



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**DESORDENES MUSCULARES PRIMARIOS EN ADULTOS:
DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ.**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD**

ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

PRESENTA

DR. MARLON EDUARDO MERLOS BENITEZ

ASESOR

**DR. DANIEL SAN JUAN ORTA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA**



MÉXICO D.F.,

AGOSTO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA "Dr. MANUEL VELASCO SUÁREZ".

**DESORDENES MUSCULARES PRIMARIOS EN ADULTOS:
DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DEL CURSO DE POSGRADO
PARA MÉDICOS ESPECIALISTAS EN

NEUROLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. MARLON EDUARDO MERLOS BENÍTEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. DANIEL SAN JUAN ORTA

JEFE DEL DEP. INVESTIGACIÓN CLÍNICA INNyN



AGOSTO 2009



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C.P. 14269
México, D.F., Tel. 56-06-14-07
www.innn.salud.gob.mx

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
No.: 9509

DEPARTAMENTO QUE PROPONE: NEUROLOGÍA

TÍTULO DEL PROTOCOLO: DESORDENES MUSCULARES PRIMARIOS EN ADULTOS: DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ

INVESTIGADOR PRINCIPAL	SERVICIO	CARGO	FIRMA
Dr. Daniel San Juan Orta	Departamento de Investigación INNN MVS	Jefe del Departamento de Investigación Clínico INNN MVS	

COAUTORES:

Dr. Marlon Eduardo Merlos Benítez	Neurología	Residente 3° año
Dr. Steven Vargas Cañas	Neurología	Médico Adscrito
Dra. Leslie Portocarrero	Neuroendocrinología.	Médico Adscrito
Bióloga Francisca Fernández Valverde	Neuropatología	Investigadora
Iván Pérez Neri	Departamento de Neuroquímica	Investigador en Ciencias Médicas

TUTOR: Dr. Daniel San Juan Orta.
Jefe del Depto. de Investigación Clínica

**DR. RICARDO COLIN PIANA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INNN MVS**

**DR. FERNANDO ZERMEÑO POHLS
PROFESOR TITULAR CURSO DE NEUROLOGÍA**

**DR. MARLON EDUARDO MERLOS BENÍTEZ
AUTOR DE LA TESIS**

AGOSTO 2009

“El contenido y la presentación de esta tesis es responsabilidad exclusiva del autor y tutor de la misma, por lo que su reproducción parcial o total requiere la autorización por escrito de ambos”

DR. MARLON EDUARDO MERLOS BENITEZ
AUTOR DE LA TESIS

DR. DANIEL SAN JUAN ORTA
ASESOR DE TESIS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

AGOSTO 2009

AGRADECIMIENTOS

A Dios por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y haber puesto en mi camino todas aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo este tiempo.

Agradecer hoy y por siempre a mis padres Elmer René Merlos y Ana Edelmira Benítez, mi hermano Wilson Rafael y mis abuelos Eduardo Benítez y María Inés Alvarenga que a pesar de no estar presentes físicamente por la distancia siempre me dieron su amor, apoyo y consejos en los momentos de angustia y desesperación.

A familia Gladis Marisol Salazar de Merlos, Karla Jazmín Merlos Salazar, Larissa Marisol Merlos Salazar pilares fundamentales de mi existencia, que me han dado a pesar de la distancia la fortaleza necesaria para seguir adelante y lo más importante la felicidad y la alegría de mí existir.

Al Gobierno de México “Secretaría Relaciones Exteriores” por su indispensable apoyo en la finalización de mis estudios.

A mi asesor de tesis y dedicados maestros del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

ÍNDICE

CONTENIDO	Pág.
I. RESUMEN.....	1
II. ANTECEDENTES	
• Introducción.....	2
• Clasificación de las miopatías.....	2
• Distrofias musculares.....	2
Distrofias miotónicas.....	5
• Canalopatías.....	5
• Miopatías congénitas	6
• Miopatías metabólicas	6
• Mitocondriopatías	7
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
IV. HIPÓTESIS.....	10
V. OBJETIVOS.....	10
VI. JUSTIFICACIÓN.....	10
VII. METODOLOGÍA.....	11
VIII. RESULTADOS.....	15
IX. DISCUSIÓN.....	26
X. CONCLUSIONES.....	29
XI. REFERENCIAS.....	30
XII. ANEXOS.....	34

I. RESUMEN

DESORDENES MUSCULARES PRIMARIOS EN ADULTOS: DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ.

OBJETIVO: Describir las características socio-demográficas, clínicas, neurofisiológicas, genéticas, patológicas y de evolución en los pacientes diagnosticados con miopatías primarias en el INNN MVS durante el periodo comprendido de Iero de enero 1999 al 30 de julio 2009.

MATERIAL Y MÉTODOS: Pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años que requirieron hospitalización en el INNN MVS durante el periodo de estudio que recibieron el diagnóstico de trastorno primario del músculo (G71) según la CIE-10. Los pacientes incluidos presentaban signos o síntomas de enfermedad muscular más la presencia de algunos de los siguientes: Hallazgos anormales en la biopsia muscular, patrón miopático por estudios de electrofisiología o la detección del defecto genético por pruebas moleculares. Se analizaron los expedientes completos y que tenían seguimiento al menos de 1 año o hasta su defunción. Se registraron datos socio-demográficos, clínicos, para clínicos, neurofisiológicos y patológicos. A su ingreso se calculó el puntaje Rankin modificado (mRs) para conocer el grado de discapacidad. La evolución fue valorada a través de mRs y la escala de funcionalidad de Karnofsky. El análisis estadístico se realizó usando el software SPSS ver. 17.0. y Excel MS 2007. Los resultados con una $P < 0.005$ fueron considerados significativos.

RESULTADOS: Se incluyeron de manera inicial 67 pacientes de los cuales se descartaron 7 por tener una miopatía adquirida, el resto (34) no cumplió los criterios para enfermedad muscular. Se analizaron un total de 26 expediente. La miopatía hereditaria más frecuente fue la distrofia muscular (69%) siendo la variedad de cinturas (67%) la de mayor frecuencia. Las miopatía metabólica, congénita, miotónica y mitocondrial se encontraron en un 7.7% respectivamente. El lugar de origen más frecuente fue el Distrito federal (27%) y el Estado de México (27%). El género más afectado fue el masculino con un 62%. La edad promedio al momento del diagnóstico fue 29.9 ± 9.2 años (rango: 15 a 49 años) con una media de evolución de los síntomas 11.5 ± 9.1 años (rango: 0.3 a 39 años). La media en la mRs a su ingreso fue de 2.7 ± 0.9 (rango: 1-5). El patrón hereditario más frecuente fue el autosómico recesivo en un 53.8%. La fuerza muscular fue valorada por la MRCS (0-5) encontrándose afectada en el 100% en las extremidades superiores (ES) y 96% para las inferiores (EI). La paresia proximal fue la distribución más frecuente afectada en el 100% para las ES y en el 76% para las EI. La paresia distal mostro predominio por las EI en un 76.9% con respecto a las ES 26%. Los valores promedio de CK fue de 1886.8 ± 1886.8 (rango: 22 a 6707). Se encontró diferencia significativa ($p = 0.04$) cuando se correlaciono los niveles CK bajos y el mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Todas las biopsias mostraban cambios anormales sugerentes de miopatías primarias; encontrando además la presencia de inflamación en un 30.7%. El déficit proteico se determino en el 31% de los pacientes encontrando que el 15.4% mostraba más de un déficit. La proteína que con mayor frecuencia se encontró baja fue la disferlina (19.2%) seguida de la distrofina (11.5%). Los estudios de neurofisiológicos mostraron tanto afectación miopática (61.5%), neuropática (7.5%) y mixta (19.2%). La escala de Rankin al año no mostro diferencia con la inicial. La escala de funcionalidad de Karnofsky mostro una media de 60.4 ± 26.6 (rango de 0 a 90). Ningún paciente mejoró al año, el 38.4% había empeorado y otro mismo porcentaje no habían mostrado ningún cambio.

CONCLUSIONES: Los desordenes musculares heredados son raros en los adultos. La información epidemiológica de esta enfermedad la obtenemos de otros países en donde estos estudios se caracterizan por incluir niños, adolescentes y pacientes de no latinoamericanos. Nuestros resultados muy probablemente sean diferentes a lo publicado en la literatura Mundial y esta diferencia sea debida a que nuestros resultados provienen de un país latinoamericano (México) y que solamente se incluyen pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de miopatía primaria. La miopatía más frecuente encontrada fue la distrofia de cinturas (67%) los hombres se observaron mayormente afectados en un 62%, el promedio de edad al momento del diagnóstico fue 29.9 ± 9.2 años con una con una media de síntomas de 11.5 ± 9.1 años. La media en el Ranking a su ingreso fue de 2.7 ± 0.9 no encontrando diferencia al año. Los valores promedio de CK fue de 1886.8 ± 1886.8 . Aplicando el coeficiente de correlación de Spearman se encontró relación entre los niveles bajos de CK el mayor tiempo de evolución de la enfermedad ($p = 0.04$). La presencia de inflamación en la biopsia se encontró en un 30.7%. Se encontró más de un déficit proteico en 15% de los pacientes la proteína que se encontró con mayor frecuencia baja fue la disferlina, los estudios neurofisiológicos mostraron afectación miopática (61.5%), neuropática (7.5%) y mixta (19.2%). La escala de funcionalidad de Karnofsky valorada al año mostro una media de 60.4 ± 26.6 , un paciente falleció antes del año, muy pocos pacientes no continuaron con el seguimiento. No se observó mejoría y el 38% había empeorado al año de diagnóstico.

II. ANTECEDENTES.

1. Introducción.

Las enfermedades musculares (EM) constituyen un grupo heterogéneo de desordenes adquiridos o heredados que afectan la estructura y función del músculo esquelético.¹ No existe un fenotipo específico ni manifestación clínica patognomónica para el diagnóstico de un desorden muscular; la mayoría tendrán en mayor o menor grado síntomas denominados positivos: mialgias, calambres, miotonía, mioglobinuria o síntomas negativos: debilidad, fatiga, intolerancia al ejercicio o atrofia muscular.²

2. Clasificación.

Las EM se clasifican según su etiología en adquiridas o heredadas (Tabla 1) cada una de ellas con un cuadro clínico, alteración genética y déficit enzimático específico.³

Tabla 1 **Clasificación miopatías**

Hereditario

- Distrofias musculares.
- Miopatías miotónicas.
- Canalopatías.
- Miopatías congénitas.
- Miopatías metabólicas.
- Miopatías mitocondriales.

Adquirido

- Miopatía inducida por drogas.
- Miopatía endocrina.
- Miopatías inflamatorias.
- Miopatías asociadas a enfermedad sistémica.
- Miopatías tóxicas.

3. Distrofias Musculares.

Las distrofias musculares (DM) son las miopatías hereditarias más frecuentes caracterizadas por debilidad, atrofia muscular y cambios "distróficos" en la biopsia muscular que incluyen: variación del tamaño de las fibras musculares (FM), degeneración y regeneración FM y el remplazo de músculo por tejido conectivo y grasa.⁴ La heterogeneidad clínica y genética de las DM es muy conocida con una aparición variable desde etapas prenatales hasta edades muy avanzadas además con periodos de estabilidad o franca evolución progresiva y la presencia o no afectación cardiovascular o sistema nervioso central.⁵ La DM más común es la Distrofia muscular de Duchenne (DMD) seguida de la Distrofia miotónica y en tercer lugar la Distrofia facioescapulohumeral (DFEH)⁶. Un cuarto tipo de distrofia muy importante con alta variabilidad fenotípica y genotípica que puede afectar ambos extremos de la vida es la distrofia muscular de cinturas (DMC).⁸

3.1 Distrofia muscular Duchenne

La DMD es la más variante más frecuente, afectando a uno por cada 3500 nacidos (varones)⁹ EL cuadro clínico se caracteriza de alteración en la marcha, hipertrofia de pantorrillas y dificultad para incorporarse del piso a los 2 - 5 años de edad, retraso global en el desarrollo, dependencia completa a la silla de ruedas a los 13 años seguida escoliosis, cardiomiopatía y muerte a los 20 años de edad.¹⁰

La causa es la mutación del gen localizado en el brazo corto del cromosoma 21 (Xp21) que contiene 79 exones y que codifica a la proteína distrofina cuya función esencial es conectar los filamentos de actina con la membrana celular.¹¹ Esta proteína se encuentra en el músculo esquelético, corazón y cerebro¹²

Para el diagnóstico de la DMD incluye el reconocimiento de características fenotípicas clásicas (hipertrofia de pantorrillas, alteración de la marcha y el signo de Gowers).^{13 14} Los estudios de electromiografía (EMG) no son necesarios para el diagnóstico¹⁵. Es frecuente la elevación sérica de creatina-cinasa (CK) desde el nacimiento con valores de 10-100 veces el valor normal. La biopsia muestra patrón distrofico necesitando estudio inmunohistoquímico para detectar el déficit proteico. El diagnóstico preciso requiere de la realización de pruebas moleculares para detectar la mutación del gen.¹⁶ Actualmente se está analizando todo el gen detectando el 100% de las mutaciones¹⁸, pero en un inicio estas pruebas solo se analizaban 19 exones permitiendo solo detectar el 65% de las mutaciones¹⁷.

