

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Propuesta y validación de una guía de estudio en pacientes con sospecha de distrofia muscular

Tesis de posgrado para obtener el título de especialidad en

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta:

Dr. Roberto Eloir Martínez Herrera

Tutores:

Dr. Jesús Darío Rayo Mares

Dr. Mario Enrique Rendón Macías MSc.



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.

Agradecimientos:

A la vida por permitirme conocer personas que me han apoyado en todo momento.

A mis padres, Elia y Roberto, que siempre fueron guía en mis acciones pero que dejaron que me desarrollara profesionalmente en lo que me gustaba.

A mi esposa, Mariana, por estar en todo momento conmigo apoyándome a seguir adelante a pesar de lo duro que fue estar separados estos dos años cumpliendo nuestras metas profesionales

A mis hermanos, Brenda y Uriel, por estar siempre pendientes de mí.

A mis profesores, Dr. García, Dr. Rayo, Dr. Sánchez Vaca y Dr. Arenas por enseñarme a aprender por mí mismo, formando poco a poco mi conocimiento y juicio clínico, siempre pendientes de mí y de mis consideraciones para los pacientes. Gracias por ser maestros no solamente de la neurología sino de la vida.

Al Dr. Rendón, por apoyarme en este proyecto que hoy es realidad.

A Monserrat, Arizbeth y Kike por ser grandes compañeros en estos dos años.

“No todos pueden convertirse en grandes artistas, pero un gran artista puede venir de cualquier parte”

Gracias a todos ustedes por ser un artista en su papel o su profesión, todos han sido ejemplo para mí.

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. Resumen..... | 3 |
| 2. Antecedentes..... | 4 |
| 3. Objetivo..... | 8 |
| 4. Justificación..... | 8 |
| 5. Material y métodos..... | 9 |
| 6. Fase de construcción..... | 9 |
| 7. Fase de validación apariencia y contenido..... | 9 |
| 8. Fase de validación retrospectiva..... | 9 |
| 9. Análisis estadístico..... | 11 |
| 10. Aspectos éticos..... | 12 |
| 11. Factibilidad..... | 12 |
| 12. Resultados..... | 13 |
| 13. Discusión..... | 16 |
| 14. Conclusión..... | 20 |
| 15. Anexos y tablas..... | 21 |
| 16. Referencias..... | 26 |

RESUMEN

Introducción: El estudio de las distrofias musculares ha cambiado con las nuevas técnicas moleculares, pero no existen guías diagnósticas para acortar el tiempo en el diagnóstico.

Objetivo: Construir una guía clínica de estudio para pacientes con sospecha de distrofia muscular con base en sus manifestaciones clínicas y niveles séricos de CPK.

Pacientes y metodología: Se realizó en 3 fases.

Fase 1. Construcción de una guía con base en la evidencia actual.

Fase 2. Validación de apariencia y contenido por parte de un panel de expertos neurólogos pediatras.

Fase 3. Aplicación de la guía de forma retrospectiva a los casos estudiados en el hospital desde el año 2001.

Análisis: Se determinó el total de estudios realizados en las condiciones reales y cuales se solicitarían según la guía. Se determinaron los meses transcurridos entre la primera valoración y el diagnóstico, tanto reales como teóricos según la guía. Se analizó la efectividad de la guía para la confirmación diagnóstica. Se analizaron los datos con frecuencias simples y porcentajes

Resultados: Se aplicó la guía a 25 expedientes de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular. El cuadro clínico más frecuente fue debilidad, pseudohipertrofia gemelar y signo de Gowers positivo. Los tipos de distrofias más frecuentes fueron la distrofia de Duchenne y las disferlinopatías.

La eficacia de la guía fue de 92 %. De llevarse a cabo la guía en forma ideal el tiempo de reducción para el diagnóstico es alrededor de 3 meses.

Conclusión: La guía propuesta es eficaz y clara para mejorar el proceso diagnóstico de pacientes con sospecha de distrofia muscular. Y disminuirá los costos del abordaje diagnóstico de cada paciente al realizar discriminadamente los recursos.

ANTECEDENTES

Las distrofias musculares son enfermedades hereditarias rápida o lentamente progresivas (Erazo 2004) con un comportamiento clínico variado que va desde la imposibilidad para la deambulaci3n, hasta una muerte prematura con alta morbilidad asociada a falla neurol3gica, cardiovascular y pulmonar entre otras (Oldfors 1994, Simons 2006).

A nivel mundial se ha estimado una frecuencia de 1 en 3500 reci3n nacidos vivos (Emery 2002). En M3xico se desconoce su frecuencia, pero en hospitales de concentraci3n con atenci3n a enfermedades neurol3gicas cr3nicas como el nuestro, se envían entre cinco y siete casos al ańo por sospecha asociada a debilidad muscular. De estos, alrededor de dos o tres son confirmados dentro de este grupo de distrofias musculares, el resto son pacientes con enfermedades del nervio perif3rico, de la uni3n neuromuscular o miopatías no distr3ficas. Esta frecuencia es muy parecida a la informada en hospitales de concentraci3n en Espańa (L3pez 2005).

Durante d3cadas el diagn3stico de las distrofias musculares se bas3 en la evidencia clínica de debilidad muscular progresiva asociada a una elevaci3n de las enzimas musculares (fosfocreatincinasa y deshidrogenasa láctica) hasta 50 veces por arriba de los niveles normales. Sin embargo, desde entonces se han informado de casos de pacientes, quienes apenas mostraron su elevaci3n entre 2 a 3 veces su nivel normal, e incluso algunos con determinaciones normales (Dubowitz 1976, Montejo 2002, Bonnemann 2002).

