



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ

**“TRASTORNOS DEL SUEÑO RELACIONADOS A DISTROFIA  
MIOTONICA, EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA”.**

T E S I S  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA  
P R E S E N T A:

DRA. ILIANA FABIOLA GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

TUTORES: DRA. VANESSA J. ALATRISTE BOOTH  
DR. EDWIN STEVEN VARGAS CAÑAS  
CO-AUTOR: DR. AMIN CERVANTES ARRIAGA



MÉXICO, D.F.

2012



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. Ricardo Colín Piana  
Director de Enseñanza

---

Dra. Vanessa J. Alatraste Booth  
Médico Adscrito a la Clínica de Sueño.

---

Dr. Edwin Steven Vargas Cañas  
Médico Adscrito a la Clínica de Nervio y Músculo.

---

Dra. Iliana Fabiola González Hernández  
Residente de Neurofisiología Clínica.

---

Dr. Amín Cervantes Arriaga  
Médico Internista. Adscrito al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

## INDICE

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 1. Resumen .....                   | 3  |
| 2. Antecedentes .....              | 5  |
| 3. Planteamiento del problema..... | 12 |
| 4. Hipótesis.....                  | 12 |
| 5. Objetivos.....                  | 12 |
| 6. Material y métodos .....        | 15 |
| 7. Resultado .....                 | 18 |
| 8. Discusión .....                 | 26 |
| 9. Conclusiones .....              | 31 |
| 10. Bibliografía .....             | 32 |

## RESUMEN

**Antecedentes.** La distrofia miotónica tipo I, es un desorden multisistémico hereditario caracterizado por miotonía y debilidad muscular. Estos pacientes tienen varios patrones de trastornos respiratorios relacionados al sueño que pueden ocasionar hipertensión pulmonar, Cor pulmonar y falla respiratoria, lo cual afecta la supervivencia de estos pacientes. Un fuerte predictor de los trastornos respiratorios del sueño en estos pacientes es la somnolencia excesiva diurna. Se han propuesto mecanismos centrales de daño que ocasionan los trastornos respiratorios del sueño, además de la debilidad muscular. **Objetivo.** Determinar la relación que existe entre Distrofia miotónica con la presencia de trastornos del sueño en estos pacientes. **Material y métodos.** Estudio transversal, descriptivo, observacional. Se incluyeron 21 pacientes vistos en la consulta de músculo y nervio del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, a quienes se les realizaron mediciones antropométricas, escala de somnolencia de Epworth y Polisomnografía nocturna diagnóstica. Se describieron características demográficas de los pacientes, índice de masa corporal, tiempo de evolución, escala de somnolencia de Epworth y variables polisomnográficas, utilizando estadística descriptiva, así como medidas no-paramétricas como coeficiente de correlación de Pearson y prueba de chi-cuadrada. **Resultados.** De los 21 pacientes evaluados, el 57.1% tuvo somnolencia excesiva diurna, la mayoría (57.3%), tuvo un IMC normal. Se encontró como único trastorno del sueño al síndrome de apnea del sueño en 80.9% de los pacientes, predominando el grado moderado de esta (38.1%). Dentro de los trastornos respiratorios del sueño, los eventos principales fueron las hipopneas ( $80.6 \pm 66$ ), seguidas de las apneas centrales ( $40.4 \pm 65.3$ ). El 72.6% de los pacientes presentó desaturación de oxígeno

nocturna. Dentro de las correlaciones realizadas, sólo fueron significativas la correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de desaturación observada; así como el índice de apnea/hipopnea con el grado de desaturación y el índice de masa corporal con el índice de apnea/hipopnea. No se encontró correlación entre la somnolencia excesiva diurna y la presencia de síndrome de apnea del sueño, ni tampoco con el grado de desaturación. No se encontró ningún otro tipo de trastorno del sueño en los pacientes estudiados. **Conclusiones.** La distrofia miotónica se asocia fuertemente con la presencia de trastornos respiratorios del sueño, así como con hipoxia nocturna. Los pacientes con algún grado de síndrome de apnea del sueño e hipoxia nocturna, no siempre presentaran síntomas diurnos como es la somnolencia excesiva diurna, por lo que incluir dentro del protocolo de estudio una Polisomnografía diagnóstica en estos paciente, puede ayudar a intervenir terapéuticamente de forma temprana y disminuir el riesgo de mortalidad en ellos.

