



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE REHABILITACIÓN

ANÁLISIS CUANTITATIVO DEL POTENCIAL
DE ACCIÓN DE UNIDAD MOTORA
EN DISFERLINOPATIAS

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE REHABILITACIÓN
P R E S E N T A :
DRA. ROCÍO GUÍZAR HERNÁNDEZ

PROFESOR TITULAR: DR. LUIS GUILLERMO IBARRA

ASESORES: DRA. ROSA ELENA ESCOBAR CEDILLO
DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2008



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.

Dr. Luis Guillermo Ibarra.

Profesor Titular de la Especialidad de Medicina de Rehabilitación

Dra. Matilde Enríquez Sandoval.

Directora de Enseñanza.

Dra. Xochiquetzal Hernández López.

Subdirectora de Enseñanza Médica y
Educación Continua.

Dr. Luis Gómez Velázquez.

Jefe de División de Enseñanza Médica.

Dr. Rosa Elena Escobar Cedillo.

Jefe de Servicio de Electrodiagnóstico y Clínica de distrofias.

Asesor clínico

M. en C. Dr. Antonio Miranda Duarte.

Investigador en Ciencias Médicas

Asesor Metodológico

Colaboradores:

Dr. Ramón Corral Vázquez

Dr. en C. Biológicas.

Bióloga Francisca Fernández Valverde.

Investigadora del INNMMVS.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Luis Guillermo Ibarra I por el impulso que da a la formación de Especialistas en Medicina de Rehabilitación.

A la Dra. Escobar que me guió hasta ahora para realizar el trabajo hecho.

A todos aquellos que me apoyaron en el proceso de mi formación.

Dedico con amor a mi mamá, a mi esposo y a tí Santiago

ÍNDICE

I.	Resumen	8
II.	Introducción	9
III.	Justificación	15
IV.	Objetivos	15
V.	Pacientes y métodos	16
VI.	Resultados	18
VII.	Discusión	25
VIII.	Conclusión	28
IX.	Bibliografía	29
X.	Graficas y Tablas	33
XI.	Anexos	40

RESUMEN

Las disferlinopatías es un tipo de Distrofia Muscular de Cinturas que se expresan clínicamente en diversas formas, pero fundamentalmente en dos: como miopatía distal (Miyoshi) y otra próximo-distal 2B. La presentación más común es la distal. La edad de inicio está entre los 15 y los 20 años de edad. En las formas de predominio proximo-distal la musculatura periescapular se afecta muy poco, por lo cual las escápulas aladas no se observan en los estadios iniciales. En la miopatía distal destaca la atrofia precoz de los gastrocnemios, que se describe también, aunque en menor grado, en la próximo-distal 2B. Uno de los estudios que se realiza para el diagnóstico de estas enfermedades es la electromiografía cualitativa. Objetivo: Describir los parámetros del PUM a partir del análisis cuantitativo del PAUM en la disferlinopatía y correlacionándolo con la distribución clínica. Pacientes y métodos: Se estudiaron pacientes con diagnóstico por inmunohistoquímica de disferlinopatía, a los cuales se les realizó una historia clínica, una exploración física, una valoración funcional de acuerdo a las escalas de Vignos, Brooke y Swinyard ; así como también un estudio de electromiografía cuantitativa con el objetivo analizar el potencial de acción de unidad motora comparándolo con sujetos sanos. (Prueba Mann-Whitney). Resultados: Se incluyeron 5 pacientes, 2 de sexo masculino y 3 sexo femenino, con edades entre los 19 y 38 años y una media de 28.4 años. La edad de inicio de aparición de la sintomatología fue entre los 14 y 32 años. Al valorar la fuerza muscular se clasificaron 4 casos con el fenotipo de miopatía distal y 1 fenotipo próximo-distal 2B. En relación a la habilidad funcional por las escalas de Brooke, Vignos y Swinyard en todos los casos se encontró una independencia funcional. Al realizar la EMG el análisis cuantitativo de PUM demostró la duración disminuida en forma constante en el grupo de pacientes, en los músculos explorados con respecto a los sujetos sanos, pero al describir cada uno de los casos y los parámetros obtenidos del PUM se observó gran variabilidad en cada uno de los pacientes, incluso en cada uno de los músculos de cada paciente. Los parámetros de medición demostraron gran variabilidad en relación a: duración, amplitud, duración de espiga, tiempo de ascenso; sin demostrarse potenciales polifásicos en general. Conclusión. El estudio del análisis cuantitativo del PUM es sólo un parte de los estudios de EMG cuantitativa debiéndose complementar con otros como el patrón de interferencia, o la descomposición del PUM y el cualitativo (EMG convencional). Estos estudios sirven para describir las características electrofisiológicas en cada una de las enfermedades neuromusculares, sumados a otros estudios como la biopsia muscular por inmunohistoquímica y estudios moleculares para el diagnóstico definitivo.

INTRODUCCIÓN

Las distrofias musculares son enfermedades hereditarias, lenta o rápidamente progresivas, que afectan principalmente al músculo estriado y que tienen en común un patrón distrófico de necrosis-regeneración característico en la biopsia muscular. A partir del descubrimiento del gen de la distrofia muscular de Duchenne y, meses más tarde, su producto, la proteína subsarcolemal distrofina, en los últimos quince años se ha sucedido un verdadero torrente de descubrimientos relacionados con la estructura y función del sarcolema, una membrana vital para la integridad y la supervivencia de la fibra muscular: al complejo de glicoproteínas asociadas a la distrofina, las proteínas de la matriz extracelular, entre las que destacan la α 2-laminina (merosina) y el colágeno VI, diversas proteínas sarcolemales y subsarcolemales como la disferlina, calpaína, caveolina, y proteínas de la membrana nuclear (emerina y lamina A/C), cuyos déficit han demostrado producir diferentes formas de distrofias musculares.

Dentro de cada grupo se han descrito nuevas entidades y diversos fenotipos para cada una de ellas, lo que hace al clínico cada vez más dependiente de estudios moleculares y genéticos complejos, que pueden reemplazar en algunos casos la electromiografía (EMG) e incluso la biopsia muscular, por su menor invasividad y alta certeza diagnóstica.

No obstante la electromiografía es un método de diagnóstico utilizado desde hace medio siglo en detectar cambios miopáticos en general, pero es de poca ayuda en diferenciar entre las diferentes formas de miopatía, y en ocasiones pueden presentarse patrones mixtos o inespecíficos por la variabilidad en la afectación de las fibras musculares, lo que hace que en ocasiones se requiera realizar análisis cuantitativos de las unidades motoras para valorar las características electrofisiológicas de las fibras musculares.

Antecedentes

Las distrofias de cinturas son un tipo de miopatías dentro de las distrofias musculares en donde son afectados algunos grupos musculares al principio y posteriormente se generalizan. La edad de inicio, la progresión y evolución, así como el grado de debilidad muscular varía desde el inicio hasta la vida adulta teniendo un curso lento y progresivo desde la infancia. En 1954 Walton y Nattrass describieron la distrofia muscular de cinturas como una entidad distinta de las otras formas de distrofias muscular. Posteriormente en 1995, el Consenso Europeo Neuromuscular estableció los criterios precisos para el diagnóstico y la clasificación de la distrofia muscular de cinturas, agrupando los subtipos diferentes de acuerdo a sus características genéticas. La designación para las distrofias de cinturas autonómica dominante se conoce como LGMD1, mientras que la forma recesiva se denomina como LGMD2. En algunas de ellas se conoce la proteína afectada pero en otras todavía no se ha encontrado. Dentro de las autosómicas recesivas más comunes en donde se ha encontrado una proteína afectada son: 2A (calpaina-3), 2B (disferlina), y 2I (proteína relacionado a la fukutina). Sin embargo, las sarcoglicanopatías son las más frecuentes (2C, 2D, 2E y 2F).

Cuando se encuentra afectada la proteína disferlina, entonces a esta enfermedad se le denomina disferlinopatía.

Disferlinopatía

En este tipo de distrofias la mutación se encuentra en el gen de la disferlina (DYS) localizado en el cromosoma 2p13, es la causa de la distrofia muscular de cinturas que incluye principalmente dos entidades clínicas: la distrofia muscular de cinturas tipo 2B y la miopatía distal (Miyoshi). La prevalencia descrita en la literatura describe 1/3000 en los judíos libaneses, 10% de las distrofias en Italia, 8% en Turquía, 2% en Dinamarca 14.5% en la India y 18% en E.U. Ahora bien, se estima que las disferlinopatías constituyen cerca del 25% de las distrofias musculares no identificadas. La edad de inicio está entre los 15 y los 35 años de edad. En las formas de predominio proximal, la musculatura periescapular se afecta muy poco, por lo cual las escápulas aladas no se observan en los estadios iniciales de la LGMD 2B. En la disferlinopatía distal destaca la atrofia precoz de los

gastrocnemios, que se presenta también, aunque en menor grado, en la LGMD 2B. (4,5,6) Aproximadamente la mitad de los pacientes se presentan como resultado de los problemas relacionados con los grupos musculares proximales (subir y bajar escaleras, incorporarse de una silla), mientras que la otra mitad notan dificultad con la debilidad distal (caminar en puntas con inestabilidad del tobillo). Los pacientes refieren una debilidad asimétrica, especialmente en la pierna. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad progresa lentamente entre 10 a 20 años. Las extremidades inferiores se encuentran en abducción y con una rotación externa con aumento del plano de sustentación como resultado de la debilidad de los músculos de la cadera. (4,5,6)

En general los niveles séricos de Creatinina se incrementan en la mayoría de los pacientes con distrofia muscular de cinturas, especialmente en este tipo.