Diferentes complicaciones se presentan en los pacientes con DMD entre estas se encuentran las respiratorias que aparecen a los 20 años de edad manifestadas con decremento de la reserva respiratoria, apneas obstructivas del sueño, hipoventilación al dormir, hipercapnia nocturna^{19,20} Los problemas cardíacos no son la excepción ocurren en el 90% de los individuos mayores de 18 años en donde la cardiomiopatía es la más frecuente y constituyendo el 20% de las causas de muertes de pacientes con DMD.^{21,22} Las deformidades de la columna (escoliosis) se desarrollan de una forma constante y progresiva a medida avanza la enfermedad con un rápido deterioro durante la pubertad afectando negativamente la función respiratoria y alimentación del paciente.²³

3.2 Distrofia Muscular de Becker

La distrofia muscular de Becker (DMB) constituye la quinta parte de los pacientes con DMD con una prevalencia de 14 por cada millón de nacidos varones²⁴ Las características clínicas se destacan por su heterogeneidad clínica incluyendo la presentación típica de hipertrofia, debilidad proximal, miopatía los cuádriceps, calambres, mioglobinuria y cardiomiopatía ocurriendo esta última en el 72% de los pacientes determinando la mayor sobrevivencia de estos^{25,26,27} Una manifestación inicial rara y grave es la "hipertermia maligna" que ocurre en pacientes con DMB con debilidad leve que son expuestos a anestésicos halogenados desencadenando rhabdomiolisis, mioglobinuria e hiperpotasemia²⁸.

3.3 Distrofia Muscular Facioescapulohumeral

Otra distrofia muscular importante es la Distrofia Facioescapulohumeral (DFEH) ya que esta ocupa el tercer de las miopatías heredadas después de la DMD y la distrofia miotónicas^{6,8} La DFEH es un trastorno autosómico dominante asociada a la deleción parcial del cromosoma 4 (4q35) en la región D4Z4²⁹ Típicamente sus manifestaciones inician durante la adolescencia con debilidad de la cara, hombros y brazos de curso es variable y con poco o nula afectación de los músculos extraoculares, bulbares y respiratorios³⁰ Las manifestaciones extramusculares como pérdida de la audición y anomalías en la retina se han reportado en el 25 al 65% de los pacientes³¹ El diagnóstico es principalmente molecular y es superior a cualquier otro procedimiento diagnóstico³² Para el tratamiento de las DFEH se han utilizado múltiples estrategias como aparatos ortopédicos para evitar deformidad y mejorar marcha o postura así como tratamientos farmacológicos dentro de estos los esteroides los cuales han tenido han mostrado resultados inconsistentes³³ Los B2 agonistas como el albuterol se recomienda por su efectos teóricos sobre el metabolismo y función del musculo incluyendo proliferación de células satélites, aumento de la síntesis de proteínas, inhibición de la proteólisis y la oxigenación del musculo pero con resultados no significativos.³⁴ Otros fármacos utilizados son la monohidrato de creatina sin resultados satisfactorios.³⁵ Las distrofia musculares de cinturas (DMC) están presentes tanto en adultos y niños al igual que las anteriores se caracteriza por su heterogeneidad clínica (Tabla 2 y 3) y genética.^{36, 37, 38} La clasificación actual de las DMC las agrupan en aquellas heredadas de forma autosómico dominante (DMCAD ó DMC1) y aquellas heredadas de forma autosómia recesiva (DMCAR ó DMC2) complementada con el déficit enzimático y el subyacente defecto genético. (Tabla 4)

La patogénesis de la DMC radica en los genes que codifican los componentes integrales del complejo distrofina-glicoproteína³⁹ Tomando en cuenta la amplia variabilidad genética y clínica además de la frecuente presentación autosómico recesiva de las DMC el diagnóstico preciso es difícil ^{40,41}. La evaluación clínica y la sospecha diagnóstica sigue siendo el primer paso en el diagnóstico. La biopsia muscular con el análisis de inmunohistoquímica nos revelará la proteína deficiente. ⁴² En la mayoría de los pacientes el análisis genético es el estudio diagnóstico definitivo en las DMC.⁴³

Tabla 2. Sarcoglicanopatías

	Meena et al. 2007	Khadilkar et al 2002.	Sakar et al. 2004
Números de casos (♀,♂)	26 [14,12]	25 [13,12]	13 [7,6]
Porcentaje de casos de DC	53.4%	42.6%	11.8%
Edad media al inicio	21 años	15 años	7.2 años
Edad media de presentación	28	25.8	12.5
Duración media de la debilidad en años	6.8	7.6	3.5
Herencia autosómico recesiva	53.8%	52%	NA
Hipertrofia de pantorrillas	53.8%	40%	69.25%
Escapulas aladas	38.4%	44%	NA
Signo de la abducción de la cadera	64.2%	64%	NA
Debilidad distal	34.6%	92%	Ninguno
Fenotipo Distrofia muscular Duchenne	NA	4/25	NA
Confinado a silla de ruedas	Ninguno	26%	NA
Creatina-cinasa en suero	2533 (media)	208-15571 IU	980-10420 IU
Inmunohistoquímica	NA	84% múltiple	7.6% múltiple
	26.9% Alfa	Ninguno	23% Alfa
	15.3% Beta	12% Beta	Ninguno
	3.8% Gamma	Ninguna	61.5% Gamma
	7.6% Delta	4% Delta	Ninguno
Deficiencia secundaria de distrofina	NA	44%	15.3%

3.4 Distrofia Muscular Emery Dreifuss.

La distrofia muscular de Emery Dreifuss (DMED) se caracteriza por la triada clínica: 1) Debilidad y atrofia muscular lentamente progresiva de distribución escapular, humeral y peroneal; 2) presentación temprana de contracturas en codos, tobillos y cuello posterior y 3) defectos en la conducción cardíaca, cardiomiopatía o ambos⁴⁴.

Los síntomas aparecen en la primera década de la vida siendo las contracturas musculares en los codos, músculos extensores del cuello y tendón de Aquiles los primeros en aparecer antes que se manifieste la debilidad. La atrofia y la debilidad progresiva son predominantes en el bíceps, tríceps y peroné⁴⁵. El diagnóstico se realiza detectando la mutación del gen; que puede estar localizado en el cromosoma X que codifica la proteína emerina ó en el cromosoma 1 codificando la proteína laminina A y C^{46,47}.

Los problemas cardíacos están presentes en la mayoría de los casos; manifestándose al final de la segunda década de la vida; sin estar en relación con el grado de debilidad del músculo esquelético. Los síntomas iniciales son bloqueos en la conducción auriculoventricular detectados fácilmente en el electrocardiograma. La miocardiopatía se desarrolla a través del tiempo la se complica con taquiarritmias ventriculares. La muerte cardíaca súbita es frecuente por disritmias ventriculares, justificado el ímplate de desfibrilador como medida salvadora. ⁴⁸

Tabla 3. Disferlinopatías			
	Khadiilkar et al. 2004	Nalini et al. 2008	Pradhan et al. 2006
Números de casos	14	28	15
Porcentaje de casos de DC	14.5%	23%	NA
Edad media inicio	19.9 años	21.4 años	9-28 años
Inicio distal	9/14	12/28	15/15
Inicio proximal	5/14	12/28	NA
Debilidad asimétrica	6/14	Ninguno	NA
Calambres	21.4%	46%	NA
Debilidad de gemelos y tibiales anteriores	Igual	> Gemelos (26/28)	NA
Confinado a silla de ruedas	Ninguno	2/28	Ninguno
Células inflamatorias en la biopsia	Ninguno	7/28	NA

3.5 Miopatías Miotónicas o Distrofias miotónicas

Son un grupo de enfermedades neurodegenerativas de herencia autosómica dominante que no tiene cura ni tratamiento eficaz.⁴⁹ Se describen dos tipos de distrofia miotónica la Tipo 1 (DM1) la más común y es debida a la expansión del trinucleotido CTG en la región 3 no codificante del gen de DMPK localizado en el cromosoma 19q.2.⁵⁰ La gravedad de la enfermedad está relacionada con la el tamaño de la expansión.⁵¹ El número de expansiones tiende a aumentar de generación en generación presentando fenómeno de anticipación.⁵² La afectación no solo se limita al musculo esquelético presentando atrofia, debilidad muscular y miotonía también incluye afectación multisistémica como defectos en la conducción cardiaca, trastornos neuropsiquiátricos, resistencia a la insulina, cataratas y atrofia gonadal.⁵³

La segunda forma de distrofia miotónica es la tipo 2 (DM2) compartiendo las mismas características que la DM1 con la única diferencia del predominio proximal de las manifestaciones clínicas.⁵⁴ No hay cura solo medidas de apoyo para aliviar los síntomas.

4. Canalopatías

Son desordenes a nivel de los canales iónicos del musculo estriado causada por trastornos heredados o adquiridos que alteran la excitabilidad de la membrana neuromuscular ya sea disminuyéndola produciendo el cuadro de parálisis periódica o incrementándola manifestando por miotonía.⁵⁵ La incidencia global se estima a 1:100,000. El diagnostico se realiza determinando el gen anormal.⁵⁶ La clasificación actual se realiza tomando en cuenta el patrón de herencia, canal iónico afectado y el defecto genético (Tabla 6).⁵⁷

Tabla 4. Clasificación de las Canalopatías.

	Canal Iónico	Gen
HEREDADOS		
<i>Parálisis periódica</i>		
Hipercalemica	Nav 1,4	SCN4A
Hipocalémica	Ca _v 1,1—Nav1,4	CACNA1S –SCN4A
Otras parálisis periódica	K _v 3,4	MIRP2
Síndrome de Andersen-Tawil	K _{ir} 2,1	KCNJ2
<i>Distrofia miotónica</i>	CLC-1	DMPK
<i>Miotonía no distrofica</i>		
Miotonía congénita	CLC-1	CLN1
Paramiotonía congénita	Nav1,4	SCN4A
ADQUIRIDOS		
Síndrome de Lambert-Eaton	Ca _v 2,1	

El tratamiento al igual que todo el desorden heredado solo va a tratar los síntomas, se han realizado ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con parálisis periódica donde se observan beneficio con el diclorofenamida y azetazolamida en la disminución de la frecuencia de los ataques.⁵⁸

5. Miopatías Congénitas

Las miopatías congénitas es un grupo distintos de los desordenes musculares ya que tienen un inicio temprano y características anormales histopatologías de la biopsia que nos permite un clasificación morfológica preliminar. Clínicamente caracteriza hipotonía congénita, dificultad para succionar el biberón, par dificultad para moverse, debilidad muscular que involucra los músculos faciales, oftalmología, aunque su características distintivas está asociado a ciertas situaciones .La creatinina cinasa se encuentra normal o ligeramente alta⁵⁹. La evolución es variable, ya que la enfermedad puede ser más o menos invalidante. Depende de la intensidad de la debilidad muscular y de la aparición o no de deformaciones ortopédicas. Con frecuencia, esta enfermedad es de evolución lenta y puede originar la pérdida de la autonomía de la marcha. La extracción de algunas células musculares (biopsia muscular) permite constatar una posición particular de los núcleos en las fibras musculares. Los núcleos se desplazan al centro de las fibras (de ahí el calificativo de 'centronuclear'), en lugar de estar situados, como corresponde, en su periferia y se clasifican: nemalinica, miotubular, centro nuclear, enfermedad de núcleo central. El tratamiento ortopédico debe ser precoz, permanente e individualizado e incluye fisioterapia y aparatos. Permite que la evolución de la enfermedad sea más lenta, al mantener la flexibilidad de los músculos y de las articulaciones (la pérdida de fuerza muscular puede originar deformaciones articulares)⁶⁰.

6. Miopatías Metabólicas.

Las miopatías metabólicas son raras causada por un defecto del sistema bioquímico energético del músculo esquelético El defecto bioquímico involucra a los carbohidratos lípidos, mitocondria o el ciclo de las purinas. Aunque la miopatía por deposito de glucógeno es por deficiencia de maltasa tipo2 y deficiencia de miofosforilasa tipo 5 se conoce también como enfermedad de McArdle, y la deficiencia de fosfofructocinasa tipo 7 se conoce como enfermedad de Tarui, y la deficiencia de palmitiltransferasa carnitina causada por un error en el metabolismo de les lípidos, las mitocondriales resultan de un complejo de deficiencia del Factor IV y deficiencia de la coenzima Q, y el déficit de la mioadenilato deaminasa ocasionan un defecto en el ciclo nucleótido purina^{60,61}.

La deficiencia de maltasa acida, tiene un patrón autosómico recesivo, clínicamente se caracteriza la forma infantil con debilidad e hipotonía generalizada, disfunción hepática, y muerte por falla cardiaca, la forma joven, se caracteriza con dificultad para caminar, debilidad proximal progresiva, que involucra los músculos respiratorios y ocasionalmente involucra al corazón, La forma adulta puede involucrar los músculos respiratorios inicialmente, con debilidad proximal progresiva, similar aun polimiositis, exámenes de laboratorio se encuentran niveles elevados de la CK, reducción de los niveles de la maltasa acida en los linfocitos y urinaria. E incremento de lactato más adelante. En la EMG: características miopatías con abundantes descargas miotónicas espontaneas, que es más profusa en los músculos para espinales, en la biopsia se observan vacuolas de glucógeno en la fibra muscular, no existe tratamiento ⁶².