## ANTECEDENTES

La distrofia miotónica tipo 1 (DMTI) es una enfermedad hereditaria causada por expansión de un repetido CTG en el gen DMPK (proteín cinasa de distrofia miotónica), ubicado en el cromosoma 19. Se ha estimado una prevalencia de la enfermedad de 1 por cada 8000 adultos en población del EUA, siendo la distrofia muscular más frecuente en los adultos. (Culebras, A. et al. 2005)

Es un desorden multisistémico manifestado por miofonía, debilidad facial que resulta en ptosis, disartria y paresia facial; disminución de la fuerza distal en las extremidades; afección del músculo cardíaco dando trastornos en la conducción que pueden ocasionar muerte súbita; afección de la función endócrina principalmente resistencia a la insulina e hipogonadismo. Otras manifestaciones encontradas son cataratas prematuras, antes de los 40 años, calvicie frontal y atrofia de piel (Mankodi, A. et al. 2008).

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la exploración física, la cual es altamente sugestiva de esta patología, específicamente en estudios realizados para evaluar la sensibilidad de la debilidad muscular se ha reportado que la debilidad en la musculatura facial, en los músculos del cuello y en los músculos extensores de la mano, tienen una sensibilidad del 100%; además de este diagnóstico clínico existen las pruebas neurofisiológicas y dentro de estas la electromiografía, la cual es el principal estudio paraclínico de utilidad antes de que esté disponible el estudio genético; la cual revela trenes espontáneos de potenciales de unidad motora con una frecuencia característica de

ascenso y descenso en frecuencia y amplitud llamadas descargas miotónicas con la combinación de potenciales de acción de unidad motora con características miopáticas en músculos distales; lo cual es altamente sospechoso de Distrofia miotónica tipo 1 con una sensibilidad de 90%, ya que la distrofia miotónica tipo 2 tendrá afección de tipo proximal. El diagnóstico preciso se realiza mediante prueba genética para demostrar la expansión anormal del repetido CTG (Attarian, H. et al. 2000).

Un punto muy importante son las anomalías en el sistema nervioso central, las cuales pueden producir somnolencia excesiva diurna, la cual se define como la incapacidad para mantenerse despierto y alerta durante la mayor parte del día resultando en lapsos no-intencionados de sueño (Phillips, MF. et al. 1999). Esta representa una de las principales manifestaciones tempranas de la enfermedad, presentándose en aproximadamente el 33% de los pacientes con distrofia miotónica, como lo reportado por Luc Laberge y colaboradores quienes hicieron su evaluación mediante el uso del cuestionario de sueño de la universidad de Standford, encontrando mayor proporción de hipersomnia diurna en pacientes con DMTI que en los controles particularmente en aquellos pacientes que tenían mayor grado de debilidad muscular; este autor relacionó además la presencia de hipersomnia diurna con el índice de masa corporal, así con el número de repetidos CTG; sin embargo, se encontró que la somnolencia excesiva diurna en los pacientes con DMTI está relacionada con el grado de debilidad muscular en los pacientes, pero no con el número de repetidos CTG (Laberge, L. et al. 2004).