Aunque se han identificado mutaciones fundadoras en Japón, India, judíos de Libia, Rusia, así como en Canadá no se encontró relación entre el genotipo y el fenotipo, y se observaron diversos cuadros clínicos producidos por la misma mutación incluso en la misma familia

La búsqueda de la secuencia de 55 exones es muy costosa y debido a la ausencia de una prueba clínica específica, el método recomendado para el diagnóstico de las disferlinopatías es por medio del apoyo de la técnica con inmunohistoquímica ya sea con inmunofluorescencia o por Westernblot en la biopsia muscular con el objetivo de buscar para la disferlina. Desde 1960 la histoquímica se ha convertido en un estudio necesario en la evaluación de la biopsia muscular. La inmunohistoquímica se utiliza tanto en la identificación de los constituyentes antigénicos normales en el músculo esquelético, como en la alteración, la pérdida, la acumulación, o la mala distribución de estos constituyentes en las miopatías. La ausencia completa de disferlina es diagnóstica de una disferlinopatía y la prueba bioquímica parece ser tanto sensitiva como específica. (6,7,8) . La disferlina es una proteína que atraviesa el sarcolema. Interactúa con la caveolina 3 e interviene en la reparación celular. (4,6)

Cuando no se realiza esta técnica, la biopsia muscular en varias ocasiones sólo muestra cambios de una distrofia crónica como una miopatía inflamatoria. En general esta inflamación es perivascular o endomisial, y contiene células CD4 macrófagos, y algunas células CD8 pero no células B. Por lo que es importante realizar el diagnóstico diferencial antes de prescribir corticosteroides particularmente en el inicio tardío ya que algunos pacientes mal diagnosticados han recibido tratamiento resultado en una mayor disminución en la fuerza muscular. En la LGMD2B hay una deficiencia total de disferlina tanto por inmunofluorescencia como por Western blot, aunque también se ha reportado la deficiencia parcial.

Electromiografía en Distrofias Musculares

Por más de 50 años, la EMG se ha utilizado como una prueba diagnóstica en pacientes con miopatía. Después de la introducción del análisis manual del potencial acción de la unidad motora a partir de un esfuerzo débil, varios otros métodos se han introducido incluyendo el análisis automático del PUM y el análisis del patrón de interferencia. Para evaluar el método de EMG correctamente se requiere haber estudiado clínicamente al paciente para poder correlacionar los datos electrofisiológicamente obtenidos

Por ejemplo, los patrones electromiográficos en las miopatías se reportan con ciertas características, pero en las distrofias musculares puede existir cierta variabilidad sólo en el caso de Duchenne y Becker los músculos presentan en su mayoría un patrón de tipo miopático a diferencia de las distrofias de cinturas y en la fascioescapulohumeral los patrones van diferir dependiendo de la alteración de los músculos involucrados pudiéndose observar patrones, miopáticos, neuropáticos e inclusive mixtos. De ahí la importancia de poder utilizar métodos cuantitativos para poder valorar la diferenciación de las unidades motoras en este tipo de distrofias. (11,12,13, 14, 15, 16, 41). Ahora bien, si se aplica un método nuevo en pacientes con un estadio avanzado, la sensibilidad del estudio puede ser alta pero no ser muy útil. El análisis del PUM se puede realizar a partir de una inspección visual cualitativa o a través de un análisis cuantitativo manual o automático a partir de un número representativo de unidades motoras. Los métodos cualitativos pueden ser confiables cuando la enfermedad está en los estadios avanzados pero no en los casos limítrofes.

Análisis de potencial de unidad motora

En este método las señales de electromiografía se registran con filtros de 5 Hz de paso alto y 10 kHz de paso bajo. La posición del electrodo se escoge cuando la señal de EMG es directa. El barrido corre libre y se obtiene una contracción moderada utilizando sólo del 5-30% de la fuerza máxima. A este grado de contracción, varios PUM se pueden observar, los cuales están separados entre sí. El registro continua sin mover la aguja durante el periodo de análisis (5-10 s). Por lo general, se recolectan 30 PUM con el objetivo de tener al menos 20 potenciales una vez hecha la edición, lo toma alrededor de 3-5 min. El proceso involucra varios pasos. (17,18,19,20)

En el análisis es importante la *identificación*, la *clasificación*, la *exposición* y el promedio de cada PUM. Cada descarga es detectada y observada dentro del tiempo eje. La técnica exige una *edición intermedia* y una *edición final*. La edición intermedia durante el examen puede ser inadecuada. Por ello, la edición final es un paso indispensable. El PUM se duplica y aquellos con una línea basal muy ruidosa se borran.

La principal desventaja de este estudio es que en todas las técnicas que involucran un promedio de PUM se observa una variación en la forma. Por otro lado la promediación puede reducir la amplitud del PUM pudiendo en un momento dado, cambiar la forma, sobre todo en las fases. (21,22,23,24,25,26,27,28)

Hay un incremento en la proporción de los PUM complejos o polifásicos, causada en la mayoría de las veces a variaciones en el diámetro de las fibras musculares, causando asincronía del potencial de acción a través de las fibras musculares individuales. Esto podría deberse a la atrofia o al proceso de regeneración a las fibras musculares. Al realizar la electromiografía se nota un incremento de las áreas silentes dentro del territorio de la UM lo que indica pérdida de las fibras musculares.

La incidencia de los potenciales polifásicos se incrementa entre un 20-30% en todos los registros en las distrofias musculares, comparado con el 10-20% que hay en los músculos normales. El incremento en los polifásicos del PUM es la medida más sensible en las distrofias musculares. (24,25,26,27,28)

Buchtal et al reportó el estudio del análisis cuantitativo del PAUM en 32 pacientes con varios tipos de distrofia muscular diagnosticada por clínica y confirmada por biopsia muscular; 21 pacientes (66%) tenían una disminución promedio de la duración del PUM; 33% con sólo incremento en el número de fases mientras que la amplitud no contribuyó en la certeza diagnóstica. Evaluaciones repetitivas de varios músculos en 50 pacientes con distrofia muscular progresiva con incremento de la sensibilidad en el promedio de la duración en el análisis del PUM en el 75-85% de los pacientes con distrofia miotónica, distrofia fascioescapulohumeral, de cinturas y de Duchenne. El incremento en la duración se encontró en 1 solo paciente con distrofia. En otro estudio de 188 pacientes con miopatía diagnosticada clínicamente y por biopsia muscular la EMG confirmó el diagnóstico en 77% de los pacientes. En 80 músculos a partir de un grupo de pacientes con varios tipos de miopatías, 37 mostraron una disminución en la duración. (40,41)

JUSTIFICACIÓN

La disferlinopatía es una enfermedad con poca incidencia y prevalencia a nivel mundial. Sin embargo, constituye una de las primeras causas de distrofia muscular de cinturas. Desafortunadamente en general las distrofias de cinturas son subdiagnosticadas y más aún el subtipo específico, hasta ahora poco se sabe del comportamiento de esta enfermedad, la edad de inicio, su evolución, su progresión, así como los parámetros de electrodiagnóstico asociados a esta miopatía específicamente. Por lo que en este estudio se requiere conocer las características clínicas y electrofisiológicas en este tipo de pacientes

OBJETIVO GENERAL

Describir los parámetros del PUM a partir del análisis cuantitativo del PAUM en la disferlinopatía y correlacionándolo con la distribución clínica.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Describir el cuadro clínico de los pacientes con disferlinopatía.
2. Describir los parámetros del PAUM obtenidos a partir del análisis cuantitativo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, comparativo, observacional y transversal en pacientes diagnosticados por clínica, enzimas y confirmado por inmunohistoquímica con ausencia o deficiencia de disferlina en la biopsia muscular en cualquier estadio de la enfermedad los cuales fueron estudiados en el INR, CMN XXI y INNN .

El diagnóstico clínico se estableció con los siguientes criterios: debilidad muscular progresiva simétrica o asimétrica, niveles séricos de creatinina elevada, electromiografía cualitativa previa y por supuesto el diagnóstico confirmado a partir de pruebas de inmunohistoquímica de disferlinopatía.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 15 años que aceptaran realizarse el estudio de electromiografía cuantitativa, ingresaran al INR con expediente clínico completo y niveles de creatinina elevada, excluyéndose a aquellos pacientes con disferlinopatía secundaria o que tuvieran otro antecedente personal patológico que interviniera con los datos obtenidos para el estudio. (síndrome de neurona motora superior, lesión de nervio periférico, neuropatía metabólica, etc).

Se realizó un estudio de electromiografía de análisis PUM en un grupo control de 16 sujetos sanos mayores de edad sin datos clínicos ni electroneuromiográficos de una enfermedad neuromuscular para poder comparar los hallazgos con los pacientes estudiados.

Se citó a todos los sujetos para: 1) Solicitar su participación en el estudio. 2) Documentar una historia clínica. 3) Realizar una exploración física completa. 4) Tener completo el examen manual muscular utilizando la Escala de la Medical Research Council (MRC). 5) Firmar el consentimiento informado para realizarles el estudio de electromiografía con aguja concéntrica para el análisis cuantitativo. 6) Realizar el examen cuantitativo de electromiografía de los deltoides, bíceps braquial, vasto medial, tibial anterior y gastrocnemio utilizando una aguja concéntrica de 50 mm TECA elite y un equipo de EMG comercialmente disponible: Nicolet, E. U. con el programa VikingSelect Master V8.1 con parámetros estándares: tiempo de corrido 10 ms/div, filtro alto de 10 kHz, filtro bajo de 2 a 20 Hz, con un tiempo de barrido o sensibilidad entre 50 a 500 $\mu\text{V}/\text{div}$).

Para el estudio se tomó la actividad eléctrica para obtener al menos 20 PUM diferentes para cada músculo utilizando el análisis cuantitativo del PUM. Al aplicar este análisis durante un nivel constante de actividad de electromiográfica, el operador adquirió al menos 4.8 s previos al de la señal. A partir de la señal adquirida, el PUM se describió cuantitativamente y se promediaron durante el periodo de análisis. El análisis se llevó a cabo mediante una leve activación voluntaria. Se midieron los siguientes parámetros: la duración, la amplitud, la duración de espiga, el número de fases y el tiempo de ascenso. Se realizó una comparación descriptiva de los parámetros del PUM de los músculos estudiados de los pacientes con respecto a los parámetros del PUM de los sujetos sanos por medio de la prueba U de Mann-Whitney con una significancia α de 0.05. Además se describió en cada uno de los casos los parámetros del PUM con los datos clínicos de cada uno de los pacientes.

