Yuan Y.; Compton S.A.; Sobczak K.; Stenberg M.G.; Thornton C.A.; Griffith J.D.; Swanson M.S. **Muscleblind-like 1 interacts with RNA hairpins in splicing target and pathogenic RNAs.** *Nucleic Acids Res* 35:5474-86, 2007.

Paul S.; Dansithong W.; Kim D.; Rossi J.; Webster N.J.; Comai L.; Reddy S. **Interaction of muscleblind, CUG-BP1 and hnRNP H proteins in DM1-associated aberrant IR splicing.** *EMBO J Sep* 20 25:4271-83, 2006.

Timchenko, L. **Reversal of fortune.** *Nature Genet* 38: 976-7, 2006 Kanadia R.N.; Shin J.; Yuan Y.; Beattie S.G.; Wheeler T.M.; Thornton C.A.; Swanson M.S. **Reversal of RNA missplicing and myotonia after muscleblind overexpression in a mouse poly(CUG) model for myotonic dystrophy.** *Proc Natl Acad Sci USA Aug* 1 103:11748-53, 2006.

Mahadevan M.S.; Yadava R.S.; Yu Q.; Balijepalli S.; Frenzel-McCardell C.D.; Bourne T.D.; Phillips L.H. **Reversible model of RNA toxicity and cardiac conduction defects in myotonic dystrophy.** *Nature Genet* 38: 1066-70, 2006.

Machuca-Tzili L.; Thorpe H.; Robinson T.E.; Sewry C.; Brook J.D. **Flies deficient in muscleblind protein model features of myotonic dystrophy with altered splice forms of Z-band associated transcripts.** *Hum. Genet* 120: 487-99, 2006.

Dansithong W.; Paul S.; Comai L.; Reddy S. **MBNL1 is the Primary Determinant of Focus Formation and Aberrant Insulin Receptor Splicing in DM1.** *JBC* 280: 5773-80, 2005.

Jiang H.; Mankodi A.; Swanson M.S.; Moxley R.T.; Thornton C.A. **Myotonic dystrophy type 1 is associated with nuclear foci of mutant RNA, sequestration of muscleblind proteins and deregulated alternative splicing in neurons.** *Hum. Molec. Genet* 13: 3079-88, 2004.

- Kanadia R.N.; Johnstone K.A.; Mankodi A.; Lungu C.; Thornton C.A.; Esson D.; Timmers A.M.; Hauswirth W.W.; Swanson M.S. **A muscleblind knockout model for myotonic dystrophy.** *Science* 302: 1978-80, 2003.
- Fardaei M.; Rogers M.T.; Thorpe H.M.; Larkin K.; Hamshire M.G.; Harper P.S.; Brook J.D. **Three proteins, MBNL, MBLL and MBXL, co-localize in vivo with nuclear foci of expanded-repeat transcripts in DM1 and DM2 cells.** *Hum Mol Genet* Apr 1 11:805-14, 2002.
- Mankodi A.; Urbinati C.R.; Yuan Q.-P.; Moxley R.T.; Sansone V.; Krym M.; Henderson D.; Schalling M.; Swanson M.S.; Thornton C.A. **Muscleblind localizes to nuclear foci of aberrant RNA in myotonic dystrophy types 1 and 2.** *Hum. Molec. Genet* 10: 2165-70, 2001.
- Ladd A.N.; Charlet-B. N.; Cooper T.A. **The CELF family of RNA binding proteins is implicated in cell-specific and developmentally regulated alternative splicing.** *Molec. Cell. Biol* 21: 1285-96, 2001.
- Miller J.W.; Urbinati C.R.; Teng-umnuay P.; Stenberg M G.; Byrne B.J.; Thornton C.A.; Swanson M.S. **Recruitment of human muscleblind proteins to CUG(n) expansions associated with myotonic dystrophy.** *EMBO J* 19: 4439-48, 2000.
- Mankodi A.; Logigian E.; Callahan L.; McClain C.; White R.; Henderson D.; Krym M.; Thornton C.A. **Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat.** *Science* 289:1769-72, 2000.
- Timchenko, L. T. **Myotonic dystrophy: the role of RNA CUG triplet repeats.** *Am. J. Hum. Genet* 64: 360-4, 1999.
- Philips A.V.; Timchenko L.T.; Cooper T.A. **Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy.** *Science* 280: 737-41, 1998.
- Davis B.M.; McCurrach M.E.; Taneja K.L.; Singer R.H.; Housman D.E. **Expansion of CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts.** *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94: 7388-93, 1997.
- Roberts R.; Timchenko N.A.; Miller J.W.; Reddy S.; Caskey C.T.; Swanson M.S.; Timchenko L.T. **Altered phosphorylation and intracellular distribution of a (CUG)n triplet repeat RNA-binding protein in patients with myotonic dystrophy and in myotonin protein kinase knockout mice.** *Proc. Nat. Acad. Sci* 94: 13221-6, 1997.
- Timchenko L.T.; Miller J.W.; Timchenko N.A.; DeVore D.R.; Datar K.V.; Lin L.; Roberts R.; Caskey C.T.; Swanson M.S. **Identification of a (CUG)n triplet repeat RNA-binding protein and its expression in myotonic dystrophy.** *Nucleic Acids. Res* 24: 4407-14, 1996.
- Wang J.; Pegoraro E.; Menegazzo E.; Gennarelli M.; Hoop R.C.; Angelini C.; Hoffman E.P. **Myotonic dystrophy: evidence for a possible dominant-negative RNA mutation.** *Hum. Molec. Genet* 4: 599-606, 1995.
- Fu Y.H.; Friedman D.L.; Richards S.; Pearlman J.A.; Gibbs R.A.; Pizzuti A.; Ashizawa T.; Perryman M.B.; Scarlato G.; Fenwick R.G.Jr.; Caskey C.T. **Decreased expression of myotonin protein kinase messenger RNA and protein in adult form of myotonic dystrophy.** *Science* 260: 235-8, 1993.
- Hull K.L. Jr; Roses A.D. **Stoichiometry of sodium and potassium transport in erythrocytes from patients with myotonic muscular dystrophy.** *J Physiol* Jan 254:169-81, 1976.