Deficiencia de miofosforilasa, tiene un patrón autosómico recesivo, clínicamente el paciente es intolerante al ejercicio, debilidad muscular en el 30% de los casos, niveles séricos de CK elevados, y ausentes o reducida la actividad en el musculo de la miofosforilasa en el musculo, y existe mioglobinuria. No se incrementa la actividad del lactato con el tiempo, la EMG muestra actividad anormal espontanea más o menos con características miopatías, con actividad eléctrica silente en el reclutamiento, decremento significativo a la estimulación del nervio repetitivo. A la biopsia se observa PAS más vacuolas en las membranas de las fibras del musculo, y no hay tratamiento.

Deficiencia de fosfofructocinasa tiene un patrón autosómico recesivo, presentan los paciente al poco tiempo de iniciar el ejercicio calambres fatiga, rigidez, con signos de anemia, elevación sérica de la CK, anemia hemolítica, con reticulocitos y bilirrubinas, mioglobinuria. No se incrementan los niveles de lactato. EMG, actividad eléctrica anormal espontaneo, calambres eléctricamente silente, con un decremento significativo a la estimulación repetitiva del nervio, y se observa en la biopsia PAS + vacuolas en el sarcolema de las fibras musculares, ausente la fosfofructocinasa, no existe tratamiento para la enfermedad.

Deficiencia de palmitiltransferasa es autosómica recesiva, clínicamente intolerancia al ejercicio prolongado, que le ocasionan calambres, fatiga muscular, exámenes de laboratorio se encuentran, CK normal puede estar incrementado, ocasionalmente se incrementa, la palmitil transferasa, ocasionalmente mioglobinuria. Un incremento normalmente del lactato. La EMG es normal. La biopsia muscular muestra, con la tinción de PAS vacuolas en las membranas de las fibras musculares. No existe un tratamiento específico. Deficiencia de mioadenilato deaminasa. Tiene un patrón autosómico recesiva. Excepcionalmente mialgias y debilidad muscular, es un síndrome usualmente leve, asociado con gota que es comúnmente reportado, los exámenes de laboratorio reportan niveles variables de CK, ocasionalmente mioglobinuria, y niveles séricos elevados de ácido úrico, con riesgo reducidos de incrementarse el amonio y el lactato. EMG es normal, la biopsia muscular reporta ausencia de actividad de mioadenilato deaminasa, tratamiento no existe⁶⁴.

7. Mitocondriopatías.

Este término se refiere a defecto causado en la cadena respiratoria que es la vía responsable para formar ATP a través de las fosforilación oxidativa por disfunción del DNA mitocondrial de DNA mitocondrial, se presenta un caso por 11mil habitantes. Clínicamente se presenta los siguientes síndromes: Síndrome de Kearns-Sayre y Oftalmoplejia externa crónica progresiva, síndrome MELAS (Mitocondriopatías, Encefalopatía, Acidosis Láctica, strokelike), Síndrome NARP (Neuropatía, Ataxia y retinitis pigmentaria), síndrome hereditario Liegh, Neuropatía óptica hereditaria de Leber, intolerancia al ejercicio esporádico y defectos de DNA nuclear ^{65,66}.

Tabla 6. Característica clínicas típica de la enfermedad mitocondrial.

Sistema nervioso central	Corazón
Migraña	Cardiomiopatía hipertrófica
Pérdida auditiva sensorineral	Bloqueo de la conducción miocárdica
Crisis convulsivas	Gastrointestinal
Disfunción cognitiva	Disfagia
Ataxia	Pseudo-obstrucción intestinal.
Mioclonus	Hepatopatía
Signos extrapiramidales	Renal
Oftalmológicas(atrofia óptica y retinosis pigmentaria)	Acidosis tubular
Neuromuscular	Psiquiátricas
Oftalmoplejia externa progresiva (PEO)	Desordenes afectivos
Ptosis	Síndrome de esquizofrenia Ligh
Intolerancia al ejercicio	
Neuropatía periférica.	

El diagnóstico es cuadro clínico, biopsia con presencia de fibras rojas rasgadas, fibras negativas a la tinción de Cox, y la delección del DNA mitocondria. Su tratamiento es sintomático ^{67,68,69,70}.

La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha incluyen un bajo número de pacientes, debido a la rareza de las miopatías primarias, los pacientes presentados generalmente involucran a la población pediátrica, además de no incluir población latinoamericana, que por las diferencias genéticas pudieran potencialmente tener una diferente expresión fenotípica y genética de las mismas anomalías patológicas. Por tal motivo es relevante conocer las características clínicas, genéticas, neurofisiológicas y evolución clínica de un grupo de adultos atendidos en un centro de tercer nivel como el nuestro, que aporte información de una población latinoamericana.

Tabla 5. Clasificación molecular y manifestaciones clínicas de las distrofias musculares de cinturas (DC) autosómico dominante y recesiva.

TIPO DMC	Gen	Proteína	Déficit 2° proteínas	Edad de inicio	Biopsia musculo	Nivel de CK	Historia clínica	Exploración física	Complicaciones	Tratamiento
DMC1A	5q31	Miotilina	-----	Adultos 20-40ª	Patrón distrofico, Acumulo desmina, o vacuolas ribeteadas (VR).	N-10X	Disartría, dificultad para tragar, debilidad distal.	Afectación de la musculatura distal.	Cardiomiopatía (Ca), arritmias (Ar), falla respiratoria (Fr).	Ecocardiograma (ECO), Holter (Ho), soporte respiratorio (SR).
DMC1B	1q21.1	Laminina A/C	-----	<10 -20ª	Distrofico	N-20X	Historia familiar de muerte súbita por arritmia.	Contracturas musculares y rigidez de la columna	Arritmias, Ca, Fr.	ECO, Ho, SR. Alto riesgo de arritmias ventriculares colocar Desfibrilador.
DMC1C	3q25	Caveolina 3	-----	Cualquier edad	Miopático, Distrofico	3-10X	Mialgias y musculo tenso.	Tensión, hipertrofia muscular, contractura de músculos atroficos, escapulas aladas, capacidad normal para el deporte en niñez.	No hay reportada.	Manejo para el dolor.
DMC2A	15q15.1-q21.1	Calpaina 3	Disferlina	1° y 2° década. 2-40ª	Distrofico, fibras lobuladas y probable inflamación	4-10X	Puede presentarse cuando camina por afectar la musculatura posterior de los muslos.	Debilidad proximal, debilidad de los gemelos y bíceps. Hipertrofia muscular, escapulas aladas, contracturas musculares.	No hay Falla respiratoria	Manejo de soporte
DMC2B	2p13.3-p13.1	Disferlina	Calpaina, caveolina 3.	2° y 3° década 10-73ª	Distrofico, fibras lobuladas y probable inflamación	10-100X	No puede caminar de puntas, dolor y contractura en los gemelos.	Debilidad distal y proximal. No hay hipertrofia muscular ni contracturas	Afectación cardiaca y respiratoria es rara.	Manejo de las contracturas.
DMC2C	13q12	Gamma-Sarcoglicano (S)								
DMC2D	17q12-q21.33	α - S	Otras S y Distrofina	1° y 2° década. 3- 2ª	Distrofico	10-100X	Pueden presentarse como distrofia de Duchenne o Becker.	DEBILIDAD PROXIMAL, HIPERTROFIA MUSCULAR	Micardiopatía y falla respiratoria.	Manejo de Soporte
DMC2E	4q12	β - S								
DMC2F	5q33	δ - S								
DMC2G	17q12	Teletonina	Distrofina	2° década.	Distrofico, VR.	N-30X	Debilidad distal	Debilidad distal	Afectación cardiaca reportada en una sola familia.	Soporte
DMC2H	9q31-q13.3	TRIM 32 (Ligasa de ubiquitina)	-----	2° década	Distrofico	N-20X	Debilidad facial moderada.	Debilidad facial	No reportada	Soporte
DMC2I	19q13.3	Fukulina	Laminina (L) α 2	1°-2° década 1-40ª	Distrofico	10-100X	Puede remedar distrofia de Duchenne o Becker	Hipertrofia muscular No contracturas	Ca, Fr por afectación del diafragma.	Soporte.
DMC2J	2q24.3	Titina	Calpaina 3	1° década	Distrofico	N-25X	Historia debilidad distal en heterocigotos	Complicaciones respiratorias en etapas avanzadas.	No reportada	Soporte
DMC2K	9q34.1	O- Manosil transferasa-1	L α 2	Nacimiento hasta los 6ª	Distrofico	-----	Retraso mental, debilidad mayor de MsTs que MsPs.	Deterioro cognitivo, microcefalia	Se desconoce el espectro de complicaciones.	Se desconoce
DMC2L	9q31	Fukulina	L α 2	< 1ª	Distrofico	-----	Retraso mental.	Función motora se deteriora con la presencia de infecciones	Se desconoce	Se desconoce
DMC2M	1p34-p33	POMGnT1	L α 2	12ª	Distrofico	-----	Afectación Musculo-Ojo-cerebro, retraso mental.	Progresión rápida	Se desconoce	Se desconoce
DMC2N	14q24	O- Manosil transferasa-2	L α 2	< 2ª	Distrofico	-----	Hipertrofia de gemelos	Afectación cognitiva	Se desconoce	Se desconoce
DC2 ?	11p13-12	?	L α 2	3° década	Distrofico	-----	Atrofia cuádriceps	Se desconoce.	Se desconoce	Se desconoce

POMGnT1:O-ManosaB-1,2-N-acetilglucosaminiltraferas

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las miopatías primarias heredadas más comunes atendidas en nuestro Instituto en el período de 1ro de enero 1999 a 30 de julio 2009?

¿Cuáles son las características clínicas, genéticas, neurofisiológicas y evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de miopatías primarias heredadas en nuestro Instituto?

IV. HIPÓTESIS

No aplican por ser un estudio descriptivo.

V. OBJETIVOS

Describir las características socio-demográficas, clínicas, neurofisiológicas, genéticas, patológicas y pronósticas de los pacientes diagnosticados con miopatías primarias que requirieron hospitalización en el servicio de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velazco Suarez durante el periodo comprendido de 1ero de enero 1999 al 30 de julio 2009.

VI. JUSTIFICACIÓN

Los desordenes musculares es una patología con poca frecuencia a nivel mundial conociendo su epidemiología, presentación clínica y evolución a través de literatura de otros países y por lo tanto desconociendo la nuestra. La heterogeneidad de la presentación clínica es una de sus principales características necesitando para el diagnóstico estudios de inmunohistoquímica para determinar el o los déficit proteico(s) o idealmente el diagnóstico definitivo encontrando el defecto genético. A la fecha no hay estudios publicados en la literatura médica con la información necesaria para tener un perfil epidemiológico de este grupo de enfermedades neurológicas en pacientes Mexicanos.

Con el conocimiento de esto, además de darnos un perfil epidemiológico de las miopatías heredadas nos será factible optimizar la infraestructura para su estudio y manejo de estos enfermos pudiendo con ello influir de manera favorable en la evolución, calidad de vida, rehabilitación de los desordenes musculares.

VII. METODOLOGÍA

a) Diseño:

Estudio observacional, descriptivo, serie de casos

b) Población y muestra:

Pacientes que requirieron hospitalización en el servicio de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velazco Suarez durante el periodo comprendido de 1ero de enero 1999 al 30 de julio 2009 y que recibieron el diagnostico de trastorno primario del musculo (G71) según la Clasificación Internacional de las Enfermedades, versión 10 (CIE-10).

c) Criterios de selección del estudio

- 1) Signos y síntomas de enfermedad muscular en pacientes mayores de 15 años de edad, sin preferencia de género, además de la presencia de uno de los siguientes:

- 1.1) Hallazgos anormales en la Biopsia muscular:

Cambios distrofos (Centralización nuclear, variación del tamaño de las fibras musculares y remplazo de musculo por tejido conectivo y graso).

Fibras rojas rasgadas en la tinción de Tricromico de Gomori (TC) mas fibras negativas en la técnica de COX.

Depósitos anormales en la tinción de hematoxilina-eosina.

Inmunohistoquímica con deficiencia de una o más proteínas musculares.

- 1.2) Estudio de neurofisiología con diagnostico de enfermedad del musculo estriado.

- 1.3) Estudio molecular demostrando el defecto genético específico de la enfermedad muscular.