RESULTADOS

Se recolectó a los pacientes con resultado positivo por inmunohistoquímica en una base de datos a partir del año 2000 reuniendo la información de 3 institutos centralizados en nuestro país: IMSS CMN XXI, INNN MVS y al INR. La lista incluyó a 14 pacientes con diagnóstico de disferlinopatía por técnica de inmunofluorescencia: Sin embargo, se incluyeron sólo cinco pacientes, los otros se descartaron por: 1 por defunción, 1 por presentar un Síndrome de Neurona Motora Superior agregado, 1 por tener neuropatía periférica por Diabetes mellitus, 1 con un problema psiquiátrico, 2 que se negaron a realizarse el estudio y otros 2 que resultaron tener disferlinopatía secundaria (caveolinopatía y calpainopatía).

En el estudio se incluyeron 5 pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de cinturas del subtipo de disferlinopatías, 2 de sexo masculino y 3 de sexo femenino, con edades entre los 19 y 38 años con una media de 28.4 años. La edad de inicio de aparición de la sintomatología fue entre los 14 y 32 años. El lugar de origen fue el siguiente: Oaxaca, Michoacán, Estado de México y el D.F. En cuatro de los casos el lugar de residencia fue en el D.F. y uno en el Estado de México. En 3 de los casos los pacientes eran del INR y en 2 de los casos del INNN.

En todos los pacientes se documentó el desarrollo psicomotor normal. El inicio de la enfermedad se manifestó en promedio a la edad de 21.5 años, (14 y 32 años) 2 en la segunda década de la vida, 2 en la tercera década de la vida y uno en la cuarta década.

En 4 de los casos se observó un fenotipo correspondiente a la miopatía distal. En este tipo, el síntoma más frecuente de inicio, fue la debilidad para adquirir la posición de bipedestación a partir de la sedestación sin el apoyo de los brazos, subir y bajar escaleras, intolerancia al ejercicio, fatiga crónica y sólo en 2 casos se refirió dolor muscular en los gastrocnemios. Además 3 de los pacientes notaron una debilidad distal asimétrica. Sólo en 1 caso hay antecedentes en la familia que coincidió que es el único con lazos de consanguinidad.

Exploración física

En general las características de los casos reportados se pueden observar en la figura 1.

Postura

Rotación interna de hombros mientras que las extremidades inferiores con abducción y rotación externa de caderas, aumento de la base de sustentación, debido a la debilidad de los músculos proximales de cadera con tendencia al genu recurvatum por la debilidad del cuádriceps y de los gastrocnemios. La misma debilidad del gastrocnemio produce tendencia a la flexión plantar durante el apoyo. Esta postura se vuelve más evidente con el tiempo cuando el paciente inicia con problemas de equilibrio, tratando de compensar con dedos en garra para mantener el equilibrio. El deltoides tiene una apariencia característica con hipotrofia de la región proximal e hipertrofia de la parte distal del músculo, característica que es más evidente en el caso 3.

Análisis de la marcha

Debido a la debilidad del cuádriceps, la aceleración es deficiente mientras que la extensión de la rodilla durante el choque de talón es débil, y debido a la debilidad del cuádriceps el paciente con disferlinopatía tiende a compensar con rotación externa de caderas durante todas las fases de la marcha mientras que por la deficiencia de los gastrocnemios el impulso es malo. El largo de paso tiende a ser normal mientras que la zancada es ancha debido a la debilidad de los aductores de caderas y extensores de rodillas. En los casos más avanzados, la fase postural está constituida sólo por el contacto del tercio anterior del pie con pérdida del contacto inicial y del impulso dejando el piso en la fase de aceleración por una compensación con una doble flexión de la rodilla y la cadera utilizando más el cuadrado lumbar: casos 1, 2 y 3. Por otro lado, la deficiencia de la flexión produce un acortamiento de la fase de aceleración como se observó en el caso 5.

Extremidades

Hipotrofia del bíceps braquial y subescapular en miembros superiores mientras que en los miembros inferiores con predominio de los gastrocnemios, hiporreflexia, con debilidad de los músculos proximales y paresia tanto del compartimiento anterior como posterior de los músculos de la pierna. Gowers presente. Ver figura 1.

La evolución del cuadro clínico en general es lenta, no requiriéndose en ningún caso aún una silla de ruedas pero iniciando el uso de bastón a partir de la tercera década de la vida. En todos los casos había independencia para realizar la marcha, en un sólo caso asistida con andadera y en 2 casos se recomendó utilizar bastón en el momento de la exploración.

El patrón muscular involucrado en general fue de predominio distal posterior, así como los músculos del compartimiento anterior. En general, los músculos de la cintura escapular se observaron años después que los de las extremidades inferiores con predominio del deltoides, bíceps braquial, y supraespinoso como se puede observar en la figura 6. El patrón de electromiografía convencional obtenido en la mayoría de los casos fue descrito como miopático. En la biopsia muscular se describió con un patrón típico distrófico.

Examen Manual Muscular

En general, en las etapas tempranas la debilidad se detecta en los músculos del compartimiento posterior de las extremidades inferiores (isquiotibiales, aductores, gastrocnemius y sóleo con menor grado de alteración del cuádriceps y del glúteo. Los músculos tibiales se afectan posteriormente mientras que los flexores y extensores de los dedos sólo se afectan en las etapas más tardías. La debilidad de las extremidades superiores es más pronunciada en el bíceps, deltoides, pectorales, romboides, infraespinoso y supraespinoso.

En el caso 1, quien tenía el antecedente en especial de haber hecho ejercicio intenso en la segunda y tercera década de la vida en el momento de la exploración se observaba una marcha muy alterada con gran debilidad de los rotadores externos, pero que compensaba con el aumento de la basculación y reserva del cuádriceps durante la fase de aceleración. En general de los músculos valorados por electromiografía el EMM demostró debilidad del cuádriceps y paresia del bíceps, deltoides, tibial anterior y gastrocnemio como se puede ver en la figura 1.

En el caso 2 quien tenía ya casi 10 años de enferma, se exploró con debilidad del deltoides y bíceps, paresia del vasto medial, tibial anterior y gastrocnemio como se ve en la figura 2.

En el caso 3 con cinco años de enfermedad con fuerza conservada del bíceps braquial, debilidad del deltoides y del vasto medial y paresia del tibial anterior con prácticamente plejía de los gastrocnemios con la subsecuente deficiencia del contacto inicial e impulso como se puede ver en la figura 3.

En el caso 4 quien también con un fenotipo distal pero con diez años de presentar la enfermedad donde se exploró paresia tanto del deltoides como del bíceps alteración mayor de la marcha con deficiencia muy marcada durante la aceleración debido a la paresia del cuádriceps, prácticamente plejía de los músculos de ambos compartimentos de la pierna como se muestra en la figura 4.

En el caso 5, el único con el fenotipo proximodistal con debilidad del deltoides y del bíceps braquial con paresia del vasto medial, tibial y gastrocnemios como se ve en la figura 5.

En general, la evolución del cuadro clínico se puede esquematizar en la figura 6, es decir con un desarrollo normal hasta la adolescencia; edad en que se manifestó nuestro tercer caso presentándose como primer síntoma en el interrogatorio dirigido la intolerancia al ejercicio. Posteriormente se agrega, en ambos casos, tanto en la miopatía distal como en la próximo-distal 2B, debilidad de las extremidades inferiores en un tiempo variable de evolución. Al final hay debilidad de las extremidades superiores, observándose incluso hasta la cuarta década de la vida. En todos los casos los niveles de creatinina están constantemente elevados.

En la figura 7, la tabla trata de esquematizar las características clínicas de cada uno de los casos, la distribución más general de la debilidad, los antecedentes heredofamiliares en donde sólo en el caso 3 se asoció con lazos de consanguinidad en la familia y un tía materna con una enfermedad neuromuscular, aún en estudio pero que se presentaba como una distrofia de cinturas de inicio más tardío pero que al mismo tiempo con mayor tiempo de evolución por lo que en el momento de la exploración física ya se presentaba en silla de ruedas pero aún sin la determinación por biopsia de la proteína afectada. La figura 7 también relaciona los niveles de CK asociados donde el promedio obtenido fue de 3856.6 UI/L, siendo el menor nivel de 903 UI/L y el máximo de 8327 UI/L. Sin embargo, sólo se realizó una medición transversal sin la posibilidad de comparar en el tiempo los niveles de CK con respecto a la evolución de la enfermedad.

En la figura 8 se esquematiza como se evaluó con las escalas de Vignos, Swinyard y Brooke a cada uno de los pacientes. La menor escala se observó en el fenotipo de miopatía distal con 10 años de enferma mientras que en el tipo próximo distal tenía menos alteración en la función.

Análisis cuantitativo del Potencial de Acción de Unidad Motora.

Se realizó un estudio de electromiografía para el análisis cuantitativo del PUM en 16 sujetos sanos, 9 mujeres, 7 hombres, con un promedio de edad de 30 años con un mínimo de 25 años y un máximo de 41 años. Los parámetros obtenidos de duración, fases y amplitud entraron dentro de los parámetros de normalidad descritos.