Su fisiopatología no está aun bien entendida, existen varias anomalías descritas. Ono y colaboradores, realizaron un estudio en el cual se realizó inmunohistoquímica a tejidos obtenidos de necropsia de pacientes con distrofia miotónica tipo I, encontrando en aquellos con hipersomnia una pérdida importante de neuronas serotoninérgicas (5-hidroxitriptamina) en los núcleos dorsales del rafe y en el núcleo central superior, a diferencia de los pacientes sin hipersomnia en los cuales no se encontraba tal pérdida (Ono, S. et al. 1996). Se ha demostrado que los núcleos dorsales del rafe son los principales productores de neuronas serotoninérgicas (5-HT) en el tallo cerebral y juegan un papel fundamental en la regulación del ciclo sueño-vigilia, se ha propuesto que estas neuronas pudieran estar relacionadas con la regulación del sueño de ondas lentas. Gracias a este estudio, se demostró claramente y por primera vez esta reducción en las neuronas 5-HT en los núcleos del rafe y el central superior y que el sistema serotoninérgico era el principal involucrado en la fisiopatología de la hipersomnia en pacientes con Distrofia miotónica tipo I (Khandelwal, D. et al. 2002, Culebras, A. et al. 2005).

Otros estudios muestran afección en el núcleo dorso medial del tálamo que puede ocasionar un síndrome talámico medial; así como disfunción del sistema hipocretina hipotalámico que resulta en hipersomnolencia. Ciafaloni y colaboradores, realizaron un estudio con 38 pacientes diagnosticados con DMTI en el cual se midieron los niveles de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo con el fin de correlacionar la presencia de la hipersomnia con los niveles reducidos de hipocretina, realizándose además estudio polisomnográfico y test de latencias múltiples, dentro de sus resultados no se encontró diferencia significativa en los niveles de hipocretina entre los pacientes

con distrofia miotónica y los controles, sin embargo, si se relacionó la patología con la presencia de SOREMPs (Sleep Onset Rapid Eye Movement) que son una característica de la narcolepsia, lo cual al no estar relacionado con los niveles bajos de hipocretina, hace considerar que la hipersomnolencia en la distrofia miotónica puede resultar de un defecto intrínseco del sistema nervioso central que es distinto de la narcolepsia (Ciafaloni, JE. et al. 2008). Broughton y colaboradores, encontraron en su grupo de 6 pacientes con distrofia miotónica tipo I una fragmentación en el sueño, latencias de sueño REM (rapid eye movement) reducidas, así como reducción en el porcentaje de sueño REM. Martínez-Rodríguez y colaboradores, encontraron que los test de latencias múltiples eran anormales en todos sus pacientes estudiados (una latencia de sueño <8 minutos) (Labergue, YH. et al. 2011).

Otras manifestaciones de la enfermedad son los trastornos respiratorios del sueño tales como apneas obstructivas, hipopneas, apneas centrales, hipoxemia nocturna e hipoventilación nocturna (Anderson, K. et al. 2011; Pincherle, A. et al. 2011; Romigi, A. et al. 2011). Finnimore y colaboradores, realizaron un estudio en 12 pacientes con diagnóstico clínico y electrofisiológico de DMTI, a los cuales se les hizo evaluación diurna con pruebas de función respiratoria y evaluación nocturna con Polisomnografía encontrando que los trastornos respiratorios del sueño con hipoxia son comunes en pacientes con DMTI, que pocos pacientes tenían síntomas de estos, y que en los estudios diurnos se puede observar la hipercapnia que empeora por la noche (Finnimore, AJ. et al. 1994). Los trastornos respiratorios del sueño están relacionados principalmente con la pérdida de la función de los músculos respiratorios particularmente el diafragma, que

predispone a cambios en la respiración y oxigenación durante el sueño, siendo particularmente prevalentes en la fase REM del sueño, ya que es el periodo de máxima atonía muscular (Van der Sluys, JMC. et al. 1994; Desai, H. et al. 2008).