- 2) Expediente clínico completo con seguimiento de al menos 1 año o hasta su defunción.

d) Criterios de Exclusión:

Paciente con diagnóstico miopatía adquirida.
No cumplir los criterios de inclusión.

e) Variables

1. Lugar de Nacimiento: Según los Estados de México.
2. Edad: Años.
3. Género: Masculino o femenino.
4. Consanguinidad: SI o NO
5. Antecedentes familiares de miopatías: SI o NO
6. Patrón de Herencia: Autosómico dominante o autosómico recesivo.
7. Diagnóstico previo a su ingreso.
8. Edad de diagnóstico: Años.
9. Tiempo de evolución de la enfermedad al diagnóstico: Años.
10. Edad de inicio de los síntomas: Años.
11. Presentación clínica al diagnóstico:
 - Debilidad:
 - Extremidades superiores: Proximal, Distal, Ambas.
 - Extremidades inferiores Proximal, Distal, Ambas.
 - Signo de Escapulas aladas
 - Signo de Abducción de de la cadera
 - Signo de Gower
 - Atrofia
 - Pseudohipertrofia
 - Miotonía
 - Mioglobinuria
 - Mialgias
 - Calambres
 - Alteraciones en la marcha, postura
 - Fatiga
 - Intolerancia al ejercicio
 - Manifestación de Enfermedad Cardíaca: SI o NO
 - Manifestación de Enfermedad Respiratoria: SI o NO
 - Manifestación Oftalmológica: Si o NO
 - Confinado a sillas de ruedas: SI o NO
 - Infertilidad o esterilidad: SI o NO

12. Valoración de fuerza muscular graduada a través de la escala de Medical Research Council (MRCs). (Graduación de 0-5) (VER ANEXO 1)

Distribución de la debilidad a la exploración:

- Extremidades Torácicas: Proximal, distal, sin predominio, sin datos.
- Extremidades Pélvicas: Proximal, distal, sin predominio, sin datos.
- Extremidades torácicas-pélvicas: Proximal, distal, sin predominio, sin datos.
- Debilidad de hombros (Cintura escapular): SI, NO, No hay datos.
- Debilidad de cadera (Cintura pélvica): SI, NO, No hay datos.
- Debilidad de cintura escapular y pélvica (AMBOS): SI, NO, No hay datos.

13. Puntaje de discapacidad según la ESCALA modificada de Rankin (mRs) a su ingreso.(0-6) (VER ANEXO 2)

14. Comorbilidades asociada a la enfermedad:

- Cardíacas: SI, NO, NO ESTUDIADA, DIAGNOSTICO.
- Respiratorias: SI, NO, DIAGNOSTICO, DIAGNOSTICO.
- Oftalmológicas: SI, NO, DIAGNOSTICO.
- Auditivas: SI, NO, NO ESTUDIADA, DIAGNOSTICO.
- Reproductivas: SI, NO, NO ESTUDIADA, DIAGNOSTICO.
- Esqueléticas: SI, NO, NO ESTUDIADA, DIAGNOSTICO.

15. LABORATORIOS

- Creatina-cinasa en suero: Ingreso.
- Perfil tiroideo: TSF, T4 libre, T4, T3, índice T3 libre, Anti TPO
- Lactato: Suero y LCR.
- Glucosa:
- Creatinina:
- Potasio:

16. Biopsia muscular:

- SI:
- NO:
- Diagnostico:
- Inmunohistoquímica: Deficiencia de la(s) proteína(s).
- Presencia de inflamación:

17. Estudio Genético:

- SI:
- NO:
- No Concluyente:
- Diagnostico:

18. Estudios de Neurofisiología:

- Velocidades de conducción nerviosa: Normal, Anormal, Diagnostico.
(Desmielinizantes o Axonal o combinaciones)
- Electromiografía: SI, NO, DIAGNOSTICO.
Actividad de inserción: Amplitud, duración.
Actividad muscular en reposo: Presente ó ausente (silencio).
Actividad muscular con la contracción voluntaria parcial
Duración, Amplitud.
Actividad muscular con la contracción voluntaria máxima
Leve, moderado, completo.

19. Diagnostico final del paciente:

20. Tratamiento recibido:

- SI:
- NO:
- Cual tratamiento recibió:
- Mejoría: Si o No.

21. Evolución del paciente según la mRs y la escala de funcionalidad de Karnofsky (1-100%)

Aplicada cada año por 5 años. (VER ANEXO 3)

f) Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizará usando el software SPSS ver. 17.0. y Excel MS 2007. Las variables continuas se describirán usando medidas de tendencia central (media, mediana, moda, desviación estándar). Las variables nominales se describirán usando medidas de frecuencia absoluta y relativa. La prueba de Chi cuadrada, prueba exacta de Fischer fueron utilizadas para el análisis univariado. La prueba de t de Student fue utilizada para comparar variables continuas distribuidas normalmente y prueba de U de Mann-Whitney se aplico cuando una variable ordinal se distribuía entre los grupos comparados. Se utilizo el coeficiente de correlación Spermann para ver la relación de los niveles de CPK y el tiempo de evolución de los pacientes. Los resultados con una $P < 0.05$ fueron considerados significativos.

g) Consideraciones éticas:

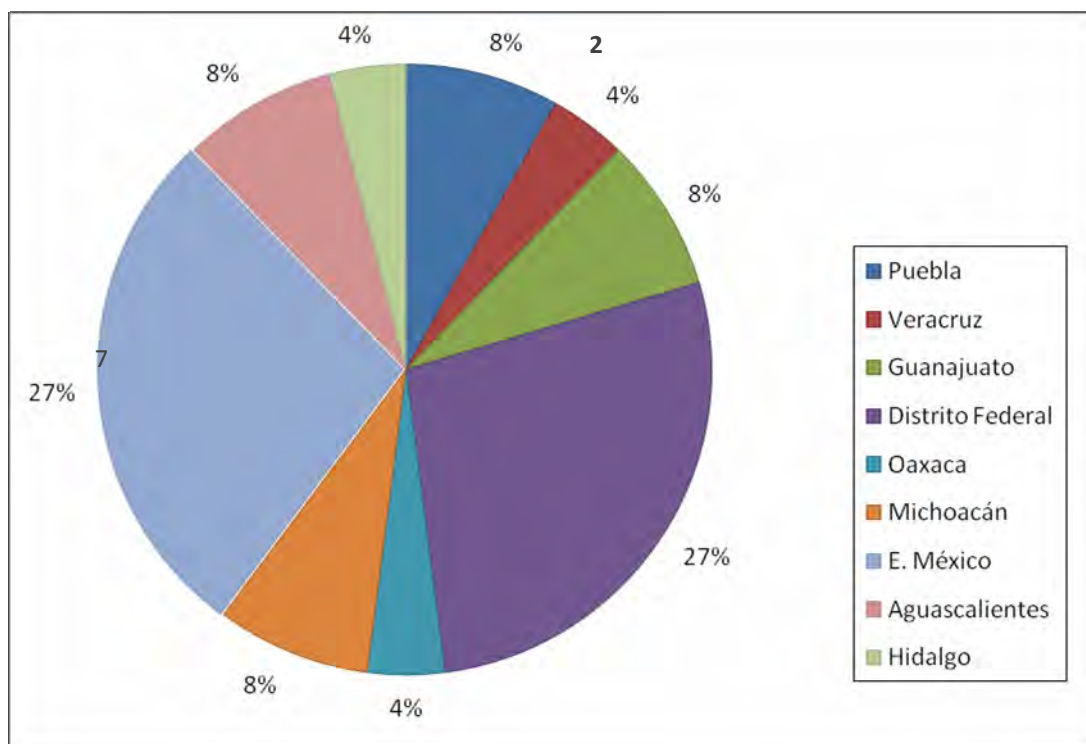
Los casos incluidos en el estudio se mantendrán en anonimato, sólo se identificarán por un código de números en orden consecutivo. La información será por lo tanto confidencial y su publicación no permitirá la identificación particular de los pacientes. No amerita elaboración de un consentimiento informado.

VIII. RESULTADOS

Se incluyeron de manera inicial un total de 67 pacientes con diagnóstico de miopatía primaria según CIE-10 durante el periodo de estudio. Se eliminaron 7 casos por tener el diagnóstico de enfermedad muscular adquirida, el resto (34) no cumplían criterios de enfermedad muscular. Se analizaron en total 26 pacientes.

La distribución de la población en cuanto al género mostro una mayor frecuencia de afectación de los hombres con un (16) 62% contra las mujeres 38%(10). La edad promedio de los pacientes cuando se le realizo el diagnostico fue 29 ± 9.2 años (rango: 15 a 49 años) con una media de evolución de los síntomas de 11.5 ± 9.1 años (rango: 0.3 a 39 años) y un puntaje en la escala de Ranking a su ingreso de 2.7 ± 0.9 (rango: 1-5) (Tabla 1).

El lugar de procedencia de pacientes más frecuente fue el Distrito Federal y Estado de México con un 27% respectivamente. El segundo lugar lo ocuparon los estados de Aguascalientes, Michoacán, Puebla y Guanajuato con un 8% respectivamente (Gráfica 1).



Gráfica 1. Lugar de procedencia de paciente con MH.

La Tabla1 muestra la descripción de las características clínicas de los pacientes MH.

Tabla 1. Características clínicas.	n	%
Genero		
Varones/Mujeres	16/10	62/38
<i>Edad de diagnóstico (media)</i>	29	(SD:9.2,rango:15-49)
<i>Tiempo de evolución de los síntomas (media)</i>	11.5	(SD:9.1,rango:0.3-39)
<i>Ranking a su ingreso (media)</i>	2.7	(SD:0.9,rango:1-5)
Patrón de herencia		
<i>Autosómico dominante/Recesivo</i>	2/14	7.8/53.8
<i>No determinado</i>	10	38.4
<i>Familiar de primer/segundo grado afectado</i>	7/6	26.9/23
Debilidad Muscular		
<i>Extremidades superiores</i>	26	100
Proximal/Distal	26/7	100/26.9
Ambos	19	73
<i>Extremidades inferiores</i>	25	96
Proximal/Distal	25/20	96/76.9
Ambos	20	76.9
<i>Cintura escapular</i>	10	38.4
<i>Cintura pélvica</i>	8	30.7
<i>Cintura escapular y pélvica</i>	7	26.9
Otros síntomas		
<i>Signo de Gower</i>	11	42.3
<i>Escapulas aladas</i>	3	11.5
<i>Atrofia</i>	18	69.2
<i>Pseudohipertrofia</i>	6	23.1
<i>Miotonía</i>	2	7.6
<i>Mioglobinuria</i>	1	3.8
<i>Contractura</i>	2	7.6
<i>Mialgia</i>	7	26.9
<i>Alteración de la marcha y postura</i>	13	50
Manifestaciones neurona motora inferior		
<i>Pie Péndulo</i>	2	7.6
<i>Arreflexia</i>	3	11.5

SD: Desviación estándar.

Genética

El patrón de herencia se determino por la valoración de la Clínica de Genética, encontrando que el patrón de herencia más frecuente observado fue el autosómico recesivo con un 53.8% (14) contra el 7.8% (2) autosómico dominante no lográndose determinar en el 38.4% (10). Se considero la posibilidad de que algún familiar pudiera estar afectado si este presentaba signos, síntoma o evolución similar a la del paciente encontrándose que el 50% (13) refirieron tener algún familiar con igual sintomatología, donde el 26.9% (7) era un familiar de primer grado (hermano(a)) y un 23% (6) era un familiar de segundo grado (primos). No se realizaron estudios genéticos específicos para encontrar las mutaciones específicas en cada gen.

Manifestaciones Clínicas

La fuerza muscular fue valorada en todos los pacientes a su ingreso a través de la escala de *Medical Research Council (MRC)* con un puntaje del 0 al 5 siendo el puntaje más bajo, el de mayor afectación. Se determinó además el predominio de afectación de la fuerza con relación a proximal, distal o ambas.

Los resultados mostraron afectación de la fuerza de manera muy similar tanto de extremidades superiores 100%(26) e inferiores 96% (25). La distribución de la debilidad en las extremidades superiores se observó un franco predominio proximal 100% (26) contra 26.9% (7) distal, se observó además que el 73% (19) de los pacientes tenían afectación tanto proximal y distal. Para las extremidades inferiores se observó que el 96% (25) tenían debilidad proximal contra 76.9%(20) debilidad distal con afectación bilateral en un 76.9% (20). Se observó además debilidad de cintura en un 38.4% (10) y pélvica en 30.7% (8) (Tabla 1). Se analizaron la presencia de otros signos de enfermedad muscular observando la presencia atrofia con un 69.2% (18), Signo de Gower 42.3% (11), mialgias 26.9% (7), Pseudohipertrofia 23.1% (6).

De manera similar se analizó la presencia de signos de afección de neurona motora inferior presente en un 19.2% (5) siendo el pie péndulo en un 7.6%(2) y arreflexia generalizada en 11.5% (3) los encontrados.