En cuanto a los pacientes fue difícil realizar el estudio ya que los potenciales de fibrilación o las ondas positivas se encontraron en todos los músculos estudiados sobretodo en el bíceps, los gastrocnemios y el tibial anterior. El análisis de PUM se completó en todos los casos. Fue difícil obtener apropiadamente un bajo nivel de reclutamiento dado que en general el patrón de EMG se volvía denso con la mínima activación. En cuanto a la electromiografía cuantitativa se obtuvo de un grupo de 16 sujetos sanos y 5 pacientes con disferlinopatía en donde sólo se observó alteraciones en la morfología en relación a los sanos. En todos los músculos estudiados hubo diferencia en la duración con una p menor de 0.05. como se puede observar en la figura 10. Con respecto al número de fases, no hubo diferencia en ninguno de los músculos estudiados, encontrándose

dentro del promedio Potenciales de Acción de Unidad Motora polifásicos. En forma aislada se encontraron diferencias en otros parámetros en el bíceps braquial derecho, tibial anterior derecho e izquierdo con un tiempo de ascenso el que se encontró diferente con respecto a los sanos con una p de 0.0036., 0.0381 y 0.0021 respectivamente, en el vasto medial derecho la amplitud y las fases con una p de 0.003 y de 0.293.

En la figura 10 se describen cada uno de los parámetros medidos, en cada uno de los pacientes con respecto la fuerza muscular.

En el caso 1 la duración y la amplitud están disminuidas discretamente en el bíceps braquial derecho que coincide con la paresia del músculo pero en el bíceps izquierdo sólo es la duración la que está disminuida. En ambos deltoides la amplitud está aumentada con paresia del músculo, mientras que la duración está un poco disminuida. En el vasto medial y en el tibial anterior es la duración la que está disminuida asociada a la debilidad del músculo, en los gastrocnemios a pesar de tener una fuerza muscular de 3 en el EMM la duración y la amplitud se encuentran conservadas.

En el caso 2 la duración del bíceps braquial bilateral está disminuida asociada a una fuerza muscular de 3 del EMM. En el deltoides izquierdo aumento de la amplitud y debilidad del músculo. En el vasto medial derecho hay aumento de la amplitud y 3 de fuerza muscular en el EMM mientras que en el izquierdo la duración está disminuida con 3 en el EMM. En ambos tibiales y gastrocnemios la duración está disminuida con una fuerza muscular de 2 en el EMM.

En el caso 3 los parámetros del PAUM están conservados así como también la fuerza muscular en el bíceps braquial. En el deltoides izquierdo hay disminución en la duración y la amplitud con debilidad del músculo. En el vasto medial izquierdo hay disminución de la amplitud con debilidad. En los tibiales están conservados los parámetros del PUM a pesar de tener una fuerza muscular de 3 en el EMM a diferencia de los gastrocnemios con disminución de la duración y la amplitud con 1/0 del EMM.

En el caso 4 hay disminución de la duración y amplitud de los bíceps con 3 de fuerza en el EMM; mientras que en el deltoides hay disminución de la duración y la amplitud con 2 del EMM. En el vasto medial hay disminución de la duración en ambos músculos y aumento de la amplitud pero con 3 de fuerza en el EMM. Los parámetros son similares en ambos gastrocnemios pero con 1 en el EMM y la amplitud conservada.

En el caso 5 en el bíceps braquial hay disminución de la amplitud en ambos pero con disminución de la duración sólo en el izquierdo con debilidad del músculo, mientras que en ambos deltoides hay disminución de la duración y la amplitud en relación a debilidad del músculo. En el vasto medial izquierdo hay aumento de la duración y la amplitud con 3 en el EMM con 3 en el EMM; mientras que en el derecho sólo hay aumento de la amplitud con 3 en el EMM. En el tibial anterior los parámetros del PUM están conservados a pesar que en el izquierdo hay 3 de fuerza muscular en el EMM. En los gastrocnemios la amplitud está disminuida asociada a una fuerza muscular de 3 en el EMM y aumento de la amplitud en el izquierdo con 3 en el EMM.

DISCUSIÓN

En la década pasada, las distrofias musculares se describían como un grupo heterogéneo que sólo se podían describir clínicamente. En el caso de las disferlinopatías el gen de la disferlina es particularmente intrigante cómo las mutaciones en este gen pueden expresarse tanto con un fenotipo predominantemente proximal o distal variando en la severidad y en la distribución de la debilidad muscular. A pesar de tener una muestra poco representativa obteniendo sólo 5 casos de los 10 casos seleccionados hay que hacer la observación que se recolectaron de una fuente de datos de tres institutos.

Los casos clínicos presentados en este estudio permitieron una descripción clínica de los disferlinopatías. En todos nuestros pacientes la primera sintomatología se manifestó primero en las extremidades inferiores expresándose como intolerancia al ejercicio, a subir y bajar escaleras tal y como en la literatura se ha descrito. El inició más temprano y más tardío se describió en el fenotipo de la miopatía distal por lo que hay gran variabilidad en la expresión clínica. En el caso en que se observó una distrofia muscular del tipo proximo-distal 2B no se observó una diferencia substancial en el tiempo de aparición pero sí con una progresión lenta. El patrón de alteración muscular en las etapas tempranas de la enfermedad difiere en la ausencia de debilidad de los músculos anteriores de la pierna en el fenotipo proximal-distal 2B, mientras que los pacientes con el fenotipo de miopatía distal demostraron tener alteración del compartimiento anterior con debilidad importante del tibial anterior, peroneo, y extensor largo de los dedos en las etapas tempranas. La distrofia de los músculos proximales del muslo es más prominente en la LGMD2B que en la MM. Después de 10 años de haber iniciado la enfermedad, los pacientes con LGMD2B demuestran alteración del bíceps, de los músculos del manguito rotador, el pectoral y menos del deltoides mientras que los pacientes con MM pueden llegar a tener un curso clínico más rápido en un tercio de los pacientes llegarán a utilizar una silla de ruedas después de 10 años, en los casos descritos a 2 casos se les recomendó el uso de bastón en la exploración física y en 1 caso ya se presentó con andadera a casi 10 años de iniciarse la enfermedad. A diferencia de la evolución lenta del tipo LGMD2B que con 5 años de evolución tiene el mejor nivel de función, donde la fuerza está mejor conservada lo que coincide con la literatura conservada. (14, 6, 10, 7, 9)

En cuanto a los niveles de creatinina sérica obtenidos el promedio obtenido entre los 5 casos fue de 5433.4 UI, utilizando parámetros de normalidad entre 22 y 269 UI/L, por lo que de acuerdo a la literatura revisada hay un aumento de CK entre 20 a 150 veces por encima de lo normal. (2,3,9, 10, 12,14) Sin embargo, al ser un estudio transversal no se pudo comparar el nivel de CK en relación a la evolución de la enfermedad.

La duración y la amplitud del PUM y la incidencia de potenciales polifásicos a partir de una muestra con un número representativo de unidades motoras con el menor esfuerzo se midió en la forma manual. Este método se realizó y desarrolló en los 10 músculos valorados tanto en los pacientes como en los sujetos sanos. Con el objetivo de obtener una muestra representativa de un solo músculo se obtuvieron 20 diferentes unidades motoras tratando de movilizar la aguja concéntrica al menos 5 mm para asegurar que no se repitiera la misma unidad motora. Los parámetros convencionales del PUM son la duración, que refleja el tamaño de la unidad motora, la amplitud, que es dependiente de al menos 2–3 fibras musculares, así como los potenciales polifásicos.

En los sujetos sanos a diferencia de otros estudios reportados el promedio de la duración del PUM no varía de acuerdo al incremento de la edad. En los músculos de los pacientes con disferlinopatía, se encontró una menor duración del PUM de acuerdo a la degeneración difusa de las fibras musculares, así como por el proceso de regeneración, como se reporta en la literatura.

En general, los casos se asociaron a parámetros del PUM con una duración y amplitud disminuidas con debilidad de los músculos estudiados sin alteración en las fases del PUM. Sólo en algunos casos aislados con el fenotipo de miopatía distal se asoció a un aumento de la amplitud asociada a la debilidad del músculo. Lo cual ha sido descrita en algunas miopatías asociada a una hipertrofia de las fibras musculares. (40) En otros casos los parámetros del PAUM están conservados en algunos casos asociados a debilidad del músculo pero en otros con la fuerza muscular conservada.

Al describir las características de los parámetros en forma particular pareciera que en general si hay una duración y amplitud disminuida en la mayoría de los músculos sin correlacionarse en forma descriptiva con el examen manual muscular excepto que en el vasto medial izquierdo hubo un aumento de la duración y la amplitud en la distrofia proximodistal 2B, en este caso ya se ha

reportado por otros autores (40) atribuyéndose al incremento de giros en el PAUM en pacientes con distrofia pero que en nuestro estudio no cuantificamos, ya que este parámetro se estudia mejor con el patrón de interferencia. Aunque se esperaba una amplitud representativamente menor y múltiples potenciales polifásicos el resultado fue diferente de lo reportado en los estudios consultados con respecto a las miopatías, lo que nos habla de una gran variabilidad en los parámetros del PUAM en los casos reportados. La disminución de la duración del PUM observada en los músculos distróficos resulta de una pérdida de fibras musculares constituyendo el parámetro más confiable. Por otro lado, los potenciales polifásicos resultan de la pérdida y subsecuente regeneración de las fibras musculares, así como de la variación en el diámetro de las fibras musculares. Por lo general se espera una disminución en el promedio de la duración en las miopatías, pero con menos consistencia en los resultados esperados en cuanto a los potenciales polifásicos.(24,25,33,40,41)

En este estudio podemos observar que la electromiografía es útil en la detección de los cambios miopáticos en general pero que no es tan útil en la diferenciación de las diferentes formas de miopatías. Así en las distrofias de cinturas, es decir, en este caso las disferlinopatías la gran variabilidad clínica se refleja en una variabilidad de los parámetros de PUM pero no puede determinarse el tipo por medio del estudio representando sólo un complemento dentro del abordaje diagnóstico de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

La inmunohistoquímica en la evaluación de las miopatías se ha convertido en parte indispensable del proceso diagnóstico del paciente que es sometido a una biopsia muscular. Sin embargo, se espera que conforme las pruebas diagnósticas revolucionen a un nivel de sofisticación, la biopsia convencional será suplida por pruebas genéticas de cualquier fuente tisular. Sin embargo, hasta entonces aún dependemos de un equipo que conozca el método científico y lleve a cabo de forma estandarizada las pruebas de laboratorio requeridas para el diagnóstico por biopsia muscular.