Foiry L, Dong L, Savouret C, Hubert L, Riele HT, Junien C, Gourdon G. **Msh3 is a limiting factor in the formation of intergenerational CTG expansions in DM1 transgenic mice.** *Hum Genet* 119: 520-6, 2006.

Fortune MT, Vassilopoulos C, Coolbaugh MI, Siciliano MJ, Monckton DG. **Dramatic, expansion-biased, age-dependent, tissue-specific somatic mosaicism in a transgenic mouse model of triplet repeat instability.** *Hum Mol Genet* 9: 439-45, 2000.

Gomes-Pereira M, Fortune MT, Ingram L, McAbney JP, Monckton DG. **Pms2 is a genetic enhancer of trinucleotide CAG/CTG repeat somatic mosaicism: implications for the mechanism of triplet repeat expansion.** *Hum Mol Genet* 13: 1815-25, 2004.

Martorell L, Martinez JM, Carey N, Johnson K, Baiget M. **Comparison of CTG repeat length expansion and clinical progression of myotonic dystrophy over a five year period.** *J Med Genet* 32: 593-596, 1995.

Martorell L, Monckton DG, Gamez J, Baiget M. **Complex patterns of male germline instability and somatic mosaicism in myotonic dystrophy type 1.** *Eur J Hum Genet* 8: 423-30, 2000.

Monckton DG, Wong LJC, Ashizawa T, Caskey CT. **Somatic mosaicism, germline expansions, germline reversions and intergenerational reductions in myotonic dystrophy males: small pool PCR analyses.** *Hum Mol Genet* 4: 1-8, 1995.

van den Broek WJ, Nelen MR, Wansink DG, Coerwinkel MM, te Riele H, Groenen PJ, Wieringa B. **Somatic expansion behaviour of the (CTG)_n repeat in myotonic dystrophy knock-in mice is differentially affected by Msh3 and Msh6 mismatch-repair proteins.** *Hum Mol Genet* 11: 191-8, 2002.

Savouret C.; Brisson E.; Essers J.; Kanaar R.; Pastink A.; te Riele H.; Junien C.; Gourdon G. **CTG repeat instability and size variation timing in DNA repair-deficient mice.** *EMBO J* May 1 22:2264-73, 2003.

Khajavi M.; Tari A. M.; Patel N. B.; Tsuji K.; Siwak D.R.; Meistrich M.L.; Terry N.H.A.; Ashizawa T. **'Mitotic drive' of expanded CTG repeats in myotonic dystrophy type 1 (DM1).** *Hum. Molec. Genet* 10: 855-63, 2001.

Gomes-Pereira M.; Fortune M.T.; Monckton D.G. **Mouse tissue culture models of unstable triplet repeats: in vitro selection for larger alleles, mutational expansion bias and tissue specificity, but no association with cell division rates.** *Hum. Molec. Genet* 10: 845-54, 2001.

Martorell L.; Monckton D.G.; Gamez J.; Johnson, K.J.; Gich I.; Lopez de Munain A.; Baiget M. **Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood cells of myotonic dystrophy patients.** *Hum. Molec. Genet* 7: 307-12, 1998.

Lia A.-S.; Seznec H.; Hofmann-Radvanyi H.; Radvanyi F.; Duros C.; Saquet C.; Blanche M.; Junien C.; Gourdon G. **Somatic instability of the CTG repeat in mice transgenic for the myotonic dystrophy region is age dependent but not correlated to the relative intertissue transcription levels and proliferative capacities.** *Hum. Molec. Genet* 7: 1285-91, 1998.

Wong L.J.; Ashizawa T.; Monckton D.G.; Caskey C.T.; Richards C.S. **Somatic heterogeneity of the CTG**

repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. *Am J Hum Genet* Jan 56:114-22, 1995.

López de Munain A.; Cobo A.M.; Huguet E.; Marti Massó J.F.; Johnson K.; Baiget M. **CTG trinucleotide repeat variability in identical twins with myotonic dystrophy.** *Ann Neurol* Mar 35:374-5, 1994.

Thornton CA, Johnson K, Moxley RT 3rd. **Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes.** *Ann Neurol* Jan 35:104-7, 1994.

Lavedan C.; Hofmann-Radvanyi H.; Shelbourne P.; Rabes J.-P.; Duros C.; Savoy D.; Dehaupas I.; Luce S.; Johnson K.; Junien C. **Myotonic dystrophy: size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism.** *Am. J. Hum. Genet* 52: 875-83, 1993.

Anvret M.; Ahlberg G.; Grandell U.; Hedberg B.; Johnson K.; Edstrom L. **Larger expansions of the CTG repeat in muscle compared to lymphocytes from patients with myotonic dystrophy.** *Hum. Molec. Genet* 2: 1397-400, 1993.

Ashizawa T.; Dubel J.R.; Harati Y. **Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy.** *Neurology* Dec 43:2674-8, 1993.

Anticipación

Yang J.; Freudenreich C.H. **Haploinsufficiency of yeast FEN1 causes instability of expanded CAG/CTG tracts in a length-dependent manner.** *Gene* May 15 393:110-5, 2007.

Dean N.L.; Loredó-Ostí J.C.; Fujiwara T.M.; Morgan K.; Tan S.L.; Naumova A.K.; Ao A. **Transmission ratio distortion in the myotonic dystrophy locus in human preimplantation embryos.** *Eur J Hum Genet* 14:299-306, 2006

Savouret C, Garcia-C, Megret J, te Riele H, Junien C, Gourdon G. **MSH2-dependent germinal CTG repeat expansions are produced continuously in spermatogonia from DM1 transgenic mice.** *Mol Cell Biol* 2004 Jan 24:629-37, 2004.

De Temmerman N.; Sermon K.; Seneca S.; De Rycke M.; Hilven P.; Lissens W.; Van Steirteghem A.; Liebaers I. **Intergenerational instability of the expanded CTG repeat in the DMPK gene: studies in human gametes and preimplantation embryos.** *Am J Hum Genet* Aug 75:325-9, 2004.