Estudios de Laboratorio

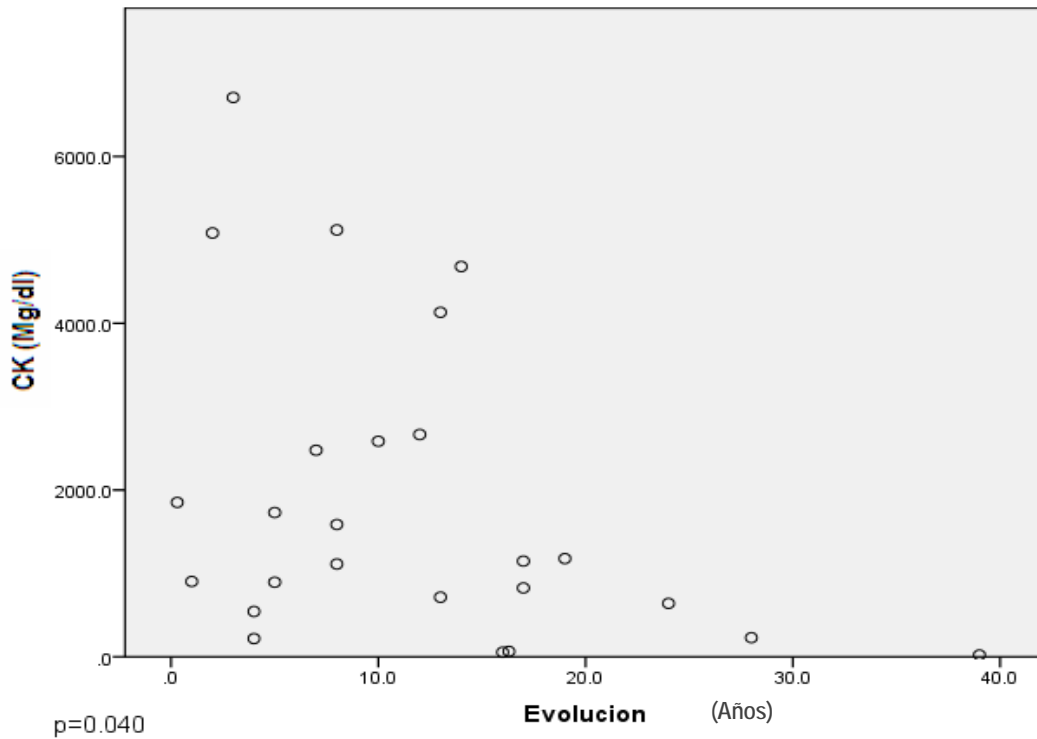
A todos los pacientes se les realizaron determinaciones de citometría hemática completa, pruebas de coagulación, pruebas de funcionamiento tiroideo y de interés por la entidad determinaciones de potasio, glucosa, creatinina y CK. Tabulamos estas 4 últimas mediciones (Tabla 2).

Tabla 2. Características laboratorios en pacientes con miopatía heredada.

	X	Mínimo	Máximo	Desviación estándar (±)
Creatina-cinasa (CK)(mg/L)	1886.8	22.4	6707	1886.8
Potasio (meq/L)	4.3	3.1	6.1	0.56
Glucosa (mg/dl)	89.4	71	119	14.05
Creatinina (mg/dl)	0.5	0.3	1.1	0.2

El valor promedio de CK fue de 1886.8 ± 1886.8 con un valor mínimo de 22.4 hasta un valor máximo de 6707mg/dl. Los valores de glucosa, potasio y creatinina fueron normales en todos los casos.

Se realizó a través del coeficiente de correlación Spermann en análisis de la relación de los niveles de CK y el tiempo de evolución de la enfermedad encontrando que los niveles de CK disminuyen a mayor evolución de la enfermedad con una P 0.04 y un cociente de "r" de -.413 (Gráfica 2).



Gráfica 2. Relación de los niveles de CK y tiempo de evolución de la enfermedad

Hallazgos de biopsia muscular

Se analizaron 24 biopsias musculares con hallazgos anormales en el 100%, observándose hallazgos específicos de cada miopatía asociados con la presencia de inflamación en 30.7% (8) En la tabla 3, se detallan los hallazgos anormales.

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes y hallazgos en la biopsia muscular.

Paciente	Genero	Tiempo de evolución (años)	mRs (0 – 6)	Hallazgos en la Biopsia	Inmuno-histoquímica	Diagnostico final
1	V	0.3	4	Patrón distrofico	NR	Distrofia de cinturas
2	V	8	3	Patrón distrofico	NR	Distrofia de cinturas
3	V	3	2	Patrón distrofico mas inflamación	NR	Distrofia Emery Dreifuss
4	V	19	4	Patrón distrofico	NR	Distrofia de cinturas
5	M	5	3	Patrón distrofico	NR	Distrofia de cinturas
6	V	13	2	FRR y fibras COX negativas	NR	Miopatía mitocondrial
7	M	16	1	FRR y fibras COX negativas	NR	Miopatía mitocondrial
8	V	14	3	Acumulo de glucógeno	RN	Miopatía metabólica
9	M	10	3	Patrón distrofico mas Inflamación	NR	Distrofia de cinturas
10	M	5	2	Patrón distrofico	NR	Distrofia de cinturas
11	M	13	4	Patrón distrofico	DISFERLINA	Distrofia de cinturas
12	V	17	2	Patrón distrofico	DISTROFINA Y SARCOGLICANOS	Distrofia Becker
13	V	24	2	Patrón distrofico	NR	Distrofia de cinturas
14	M	39	2	Acumulo de desmina	NO DEFICIT	Miopatía metabólica
15	V	14	5	Patrón distrofico	NR	Distrofia de Duchenne
16	M	8	3	Patrón distrofico mas Inflamación	NR	Distrofia de cinturas
17	V	2	3	Patrón distrofico mas Inflamación	DISFERLINA	Distrofia de cinturas
18	V	4	2	NR	NR	Distrofia miotónica
19	M	28	2	NR	NR	Distrofia Miotónica
20	V	12	2	Patrón distrofico mas Inflamación	DISTROFINA Y SARCOGLICANOS	Distrofia de cinturas
21	M	4	3	Cuerpos de inclusión, Inflamación	NR	Miopatía congénita
22	V	8	3	Cuerpos de inclusión, Inflamación	NR	Miopatía congénita
23	M	5	3	Patrón distrofico	DISFERLINA	Distrofia de cinturas
24	V	14	4	Patrón distrofico	DISTROFINA Y DISFERLINA	Distrofia Becker
25	V	17	2	Patrón distrofico mas inflamación	DISTROFINA Y DISFERLINA	Distrofia de cinturas
26	V	7	2	Patrón distrofico	NR	Distrofia Becker

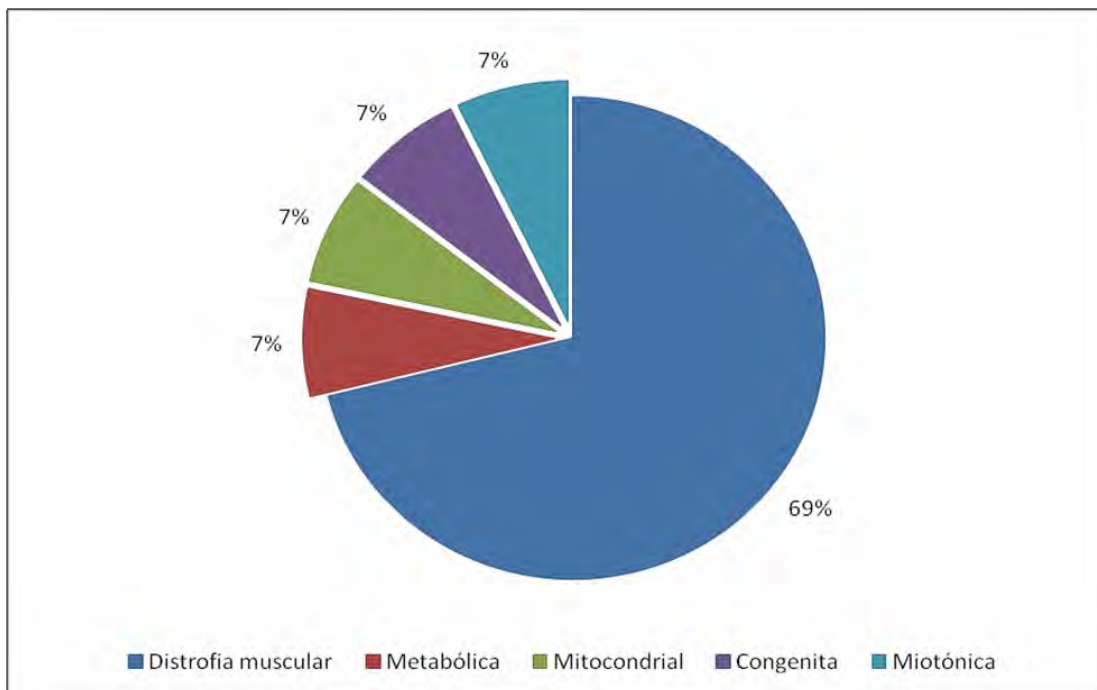
NR: No realizada, FRR: Fibras rojas rasgadas, COX: Técnica de Citocromo C oxidasa). V: Varón. M: Mujer.

Inmuno-histoquímica

Se obtuvieron los resultados de inmunohistoquímica de 8 (30.1%) pacientes encontrando déficit de 1 proteína en un 11.5% (3), más de 1 en el 15.4% (4) y no logrando determinar el déficit proteico en un paciente.

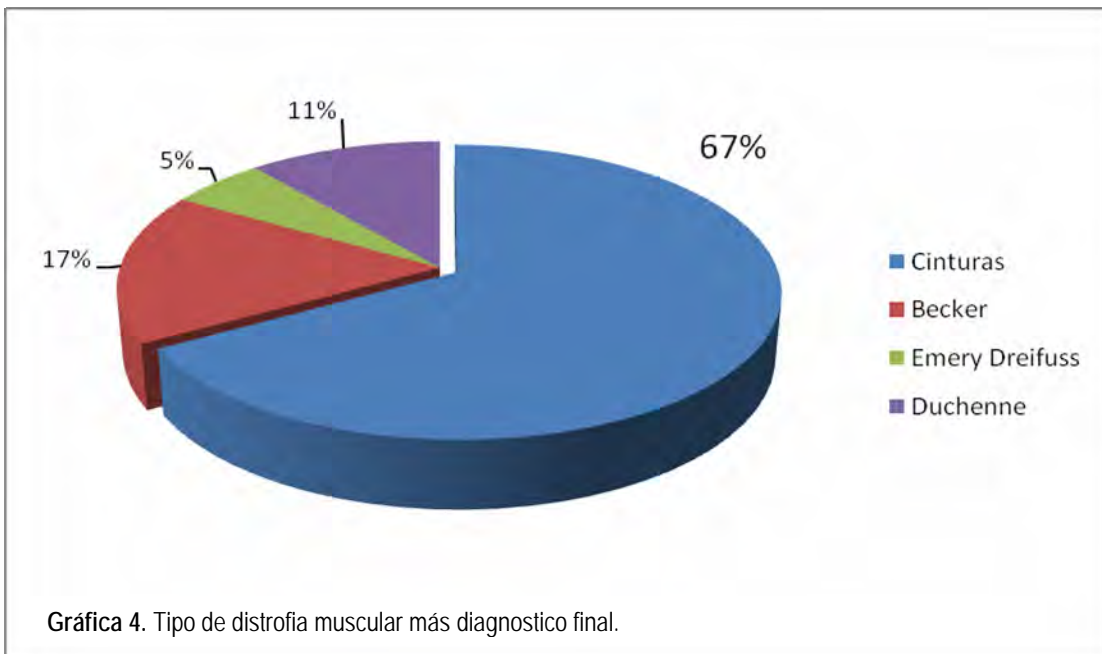
La proteína que mayormente se vio disminuida fue la disferlina en 5 (19.2%) pacientes, seguida de distrofina 3 (11.5%) y por último sarcoglicanos 2 (7.6%).

Se realizó análisis univariado utilizando la prueba de Chi cuadrada relacionando la presencia de inflamación en la biopsia muscular y puntaje en la mRs ≤ 2 a su ingreso no encontrando diferencia estadística. De igual forma realizó el análisis correlacionando la presencia de inflamación con el tiempo de evolución enfermedad sin encontrar diferencia estadística significativa.

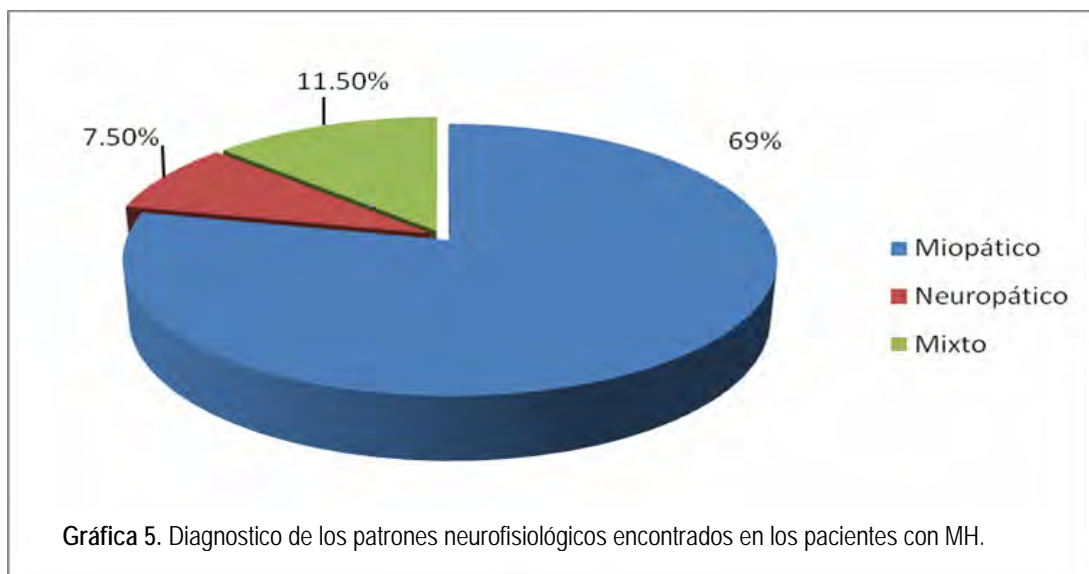


Gráfica 3. Diagnostico final de la miopatía primaria.