La disferlinopatía, dentro del grupo de distrofias de cinturas, muestra una gran heterogeneidad tanto en la edad de inicio, la distribución inicial de la debilidad muscular, así como la progresión de la enfermedad en el transcurso de su evolución. Debido a esto no hubo una correlación de disminución de la función entre la edad y la duración de la enfermedad. Sólo se encontró cierta correlación entre la duración de la enfermedad y el deterioro de la función.

Para el diagnóstico de la miopatía la electromiografía tiene un rol importante, en este caso sólo se estudiaron los parámetros del potencial de acción de unidad motora en forma manual por medio de un esfuerzo débil. La electromiografía aún cuando es cuantitativa no es útil en realcaión a caracterizar un patrón específico con algún tipo de distrofia de cinturas ni en la evolución y progresión de la enfermedad, solamente se pueden describir cambios en los diferentes parámetros del PUM como consecuencia a la variabilidad de la degeneración de las fibras musculares. Sin embargo tras los resultados obtenidos consideramos que el análisis debe complementarse con otros métodos de estudio del PUM, como el patrón de interferencia para combinarlo en el proceso diagnóstico pero siempre y cuando sabiendo que es la biopsia muscular por estudios de inmohistoquímica el método diagnóstico definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

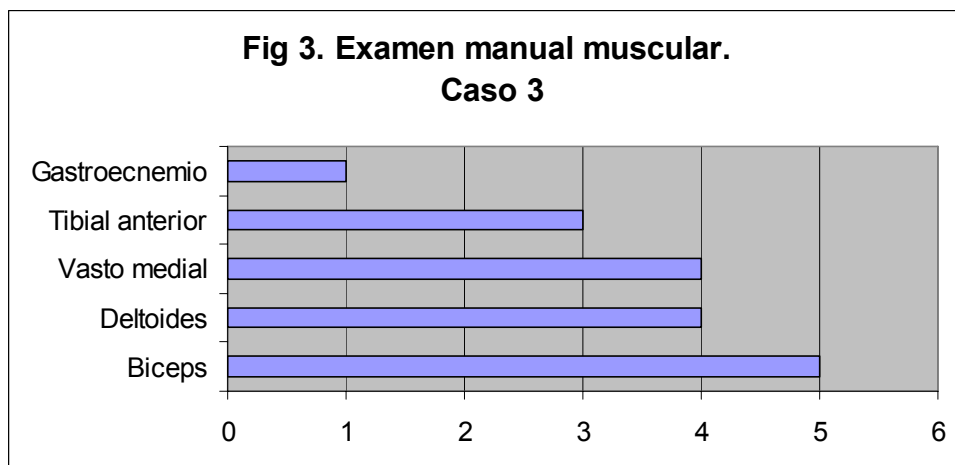
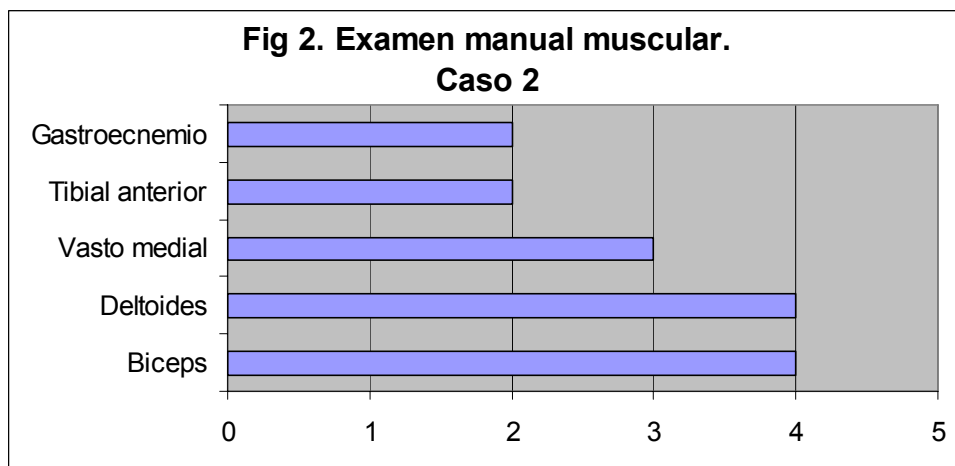
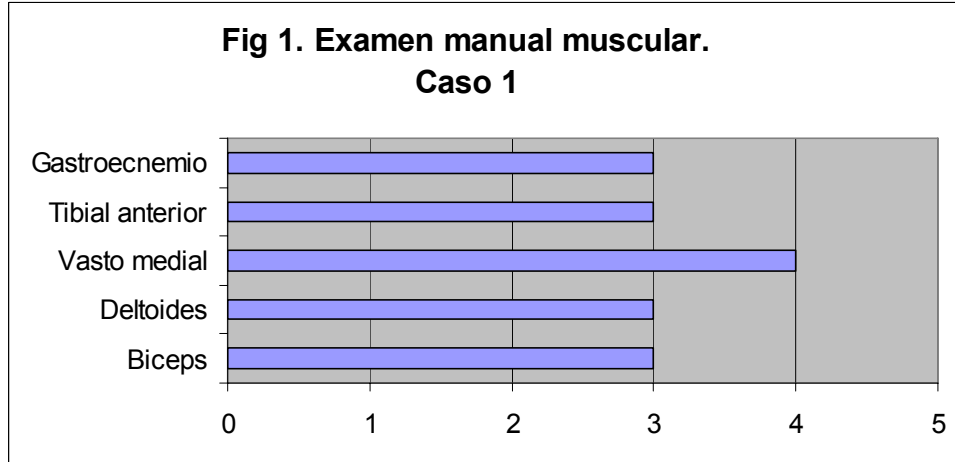
1. R. Erazo-Torricelli. Actualización en distrofias musculares. *Revista Neurológica* 2004; 39: 860-71.
2. Erynn S. Gordon, Eric P. Hoffman. The ABC's of limb-girdle muscular dystrophy: a sarcoglycanopathy, Bethlem myopathy, calpainopathy and more. *2001 Curr Opin Neurol* 14:567- 573.
3. Matthew P. Wicklund, Jerry R. Mendell, The Limb Girdle Muscular Dystrophies Our Ever-Expanding Knowledge *J Clin Neuromusc Dis* 2003;5:12–28.
4. Steven A. Moore, et al. Limb-Girdle Muscular Dystrophy in the United States. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006. Vol. 65, No. 10 pp. 995-1003.
5. Ibrahim Mahjneh, et al. Dysferlinopathy (LGMD2B): a 23-year follow-up study of 10 patients homozygous for the same frameshifting dysferlin mutations. *Neuromuscular Disorders* 2001, 11: 20-26.
6. Karine Nguyen, et al. Phenotypic Study in 40 Patients With Dysferlin Gene Mutations. High Frequency of Atypical Phenotypes. *Arch Neurol.* 2007;64(8):1176-1182.
7. Zohar Argot, et al., Muscular dystrophy due to dysferlin deficiency in Libian Jews., *Brain.* 2000, 123, 1229-1237.
8. Katherine M.D. Bushby. Making sense of the limb-girdle muscular dystrophies. *Brain* 1999, 122, 1403-1420.
9. Sunil Pradhan., Calf-Head Sign in Miyoshi Myopathy., *Arch Neurol.* 2006;63:1414-1417.
10. Bjarne Udd Robert Griggs. Distal myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2001. 14: 561- 566.
11. K. E. Fallon, S. J. Collins, C. Purdam, Miyoshi Myopathy—an Unusual Cause of Calf Pain and Tightness. *Clin J Sport Med* 2004;14: 45–47.
12. Duygu Selcen, Gail Stilling, BS; Andrew G. Engel, The earliest pathologic alterations in dysferlinopathy. *Neurology* 2001;56:1472–1481.

13. S. V. Khadilkar, R. K. Singh, K. S. Kulkarni, A. R. Chitale, A Study of Clinical and Laboratory Features of 14 Indian Patients With Dysferlinopathy. *Journal of Clinical Neuromuscular Diseases* 2004;6:1–8.
14. Carlayne E. Jackson. A Clinical approach to the patient with suspected myopathy. *Continuum. American Academy of Neurology*. 2007. pp 13-32.
15. I. Illa, N. De Luna, et al., Symptomatic dysferlin gene mutation carriers. Characterization of two cases. *Neurology* 2007;68:1284–1289.
16. E. Gallardo, R. Rojas–García, N. de Luna, A. Pou, R.H. Brown, Jr., I. Illa, Inflammation in dysferlin myopathy: Immunohistochemical characterization of 13 patients., *Neurology* 2001;57:2136–2138.
17. M. Fanin, Pegoraro, Matsuda–Asada, Brown, Jr., C. Angelini, Calpain-3 and dysferlin protein screening in patients with limb–girdle dystrophy and myopathy. *Neurology* 2001; 56: 660–665.
18. Hannes Vogel, Josef Zamecnik, Diagnostic Immunohistology of Muscle Diseases., *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2005: 64; 181-193.
19. M Vainzof, F de Paula, A M Tsanaclis, M Zatz. The effect of calpain 3 deficiency on the pattern of muscle degeneration in the earliest stages of LGMD2A. *J Clin Pathol* 2003;56:624–626.
20. S.E. Woodman, Sotgia, F. Galbiati, Minetti, M.P. Lisanti, Caveolinopathies: Mutations in caveolin-3 cause four distinct autosomal dominant muscle diseases. *Neurology* 2004;62:538–543.
21. Stalberg, Erik; Nandedkar, Sanjeev D., Sanders, Donald B., Falck, Bjorn Quantitative Motor Unit Potential Analysis. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 13(5):401-422, September 1996.
22. Ignacio Rodríguez, et al., Motor Unit Action Potential Duration, I: Variability of Manual and Automatic Measurements. *Journal of Clinical of Neurophysiology* 2007;24: 52–58.