Martorell L.; Monckton D.G.; Sanchez A.; Lopez de Munain A.; Baiget M. **Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation.** *Neurology* 56: 328-35, 2001.

Seznec H.; Lia-Baldini A.-S.; Duros, C.; Fouquet C.; Lacroix C.; Hofmann-Radvanyi H.; Junien C.; Gourdon G. **Transgenic mice carrying large human genomic sequences with expanded CTG repeat mimic closely the DM CTG repeat intergenerational and somatic instability.** *Hum. Molec. Genet* 9: 1185-94, 2000.

Cohen H.; Sears D.D.; Zenvirth D.; Hieter P.; Simchen G. **Increased instability of human CTG repeat tracts on yeast artificial chromosomes during gametogenesis.** *Mol Cell Biol* Jun 19:4153-8, 1999.

Simmons Z.; Thornton C.A.; Seltzer W.K.; Richards C.S. **Relative stability of a minimal CTG repeat expansion in a large kindred with myotonic dystrophy.** *Neurology* 50: 1501-4, 1998. Magee, A.C.; Hughes,

A.E. **Segregation distortion in myotonic dystrophy.** *J. Med. Genet* 35:1045-6, 1998.

Gourdon G.; Radvanyi E.; Lia A.-S.; Duros C.; Blanche M.; Abitbol M.; Junien C.; Hofmann- Radvanyi H. **Moderate intergenerational and somatic instability of a 55-CTG repeat in transgenic mice.** *Nature Genet* 15: 190-2, 1997.

Leeflang, E.P.; McPeck, M.S.; Arnheim, N. **Analysis of meiotic segregation, using singlesperm typing: meiotic drive at the myotonic dystrophy locus.** *Am. J. Hum. Genet* 59: 896-904, 1996.

Jansen G.; Willems P.; Coerwinkel M.; Nillesen W.; Smeets H.; Vits L.; Höweler C.; Brunner H.; Wieringa B. **Gonosomal mosaicism in myotonic dystrophy patients: involvement of mitotic events in (CTG)n repeat variation and selection against extreme expansion in sperm.** *Am J Hum Genet* Apr 54:575-85, 1994.

Jansen G.; Willems P.; Coerwinkel M.; Nillesen W.; Smeets H.; Vits L.; Howeler C.; Brunner H.; Wieringa B. **Gonosomal mosaicism in myotonic dystrophy patients: involvement of mitotic events in (CTG)n repeat variation and selection against extreme expansion in sperm.** *Am. J. Hum. Genet* 54: 575-85, 1994.

Abeliovich D, Lerer I, Pashut-Lavon I, Shmueli E, Raas-Rothschild A, Frydman M. **Negative expansion of the myotonic dystrophy unstable sequence.** *Am J Hum Genet* Jun 52:1175-81, 1993.

Lavedan C, Hofmann-Radvanyi H, Shelbourne P, Rabes JP, Duros C, Savoy D, Dehaupas I, Luce S, Johnson K, Junien C. **Myotonic dystrophy: size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism.** *Am J Hum Genet* May 52:875-83, 1993.

Sutherland G.R.; Richards R.I. **Anticipation legitimized: unstable DNA to the rescue.** *Am J Hum Genet* Jul 51:7-9, 1992.

Harper P.S.; Harley H.G.; Reardon W.; Shaw D.J. **Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem.** *Am J Hum Genet* 1992 Jul 51:10-6. Erratum in: *Am J Hum Genet* Oct 51:942, 1992.

CARACTERÍSTICAS MULTISISTÉMICOS

Músculo esquelético

Benders A.A., Timmermans J.A., Oosterhof A., Ter Laak H.J., van Kuppevelt T.H., Wevers R.A., Veerkamp J.H. **Deficiency of Na⁺/K⁺-ATPase and sarcoplasmic reticulum Ca(2⁺)-ATPase in skeletal muscle and cultured muscle cells of myotonic dystrophy patients.** *Biochem J* Jul 1 293:269-74, 1993.

Benders A.A.G.M., Groenen P.J.T.A., Oerlmans F.T.J.J., Veerkamp J.H., Wieringa B. **Myotonic dystrophy protein kinase is involved in the modulation of the Ca(2⁺) homeostasis in skeletal muscle cells.** *J. Clin. Invest* 100: 1440-7, 1997.

Casanova G., Jerusalem F. **Myopathology of myotonic dystrophy: a morphometric study.** *Acta Neuropath (Berlin)* 45: 213-40, 1979.

de Swart B.J., van Engelen B.G., van de Kerkhof J.P., Maassen B.A. **Myotonia and flaccid dysarthria in patients with adult onset myotonic dystrophy.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1480-2, 2004.

Drachman D. B., Fambrough D. M. **Are muscle fibers denervated in myotonic dystrophy?** *Arch. Neurol* 33: 485-8, 1976.

Dubowitz Z. (1995) **Muscle Disorders in Childhood**, 2 ed. W.B. Saunders Co, London.

Kalkman J.S., Schillings M.L., van der Werf S.P., Padberg G.W., Zwarts M.J., van Engelen B.G., Bleijenberg G. **Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1406-9, 2005.

Kurihara T. **New Classification and Treatment for Myotonic Disorders.** *Internal Medicine* 44: 1027-32, 2005.

Logigian E.L., Ciafaloni E., Quinn L.C., Dilek N., Pandya S., Moxley R.T. 3rd, Thornton C.A. **Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy.** *Muscle Nerve* Apr 35:479-85, 2007.

Logigian E.L., Blood C.L., Dilek N., Martens W.B., Moxley R.T. 4th, Wiegner A.W., Thornton C.A., Moxley R.T. 3rd. **Quantitative analysis of the "warm-up" phenomenon in myotonic dystrophy type 1.** *Muscle Nerve* 32:35-42, 2005.