Con el propósito de facilitar el trabajo diagnóstico, se han construido tablas de correlación tanto clínica como con laboratorio para sospechar los diferentes tipos de distrofias. Estas tablas consideran la edad de inicio de los síntomas, el predominio de afección muscular, la comorbilidad y los niveles séricos de la CPK (Cuadro 1). A pesar de su gran ayuda en el diagnóstico diferencial, en muchas ocasiones los datos considerados son compartidos con más de un tipo de distrofia, lo cual no permite una clasificación perfecta ^(Angelini 1999, Bonnemann 2002)

Cuadro 1. Clasificación de las distrofias musculares

| Tipo de distrofia | Edad de inicio habitual | Afección muscular predominante | Elevación De CPK | Comorbilidad | Por otro lado des de 198 2 se defi nier |
|---------------------------------|---|---|------------------|--|---|
| <i>Distrofinopatía</i> | 2 – 4 años | Músculos proximales de miembros inferiores inicialmente, al final afecta miembros superiores | 10-50x | Retraso mental 30% Miocardiopatía 95% en la adolescencia | |
| <i>Distrofia de cinturas</i> | 6-8 años (sarcoglicanos) 18-20 años (disferlinopatías) | Músculos proximales de cintura escapular y pélvica | 2-50x | Ninguna | |
| <i>Distrofia facioescapular</i> | 3-6 años | Músculos faciales, de la cintura escapular y proximal de extremidades superiores | 1-2x | Retinopatía y sordera en raras ocasiones | |
| <i>Distrofia Emery Dreifuss</i> | 3-6 años | Músculos de cintura escapular y parte distal de miembros inferiores. Existen contracturas precoces de tendón de Aquiles y codos | 5x | Miocardiopatía 90% en la edad adulta Raras veces displasia ósea y Charcot Marie Tooth | |
| <i>Distrofias congénitas</i> | Al nacimiento o en menores de 6 meses | Debilidad muscular generalizada o hipotonía, músculos de la deglución y masticación | 1-50x | Crisis convulsivas, retraso mental, malformaciones oculares, renales o de SNC | |

los criterios diagnósticos de enfermedad muscular por medio de electromiografía, en donde se demostró la presencia de disminución en la amplitud de los potenciales de la unidad motora, un patrón de

interferencia alterado y una velocidad de conducción nerviosa normales (Buchthal 1982).

Estos datos continúan siendo vigentes y se observan hasta en un 90 % de los pacientes con distrofia muscular, sin embargo solo traducen un daño muscular inespecífico sin poderse confirmar la presencia de una distrofia o sus tipos (Escobar 2004).

Para confirmar la presencia de una distrofia muscular, el estándar de oro es la biopsia muscular, en donde se demuestra la existencia de atrofia o hipertrofia de fibras musculares con pérdida de su estructura, aunado a la existencia de necrosis y regeneración de las fibras musculares con gran sustitución del tejido muscular por tejido adiposo y conectivo (Navarro 2003).

En los últimos quince años, con el avance de las técnicas moleculares se ha avanzado en el diagnóstico específico de este tipo de enfermedades, ya sea mediante estudios de inmunohistoquímica o por medio del Western Blot. Ambos métodos se realizan sobre tejido muscular. Mediante estas técnicas es posible determinar la presencia ó ausencia de proteínas musculares específicas tales como: la distrofina, la utrofina, la merosina, la disferlina y los sarcoglicanos, entre los más frecuentes (Tejeira 1998, Puñal 2002).

Con estas técnicas el diagnóstico ha sido más preciso e incluso definitivo para los casos poco definidos por su presentación clínica, e incluso detectados a edades más tempranas. Sin embargo, la decisión de los estudios no es discriminante según las condiciones clínicas de los pacientes. (Navarro 1999, Bonilla 1988, Cooper 2003)

Con estos adelantos, actualmente las distrofias musculares se han clasificado en: distrofinopatías, distrofia de cinturas (con sus respectivas subdivisiones), distrofia de Emery Dreifuss, distrofia facioescapulohumeral, distrofias musculares

congénitas, distrofia distal y distrofia oculofaríngea (estas dos últimas de presentación exclusiva en la edad adulta). ^(Emery 2002)

A pesar del avance en estas técnicas de diagnóstico, su costo es aún alto y no siempre disponible en todos los servicios de neurología pediátrica. Al momento, los pacientes son estudiados de forma exhaustiva con la determinación de todas las proteínas con el propósito de definir claramente el tipo de distrofia, sin embargo esto implica mayor costo y tiempo en el diagnóstico.

No existen guías basadas en evidencias sobre la secuencia más recomendada de estudios a realizar, dirigidos a reducir su número y tipo, para abreviar el tiempo de diagnóstico con reducción del costo. Por otro lado, las guías deben realizarse acorde a los recursos y condiciones de los lugares donde se aplicarán, por ello es necesario construirlas y validarlas sobre esas condiciones.

OBJETIVO

1. Construir una guía de estudio para pacientes con sospecha de distrofia muscular con base en sus manifestaciones clínicas y niveles séricos de enzimas musculares, para determinar la realización pronta de la biopsia muscular para diagnóstico definitivo con inmunohistoquímica, reservando el uso de la electromiografía para los casos de pacientes con cuadro clínico compatible pero con los niveles séricos de enzimas musculares normales, para posteriormente valorar la toma de biopsia para estudio inmunohistoquímico
2. Validar la guía desde los criterios de apariencia por expertos y por criterio con casos reales.