El diagnóstico final de los pacientes fue la distrofia muscular en un 69% (18), seguido de la distrofia miotónica, miopatía metabólica, miopatía mitocondrial con un 7.7% cada una de ellas (Gráficas 3 y 4).



El tipo de distrofia muscular más frecuente fue la de cinturas con un 67% (12) seguida de la distrofia de Becker 17% (3).



Neurofisiología

El estudio de neurofisiología se realizó en 23 (88%) de los pacientes encontrando como patrón neurofisiológico más frecuente el patrón miopático en el 69%(18) seguido de un patrón mixto (miopático-neuropático) 11.5% (3) y un patrón puramente neuropático en el 7.5% (2) de los pacientes.

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes alteración de las VCN.

Paciente	Tiempo de evolución (años)	mRs	Distribución de la debilidad	Inmuno-histoquímica	VCN	EMG
2	8	3	Proximal	NR	Polineuropatía desmielinizantes.	Normal
5	5	3	Distal > Proximal	NR	Polineuropatía desmielinizantes mas degeneración axonal	Normal
10	5	2	Proximal = Distal	NR	Polineuropatía axonal y desmielinizantes	Miopatía
11	13	4	Proximal > Distal	DISFERLINA	Polineuropatía axonal	Miopatía
21	4	3	Distal > Proximal	NR	Polineuropatía axonal	Miopatía miotónica
22	8	3	Proximal = Distal	NR	Polineuropatía axonal y desmielinizantes	Miopatía miotónica
24	1	4	Proximal > Distal	DISTROFIN A Y DISFERLINA	Polineuropatía desmielinizantes	Miopatía

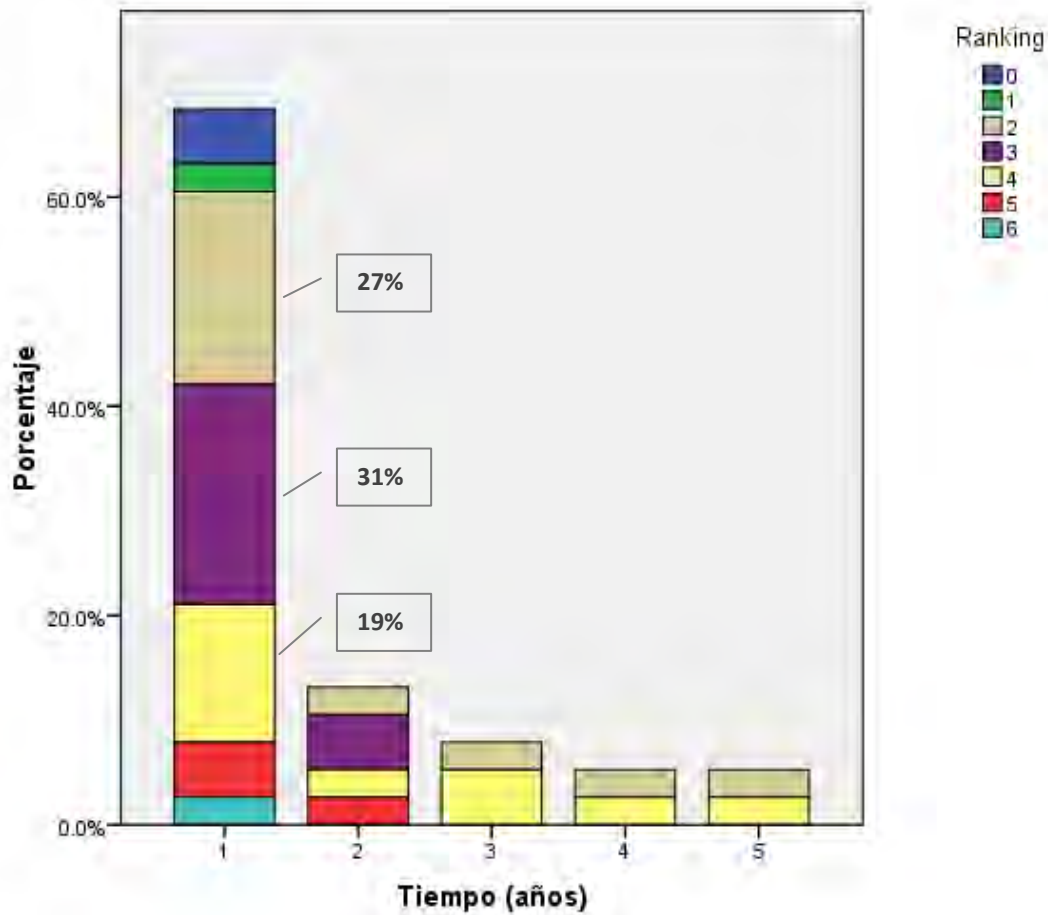
VCN: Velocidades de conducción nerviosa, EMG: Electromiografía. NR: No realizado. mRs: Escala Modificada de Rankin

Se realizó análisis univariado utilizando la prueba de Chi cuadrada y prueba de Prueba de Mann-Whitney relacionando la presencia de alteración en las velocidades de conducción nerviosa con el tiempo de evolución de la enfermedad y el Ranking a su ingreso sin encontrar diferencia estadística significativa

Seguimiento a largo Plazo

Para valorar la evolución de los pacientes se tomaron en cuenta el grado de discapacidad y la dependencia funcional cada una de ellas cuantificadas por los puntajes de la escala modificada de Ranking y la escala de Karnofski respectivamente. Se valoraron con un intervalo de un año por 5 años.

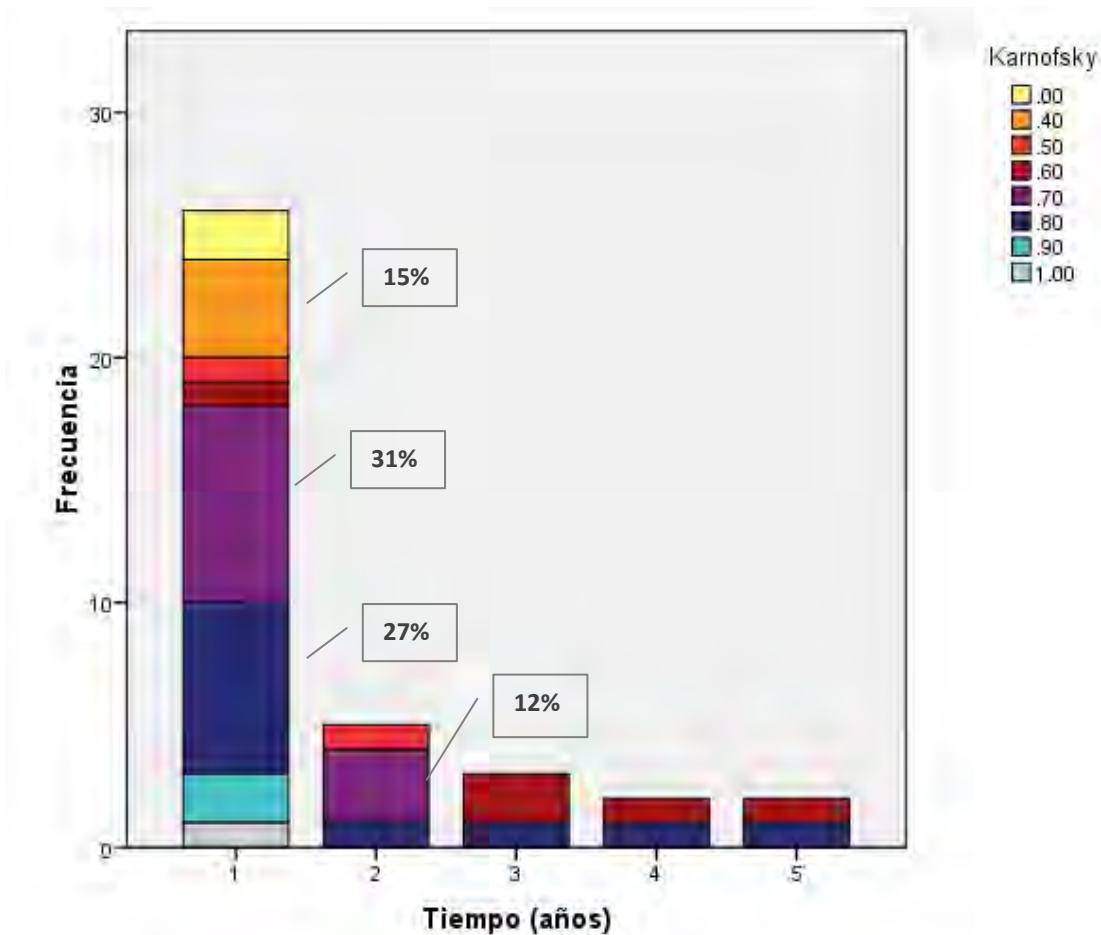
EL 92% (24) de los pacientes tenían valoración de mRs y Karnofsky al año, 1 no continuo su seguimiento y el otro falleció, solamente el 19% (5) la tenían a los 2 años, el 11% (3) la tenían a los 3 años y solo el 7.6% (2) lo tenían a los cuatro y 5 años de seguimiento. La causa de no tener el seguimiento completo fue la discontinuación a sus citas programadas, desconociendo su evolución final.



Gráfica 6. Distribución de porcentaje del puntaje en la Escala Modificada de Rankin de 24 pacientes, durante el seguimiento de 5 años

El promedio de la mRs al año es de 2.8 ± 1.4 con un valor mínimo de 0 y un máximo de 6, observando una mínima diferencia con del ingreso 1.7 ± 0.9 .

El 35%(9) de los pacientes tienen un Ranking de 0 a 2 (sin síntomas o discapacidad leve), el 56.7% (15) tenían Ranking de 3-5 (discapacidad moderada a severa) uno había fallecido. La distribución del puntaje de la mRs es del 31%(8) con puntaje 2, el 27% (7) con puntaje de 3, el 19%(5) con puntaje 4, el 7.7%(2) con puntaje de 5.



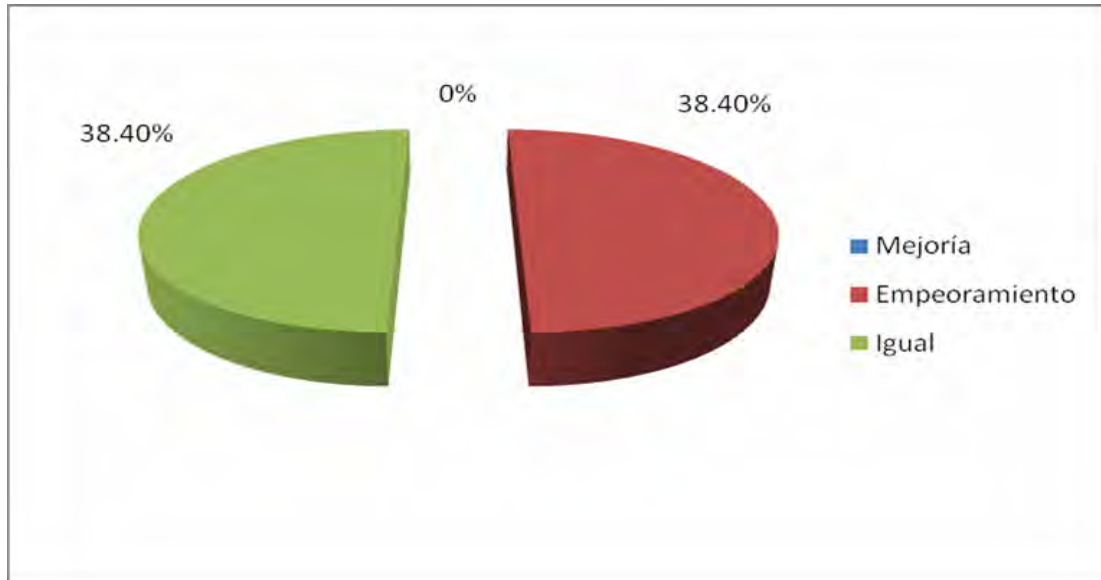
Gráfica 7. Distribución de porcentaje del puntaje de Karnofsky de 24 pacientes, durante el seguimiento de 5 años.

El promedio de de puntaje en la escalad e funcionalidad de Karnofsky (K) de 60.4 ± 26.6 (rango de 0 a 90). El 34.4% (9) tenían una puntuación entre 80-100% (capaz de realizar sus actividades con esfuerzo hasta estar completamente normal) el 38.5% (10) presentaban puntuación de 70-50% (incapaz de realizar actividades normales hasta requerir constantemente ayuda para sus cuidados personales), el 15.3%(4) tenía puntuación de 40-10% (Incapacitado hasta moribundo) y un paciente había fallecido recibiendo un puntaje en la escala de 1.