Logigian E.L., Moxley R.T., IV, Blood C.L., Barbieri C.A., Martens W.B., Wiegner A.W., Thornton C.A., Moxley R.T., 3rd. **Leukocyte CTG repeat length correlates with severity of myotonia in myotonic dystrophy type 1.** *Neurology* 62: 1081-9, 2004.

Lovell M.E., Morcuende J.A. **Neuromuscular disease as the cause of late clubfoot relapses: report of 4 cases.** *Iowa Orthop J* 27:82-4, 2007.

Lueck J.D., Mankodi A., Swanson M.S., Thornton C.A., Dirksen R.T. **Muscle chloride channel dysfunction in two mouse models of myotonic dystrophy.** *J Gen Physiol* Jan 129:79-94, 2007.

Mankodi A., Takahashi M.P., Jiang H., Beck C.L., Bowers W.J., Moxley R.T., Cannon S.C., Thornton C.A. **Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy.** *Mol Cell* 10:35-44, 2002.

Mounsey J.P., Xu P., John J.E. 3rd, Horne L.T., Gilbert J., Roses A.D., Moorman J.R. **Modulation of skeletal muscle sodium channels by human myotonin protein kinase.** *J Clin Invest* May 95:2379-84. 1995.

Orngreen M. C., Olsen D. B., Vissing J. **Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1.** *Ann. Neurol* 57: 754-7, 2005.

Reddy S., Smith D. B., Rich M. M., Leferovich J. M., Reilly P., Davis B. M., Tran K., Rayburn H., Bronson R., Cros D., Balice-Gordon R. J., Housman D. **Mice lacking the myotonic dystrophy protein kinase develop a late onset progressive myopathy.** *Nature Genet* 13: 325-35, 1996.

Streib E.W., Sun S.F. **Distribution of electrical myotonia in myotonic muscular dystrophy.** *Ann Neurol* 14:80-2, 1983.

Timchenko N.A., Iakova P., Cai Z.J., Smith J.R., Timchenko L.T. **Molecular basis for impaired muscle differentiation in myotonic dystrophy.** *Mol Cell Biol* Oct 21:6927-38, 2001.

Trip J., Drost G., van Engelen BG., Faber CG. (2006) **Drug treatment for myotonia.** Cochrane Database Syst Rev CD004762.

van der Kooi E.L., Lindeman E., Riphagen I. (2005) **Strength training and aerobic exercise training for muscle disease.** Cochrane Database Syst Rev CD003907.

Whittaker R.G., Ferenczi E., Hilton-Jones D. **Myotonic dystrophy: practical issues relating to assessment of strength.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1282-3, 2006.

Cardiovascular

Bassez G., Lazarus A., Desguerre I., Varin J., Laforet P., Becane H.M., Meune C., Arne-Bes M.C., Ounnoughene Z., Radvanyi H., Eymard B., Duboc D. **Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1.** *Neurology* 63:1939-41, 2004.

Bhakta D., Lowe M.R., Groh W.J. **Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I.** *Am Heart J* 147:224-7, 2004.

Duboc D., Eymard B., et al. *Cardiac management of myotonic dystrophy.* **Myotonic dystrophy: present management, future therapy** P. S. Harper, B. M. G. Van Engelen, B. Eymard and D. E. Wilcox. New York, Oxford University Press 85-93, 2004.

Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E., Freedman R.A., Hayes D.L., Hlatky M.A., Kerber R.E., Naccarelli G.V., Schoenfeld M.H., Silka M.J., Winters S.L., Gibbons R.J., Antman E.M., Alpert J.S., Gregoratos G., Hiratzka L.F., Faxon D.P., Jacobs A.K., Fuster V., Smith S.C. Jr., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines. **ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines.** *Circulation* 106:2145-61, 2002.

Harper P.S. **Myotonic Dystrophy.** 3rd ed, W.B. Saunders, London 2001.

Klompe L., Lance M., Woerd D., van der Schoy T., Bogers A.J.J.C. **Anaesthesiological and ventilatory precautions during cardiac surgery in Steinert's disease: a case report.** *J Card Surg* 22:74-5, 2007.

Kilic T., Vural A., et al. **Cardiac resynchronization therapy in a case of myotonic dystrophy (Steinert's disease) and dilated cardiomyopathy.** *Pacing Clin Electrophysiol* 30(7): 916-20, 2007.

Lazarus A., Varin J., et al. **Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy.** *Circulation* 99(8): 1041-6. 1999.

Lazarus A., Varin J., Babuty D., Anselme F., Coste J., Duboc D. **Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: A multicenter diagnostic pacemaker study.** *J Am Coll Cardiol* 40:1645-52, 2002.

Phillips M.F., Harper P.S. **Cardiac disease in myotonic dystrophy.** *Cardiovasc Res* 33:13-22, 1997.

Schoser B.G., Ricker K., Schneider-Gold C., Hengstenberg C., Durre J., Bultmann B., Kress W., Day J.W., Ranum L.P. **Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2.** *Neurology* 63:2402-4, 2004.

Sovari A.A., Bodine C.K., et al. **Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy-1.** *Cardiol Rev* 15(4): 191-4, 2007.

Vignaux O., Lazarus A., et al. **Right ventricular MR abnormalities in myotonic dystrophy and relationship with intracardiac electrophysiologic test findings: initial results.** *Radiology* 224(1): 231-5, 2002.

Sistema Respiratorio

Souayah N.; Tick Chong P.S.; Dreyer M.; Cros D.; Schmähmann J.D. **Myotonic dystrophy type 1 presenting with ventilatory failure.** *J Clin Neuromuscul Dis* Sep 9:252-5, 2007.

Klompe L.; Lance M.; van der Woerd D.; Schoy T.; Bogers A.J. **Anaesthesiological and ventilatory precautions during cardiac surgery in Steinert's disease: a case report.** *J Card Surg* 22:74-5, 2007.

Laub M.; Berg S.; Midgren B. **Symptoms, clinical and physiological findings motivating home mechanical ventilation in patients with neuromuscular diseases.** *J Rehabil Med* Jul 38:250-4, 2006.