JUSTIFICACION

La guía clínica permitirá llevar a cabo una estrategia de diagnóstico más juiciosa y con menos costo para obtener el diagnóstico clínico mas probable. Su uso podrá ser en nuestro servicio o en instituciones con pacientes con este tipo de enfermedades. Así mismo, la guía podrá ser difundida a nivel nacional o internacional para su futura validación externa.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio se dividió en 2 fases: fase de construcción y fase de validación.

1) FASE DE CONTRUCCION

a. Etapa de revisión bibliográfica. Se revisó la bibliografía sobre la clasificación actual de las distrofias musculares, los métodos diagnósticos actuales para su estudio y la formulación previa de guías clínicas de abordaje diagnóstico.

b. Etapa de definición de las variables a considerar para el abordaje diagnóstico.

| | |
|---|--|
| Paciente menor de un año con sospecha de distrofia muscular | Paciente que nace con hipotonía muscular generalizada sin antecedente de asfisia perinatal o trauma obstétrico |
| Paciente mayor de un año con sospecha de distrofia muscular | Paciente con historia de debilidad muscular progresiva en los últimos tres meses |
| Enzimas musculares elevadas | Nivel sérico de la enzima fosfocreatincinasa mayor a tres veces el valor normal (220 UI/ml) |
| Electromiografía positiva para patrón miopático | Electromiografía que muestre potencial de inserción normal o prolongado si está en estadio inicial del daño muscular (o disminuido en casos avanzados de la lesión), Presencia de potenciales de fibrilación y ondas positivas. Potenciales de unidad motora de baja amplitud y corta duración. Patrón de reclutamiento disminuido en amplitud. |
| Electromiografía positiva para patrón neuropático | Electromiografía que muestre alteración potencial de inserción normal, velocidades de conducción nerviosa con disminución en su amplitud o aumento de las latencias proximal y distal. Presencia de potenciales de unidad motora polifásicos. Patrón de reclutamiento con potenciales polifásicos. |

c. Propuesta de guía clínica. La guía clínica se basó en la manifestación clínica de debilidad muscular (edad de inicio del cuadro) y del nivel de enzimas musculares al momento de la evaluación y con base en esto definió la ruta diagnóstica a seguir. Esta guía por el momento va dirigida a médicos neurólogos y de rehabilitación dado su conocimiento en la teoría y clínica de enfermedades musculares. (Anexo 1)

2) FASE DE VALIDACION APARIENCIA Y CONTENIDO

Etapa de validación. Se analizó la guía propuesta a 4 médicos expertos del servicio de neurología para que cada uno de ellos expresara por escrito los cambios pertinentes a la misma. Se dictaminaron las diferencias con la propuesta y se reconstruyó la guía.

3) FASE DE VALIDACION RETROSPECTIVA

a) Etapa de validación en casos previos. Se aplicó la guía de forma retrolectiva a pacientes que fueron diagnosticados con algún tipo de distrofia muscular en los últimos 9 años y que cumplieron el criterio diagnóstico de paciente con sospecha de distrofia muscular.

De los expedientes se obtuvieron directamente los datos reales al recabar las variables siguientes (Anexo 2):

1. Edad registrada de inicio de la debilidad
2. Antecedentes familiares de distrofia muscular
3. Exploración neurológica buscando los datos de tono muscular, intensidad de los reflejos, pseudohipertrofia de gemelos (expresión clínica de aumento de volumen en la pantorrilla dado por la sustitución del tejido muscular por tejido conectivo) y la presencia del signo de Gowers (signo clínico en el cual el paciente con debilidad se coloca sentado en el suelo y al colocarse de pie se apoya sobre su mismo cuerpo para lograrlo).
4. Nivel de enzimas musculares al momento de la evaluación inicial por neurología

5. Tiempo transcurrido entre la valoración clínica y la realización de la electromiografía
6. Resultado definitivo del estudio de la electromiografía
7. Tiempo transcurrido entre el resultado de la electromiografía y la realización de la biopsia muscular para el estudio inmunohistoquímico
8. Tiempo transcurrido entre la valoración clínica y la realización de la biopsia muscular para el estudio inmunohistoquímico
9. Resultado definitivo del estudio inmunohistoquímico

b) Aplicación teórica de la guía. Se analizaron las siguientes variables de eficacia

1. En que porcentaje de pacientes se llegó al diagnóstico de certeza
2. Tiempo transcurrido entre la valoración clínica y el diagnóstico de certeza
3. Número de estudios requeridos para llegar al diagnóstico de certeza

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Fase 1. Se analizó de forma cualitativa los cambios sugeridos por los expertos.

Fase 2. Se analizó de forma descriptiva con medidas de frecuencia simple y porcentaje a las variables clínicas y la aserción al diagnóstico. Se obtuvieron la mediana y los valores máximo y mínimo para los tiempos transcurridos entre los estudios, número de estudios y niveles de enzima CPK.

RESULTADOS

Con la revisión bibliográfica se identificaron artículos que exponían el cuadro clínico, hallazgos en los estudios de laboratorio y gabinete de los diferentes tipos de distrofia muscular hasta la actualidad. Con base a estos se propuso la guía clínica que este trabajo presenta. (Anexo 1)

La guía clínica fue evaluada por neurólogos adscritos a esta unidad, considerándose adecuada para el estudio de los pacientes que son atendidos en esta unidad con sospecha de distrofia muscular.

En la etapa de validación de casos previos se estudiaron a 25 pacientes, 22 hombres y 3 mujeres (relación 7:1). La mediana de edad para el total de los casos al momento de la valoración clínica inicial fue de 84 meses de edad (7 años), con el paciente más joven de 20 meses y el más grande de 16 años (Q1= 5 años , Q3= 9.5 años). (tabla 1)

Con base a la edad considerada por la guía clínica para la clasificación de los pacientes en su inicio, encontramos que tres (12%) habían iniciado sus síntomas dentro de su primer año de vida, los 22 restantes (88%) lo iniciaron entre el año y los 10 años de edad. De tal manera que la mediana de tiempo de evolución fue de 4 años (de 9 meses a 12 años).