23. Ignacio Rodríguez, et al. Motor Unit Action Potential Duration, II: A New Automatic Measurement Method Based on the Wavelet Transform. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2007;24: 59–69.
24. G. Pfeiffer, The diagnostic power of motor unit potential analysis an objective Bayesian approach. *Muscle Nerve* 1999 22: 584–591.
25. Simon Podnar, Janez Zidar, Sensitivity of motor unit potential analysis in fascioescapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2006., 34: 451–456.
26. Howard E. J., McGill C. Kevin., Dorfman J. L., Properties of motor unit action potentials recorded with concentric and monopolar needle electrodes: ADMG analysis. *Muscle & Nerve* 1988 11: 1051-1055.
27. McGill C. K., Cummins L. K., McGill C. Kevin., Automatic Decomposition of the Clinical Electromyogram., *Transactions on biomedical engineering* 1985; 32: 470 - 476.
28. McGill C. K., Automatic decomposition electromyography (ADEMG): Validation and normative in brachial biceps., *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 1985; 61: 453-461.
29. Bischoff C, Stalberg E, Falck B, Eeg-Olofsson KE. Reference values of motor unit action potentials obtained with multi- MUAP analysis. *Muscle Nerve* 1994;17:842– 851.
30. Sanjeev D. Nandedkar, Barkhaus, Multi-motor unit action potential analysis, *Muscle Nerve* 1995 18: 1155-1166.
31. Spitzer R., Multi-motor unit action potential analysis., *Muscle&Nerve* 1997: 250-252.
32. Dorfman J. L., McGill C. K., AAEE minimonograph #29: automatic quantitative electromyography., *Muscle&Nerve* 1988; 11: 804-818.
33. Stalberg E., Falck B., Sonoo M., Stalberg S., Astrom M., Multi-MUP EMG analysis- a two year experience in daily clinical work., *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1995: 145- 154.

34. Sanjeev D. Nandedkar, Sanders B. D., Measurement of the amplitude of the EMG envelope, *Muscle & Nerve* 1990 13: 933-938.
35. Howard E. J., McGill C. Kevin., Dorfman J. L., Age Effects on Properties of Motor Unit Action Potentials: ADEMG Analysis., *Annals of Neurology* 1988; 24: 207-213.
36. Stein B. R., Yang F. Jaynie., Methods for Estimating the Number of Motor Units in Human Muscles., *Annals of Neurology* 1990; 28: 487-495.
37. Dorfman J. L., Howard E. J., McGill C. Kevin., Motor unit firing rates and firing rate variability in the detection neuromuscular disorders., *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1989: 73 215-224.
38. McGill C. Kevin.Dorfman J. L., Howard E. J., McGill C. Kevin., Influence of contractile force on properties of motor unit potentials: ADEMG analysis., *Journal of the Neurological Sciences* 1988; 86: 125-136.
39. Johnsen B.,etal., Differences in the handling of the EMG examination at seven European laboratories., *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 1994; 93: 155-158.
40. Yu L.Y., Murray N.M.F., A comparison of concentric needle electromyography, quantitative EMG and single fibre EMG in the diagnosis of neuromuscular diseases., *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*., 1984; 58: 220-225.
41. Anders Fuglsang-Frederiksen. The role of different EMG methods in evaluating myopathy., *Clinical Neurophysiology* 117 (2006) 1173–1189.

GRÁFICAS Y TABLAS



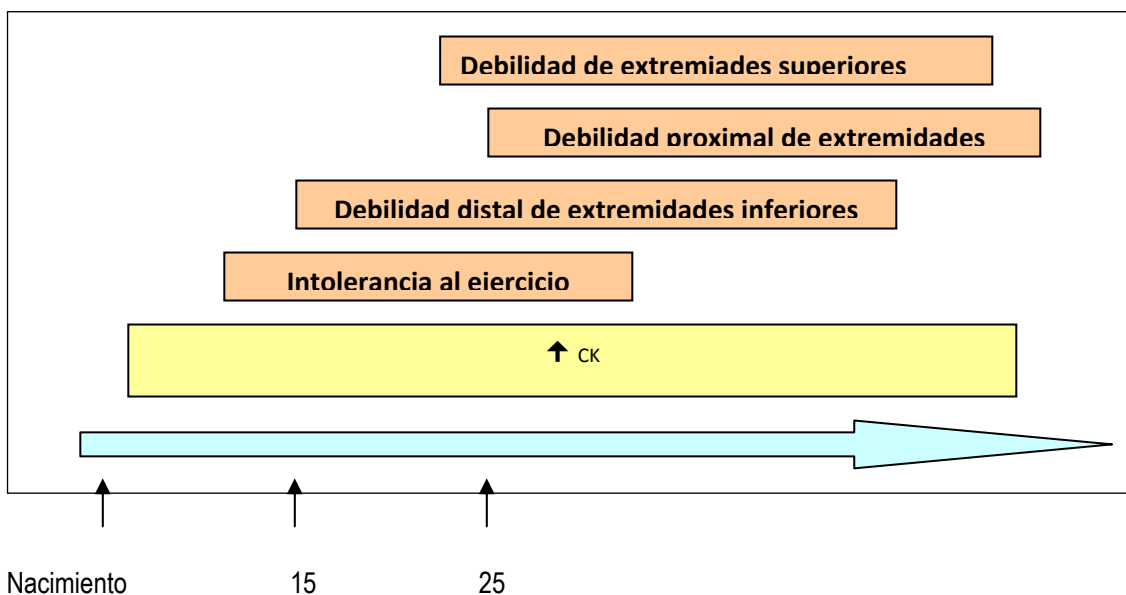
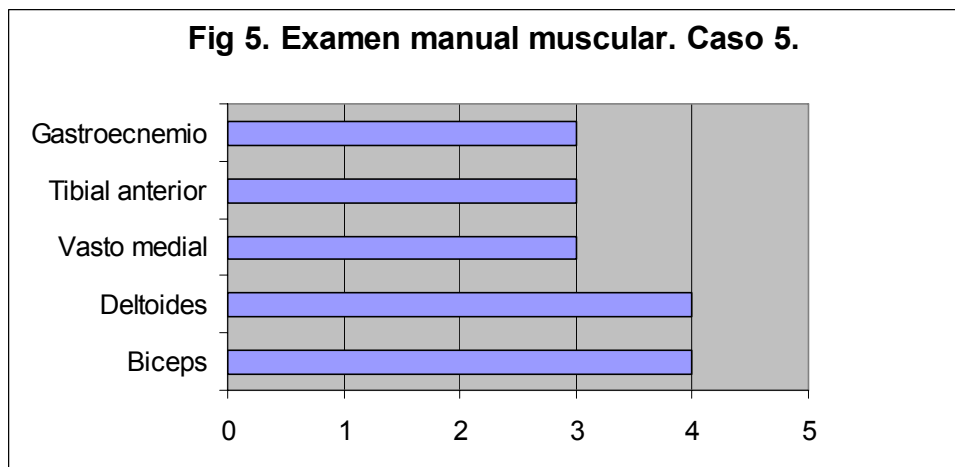
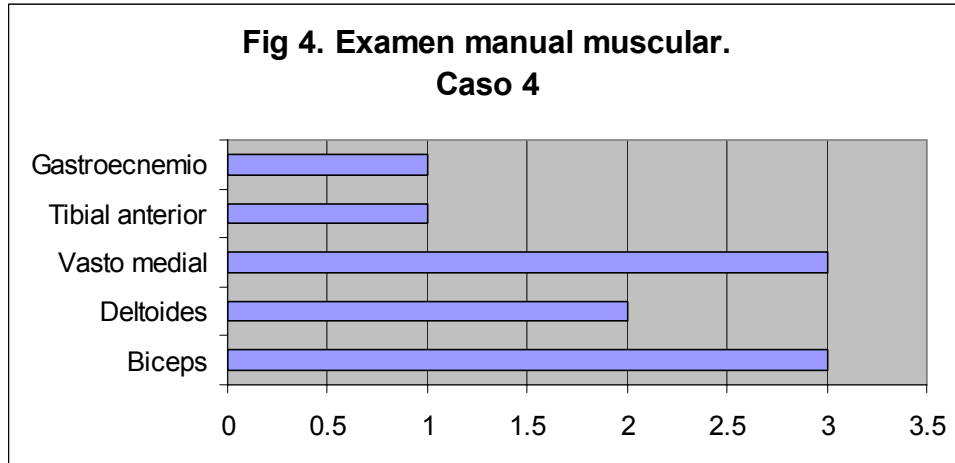


Fig. 6. Progresión de la disferlinopatía en los pacientes desde la edad de presentación, y como se va agregando a la enfermedad la debilidad primero de las extremidades inferiores y posteriormente la de los superiores.

Paciente/género/edad de inicio/edad actual	Distribución de la debilidad/atrofia	Antecedentes heredofamiliares	Creatinina
1/M/32/38	Distal>proximal/atrofia del bíceps, cuádriceps, gastrocnemio	Negativo	5082
2/F/20/29	Distal>proximal/atrofia de gastrocnemios, tibial anterior, aductores, infraespinoso	Negativo	4095
3/M/14/19	Distal>proximal atrofia de gastrocnemios, peroneos y bíceps	Positivo	8327
4/F/16/26	Distal>proximal atrofia de gastrocnemios, tibial anterior, rotadores internos	Negativo	903
5/F/25/30	Proximal>distal rotadores, aductores, cuádriceps, subescapular, bíceps	Negativo	8760

Fig 7. Características generales de los casos reportados.

Paciente/años de enfermo	Edad	VIGNOS	SWINYARD	BROOKE MsSs	BROOKE MsIs
1/5	38	2	2	3	2
2/9	29	2	2	1	2
3/5	19	2	1	2	2
4/10	26	2	2	4	2
5/5	10	1	1	1	1

Fig 8. Escalas de la función en las enfermedades neuromusculares.

Fig 9. Datos clínicos y parámetros de EMG cuantitativa en cada uno de los pacientes.