- Fodil R, Lofaso F, Annane D, Falaise L, Lejaille M, Raphaël JC, Isabey D, Louis B. **Upper airway calibre and impedance in patients with Steinert's myotonic dystrophy.** *Respir Physiol Neurobiol* Nov 30 144:99-107, 2004.
- Nishi M.; Itoh H.; Tsubokawa T.; Taniguchi T.; Yamamoto K. **Effective doses of vecuronium in a patient with myotonic dystrophy.** *Anaesthesia* 59:1216-8, 2004.
- Rosenbaum H.K.; Miller J.D. **Malignant hyperthermia and myotonic disorders.** *Anesthesiol Clin North America* 20, 385-426, 2002.
- Aquilina A.; Groves J. **A combined technique utilising regional anaesthesia and target-controlled sedation in a patient with myotonic dystrophy.** *Anaesthesia* 57:385-6, 2002.
- Nugent A.M.; Smith I.E.; Shneerson J.M. **Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy.** *Chest* Feb 121:459-64, 2002.
- Shneerson J.M.; Simonds A.K. **Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders.** *Eur Respir J* Aug 20:480-7, 2002.
- Ahmadian J.L.; Heller S.L.; Nishida T.; Altman K.W. **Myotonic dystrophy type 1 (DM1) presenting with laryngeal stridor and vocal fold paresis.** *Muscle Nerve* Apr 25:616-8, 2002.
- Nitz J.; Burke B. **A study of the facilitation of respiration in myotonic dystrophy.** *Physiother Res Int* 7:228-38, 2002.
- Imison A.R. **Anaesthesia and myotonia--an Australian experience.** *Anaesth Intensive Care* 29:34-7, 2001.
- Calabrese P.; Gryspeert N.; Auriant I.; Fromageot C.; Raphaël J.C.; Lofaso F.; Benchetrit G. **Postural breathing pattern changes in patients with myotonic dystrophy.** *Respir Physiol* Aug 122:1-13, 2000.
- Ugalde V.; Breslin E.H.; Walsh S.A.; Bonekat H.W.; Abresch R.T.; Carter G.T. **Pursed lips breathing improves ventilation in myotonic muscular dystrophy.** *Arch Phys Med Rehabil* Apr 81:472-8, 2000.
- Keller C.; Reynolds A.; Lee B.; Garcia-Prats J. **Congenital myotonic dystrophy requiring prolonged endotracheal and noninvasive assisted ventilation: not a uniformly fatal condition.** *Pediatrics* 101: 704-6, 1998.
- Mathieu J.; Allard P.; Gobeil G.; Girard M.; De Braekeleer M.; Begin P. **Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy.** *Neurology* 49:1646-50, 1997.
- Moxley R.T. 3rd. **Carrell-Krusen Symposium Invited Lecture-1997. Myotonic disorders in childhood: diagnosis and treatment.** *J Child Neurol* 12:116-29, 1997.
- Mathieu, J, Allard, P, Gobeil, G, Girard M.; De Braekeleer M.; Begin P. **Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy.** *Neurology* 49:1646-50, 1997.
- Robin N.H.; Curtis M.T.; Mulla W.; Reynolds C.A.; Anday E.; Rorke L.B.; Zackai E.H. **Non-immune hydrops fetalis associated with impaired fetal movement: a case report and review.** *Am. J. Med. Genet* 53: 251-4, 1994.

Lehmann-Horn F; Iaizzo P.A. **Are myotonias and periodic paralyses associated with susceptibility to malignant hyperthermia?**. *Br J Anaesth* 1990; 65:692-7, 1990.

Aldridge L.M. **Anaesthetic problems in myotonic dystrophy. A case report and review of the Aberdeen experience comprising 48 general anaesthetics in a further 16 patients.** *Br J Anaesth* 57:1119, 1985.

Mudge B.J.; Taylor P.B.; Vanderspek A.F. **Perioperative hazards in myotonic dystrophy.** *Anaesthesia* 35:492-5, 1980.

Moulds R.F.; Denborough M.A. **Letter: Myopathies and malignant hyperpyrexia.** *Br Med J* 3:520, 1974.

Saidman L.J.; Havard E.S.; Eger E.I. 2nd. **Hyperthermia during anesthesia.** *JAMA* 190:1029-32, 1964.

Bellini M., Alduini P., Costa F., Tosetti C., Pasquali L., Pucciani F., Tornar A., Mammini C., Siciliano G., Maltinti G., Marchi S. **Gastric emptying in myotonic dystrophic patients.** *Dig Liv Dis* 34: 484-488, 2002.

Sistema Gastrointestinal

Bellini M., Biagi S., Stasi C., Costa F., Mumolo M.G., Ricchiuti A., Marchi S. **Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy.** *World J Gastroenterol* Mar 28 12:1821-8, 2006.

Brunner H.G., Hamel B.C.J., Rieu P., Howeler C.J., Peters F.T.M. **Intestinal pseudoobstruction in myotonic dystrophy.** *J. Med. Genet* 29: 791-3, 1992.

Costantini M., Zaninotto G., Anselmino M., Marcon M., Iurilli V., Boccu C., Feltrin G.P., Angelini C., Ancona E. **Esophageal motor function in patients with myotonic dystrophy.** *Dig Dis Sci* 41 : 2032-8, 1996.

Garrett J.M., DuBose T.D. Jr., Jackson J.E., Norman J.R. **Esophageal and pulmonary disturbances in myotonia dystrophica.** *Arch Intern Med* 123: 26-32, 1969.

Horowitz M., Maddox A., Maddern G.J., Wishart J., Collins P.J., Shearman D.J. **Gastric and esophageal emptying in dystrophia myotonica. Effect of metoclopramide.** *Gastroenterology* 92: 570-577, 1987.

Kerr T.P., Robb S.A., Clayden G.S. **Lower gastrointestinal tract disturbance in congenital myotonic dystrophy** *Eur J Pediatr* Aug 161:468-9, 2002.