Todos los pacientes presentaron debilidad muscular al momento de la evaluación salvo dos cuya presentación fue alteraciones en la marcha. Como se observa en la tabla 1, la mayoría de los pacientes mostraron otros datos clínicos agregados (hipotonía, hiporreflexia, pseudohipertrofia gemelar o signo de Gowers positivo). Las dos principales formas de presentación fueron debilidad, pseudohipertrofia gemelar y signo

de Gowers positivo en primer lugar (40%) y el cuadro de debilidad, hipotonía, hiporreflexia, pseudohipertrofia gemelar y signo de Gowers (32%) como segundo lugar. La mediana de los niveles séricos de la CPK fue de 6619, siendo 191 el nivel más bajo y 32 000 el nivel más alto. El estudio de electromiografía fue positiva para patrón miopático en el 100 % de los pacientes.

Los diagnósticos definitivos al final del abordaje diagnóstico junto con el estudio de inmunohistoquímica fueron por frecuencia: Distrofia de Duchenne 13 (52%), disferlinopatía 6 (24%), sarcoglicanopatía 3 (12%), distrofia de Becker 2 (8%) y distrofia congénita por déficit de merosina 1 (4%).

Al aplicar la guía clínica a los 25 casos archivados, se obtuvo el diagnóstico definitivo en 23 de ellos (92%), siendo las fallas en dos pacientes masculinos que inició con cuadro sospechoso de distrofia muscular antes del año de edad y cuyos diagnósticos finales fueron una sarcoglicanopatía y una disferlinopatía. Al aplicar la guía solamente eran candidatos a realizar determinación de merosina y no de sarcoglicanos ni disferlina.

Con base a nuestra guía clínica, la ruta diagnóstica realizada en nuestros pacientes muestra que sólo un paciente hubiera ameritado la realización de la EMG. Los niños con inicio menor de un año son los que mostraron más dificultad para el diagnóstico según la guía, ya que de los tres solo en uno se pudo determinar la etiología (déficit de merosina). Los dos restantes fueron un paciente con sarcoglicanopatía y uno con disferlinopatía (ambas raras a esta edad). No tuvimos pacientes con inicio mayor de 10 años por lo que esta ruta no pudo ser evaluada. (Figura 1)

Como se muestra en la tabla 2, todos nuestros pacientes fueron estudiados con la ruta habitual de CPK, EMG y biopsia, aunque es de comentar que los niveles de CPK suelen estar disponibles al momento de nuestra valoración, ya que son solicitados previamente por los médicos que los refieren. Nosotros solo confirmamos las cifras en el transcurso de las siguientes 24 horas. Dado que todos los pacientes son sometidos a EMG, y este estudio suele tardar de 2 a 4 meses por la escasa disponibilidad de recursos, nuestros pacientes se retrasaron en la toma de la biopsia, la cual de todos modos se realizó en todos. En el estudio de la biopsia a todos se les realizaron estudios de IHQ para merosina, distrofina, sarcoglicanos, disferlina y laminina. Lo cual tradujo un promedio de 3 estudios (CPK, EMG, IHQ) por paciente sin contar el costo por las diferentes determinaciones por IHQ.

Según nuestra guía, como se observa en la tabla 2, los pacientes pudieran disminuir su tiempo de estudio a un mes y en casos de necesitar EMG como sucedió en un solo paciente, el tiempo se alargaría a dos meses. El número de estudios disminuiría principalmente por la ausencia del estudio electromiográfico ante pacientes con evidente alteración muscular. Además los estudios de IHQ pueden reducirse para solo realizar distrofina, sarcoglicanos y disferlina en los 1 a 10 años, ya que con ello se alcanzó una certeza diagnóstica de 100 % en este rango de edad.

DISCUSION

La construcción y uso de una guía clínica tiene como fin el facilitar el proceso diagnóstico de forma más juiciosa, con una mayor eficacia diagnóstica y con el menor costo para el paciente. El estudio de las distrofias, por ser padecimientos poco frecuentes, suelen no ser ordenado. La experiencia en el servicio nos ha llevado a considerar la elaboración de esta guía basada en las evidencias mas recientes para mejorar nuestra atención. Esta guía desde el punto de vista teórico parece ser la opción más adecuada para nuestro sistema de atención, aunque no descartamos que pudiera ser usada en centros semejantes al nuestro.

La guía mostró tener una validez de apariencia al juicio de los expertos. Logra los objetivos anteriores de estudiar a un paciente con sospecha de padecer una distrofia muscular, basado sobretodo en las manifestaciones clínicas y el nivel sérico de las enzimas CPK. Este estudio esta disponible en cualquier laboratorio, no es muy costo y suele dar resultados confiables. De tal manera, tal como sucede en la realidad, al valorar por primera vez a los pacientes enviados, es frecuente encontrarlos con determinaciones solicitadas desde su envío. La guía en este sentido permite decidir rápidamente entre obviar o no el estudio electromiográfico. A este respecto, es factible que médicos en otros centros pudieran tomar la misma resolución de llevar a un paciente a indicarle la realización de la biopsia con los estudios comentado en la guía, si en su lugar de origen disponen de los mismos. En ocasiones los pacientes son enviados justificando la no disponibilidad de la electromiografía.