La distribución del puntaje en la escala funcional de K es de 31%(8) para un K de 70%, el 27% (7) para K de 80% y un 15% (4) para K de 40%. A los dos años el K más frecuente observado fue el de 70% con un porcentaje del 12% (3), los años subsecuentes el K es de 60% (Atiende la mayoría de sus cuidados personales) fue el más frecuente.

Tratamiento

El 65% (17) de los pacientes recibieron al menos un tratamiento o combinación a base de fármacos y rehabilitación. La terapia farmacológica estuvo constituida por creatina, coenzima Q, esteroides, multivitaminas incluyendo vitamina E. El 26% (6) no recibió ningún tipo de tratamiento.



Gráfica 8. Evolución de los 17 pacientes con miopatía primaria que recibieron cualquier tratamiento farmacológico

Se valoró al año de evolución cual era la percepción que tenían los paciente de la progresión de su enfermedad independientemente habían recibido o no algún tipo de tratamiento encontrando que ninguno (100%) había presentado mejoría, el 38.4%(10) estaban en iguales condiciones y el 38% (10) se encontraban empeorando.

IX. DISCUSIÓN

Los desordenes musculares primarios son un grupo de heterogéneo de enfermedades en gran medida de carácter hereditario ⁷⁴

El conocimiento de la prevalencia e incidencia en países latinoamericanos es desconocido, siendo la información disponible proveniente de países anglosajones o europeos. En Irlanda se reporta prevalencias de 84 por 10^{-5} , Suecia 24.9 a 42 por 10^{-5} ^{75,76}, es de tomar en cuenta que estos estudios incluyen niños, adolescentes y muy pocos adultos.⁷⁷ La carencia de estudios epidemiológicos de DMH (Distrofias musculares hereditarias) en adultos a nivel mundial es grande; de igual forma no hay estudios que describan las características epidemiológicas en pacientes latinoamericanos. Emery en 1991 llevo a cabo una revisión de 150 estudios de literatura mundial y estimo una prevalencia global para ambos sexos es de 268 por cada millón de habitantes, esperando que 1 de cada 3500 habitantes desarrollara una DMH en la niñez o en etapas más tardías⁷⁸.

Nuestra serie constituye población latinoamericana, proveniente de México. Nuestro centro hospitalario de tercer nivel atiende al 40% de una población mexicana, estimada en 103 millones de habitantes, por lo que constituye una muestra representativa de la población mexicana de una entidad nosológica rara en presentación. Como ha sido previamente reportado en la literatura el género masculino es el más afectado en estos padecimientos.

El lugar de origen más frecuente de los pacientes fue del Distrito Federal (27%) y Estado México (27%); este predominio pudiera estar influenciado por ser el INNN MVS centro de referencia neurológica de todos los estados de la zona central (Estado de México, Distrito Federal, Tlaxcala, Puebla, Morelos e Hidalgo).

La DMH más frecuente fue la distrofia muscular en un 69%, siendo la variante distrofia de cinturas la más común 67% seguida de Distrofia de Becker (17%), Duchenne (11%) y un caso de Emery Dreifuss. Estos resultados difieren a los publicados en la literatura ya que la distrofia muscular más frecuente es la Distrofia de Duchenne seguido de la Distrofia miotónica, distrofia facioescapulohumeral y por último la distrofia de cinturas⁷⁹. Esta diferencia encontrada pudiera estar explicada por la comparación que se hacen con estudios que incluyen niños; por otra parte cabe la posibilidad que los pacientes que necesitaron hospitalizaron tuvieran una enfermedad mucho más grave comparados con aquellos no fueron hospitalizados (menos graves) quedando estos afuera del análisis. Otra explicación alternativa es que los pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne y Becker inician a edades tempranas y fallecen en la adolescencia por problemas cardíacos y pulmonares y no llegan a la vida adulta. Nuestro centro solo atiende a mayores de 15 años, por lo que existe un sesgo de selección pero permite valorar adecuadamente la presentación de distrofias en edad adulta, que no son considerados en la mayoría de las series publicadas. Llama la atención la ausencia de pacientes con distrofia facioescapulohumeral, la cual ha sido publicado que predomina en anglosajones, tendencia que se mantiene con la nuestra, al no estar presente en la población.

El paciente con diagnóstico de Distrofia de Emery Dreifuss no cumple criterios para sustentarlo. Las otras DMH observadas fueron miopatía metabólica, miotónica, congénita y mitocondrial en un 7% para cada una de ellas.

No se corroboró el defecto congénito de los pacientes con distrofia miotónica (2) se llegó al diagnóstico probable de distrofia miotónica tipo 1 (Enfermedad de Steinert) por las características clínicas (calvicie frontal, resistencia a la insulina, ptosis palpebral atrofia de maseteros y temporal, herencia autosómica dominante y reflejo miotónico distal). El diagnóstico de probable miopatía congénita se realizó en dos hermanos basado en sus síntomas y el hallazgo en la biopsia de músculo encontrando la presencia de cuerpos de inclusión uno de ellos falleció antes de primer año sin conocer la causa. El diagnóstico de probable de miopatía metabólica se llevó a cabo en dos pacientes a través de los hallazgos encontrados de acumulo de desmina o de glucógeno en la biopsia muscular.

Dos pacientes tenían el diagnóstico de miopatía mitocondrial sustentada en los hallazgos de la biopsia muscular encontrando fibras rojas rasgadas en la tinción de Tricromico de Gomori y fibras negativas en la tinción de COX no se realizó microscopia electrónica a ninguno de los pacientes.

Si bien la distrofia muscular de Becker y de Duchenne tiende afectar exclusivamente al hombre la frecuencia de estos fue baja en nuestra serie. La edad promedio de los pacientes cuando se le realizó el diagnóstico fue 29 ± 9.2 años con una edad mínima de 15 y una edad máxima hasta 49 años. Esto concuerda con la literatura ya que Meena et al.⁸⁰ en el 2007 reportó la edad promedio de presentación fue de 28 en pacientes con diagnóstico de sarcogliconopatía de igual forma Khadilkar et al.⁸¹ 2002 había reportado de igual forma un promedio de inicio más temprano (25 años).

La evolución de los síntomas fue variable con un promedio de 11.5 ± 9.1 años con rangos de evolución desde 4 meses hasta 39 años observando los que tenían menor tiempo de evolución el un comportamiento más agresivo de la enfermedad. Meena et al.⁶ observó un promedio de duración de promedio fue 6.8 años y Sakar et al.⁸² 2004 un promedio 3.5 años para aquellos pacientes con diagnóstico de sarcogliconopatía.

El patrón hereditario más frecuente fue el autosómico recesivo en el 53.8%. El paciente definió de acuerdo a su cuadro clínico la afectación de algún familiar refiriendo en un 50%, siendo el más frecuentemente afectado un familiar de primer grado (Hermanos)(26.9%). Este hallazgo es esperado y concuerda con lo reportado en la literatura debido que hay pocas miopatías que se heredan de forma dominante son pocas y las que predominan principalmente son las recesivas.^{83,84}

El promedio de mRs (escala de Rankin modificad) al ingreso fue de 2.7 ± 0.9 (rango: 1-5) con un mRs al año de 2.8 ± 1.4 (rango:1-6). El grado de afectación de los pacientes a su ingreso fue considerable ya que con mRs = 3 el paciente presenta un grado de incapacidad moderada (síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma). Cuando se comparó mRs al ingreso y mRs al un año de evolución no mostró cambios. Un paciente con diagnóstico de miopatía congénita murió (mRs=6) durante su primer años de evolución desconociendo la causa de muerte.

La fuerza muscular fue valorada por la MRCS (0-5) encontrándose afectada en el 100% en las extremidades superiores (ES) y 96% para las inferiores (EI). La paresia proximal fue la distribución más frecuente afectada en el 100% para las ES y en el 76% para las EI. La paresia distal mostro predominio por las EI en un 76.9% con respecto a las ES 26%. Como se observa en los resultados el predominio proximal de la afectación es predominante pero de igual forma se observa la presencia de afectación distal hasta un 76.9% con predominio de extremidades inferiores. Los hallazgos apoyan lo que hace años se comenta que las miopatías son un conjunto de síntomas positivos o negativos presentes en grado variable.^{85,86} La debilidad muscular distal se ha descrito en los desordenes musculares dependiendo la serie de casos que se revise y la afectación distal se observa desde el 34 al 92% siendo la distrofia de cinturas causada por déficit de disferlina la que con mayor frecuencia se observa la que con mayor frecuencia lo presentan.^{87,88}

Los valores promedio de CK fue de 1886.8 ± 1886.8 (rango: 22 a 6707) encontrando diferencia significativa ($p < 0.04$) cuando se correlaciono los niveles CK bajos y el mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Como era de esperar y ya reportado en la literatura que a medida avanza la enfermedad se va perdiendo masa muscular y por lo tanto los niveles de CK van disminuyendo.^{89,90}

Todas las biopsias mostraban cambios anormales sugerentes de miopatías primarias; encontrando además la presencia de inflamación en un 30.7%. Es importante reconocer que los pacientes con miopatías hereditaria pueden presentar inflamación en la biopsia hasta en un 25% relacionado a mayor destrucción muscular y mayor progresión de los síntomas, es de mucha más importancia para hacer el diagnostico el diagnóstico diferencial con miopatías adquiridas.^{91,92}

El déficit proteico se determino en el 31% de los pacientes encontrando que el 15.4% mostraba más de un déficit. La proteína que con mayor frecuencia se encontró baja fue la disferlina (19.2%) seguida de la distrofina (11.5%). La disferlina es segunda causa de las distrofia de cinturas siendo el que mayormente se encuentra disminuido los sarcoglicanos por lo tanto este hallazgo coincide con la presentación clínica de los paciente.^{93,94,95}

Los estudios de neurofisiológicos mostraron tanto afectación miopática (61.5%), neuropática (7.5%) y mixta (19.2%). No hay estudios reportados que describan los hallazgos anormales en las velocidades de conducción nerviosa en pacientes con DMH, se realizó análisis univariado relacionando la presencia o ausencia de neuropatía con el Rankin al ingreso sin tener resultados estadísticamente significativos.

La escala de Rankin al año no mostro diferencia con la inicial. La escala de funcionalidad de Karnofsky mostro una media de 60.4 ± 26.6 (rango de 0 a 90). Ningún paciente mejoró al año, el 38.4% había empeorado y otro mismo porcentaje no habían mostrado ningún cambio. Como era de esperar de todas las enfermedades neurodegenerativas son de carácter crónico y curso progresivo en nuestra población no se pudo corroborar la evolución por la pérdida de los pacientes al seguimiento.

X. CONCLUSIONES

La heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de miopatía primaria.

La presentación clínica, las alteraciones en la biopsia y la electromiografía NO definen el diagnóstico preciso de una miopatía primaria.

Los datos de inflamación en la biopsia y la alteración de las velocidades de conducción nerviosa retardan un diagnóstico oportuno de las miopatías primarias.

Debido a lo anterior es necesario realizar estudios de inmunohistoquímica, microscopía electrónica y estudio genético para hacer diagnóstico preciso de los trastornos musculares primarios y de esta manera poder brindar consejo genético, terapia génica o tratamiento preventivo para las comorbilidades los acompañan.

La miopatía primaria más frecuente fue la distrofia de cinturas.

Se observó el predominio de afectación en el género masculino.

El nivel bajo de creatina-cinasa CK se asoció con mayor tiempo de evolución de la enfermedad y este probablemente debido a desgaste muscular.

Se observó inflamación en la biopsia muscular y alteración en la conducción nerviosa en los pacientes necesitándose más líneas más investigación para determinar el mecanismo fisiopatológico de estas alteraciones.

La evolución clínica y pronóstico es impredecible.

Se encontró más de un déficit de proteínas en el análisis de inmunohistoquímica.

En México DF y a zona conurbana tiene mayor incidencia de afectación muscular primaria probablemente porque concentra a casi 30 millones de mexicanos.

La serie que se analizó incluye probablemente los casos más graves por los que será necesario incluir a más pacientes con cuadros más leves de la enfermedad como por ejemplo los que son vistos por consulta externa.