Lecointe-Besancon I., Leroy F., Devroede G., Chevrollier M., Lebeurier F., Congard P., Arhan P. **A comparative study of esophageal and anorectal motility in myotonic dystrophy.** *Dig Dis Sci* 44:1090-99, 1999.

Marchi S., Polloni A., Bellini M., Costa F., Tumino E., Masi M.C., Rossi B., Siciliano G., Maltinti G. **Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy: a review.** *Acta Cardiologica* 1: 151-8, 1989.

Modolell I., Mearin F., Baudet J.S., Gamez J., Cervera C., Malagelada J.R. **Pharyngo- esophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy.** *Scand J Gastroenterol* 34: 878-882, 1999.

Motlagh B., MacDonald J.R., Tarnopolsky M.A. **Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy.** *Muscle Nerve* 31:713-8, 2005.

Nowak T.V., Ionasescu V., Anuras S. **Gastrointestinal manifestations of the muscular dystrophies.** *Gastroenterology* 82: 800-10, 1982.

Ronnblohm A., Forsberg H., Danielsson A. **Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy.** *Scand J Gastroenterol* 31:654-7, 1996.

Sartoretti C., Sartoretti S., DeLorenzi D., Buchmann P. **Intestinal non-rotation and pseudoobstruction in myotonic dystrophy: case report and review of the literature.** *Int J Colorectal Dis* 11:10, 1996.

Siegel C.I., Hendrix T.R., Harvey J.C. **The swallowing disorder in myotonia dystrophica.** *Gastroenterology* 50:541-50, 1966.

Takhar A.S., Thaper A., Byrne A., Lobo D.N. **Laparoscopic cholecystectomy in a patient with myotonic dystrophy.** *J R Soc Med* Jun 97:284-5, 2004.

Siegel C.I., Hendrix T.R., Harvey J.C. **The swallowing disorder in myotonia dystrophica.** *Gastroenterology* 50: 541-50, 1966.

Sistema Nervioso Central

Akiguchi I., Nakano S., Shiino A., Kimura R., Inubushi T., Handa J., Nakamura M., Tanaka M., Oka N., Kimura J. **Brain proton magnetic resonance spectroscopy and brain atrophy in myotonic dystrophy.** *Arch. Neurol* 56: 325-30, 1999.

Annan D., Moore D.H., Barnes P.R., Miller R.G. **Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD003218.

Antonini G., Morino S., Fiorelli M., Fiorini M., Giubilei F. **Selegiline in the treatment of hypersomnolence in myotonic dystrophy: a pilot study.** *J Neurol Sci* 147:167-9, 1997.

Antonini G., Soscia F., Giubilei F., De Carolis A., Gragnani F., Morino S., Ruberto A., Tatarelli R. **Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning.** *J Rehabil Med* 38:181-5, 2006.

Ashizawa T. **Myotonic dystrophy as a brain disorder.** *Arch Neurol* 55:291-3, 1998.

Censori B., Provinciali L., Danni M., Chiaramoni L., Maricotti M., Foschi N., Del Pesce M., Salvolini U. **Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions.** *Acta Neurol. Scand* 90: 211-7, 1994.

Damian M.S., Bachmann G., Koch M.C., Schilling G., Stoppler S., Dorndorf W. **Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy.** *Neuroreport* 5:2549-52, 1994.

Delaporte C. **Personality patterns in patients with myotonic dystrophy.** *Arch. Neurol* 55: 635-40, 1998.

Gaul C., Schmidt T., Windisch G., Wieser T., Muller T., Vielhaber S., Zierz S., Leplow B. **Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2).** *Neurology* 67:350-2, 2006.

- Gibbs J.W. 3rd, Ciafaloni E., Radtke R.A. **Excessive daytime somnolence and increased rapid eye movement pressure in myotonic dystrophy.** *Sleep* 25:662-5, 2002.
- Harper P.S. **Myotonic Dystrophy.** Third ed. W.B. Saunders, London. 2001.
- Krishnan A.V., Kiernan M.C. **Axonal function and activity-dependent excitability changes in myotonic dystrophy.** *Muscle Nerve* 33:627-36, 2006.
- Laberge L., Begin P., Montplaisir J., Mathieu J. **Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy.** *J Sleep Res* 13:95-100, 2004.
- Logullo F., Corsi B., Danni M., Del Pesce M., Di Bella P., Provinciali L. **Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: electrophysiological and clinical features.** *Electromyogr Clin Neurophysiol* 32:515-20, 1992.
- Maurage C.A., Udd B., Ruchoux M.M., Vermersch P., Kalimo H., Krahe R., Delacourte A., Sergeant N. **Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease.** *Neurology* 65: 1636-8, 2005.
- MacDonald J.R., Hill J.D., Tarnopolsky M.A. **Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy.** *Neurology* 59:1876-80, 2002.
- Meola G., Sansone V. **Cerebral involvement in myotonic dystrophies.** *Muscle Nerve* 36:294-306, 2007.
- Meola G., Sansone V., Perani D., Colletuori A., Cappa S., Cotelli M., Fazio F., Thornton, C.A., Moxley, R.T. **Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy.** *Neurology* 53:1042, 1999.
- Modoni A., Silvestri G., Pomponi M.G., Mangiola F., Tonali P.A., Marra C. **Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1.** *Arch Neurol* 61:1943-7, 2004.
- Olson N.D., Jou M.F., Quast J.E., Nuttall F.Q. **Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy. Relation to glucose intolerance.** *Arch Neurol* 35:741-5, 1978.
- Oyamada R., Hayashi M., Katoh Y., Tsuchiya K., Mizutani T., Tominaga I., Kashima H. **Neurofibrillary tangles and deposition of oxidative products in the brain in cases of myotonic dystrophy.** *Neuropathology* 26:107-14, 2006.
- Park J.D., Radtke R.A. **Hypersomnolence in myotonic dystrophy: demonstration of sleep onset REM sleep.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:512-3, 1995.
- Rubinsztein J.S., Rubinsztein D.C., Goodburn S., Holland A.J. **Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:510-5, 1998.
- Sansone V., Gandossini S., Cotelli M., Calabria M., Zanetti O., Meola G. **Cognitive impairment in adult myotonic dystrophies: a longitudinal study.** *Neurol Sci* 28:9-15, 2007.
- Sergeant N., Sablonniere B., Schraen-Maschke S., Ghestem A., Maurage C.-A., Wattez A., Vermersch P., Delacourte A. **Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1.** *Hum. Molec. Genet* 10:2143-55, 2001.