Esta guía mostró una eficacia del 92 % para llegar al diagnóstico de certeza en los casos ya conocidos en el servicio de neurología en los últimos nueve años. Su mayor

eficiencia fue para los niños que iniciaron sus síntomas después del primer año de edad. Quizá para los menores de un año de edad, será necesario realizar adecuaciones, aunque por el momento ante la baja frecuencia de casos, no fue posible diseñar otras rutas.

La guía demostró buenos resultados satisfactorios ya que se basó en las edades más frecuentes de presentación para los distintos tipos de distrofia muscular.

Además los recursos de laboratorio y gabinete necesarios para llevarla a cabo son de uso habitual en nuestro hospital lo que nos ayuda a abreviar tiempos de espera.

La guía mostro ser clara en su seguimiento con decisiones precisas, lo cual reduce la incertidumbre para la toma de decisiones, lo cual nos hace pensar que a futuro será de fácil aplicación.

Un hallazgo novedoso fue el determinar la frecuencia, por lo menos en nuestros pacientes, de los diferentes tipos de distrofias. Estudios previos, ante la falta de los recursos de la inmunohistoquímica, consideraban a la distrofia de Duchenne como las más prevalente, por no decir la única, y el resto de las distrofias se consideraban raras, siendo solamente la evolución clínica a través de los años la que sugería la posibilidad de las otras variedades (Vazquez 1994).

La guía en este sentido puede acortar el tiempo de diagnóstico por la utilización de los estudios inmunohistoquímicos en el momento más cercano a la sospecha. Además los estudios que son caros, al ser selectivos para determinados pacientes, pueden disminuirse y con esto el costo diagnóstico. Dado que en general todos los tipos de distrofias presentan características comunes, en la práctica habitual, la diferenciación entre las variedades requería observar el comportamiento clínico del grado de

discapacidad, la velocidad de la progresión y las condiciones co-mórbidas, para establecer el diagnóstico más probable. El surgimiento de la inmunohistoquímica permitió acortar este tiempo y definir mejor las enfermedades, sin embargo, lo común entonces fue determinar todas las posibles deficiencias. La guía propuesta aquí, según los datos mostrados, puede apoyar al clínico en la decisión de realizar solo los estudios o marcadores más útiles en cada paciente.

Como en otros estudios, las distrofias más comunes fueron la de Duchenne por déficit cuantitativo de distrofina. La guía en estos pacientes fue adecuada para catalogarlos en el 100%. Aún más aporta la posibilidad de realizar los diagnósticos a menor edad, ya que en esta enfermedad los pacientes pueden iniciar sus síntomas tan temprano como a los 18 meses de edad (^{Emery 2002}).

En particular para los casos de distrofia de Becker, causada por una deficiencia cualitativa de distrofina, lo habitual es hacer el diagnóstico a edades mayores. La guía considera la posibilidad de esta enfermedad en aquellos pacientes que inician después de los 12 meses de vida y antes de los 10 años. El diagnóstico se puede acortar por la decisión de la toma de biopsia con la determinación de distrofina (^{Emery 2002}).

El término distrofia de cinturas considera, entre otras, a las sarcoglicanopatías y las disferlinopatías. Estas tienen diferentes subtipos y sus tipos de herencia son autosómico dominante o recesivo, en general son más difíciles de establecer tempranamente sin los estudios IHQ (^{Eraza 2004}), la guía permitió su confirmación en menor tiempo.

Las sarcoglicanopatías se deben a la alteración de algún tipo de sarcoglicanos (alfa, beta, gamma o delta), inician alrededor de los 6 a 8 años, fenotípicamente son

iguales al Duchenne pero con mayor afección a la cintura escapular. La afección cardíaca es entre 50 y 70% pero relacionado con el subtipo delta; la pérdida de la deambulación es en la 2ª década de la vida. Pero lo más importante es la gran variabilidad intrafamiliar e interfamiliar. Son raros los casos de inicio precoz. Un paciente de los evaluados resultó con una sarcoglicanopatía habiendo iniciado síntomas antes del año de edad.

Las disferlinopatías se deben a la alteración en la proteína disferlina, la edad de inicio es entre los 18 y 20 años. Generalmente no hay afección cardíaca y difícilmente pierden la capacidad de deambular. Es interesante que los 6 pacientes que tenemos en nuestra unidad con disferlinopatía iniciaron su cuadro clínico entre el año y los diez años de edad, contrastando con la edad reportada en la literatura (Erazo 2004).

Las distrofias musculares congénitas son diversas, siendo la predominante la distrofia muscular congénita por déficit de merosina, la cual se presenta desde el nacimiento o dentro de los primeros meses de edad y pueden asociarse alteraciones en sistema nervioso central (nuestro caso se asoció a alteraciones en la mielinización a nivel frontal y occipital). Durante toda su vida presenta debilidad, hipotonía, problemas respiratorios y alimentarios, nunca llegan a caminar. Pueden asociarse a neuropatía periférica.

En un trabajo de tesis realizado en esta unidad a 16 pacientes de diversas sedes de referencia con sospecha de distrofia muscular, a quienes se les realizó estudios de inmunohistoquímica en biopsia muscular reveló 2 pacientes con déficit de distrofina, 1 con déficit de sarcoglicanos y 1 con déficit de merosina. En el resto no se determinó la anomalía proteica por este medio diagnóstico (Barraza 2001). En nuestra serie se

incluyeron 25 pacientes con diagnóstico definitivo por inmunohistoquímica obteniendo así las frecuencias de los diferentes tipos de distrofia en pacientes atendidos en nuestro servicio.

Si bien el emitir un diagnóstico rápido de una distrofia muscular no influye en su tratamiento ya que todas son incurables (^{Emery 2002}), el hecho de tener un diagnóstico rápido nos permite emitir un pronóstico funcional y calidad de vida esperada, ya que éstas últimas son diferentes según el tipo de distrofia (^{Erazo 2004, Emery 2002}).