XI. REFERENCIAS

1. Emery AE, Muntoni F. Duchenne muscular dystrophy. Oxford: Oxford University Press, 2003.
2. Essex C, Roper H. Lesson of the week: late diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy presenting as global developmental delay. *BMJ* 2001;323:37–8.
3. Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 2008;93:986–90.
4. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003;2:731–40.
5. Chamberlain JS, Gibbs RA, Ranier JE, et al. Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic Acids Res* 1988;16:11141–56.
6. Schwartz M, Duno M. Improved molecular diagnosis of dystrophin gene mutations using the multiplex ligation-dependent probe amplification method. *Genet Test* 2004;8:361–7.
7. Ashton EJ, Yau SC, Deans ZC, et al. Simultaneous mutation scanning for gross deletions, duplications and point mutations in the DMD gene. *Eur J Hum Genet* 2008;16:53–61.
8. Dubowitz V, Sewry CA. Muscle biopsy. A practical approach. Saunders Elsevier 2007.
9. Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord* 2002;12:975–83.
10. Rodillo EB, Fernandez-Bermejo E, Heckmatt JZ, et al. Prevention of rapidly progressive scoliosis in Duchenne muscular dystrophy by prolongation of walking with orthoses. *J Child Neurol* 1988;3:269–74.
11. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD003725.
12. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, et al. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord* 2006;16:249–55.
13. King WM, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2007;68:1607–13.
14. Beenakker EA, et al. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2005;62:128–32.
15. Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A, et al. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. 2–4 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:526–34.
16. Eagle M, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007;17:470–5.
17. Phillips MF, Quinlivan RC, Edward RH, Calverley PM, Chages in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit. Care Med* 2001;164:2191-4.
18. Baydur A, Gilgoff I, prentice W, Carlson M, Fischer DA. Decline in respiratory function and experience dystrophy. *Chest* 1990;97:884-9.
19. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, de Kermadec JM, Weisa YA. Ventricular Arrhythmia in Duchenne muscular Dystrophy: Prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord* 1993;8:201-6.
20. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomiopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990;26:271-7.
21. Smith AD, Koreaka J, Moseley CF. Progression disorder in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg AM* 1989;71:1066-74.
22. Emery AEH. Populaci3n frequencies of inherited neuromuscular diseases: a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1:19-29.
23. Melacini P, Fanin M, Danieli GA, et al. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation* 1996;94:3168–75.
24. Shoji1 T, Nishikawa Y2, Saito1 N, et al. A case of Becker muscular dystrophy and massive myoglobinuria with minimal renal manifestations. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:759–60.

25. Hayes J, Veckemans F, Bissonette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anesthesia problem revisited. *Pediatric Anesthesia* 2008;18:100–6.
26. Kesari A, Pirra LN, Bremadesam L, et al. Integrated DNA, cDNA, and protein studies in Becker muscular dystrophy show high exception to the reading frame rule. *Hum Mutat* 2008;29:728–37.
27. Melacini P, Fanin M, Danieli GA, et al. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation* 1996;94:3168–75.
28. Shoji T, Nishikawa Y2, Saito N, et al. A case of Becker muscular dystrophy and massive myoglobinuria with minimal renal manifestations. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:759–60.
29. Hayes J, Veckemans F, Bissonette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anesthesia problem revisited. *Pediatric Anesthesia* 2008;18:100–6.
30. Kesari A, Pirra LN, Bremadesam L, et al. Integrated DNA, cDNA, and protein studies in Becker muscular dystrophy show high exception to the reading frame rule. *Hum Mutat* 2008;29:728–37.
31. Young KH, Barton BA, Waisbren S, et al. Cognitive and psychological profile of males with Becker muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2008;23:155.
32. Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *Lancet* 1999 19;353:2116–19.
33. Butz M, Koch MC, Muller-Felber W, Lemmers RJ, van der Maarel SM, Schreiber H. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Phenotype-genotype correlation in patients with borderlineD4Z4 repeat numbers. *JNeurol* 2003; 250: 932–937.
34. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1: 19–29.
35. Padberg GW, Lunt PW, Koch M, Fardeau M. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. In: Emery AEH, ed. *Diagnostic criteria for neuromuscular disorders*. Baarn, The Netherlands: ENMC, 1997: 9–15.
36. Trevisan CP, Pastorello E, Armani M et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and occurrence of heart arrhythmia. *Eur Neurol* 2006; 56: 1–5.
37. Trevisan CP, Pastorello E, Ermani M et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: a multicenter study on hearing function. *Audiol Neurootol* 2008; 13: 1–6.
38. Galluzzi G, Deidda G, Cacurri S et al. Molecular analysis of 4q35 rearrangements in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): application to family studies for a correct genetic advice and a reliable prenatal diagnosis of the disease. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 190–198.
39. Petrov A, Allinne J, Pirozhkova I, Laoudj D, Lipinski M, Vassetzky YS. A nuclear matrix attachment site in the 4q35 locus has an enhancer-blocking activity in vivo: implications for the facioscapulo-humeral dystrophy. *Genome Res* 2008;18:39–45.
40. Tonini MMO, Passos-Bueno MR, Cerqueira A, Matioli SR, Pavanello R, Zatz M. Asymptomatic carriers and gender differences in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Neuromuscul Disord* 2004;14:33–38.
41. Zatz M, Marie SK, Cerqueira A, Vainzof M, Pavanello RC, Passos-Bueno MR. The facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1) gene affects males more severely and more frequently than females. *Am J Med Genet* 1998;77: 155–161.
42. Van der Maarel SM, Deidda G, Lemmers RJ et al. De novo facioscapulohumeral muscular dystrophy: frequent somatic mosaicism, sex-dependent phenotype, and the role of mitotic transchromosomal repeat interaction between chromosomes 4 and 10. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 26–35.
43. Felice KJ, North WA, Moore SA, Mathews KD. FSH dystrophy 4q35 deletion in patients presenting with facialsparing scapular myopathy. *Neurology* 2000; 54: 927–1931.
44. Bione S, Maestrini E, Rivella S, et al.: Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1994, 8:323–327.
45. Raffaele Di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, et al.: Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000, 66:1407–1412.

46. Bonne G, Mercuri E, Muchir A, et al.: Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamins A/C gene. *Ann Neurol* 2000, 48:170–180.
47. Bialer MG, McDaniel NL, Kelly TE: Progression of cardiac disease in Emery-Dreifuss Muscular dystrophy. *Clin Cardiol* 1991, 14:411–416.
48. Becane HM, Bonne G, Varnous S, et al.: High incidence of sudden death of conduction system and myocardial disease due to lamins A/C gene mutation. *Pace* 2000, 23:1661–1666.
49. Harper PS. Myotonic dystrophy. 2nd ed. London, Philadelphia:W.B. Saunders, 1989. 525-530.
50. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member [Erratum in: *Cell* 1992;69:385]. *Cell* 1992;68:799–808.
51. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of *ZNF9*. *Science* 2001;293:864–867.
52. Taneja KL, McCurrach M, Schalling M, Housman D, Singer RH. Foci of trinucleotide repeat transcripts in nuclei of myotonic dystrophy cells and tissues. *J Cell Biol* 1995;128:995–1002.
53. Miller JW, Urbinati CR, Teng-umnuay P, et al. Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG)*n* expansions associated with myotonic dystrophy. *EMBO J* 2000;19:4439–4448.
54. Trip J, Drost G, van Engelen BG, Faber CG. Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004762.
55. Cleland JC, Griggs RCG. Channelopathies of the nervous system. In: *Neurobiology of Disease*. Gilman S, ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2007:319–32.
56. Jurkatt-Rött K, Lehmann-Horn F. Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. *J Clin Invest* 2005; 115:2000–9.
57. Miller TM, da Silva MR, Miller HA, et al. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology* 2004; 63:1647–1655.
58. Venance SL, Herr BE, Griggs RC. Challenges in the design and conduct of therapeutic trials in channel disorders. *Neurotherapeutics* 2007;4:199–204.
59. Fardeau M, Tome F: Congenital myopathies. In *Myology*. Edited by Engel AG, Franzini-Armstrong C. New York: McGraw-Hill; 1994:1487–1533
60. Wallgren-Pattersson C, Laing NG: Report of the 70th ENMC International Workshop: nemaline myopathy, 11-13 June 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2000, 10:299–306.
61. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, et al. Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women. *J Appl Physiol* 2000;88:1701.
62. Van Loon L, Greenhaff P, Constantin-Teodosiu D, et al. The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *J Physiol* 2001;536:295.
63. Venables MC, Achten J, Jeukendrup AE. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *J Appl Physiol* 2005;98:160.
64. Pourmand R. Metabolic myopathies: A diagnostic evaluation . *Neurol Clin* 2000;18:1-13 PMID: 10658166 (Discusses the initial approach to the patient suspected of having a metabolic myopathy.)
65. Baruffini E, Lodi T, Dallabona C, et al. Genetic and chemical rescue of the *Saccharomyces cerevisiae* phenotype induced by mitochondrial DNA polymerase mutations associated with progressive external ophthalmoplegia in humans. *Hum Mol Genet* 2006; 15:2846–2855.
66. Faulty OXPHOS in yeast, determined by mutations in the mtDNA polymerase corresponding to those found in human patients, can be corrected by either increasing the availability of deoxynucleotides, the 'building blocks' of mtDNA synthesis, or by exposure to antioxidant scavengers.
67. Stuart GR, Santos JH, Strand MK, et al. Mitochondrial and nuclear DNA defects in *Saccharomyces cerevisiae* with mutations in DNA polymerase gamma associated with progressive external ophthalmoplegia. *HumMol*
68. Carrelli V, Ross-Cisneros FN, Sadum AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of neuropathies. *Prog Retin Eye Res* 2004 ; 23: 53-89.
69. DiMauro S, Hirano M. Mitochondrial Encephalomyopathies: An Update: *Neuromusc. Disord* 2005: 15: 276-286.

70. Hirano M MELAS In: Gilman S, ed. Medlink. Available at: <http://www.medlink.com> Accessed February 14, 2005.
71. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45, Her Majesty's Stationery Office, London, 1981.
72. Rankin J. Cerebrovascular accidents in patients over the age of 60. II: Prognosis. *Scott Med J* 1957;2:2000.
73. Karnofsky DA, Abelmann WH, Graver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma." *CANCER* 1948; 1: 634-56.
74. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden *Neuromuscular Disorders* 10 (2000) 1-9.
75. Ahlström G, Gunnarsson LG, Leissner P, Sjöström PO. Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in a Swedish county. *Neuroepidemiology* 1993;12(5):262±269.
76. Tangsrud SE, Halvorsen S. Child neuromuscular disease in southern Norway. Prevalence, age and distribution of diagnosis with special reference to non-Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet* 1988;34(3):145±152.
77. Hughes MI, Hicks EM, Nevin NC, Patterson VH. The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland. *Neuromuscul Disord* 1996;6(1):69±73.
78. Emery AEH. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases ± a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1(1):19±29.
79. Meena AK, Sreenivas D, Sundaran C, Sita JS. Sarcoglyopathy: A clinico-pathological study. *Neurol India* 2007;55:117-21
80. Khadilkar SV Singh RK, Chitale AR. A study of clinical and laboratory features of 14 Indian Patients with dysferlinopathy. *J Clin Neuromusc Dis* 2004;66:11-8
81. Kanagawa M, Toda T. The genetic and molecular basis of muscular dystrophy: roles of cell-matrix linkage in the pathogenesis. *J Hum Genet* 2006;51:915–26.
82. Essex C, Roper H. Lesson of the week: late diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy presenting as global developmental delay. *BMJ* 2001;323:37–8.
83. Hilton-Jones D, Kissel JT. The examination and investigation of the patient with muscle disease.
84. Karpatis G, Hilton-Jones D, Griggs RC, eds. *Disorders of Voluntary Muscle*. 7th ed. New York: Cambridge University Press; 2001: 349–373
85. Nalini A, Gayathri N. Dysferlinopathy: a clinical and histopathological study of 28 patients from India. *Neurol India* 2008;56:379-385.
86. Prbham S. Diamond on quadriceps: A frequent sign in dysferlinopathy *Neurology* 2008;70:322
87. Rowland LP, Willner J, Di Mauro S, Miranda A (1980) Approaches to the membrane theory of
88. Duchenne muscular dystrophy. In: Angelini C, Danielli GA, Fontanri D (eds) *Muscular dystrophy*
89. advances and new trends. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 3–13.
90. Dop Bär P et al (1997) Symptoms of muscle damage. In: Salmons S (ed) *Muscle damage*. Oxford University Press, Oxford, pp 3–6
91. Heffner RR. Muscle biopsy in the diagnosis of neuromuscular disease. *Semin Diagn Pathol* 1984; 1: 11451.
92. Lo HP, Cooper ST, Evesson FJ, et al. Limb-girdle muscular dystrophy: diagnostic evaluation,
93. frequency and clues to pathogenesis. *Neuromuscul Disord* 2008; 18:34–44.
94. Laval SH, Bushby KM. Limb-girdle muscular dystrophies: from genetics to molecular pathology.
95. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30:91–; Review.

XII. ANEXOS

ANEXO 1.

Escala de valoración de fuerza Medical Research Council (MCRS)⁵⁹.

La fuerza del paciente está graduada en una escala de 0-5

Grado 5: Fuerza muscular normal contra resistencia completa

Grado 4: la fuerza muscular está reducida pero la contracción muscular puede realizar un movimiento articular contra resistencia.

Grado 3: la fuerza muscular está reducida tanto que el movimiento articular solo puede realizarse contra la gravedad, sin la resistencia del examinador.

Grado 2: movimiento activo que no puede vencer la fuerza de gravedad.

Grado 1: esbozo de contracción muscular

Grado 0: ausencia de contracción muscular

ANEXO 2.

Escala de discapacidad de Ranking modificada⁶⁰.

0.	Sin síntomas.	
1.	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2.	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3.	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4.	Incapacidad moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5.	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6.	Muerte	

ANEXO 3.

Escala de Funcionalidad de Karnofsky⁶¹.

Escala de funcionalidad de Karnofsky.	
100%	Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad.
90%	Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves.
80%	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
70%	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo.
60%	Requiere atención ocasional, sin embargo puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades.
50%	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos.
40%	Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales.
30%	Invalidez severa, hospitalización indicada.
20%	Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén.
10%	Muy grave, rápida progresión de la enfermedad.
0%	Muerte.