Bíceps braquial der	EMM	Duración	Duración de espiga	Amplitud	Fases	Tiempo de ascenso
1	3	8.3 ms	4.4 ms	267 μ V	3.2	0.4 ms
2	4	9.2 ms	4.1 ms	327 μ V	3.0	0.5 ms
3	5	9.4 ms	4.3 ms	276 μ V	3.1	0.4 ms
4	3	8.3 ms	4.3 ms	249 μ V	3.2	0.3 ms
5	4	9.3 ms	4.7 ms	198 μ V	2.6	0.6 ms
Sujetos sanos	5	12.4 ms	4.3 ms	339.3 μ V	2.9	0.8 ms

Bíceps braquial izq	EMM	Duración	Duración de espiga	Amplitud	Fases	Tiempo de ascenso
1	3	8.0 ms	3.7 ms	360 μ V	2.4	0.3 ms
2	4	10 ms	4.4 ms	327 μ V	3.0	0.4 ms
3	5	11 ms	4.6 ms	276 μ V	3.1	0.8 ms
4	3	8 ms	4.3 ms	249 μ V	3.2	0.9 ms
5	4	7.7 ms	3.5 ms	198 μ V	2.6	1.0 ms
Sujetos sanos	5	12.5 ms	4.5 ms	333.9 μ V	2.9	0.9 ms

Deltoides medio der	EMM	Duración	Duración de espiga	Amplitud	Fases	Tiempo de ascenso
1	3	9.0 ms	4.2 ms	615 μ V	2.4	0.6 ms
2	4	10 ms	4.3 ms	371 μ V	3.0	0.7 ms
3	4	10 ms	4.4 ms	314 μ V	3.1	0.7 ms
4	2	7.6 ms	4.3 ms	299 μ V	3.2	0.7 ms
5	4	8.7 ms	2.9 ms	235 μ V	2.6	0.3 ms
Sujetos sanos	5	12.2 ms	3.9 ms	342.7 μ V	2.9	0.7 ms

Deltoides medio izq	EMM	Duración	Duración de espiga	Amplitud	Fases	Tiempo de ascenso
1	3	9.1 ms	4.2 ms	522 μ V	3.5	0.3 ms
2	4	10.3 ms	4.3 ms	505 μ V	3.1	0.7 ms
3	4	8.3 ms	4.4 ms	272 μ V	2.6	0.5 ms
4	2	7.4 ms	4.3 ms	280 μ V	2.6	0.5 ms
5	4	8.4 ms	2.9 ms	298 μ V	2.3	1.0 ms
Sujetos sanos	5	12.3 ms	4.1 ms	347.5 μ V	2.9	0.8 ms

Vasto medial der	EMM	Duración	Duración de espiga	Amplitud	Fases	Tiempo de ascenso
1	4	7.9 ms	3.5 ms	348 μ V	3.2	0.3 ms
2	3	10 ms	4.0 ms	762 μ V	3.2	0.8 ms
3	4	12.1 ms	5.2 ms	405 μ V	2.9	1.1 ms
4	3	8.5 ms	3.6 ms	850 μ V	2.9	0.9 ms
5	3	10.7 ms	4.8 ms	741 μ V	3.0	1.1 ms
Sujetos sanos	5	12.3 ms	4.1 ms	347.5 μ V	2.9	0.8 ms

Vasto medial izq	EMM	Duración	Duración de espiga	Amplitud	Fases	Tiempo de ascenso
1	4	8.7 ms	2.4 ms	182 μ V	2.3	0.3 ms
2	3	9.1 ms	4.8 ms	499 μ V	3.6	0.4 ms
3	4	10.1 ms	5.1 ms	207 μ V	2.2	1.2 ms
4	3	8.6 ms	5.6 ms	891 μV	4.3	0.3 ms
5	3	17 ms	10.2 ms	741 μV	2.6	2.5 ms
Sujetos sanos	5	12.7 ms	4.4 ms	322 μV	3.4	0.8 ms
Tibial anterior der	EMM	Duración	Duración de espiga	Amplitud	Fases	Tiempo de ascenso
1	4	8.6 ms	4.2 ms	344 μ V	2.3	0.8 ms
2	2	8.7 ms	3.0 ms	349 μ V	2.8	0.6 ms
3	3	10.6 ms	4.6 ms	321 μ V	3.4	0.3 ms
4	1	7.8 ms	3.4 ms	613 μV	4.1	0.2 ms
5	4	10.1 ms	4.4 ms	474 μ V	2.6	1.1 ms
Sujetos sanos	5	12.4 ms	4.7 ms	390 μV	2.9	1.1 ms

Tibial anterior izq	EMM	Duración	Duración de espiga	Amplitud	Fases	Tiempo de ascenso
1	3	8 ms	3.2 ms	356 μ V	2.4	0.3 ms
2	2	8.8 ms	3.7 ms	317 μ V	2.6	0.9 ms
3	3	10.7 ms	4.5 ms	423 μ V	3.6	0.8 ms
4	1	8.7 ms	3.8 ms	522 μV	3.6	0.5 ms
5	3	9.4 ms	3.5 ms	471 μ V	2.9	0.7 ms
Sujetos sanos	5	12.6 ms	4.9 ms	470.8 μV	3.0	1.1 ms

Gastrocnemio der	EMM	Duración	Duración de espiga	Amplitud	Fases	Tiempo de ascenso
1	3	9.1 ms	3.8 ms	368 μ V	2.5	0.8 ms
2	2	9.3 ms	3.5 ms	327 μ V	2.4	0.7 ms
3	1	10.5 ms	4.8 ms	320 μ V	2.7	1.1 ms
4	1	7.8 ms	3.9 ms	330 μ V	3.0	0.5 ms
5	3	9.2 ms	4.3 ms	276 μV	2.4	1.9 ms
Sujetos sanos	5	11.9 ms	2.7 ms	427 μV	2.7	1.1 ms

Gastrocnemio izq	EMM	Duración	Duración de espiga	Amplitud	Fases	Tiempo de ascenso
1	3	10.4 ms	3.0 ms	299 μ V	2.3	0.7 ms
2	2	9.3 ms	3.5 ms	327 μ V	2.4	0.7 ms
3	0	8.3 ms	2.5 ms	230 μ V	1.7	0.4 ms
4	1	8.7 ms	4.4 ms	304 μ V	2.3	1.0 ms
5	3	9.8 ms	4.3 ms	517 μV	2.4	2.4 ms
Sujetos sanos	5	12.2 ms	4.1 ms	411 μV	2.7	1.2 ms

Fig. 10. Parámetros de medición del análisis cuantitativo del PAUM en sujetos sanos y en pacientes con disferlinopatía comparados con la prueba de Mann-Whitney.

<i>Bíceps braquial derecho</i>	Disferlina	Sanos	p
Duración	8.9 ms	12.4 ms	0.0009
Amplitud	263.4 μ V	339.3 μ V	0.0986
Fases	3.0	2.9	0.1795
Duración de espiga	4.36 ms	4.3 ms	0.5337
Tiempo de ascenso	.44 ms	.88 ms	0.0036

<i>Bíceps braquial izquierdo</i>	Disferlina	Sanos	p
Duración	9.0 ms	12.5 ms	0.0009
Amplitud	338.8 μ V	333.9 μ V	0.8688
Fases	2.8	2.9	0.5064
Duración de espiga	4.1 ms	4.5 ms	0.5893
Tiempo de ascenso	.68 ms	.987 ms	0.1147

<i>Deltoides medio derecho</i>	Disferlina	Sanos	P
Duración	9.1 ms	12.2 ms	0.0009
Amplitud	366.8 μ V	342.7 μ V	0.8687
Fases	3.1	2.9	0.4050
Duración de espiga	3.8 ms	3.9 ms	0.6196
Tiempo de ascenso	.6 ms	.718 ms	0.5278

<i>Deltoides medio izquierdo</i>	Disferlina	Sanos	P
Duración	8.7 ms	12.3 ms	0.0009
Amplitud	375.4 μ V	347.5 μ V	0.7411
Fases	2.9	2.9	0.4054
Duración de espiga	3.9 ms	4.1 ms	0.5074
Tiempo de ascenso	.6 ms	.837 ms	0.0796

<i>Vasto medial derecho</i>	Disferlina	Sanos	P
Duración	9.8 ms	12.4 ms	0.0043
Amplitud	621.2 μ V	284.6 μ V	0.00300
Fases	3.0	2.7	0.0293
Duración de espiga	3.8 ms	4.4 ms	0.068
Tiempo de ascenso	.84 ms	1.025 ms	0.8035

<i>Vasto medial izquierdo</i>	Disferlina	Sanos	p
Duración	10.7 ms	12.7 ms	0.0474
Amplitud	356.4 μ V	306.3 μ V	0.6797
Fases	3.0	3.4	0.7397
Duración de espiga	5.6 ms	4.4 ms	0.1594
Tiempo de ascenso	.94 ms	.843 ms	0.4273

<i>Tibial anterior derecho</i>	Disferlina	Sanos	p
Duración	9.2 ms	12.4 ms	0.0009
Amplitud	400.2 μ V	390.4 μ V	0.6203
Fases	3.0	2.9	0.8031
Duración de espiga	3.9 ms	4.7 ms	0.0901
Tiempo de ascenso	.6 ms	1.118 ms	0.0381

<i>Tibial anterior izquierdo</i>	Disferlina	Sanos	p
Duración	9.1 ms	12.6 ms	0.0009
Amplitud	417.8 μ V	470.8 μ V	0.6203
Fases	3.0	3.0	0.7706
Duración de espiga	3.7 ms	4.9 ms	0.0053
Tiempo de ascenso	.64 ms	1.156 ms	0.0021

<i>Gastrocnemius medial derecho</i>	Disferlina	Sanos	p
Duración	9.2 ms	11.9 ms	0.0009
Amplitud	324.2 μ V	426.9 μ V	0.0829
Fases	2.6	2.7	0.4786
Duración de espiga	4.1 ms	4.1 ms	0.6781
Tiempo de ascenso	1 ms	1.125 ms	0.4547

<i>Gastrocnemius medial izquierdo</i>	Disferlina	Sanos	p
Duración	9.3 ms	12.2 ms	0.0009
Amplitud	335.4 μ V	411.3 μ V	0.0575
Fases	2.2	2.7	0.0025
Duración de espiga	3.5 ms	4.1 ms	0.1853
Tiempo de ascenso	1.94 ms	1.25 ms	0.2433

ANEXO 1.