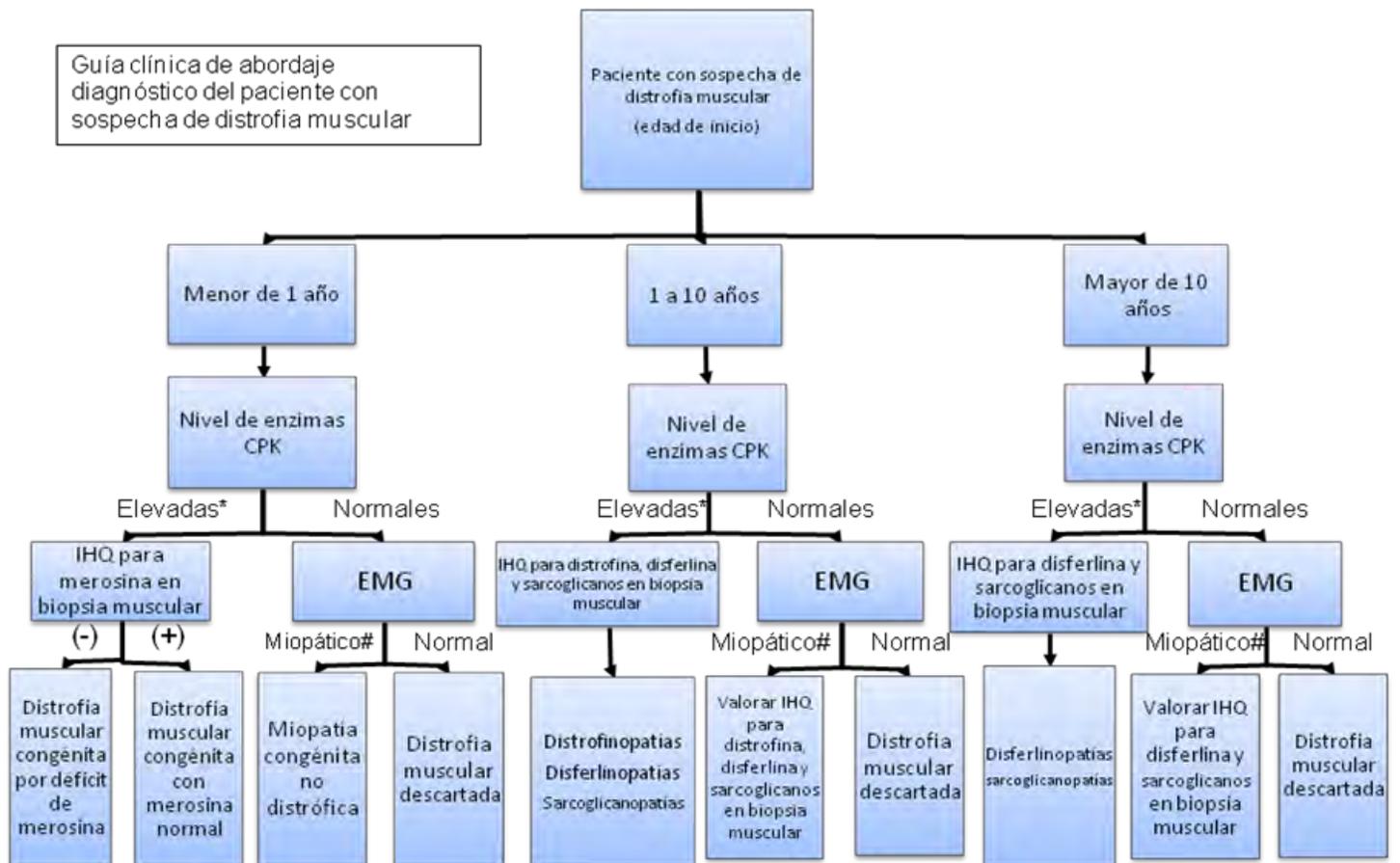
Además, el uso racional y discriminado de los estudios de electromiografía e inmunohistoquímica que propone la guía permitirá reducir costos en el abordaje diagnóstico de un paciente dado y se permitirá estudiar mayor número de pacientes al administrar bien el dichos recursos.

CONCLUSION

Al final la guía cumplió las expectativas de realizar el diagnóstico de manera eficaz con el mínimo de estudios y con una eficacia del 92%, con elementos fáciles de conseguir en una primera evaluación clínica y la facilidad de decisión del proceso a seguir.

Además de llevarse a cabo disminuirá los costos del abordaje diagnóstico de un paciente y se permitirá el estudio a mayor cantidad de pacientes al administrarse mejor los recursos.

ANEXO 1. Guía clínica de abordaje diagnóstico del paciente con sospecha de distrofia muscular



* Elevadas. Elevación de 3 veces el nivel sérico de CPK en la determinación de la consulta. (Romper A, Brown R. Principios de neurología. 8ª edición. México. McGraw Hill. 2005)

Miopático. Existencia de PAUM con amplitud disminuida, actividad de inserción alterada, fenómeno de fibrilación, patrón de interferencia disminuido. (Buchthal F, Kamieniecka Z. Muscle Nerve 1982;5:265-280)