Spranger M., Spranger S., Tischendorf M., Meinck H.M., Cremer M. **Myotonic dystrophy. The role of large triplet repeat length in the development of mental retardation.** *Arch Neurol* 54:251-4, 1997.

Talbot K., Stradling J., Crosby J., Hilton-Jones D. **Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy.** *Neuromuscul Disord* 13:357-64, 2003.

Turnpenny P., Clark C., Kelly K. **Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification.** *J. Med. Genet* 31:300-5, 1994.

Winblad S., Lindberg C., Hansen S. **Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1).** *Behav Brain Funct* May 15 2:16, 2006.

Winblad S., Lindberg C., Hansen S. **Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1).** *Neuromuscul Disord* 15:287-92, 2005.

Wintzen A.R., Lammers G.J., van Dijk J.G. **Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy?: a double-blind placebo-controlled crossover study.** *J Neurol* Jan 254:26-8, 2007.

Sistema Reproductivo y Endocrino

Rakocevic-Stojanovic V.; Savic D.; Pavlovic S.; Lavrnjic D.; Stevic Z.; Basta I.; Romac S.; Apostolski S. **Intergenerational changes of CTG repeat depending on the sex of the transmitting parent in myotonic dystrophy type 1.** *Eur J Neurol* 12:236-7, 2005.

Rudnik-Schoneborn S.; Zerres K. **Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature.** *EJOG* vol 114: 44-53, 2004.

Savkur R.S.; Philips A.V.; Cooper T.A.; Dalton J.C.; Moseley M.L.; Ranum L.P.; Day J.W. **Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy type 2.** *Am J Hum Genet* Jun 74:1309-13, 2004.

Sarkar P.S.; Paul S.; Han J.; Reddy S. **Six5 is required for spermatogenic cell survival and spermiogenesis.** *Hum. Molec. Genet* 13: 1421-1431, 2004.

Johansson A.; Ahrén B.; Forsberg H.; Olsson T. **Testosterone and diurnal rhythmicity of leptin, TNF-alpha and TNF-II receptor in insulin-resistant myotonic dystrophy patients.** *Int J Obes Relat Metab Disord* Oct 26:1386-92, 2002.

Magee A.C.; Hughes A.E.; Kidd A.; Lopez de Munain A.; Cobo A.M.; Kelly K.; Dean J.; Nevin N.C. **Reproductive counseling for women with myotonic dystrophy.** *J Med Genet* 39: e15, 2002.

Savkur R.S.; Philips A.V.; Cooper T.A. **Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy.** *Nat Genet* 29:40-7, 2001.

Rudnik-Schoneborn S.; Nicholson G.A.; Morgan G.; Rohrig D.; Zerres K. **Different patterns of obstetric complications in myotonic dystrophy in relation to the disease status of the fetus.** *Am. J. Med. Genet* 80: 314-21, 1998.

Bergoffen J.; Kant J.; Sladky J.; McDonald-McGinn D.; Zackai E.H.; Fischbeck K.H. **Paternal transmission of congenital myotonic dystrophy.** *J. Med. Genet* 31: 518-20, 1994.

Roig M.; Balliu P.-R.; Navarro C.; Brugera R.; Losada M. **Presentation, clinical course, and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy.** *Pediat. Neurol* 11: 208-13, 1994.

Vazquez, JA, Pinies, JA, Martul, P, De los Rios A.; Gatzambide S.; Busturia M.A. **Hypothalamic-pituitary-testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy.** *J Endocrinol Invest* 13:375, 1990.

Middleton P.G.; Posen S.; Shannon G. **Hyperparathyroidism in a patient with myotonic dystrophy.** *J R Soc Med* Apr 82:227, 1989.

Banerjee D.; McClintock J.; Silver M.M.; Hudson A.J. **Monocyte IgG-Fc receptors in myotonic dystrophy.** *Clin Exp Immunol* Dec 50:572-8, 1982.

Moxley R.T. 3rd; Livingston J.N.; Lockwood D.H.; Griggs R.C.; Hill R.L. **Abnormal regulation of monocyte insulin-binding affinity after glucose ingestion in patients with myotonic dystrophy.** *Proc Natl Acad Sci USA* Apr 78:2567-71, 1981.

Larsen B.; Johnson G.; van Loghem E.; Marshall W.H.; Newton R.M.; Pryse-Phillips W.; Skanes V. **Immunoglobulin concentration and Gm allotypes in a family with thirty-three cases of myotonic dystrophy.** *Clin. Genet* 18: 13-9, 1980.

Takeda R.; Ueda M. **Pituitary-gonadal function in male patients with myotonic dystrophy- serum luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone levels and histological damage of the testis.** *Acta Endocrinol (Copenh)* Feb 84:382-9, 1977.

Seay A.R.; Ziter F.A.; Hill H.R. **Defective neutrophil function in myotonic dystrophy.** *J. Neurol Sci* 35: 25-30, 1978.

Webb D.; Muir I.; Faulkner J.; Johnson G. **Myotonia dystrophica; obstetric complications.** *Am. J. Obstet. Gynec* 132: 265-70, 1978.

Sarnat H.B.; O'Connor T.; Byrne P.A. **Clinical effects of myotonic dystrophy on pregnancy and the neonate.** *Arch Neurol* 33:459-65, 1976.

Sagel J.; Distiller L.A.; Morley J.E.; Isaacs H.; Kay G.; van der Walt A. **Myotonia dystrophica: studies on gonadal function using luteinising-releasing-hormone (LRH).** *J. Clin. Endocr. Metab* 40: 1110, 1975.