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente doy mi consentimiento para participar en la investigación “Análisis cuantitativo del potencial de unidad motora en las disferlinopatías” con el objetivo de participar con el objetivo de describir los parámetros de electromiografía en este tipo de distrofia de cinturas. En este estudio mi participación consistirá en acudir a una cita para documentar mi historia clínica y una exploración física completa que incluirá un examen manual muscular. Posteriormente se me realizará un estudio de electromiografía con aguja concéntrica para el análisis cuantitativo en cuatro músculos: el biceps braquial, el deltoides, el vasto medial, el tibial anterior y el gastrocnemios medial de cada lado. Se me ha explicado claramente en que consiste el estudio participando de forma voluntaria en el estudio.

Así mismo, se me ha explicado que de rehusarme a participar no demeritará de ninguna manera la calidad de atención que recibo actualmente en el Instituto, con la opción a retirarme del estudio en el momento en que lo considere conveniente.

Nombre del paciente: _____

No. de registro: _____ Firma _____

Teléfono _____

Nombre de testigo 1: _____

Parentesco con el paciente: _____

Firma: _____

Teléfono: _____

Nombre de testigo 1: _____

Parentesco con el paciente: _____

Firma: _____

Teléfono: _____

Nombre del médico responsable: **Dra. Rocío Guízar Hernández.**

México, D. F., a _____ de _____ del 200__

ANEXO 2.

Cuestionario general de miopatías.

Nombre:
 Expediente:
 Edad:
 Fecha de nacimiento:
 Lugar de Origen:
 Lugar de Residencia:
 Teléfono:

Origen de los padres:

Consanguinidad:	Sí	No
Historia familiar:	Sí	No
	Especificar	

Desarrollo psicomotor:

Sostén cefálico:
 Sedestación:
 Bipedestación:
 Marcha:

Desempeño escolar:	Bueno	Regular	Malo
--------------------	-------	---------	------

Edad de inicio de los síntomas:

Primer síntoma:

1. Miembros inferiores: (edad)

a. Dificultad para subir escaleras.	No	Sí	Inicio
b. Levantarse de decúbito dorsal.	No	Sí	Inicio
c. Pararse de puntas.	No	Sí	Inicio
d. Levantarse de una silla.	No	Sí	Inicio
e. Levantarse en cuclillas. (Gowers)	No	Sí	Inicio
f. Cídas frecuentes.	No	Sí	Inicio
g. Limitación del perímetro de la marcha.	No	Sí	Inicio

2. Miembros superiores: (edad)

a. Dificultad para levantarlos.	No	Sí	Inicio
b. Flexionarlos.	No	Sí	Inicio
c. Cerrar o abrir las manos.	No	Sí	Inicio
d. Cargar peso:	No	Sí	Inicio
e. Extenderlos.	No	Sí	Inicio
f. Abrir frascos de botellas.	No	Sí	Inicio

3. Cabeza y cuello.

a. Debilidad de cuello.	No	Sí	Inicio
b. Visión doble. (diplopia)	No	Sí	Inicio
c. Alteración de los movimientos faciales.	No	Sí	Inicio
d. Dificultad para deglutir. (disfagia)	No	Sí	Inicio
e. Dificultad para hablar. (disartria)	No	Sí	Inicio
f. Falta de aire. (dismea)	No	Sí	Inicio

4. Otros.			
a. Pérdida de masa muscular. (atrofia)	No	Sí	Inicio
b. Dolor muscular. (mialgias)	No	Sí	Inicio
c. Calambres.	No	Sí	Inicio
d. Problemas visuales.	No	Sí	Inicio
e. Problemas auditivos.	No	Sí	Inicio
f. Miotonías.	No	Sí	Inicio

ANEXO 3.

I. Examen manual muscular del tronco.

Derecho	Músculo	Izquierdo
	Esternocleidomastoideo	
	Rectos posteriores del cuello	
	Trapezio superior	
	Trapezio inferior	
	Trapezio medio	
	Serrato mayor	
	Romboides	
	Dorsal ancho	
	Redondo mayor	
	Supraespinoso	
	Subescapular	
	Infraespinoso	
	Redondo menor	
	Pectoral menor	
	Pectoral mayor	
	Cuadrado lumbar	
	Recto abdominal superior	
	Recto abdominal inferior	
	Oblicuo abdominales	
	Extensores de la espina	

II. Examen manual muscular de los miembros inferiores.

Derecho	Músculos	Izquierda
	Flexores de cadera	
	Rotadores Internos	
	Rotadores Externos	
	Abductores	
	Aductores	
	Gluteo mayor	
	Gluteo medio	
	Tensor de la fascia lata	
	Sartorio	
	Cuadriceps	
	Semimembranoso	
	Semitendinoso	
	Bíceps	
	Tibial anterior	
	Extensor propio del 1º orjejo	
	Extensor largo de los dedos	
	Extensor corto de los dedos	
	Perineos	
	Soreo y gemelos	
	Flexor de los dedos	
	Flexor del 1º orjejo	
	Tibial posterior	

III. Examen manual muscular de miembros superiores.

Derecho	Músculos	Izquierda
	Deltoides anterior	
	Deltoides medio	
	Deltoides posterior	
	Bíceps braquial	
	Triceps	
	Braquioradialis	
	Supinador corto	
	Extensores del carpo largo y corto	
	Extensor propio del índice	
	Extensor del 5º dedo	
	Extensor común de los dedos	
	Extensor ulnar del carpo	
	Flexor radial del carpo	
	Palmar largo	
	Flexor del carpo ulnar	
	Pronadores	
	Flexor superficial de los dedos	
	Flexor profundo de los dedos	
	Flexor largo del pulgar	
	Abductor corto del pulgar	
	Flexor corto del pulgar	
	Oponente del pulgar	
	Aductor del pulgar	
	Flexor corto del meñique	
	Aductor del meñique	
	Oponente del meñique	
	Lubricales I-II	
	Lubricales III-IV	
	Interoseos dorsales	
	Interoseos palmares	

ANEXO 3.

GRADUACIÓN FUNCIONAL BROOKE.

Brooke Muscle Nerve 1983: 6; 91-103.

Extremidades superiores.

- 1.- Inicia con los brazos a los lados, puede abducir los brazos y hacer un círculo completo por arriba de la cabeza. Puede colocar un peso mayor a 0.5 kg sobre el nivel de los ojos.
- 2.- Puede elevar los brazos por arriba de la cabeza, no puede cargar un peso de 0.5 kg.
- 3.- Puede elevar los brazos arriba de la cabeza flexionando los codos y los músculos accesorios.
- 4.- No puede elevar los brazos por arriba de la cabeza, puede llevarse un vaso con agua a la boca.
- 5.- No puede llevarse las manos a la boca. Puede usar las manos para coger una pluma y recoger monedas de la mesa.
6. No se puede llevar las manos a la boca y no es útil la función de las manos.

Extremidades inferiores.

- 1.- Camina y sube las escaleras sin asistencia.
- 2.- Camina y sube las escaleras con ayuda de los barandales.
- 3.- Camina y sube las escaleras lentamente con ayuda más 4 escalones por más de 20 seg.
- 4.- Camina sin asistencia y se levanta de una silla pero no puede subir las escaleras.
- 5.- Camina sin asistencia, no puede levantarse de una silla ni puede subir las escaleras.
- 6.- Camina con asistencia o independientemente con ortesis de las extremidades inferiores.
- 7.- Camina con ortesis de extremidades inferiores pero requiere asistencia para balancearse.
- 8.- Puede estar de pie con ortesis, no puede caminar inclusive con asistencia.
- 9.- Está en una silla de ruedas.
- 10.- Confinado a la cama.

SWINYARD.

Criterios de habilidad funcional.

1. Ambulación con marcha de pato y marcada lordosis, realiza AVD sin asistencia, sube escaleras y banquetas sin asistencia.
2. Ambulación con marcha de pato, hiperlordosis lumbar, AVD deficientes, necesidad de ayuda para subir escaleras y banquetas.
3. Ambulación con marcha de pato e hiperlordosis, no puede subir escaleras ni banquetas pero se levanta de una silla.
4. Deambulación con marcha de pato e hiperlordosis, incapaz de levantarse de una silla de altura estandar, AVD deficientes.
5. Independencia en silla de ruedas, buena postura en la silla. Puede realizar AVD en sinal.
6. Silla de ruedas con dependencia, puede rodar la silla solo pero necesita asistencia en cama y actividades en silla de ruedas.
7. Silla de ruedas con dependencia, puede rodarla solo a una corta distancia, respaldo con apoyo para su buena posición en la silla.
8. Paciente en cama, no puede realizar bien AVD sin asistencia máxima.

Vignos.

Valoración de la capacidad muscular total en base al grado de la capacidad funcional.

1. Defecto manifiesto en la postura y en la posición de bipedestación en la marcha (apoyo sobre los pies) pero el paciente camina y asciende escaleras sin apoyo.
2. Camina pero asciende escaleras sólo con auxilio del pasamanos.
3. Camina pero asciende ocho escaleras estándar en 25 segundos con el auxilio del pasamanos.
4. Camina pero no puede ascender escaleras.
5. Camina sin auxilio pero no puede ascender escaleras o levantarse de una silla.
6. Camina sólo con auxilio de ortesis.
7. Esta en silla de ruedas. Se sienta erecto, puede girar el cuerpo en la silla y practicar actividades cotidianas en la cama o en la silla.
8. Está en silla de ruedas. Se sienta erecto pero no puede practicar actividades cotidianas en la cama o en la silla.