ANEXO 2. Base de datos

| | |
|--------|--|
| NOMBRE | |
| Edad | |
| Sexo | |

| | | |
|--|-----------|-------------|
| Edad de inicio de la debilidad | | |
| Debilidad muscular en miembros superiores | presencia | ausencia |
| Debilidad muscular en miembros inferiores | presencia | ausencia |
| Tono muscular | normal | disminuído |
| Reflejos osteotendinosos | normal | disminuídos |
| Signo de Gowers | positivo | negativo |
| Retraso en la marcha | presencia | ausencia |
| Nivel enzimas musculares al momento de la evaluación | UI/L | |
| Patrón miopático en la electromiografía (EMG) | presencia | ausencia |
| Resultado definitivo de inmunohistoquímica en la biopsia muscular | | |
| Tiempo transcurrido entre la valoración clínica y la realización de EMG | | |
| Tiempo transcurrido entre la valoración clínica y el diagnóstico definitivo de inmunohistoquímica en la biopsia muscular | | |

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes al momento de ser evaluados para la confirmación diagnóstica de distrofia muscular

| Edades | 1 a 10 años | > 10 años | total |
|--|--------------------|---------------------|--------------------|
| <i>Datos clínicos</i> | | | |
| Sexo | | | |
| masculino | 19 (95%) | 3 (60%) | 22 (88%) |
| Femenino | 1 (5%) | 2 (40%) | 3 (12%) |
| Antecedentes familiares | 2 (10%) | 0 | 2 (8%) |
| Tono muscular disminuido | 9 (45%) | 4 (80%) | 13 (52%) |
| Hiporreflexia | 8 (40%) | 4 (80%) | 12 (48%) |
| Signo de Gowers | 16 (80%) | 2 (40%) | 18 (72%) |
| Pseudohipertrofia de gemelos | 18 (90%) | 2 (40%) | 20 (80%) |
| Alteración en la marcha | 0 | 2 (40%) | 2 (8%) |
| <i>Tiempo de evolución (mediana, min-max)</i> | | | |
| Edad de inicio en meses | 24 (6 - 72) | 72 (18 - 96) | 24 (6-96) |
| Meses de evolución previa | 36(9 - 96) | 108 (72 -144) | 48 (9 -144) |
| <i>Exámenes de laboratorio (mediana, min-max)</i> | | | |
| Niveles de CPK en U/ml | 7538 (191- 32000) | 4216 (246 – 7765) | 6619 (191 a 32000) |
| Patron miopático en EMG | 20 (100%) | 5 (100%) | 25 (100%) |
| <i>Diagnóstico definitivo</i> | | | |
| Distrofia muscular de Duchenne | 12 (60%) | 1 (20%) | 13 (52%) |
| Disferlinopatías | 4 (20%) | 2 (40%) | 6 (24%) |
| Sarcoglicanopatías | 1 (5%) | 2 (40%) | 3 (12%) |
| Distrofia muscular de Becker | 2 (10%) | 0 | 2 (8%) |
| Distrofia muscular congénita | 1 (5%) | 0 | 1 (4%) |
| Total | N = 20 | N = 5 | 25 |