Harper P.S.; Dyken P.R. **Early-onset dystrophia myotonica: evidence supporting a maternal environmental factor.** *Lancet II* 53-55, 1972.

Wochner R.D.; Drews G.; Strober W.; Waldmann T.A. **Accelerated breakdown of immunoglobulin G (IgG) in myotonic dystrophy: a hereditary error of immunoglobulin catabolism.** *J. Clin. Invest* 45: 321-9, 1966.

Sistema Inmune y Tumores

Bruyland M., Lissens W., De Waele M., Demanet C. **Hypo-IgG in myotonic dystrophy is due to a selective reduction of the IgG1-subclass serum level.** *Muscle Nerve* Oct 17:1233-4, 1994.

- Cigliano B., Baltogiannis N., De Marco M., Faviou E., Settini A., Tilemis S., Soutis M., Papandreou E., D'Agostino S., Fabbro M.A. **Pilomatricoma in childhood: a retrospective study from three European paediatric centres.** *Eur J Pediatr* 164:673-7, 2005.
- Chuang C.C., Lin H.C. **Pilomatrixoma of the head and neck.** *J Chin Med Assoc* Dec 67:633-6, 2004.
- Day J.W., Ricker K., Jacobsen J.F., Rasmussen L.J., Dick K.A., Kress W., Schneider C., Koch M.C., Beilman G.J., Harrison A.R., Dalton J.C., Ranum L.P. **Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum.** *Neurology* Feb 25 60:657-64, 2003.
- Geh J.L., Moss A.L. **Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy: a familial association.** *Br J Plast Surg* 52:143-5, 1999.
- Hubbard V.G., Whittaker S.J. **Multiple familial pilomatricomas: an unusual case.** *J Cutan Pathol.* Mar 31:281-3, 2004.
- Kim J., Hayton W.L., Robinson J.M., Anderson C.L. **Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model.** *Clin Immunol* Feb 122:146-55, 2007.
- Kudva G.C., Maliekel K., Kim H.J., Naunheim K.S., Stolar C., Fletcher J.W., Puri S. **Thymoma and myotonic dystrophy: successful treatment with chemotherapy and radiation: case report and review of the literature.** *Chest* Jun 121:2061-3, 2002.
- Nakamura A., Kojo T., Arahata K., Takeda S. **Reduction of serum IgG level and peripheral T-cell counts are correlated with CTG repeat lengths in myotonic dystrophy patients.** *Neuromuscul Disord* May 6:203-10, 1996.
- Pan-Hammarström Q., Wen S., Ghanaat-Pour H., Solders G., Forsberg H., Hammarström L. **Lack of correlation between the reduction of serum immunoglobulin concentration and the CTG repeat expansion in patients with type 1 dystrophia [correction of Dystrofia] myotonica.** *J Neuroimmunol* Nov, 144:100-4, 2003.
- Reimund J.M., Duclos B., Chamouard P., Warter J.M., Weill J.P., Baumann R. **Intestinal carcinoid tumor and myotonic dystrophy. A new association?** *Dig Dis Sci* Dec 37:1922-5, 1992.
- Saponaro A.E., Marini M.A., Rossi G.C., Casas J.G. **Multiple basal cell carcinomas in a patient with myotonic dystrophy type 1.** *Int J Dermatol* Jan 45:87-8, 2006.
- Schara U., Schoser B.G. **Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects.** *Semin Pediatr Neurol* Jun,13:71-9, 2006.
- Terrence C.F. **Myotonic dystrophy and multiple sclerosis.** *J Neurol* Oct 4 213:305-8, 1976.
- Vandecaveye V., Verswijvel G., Colla P., Verhelst H., VanRobaeys J., Palmers Y. **Cystic insulinoma of the pancreas in a patient with myotonic dystrophy: correlation of imaging and pathologic findings.** *JBR-BTR* Sep-Oct 86:268-71, 2003.

Waldmann T.A., Polmar S.H., Balestra S.T., Jost M.C., Bruce R.M., Terry W.D. **Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. II. Serum IgE concentration of patients with acquired hypogammaglobulinemia, thymoma and hypogammaglobulinemia, myotonic dystrophy, intestinal lymphangiectasia and Wiskott-Aldrich syndrome.** *J Immunol* Aug 109:304-10, 1972.

Waldmann T.A., Strober W., Blaese R.M., Terry W.D. **Immunoglobulin metabolism in disease.** *Birth Defects Orig Artic Ser.* 11:87-94, 1975.

Visión

Arsenault M.-E., Prévost C., Lescault A., Laberge C., Puymirat J., Mathieu J. **Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions.** *Neurology* 66: 1248-50, 2006.

Baig K.M., Discepolo M. **Recurrent capsular opacification after Nd:YAG laser treatment in myotonic dystrophy.** *Can J Ophthalmol* 42:489-490, 2007.

Bollinger K.E., Kattouf V., Arthur B., et al. **Hypermetropia and esotropia in myotonic dystrophy.** *J Aapos* 12:69-71, 2008.

Harper PS. **Myotonic Dystrophy.** Third ed, W.B. Saunders, London 2001.

Medica I., Teran N., Volk M., Pfeifer V., Ladavac E., Peterlin B. **Patients with primary cataract as a genetic pool of DMPK protomutation.** *J Hum Genet* 52:123-8, 2007.

Schein O.D., Katz J., Bass E.B., Tielsch J.M., Lubomski L.H., Feldman M.A., Petty B.G., Steinberg E.P. **The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. Study of medical testing for cataract surgery.** *N Engl J Med* Jan 20 342:168-75, 2000.

Shaunak S., Orrell R., Henderson L., Kennard C. **Saccades and smooth pursuit in myotonic dystrophy.** *J Neurol* 246:600-606, 1999.

Versino M., Rossi B., Beltrami G., et al. **Ocular motor myotonic phenomenon in myotonic dystrophy.** *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 72:236-240, 2002.

NOTAS



663 Thirteenth Street, Suite 100 | Oakland, CA 94612
Phone: 86-myotonic (866-968-6642)
Email: info@myotonic.org

www.myotonic.org