Figura 1. Ruta diagnóstica de los 25 pacientes estudiados

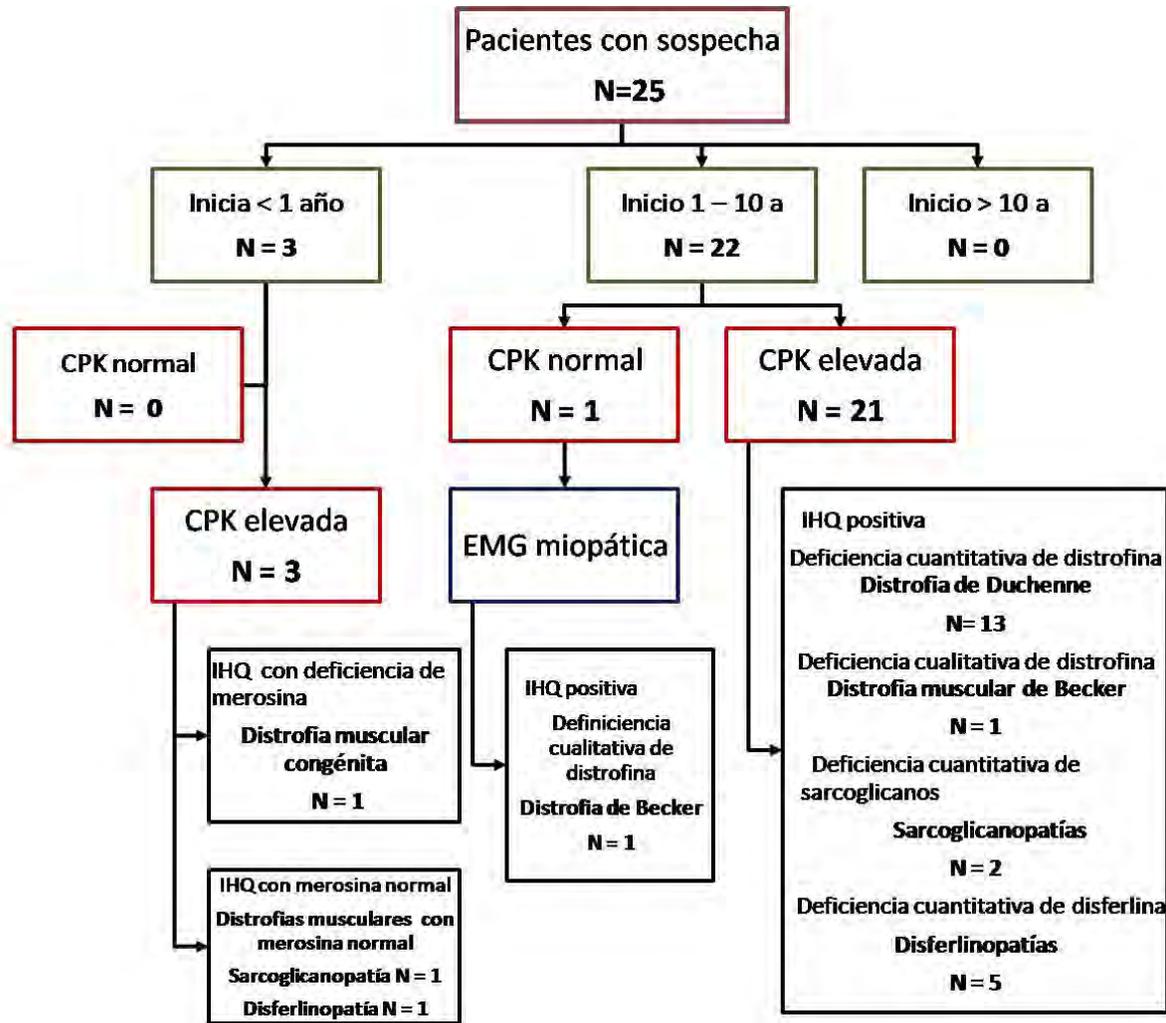


Tabla 2. Tiempo en meses (mediana, min-máx) de diagnóstico real y teórico con la guía de los 25 pacientes según su edad de inicio de los síntomas

| Edades | <1 año | 1 a 10 años | Todos |
|--|------------------|--------------------|---------------|
| <i>Tiempo real</i> | | | |
| Primera valoración al estudio de la CPK* y EMG | 3 (2-3) | 2 (2-4) | 2 (2-4) |
| Resultado de EMG a la toma de biopsia | 1 (1-1) | 2 (1- 3) | 2 (1-3) |
| De la valoración al diagnóstico definitivo | 4 (4-4) | 4 (3-6) | 4 (3-6) |
| Número total de estudios realizados | 3 (3-3) | 3 (3-3) | 3 (3-3) |
| <i>Tiempo teórico con la guía</i> | | | |
| Primera valoración a toma de CPK* | 0 | 0 | 0 |
| Valoración con CPK a toma de biopsia (N=24) | 1 | 1 | 1 |
| Valoración con CPK a toma de EMG (N =1) | 2 | 2 | 2 |
| EMG a toma de biopsia (N=1) | 1 | 1 | 1 |
| De la biopsia a diagnóstico definitivo | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| Tiempo total | 1-2 | 1-2 | 1-2 |
| Número total de estudios realizados | 1 | 1 | 1 |
| | Total | N = 20 | N = 5 |
| | | | N = 25 |

Nota: * los pacientes son referidos con niveles de CPK, la toma por el servicio es confirmatoria y se tienen los resultados dentro de las 24 horas siguientes.

REFERENCIAS

- Angelini C, Fanin M, Freda P, Duggan J, Siciliano G, Hoffman P. The clinical spectrum of sarcoglycanopathies. *Neurology* 1999;52:176-179.
- Bonilla E, Samitt E, Miranda F, Hays P, Salviati G, DiMauro S, et al. Duchenne muscular dystrophy: deficiency of dystrophin at the muscle cell surface. *Cell* 1988;54:447-452 .
- Bonnemann G, Finkel S. Sarcolemmal proteins and the spectrum of limb-girdle muscular dystrophies. *Semin Pediatr Neurol* 2002;9:81-99
- Bonnemann G, Finkel S. Sarcolemmal proteins and the spectrum of limb-girdle muscular dystrophies. *Semin Pediatr Neurol* 2002;9:81-99
- Buchthal F, Kamieniecka Z. The diagnosis yield of quantified electromyography and quantified biopsy in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 1982;5:265-280
- Cooper S, Lo H, North K. Single section Western blot Improving the molecular diagnosis of the muscular dystrophies. *Neurology* 2003;61:93-97
- Dubowitz V. Screening for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1976;51:249-251 .
- Emery H. The muscular dystrophies. *Lancet* 2002;2: 687-695
- Erazo R. Actualización en distrofias musculares. *Rev Neurol* 2004;39:860-871
- Escobar R, Miranda A, Lona S, Castillo M. Análisis del patrón de interferencia en pacientes con distrofia muscular. *Rev Neurol* 2004; 39: 517-520
- López J, Rebage V, Vázquez A, Liesa J, Colomer J, Calvo T, et al. Enfermedades neuromusculares hereditarias en pediatría. Nuestra experiencia de 14 años. *Rev Neurol* 2005; 41:145-150
- Montejo Y, Zaldívar T, Acevedo A. Técnicas diagnósticas descritas en el estudio de la distrofia muscular de Duchenne/Becker. *Rev Neurol* 2002;34:278-281.
- Navarro C, Tejeira S. Metodología diagnóstica en la patología muscular. *Rev Neurol* 2003;37:766-769
- Navarro C. Distrofina y proteínas asociadas a la distrofina. Su evaluación en el laboratorio de patología neuromuscular. *Rev Neurol* 1999;28:154-158
- Oldfors A, Eriksson B, Kyllerman M, Martinsson T, Wahlstrom J. Dilated cardiomyopathy and the dystrophin gene: an illustrated review *Br HeartJ* 1994;72:344-348
- Puñal J, Martínez E, Lasa A. Distrofia muscular por déficit de δ -sarcoglicano. Aportación de tres pacientes con la mutación 521T. *Rev Neurol* 2002;34:486-489
- Simons A. Recent Advances in Respiratory Care for Neuromuscular Disease *Chest* 2006;130:1879-1886

- Tejeira S, Tejeira A, Fernández R, Navarro C. Subsarcolemmal expresión of utrophin in neuromuscular disorders: an immunohistochemical study of 80 cases. *Acta Neuropathol* 1998;96: 481-486