El desarrollo de anomalías respiratorias del sueño en pacientes con distrofia miotónica no es simplemente causada por la debilidad muscular. Gilmartin y colaboradores estudiaron 7 pacientes con distrofia miotónica, 7 pacientes con otro tipo de padecimiento muscular no-miotónico y 7 controles sanos, comparando tanto el sueño como la respiración, encontrando que los periodos de hipo ventilación y apneas (centrales u obstructivas) ocurren en aquellos con distrofia miotónica, pero también en pacientes que tienen otra patología con debilidad muscular no-miotónica (Gilmartin, JJ. et al. 1991). Estos hallazgos proveen evidencia de que el control respiratorio central influye importantemente en la generación de hipersomnia diurna en estos pacientes, corroborado por el hecho de que a pesar de que se manejen con ventilación con presión positiva continua, la hipersomnia diurna no se revierte completamente, en muchos casos los pacientes mejoran con el uso adicional de fármacos como metilfenidato y modafinilo (Damian, MS. Et al. 2001; Talbot, K. et al. 2003). Se ha utilizado estimulación magnética de la corteza cerebral en conjunto con registro del nervio frénico para evaluar la integridad del control central de la respiración, estos datos aunados a las observaciones de pérdida neuronal en los núcleos medulares dorsal central, ventral central y subtrigeminal; además de la severa pérdida neuronal y gliosis en el tegmento del tallo cerebral en pacientes con distrofia miotónica soportan la hipótesis de anomalías centrales causantes de los trastornos respiratorios del sueño (Brooks, SN. Et al. 2006).

En estos pacientes además como resultado de la debilidad muscular, se da deformidad de las estructuras craneofaciales, presentándose un estrechamiento en las arcadas maxilares y se profundiza el paladar, lo cual puede contribuir al desarrollo de apneas del sueño obstructivas. Muchos pacientes con distrofia miotónica experimentan inestabilidad respiratoria sólo durante el sueño sufriendo hipoventilación, hipoxemia e hipercapnia lo que se manifiesta adicionalmente como hipersomnia diurna (Van Lunteren, E. et al. 1999; Giubilei, F. et al. 1999; Gibbs, JW. Et al. 2002).

Para realizar la evaluación de la somnolencia excesiva diurna comúnmente se utiliza la escala de Epworth, el cual consiste en ocho preguntas, cada una se califica del 0 al 3 en base a la severidad, valores totales iguales ó mayores a 16 indican un grado severo de hipersomnia diurna (Kiyani, E. et al. 2010). Una vez que se diagnóstica la presencia clínica de somnolencia excesiva diurna, es necesario realizar una Polisomnografía nocturna para documentar la disrupción nocturna del sueño y la presencia de trastornos respiratorios relacionados al sueño, para aquellos pacientes en los que no se encuentran estos trastornos, se puede requerir un test de latencias múltiples para descartar otros trastornos del sueño (Labanowski, M. et al. 1996; Quera Salva, MA. Et al. 2006).

El manejo de estos pacientes se realiza con apoyo ventilatorio no invasivo como lo es la presión positiva continua (CPAP), presión positiva de la vía aérea binivel (PAP), ventilación con presión positiva intermitente nasal (NIPPV), oxígeno y raramente

traqueostomía. Además requieren manejo adicional con estimulantes para el funcionamiento óptimo diurno. El tratamiento adecuado de la somnolencia excesiva diurna y de los trastornos respiratorios del sueño puede mejorar y prolongar la vida de calidad de los pacientes (Veale, D. et al. 1995; Mellies, U. et al. 2003; Labergue, L. et al. 2009).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Evaluar la relación entre Distrofia miotónica y trastornos del sueño en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con distrofia miotónica, presentaran trastornos del sueño como resultado de las alteraciones a nivel del sistema nervioso central en esta patología.

## **OBJETIVOS.**

### **PRIMARIO**

Determinar la relación que existe entre Distrofia miotónica con la presencia de trastornos del sueño en estos pacientes.

### **SECUNDARIOS**

1. Determinar la relación entre somnolencia excesiva diurna y trastornos respiratorios del sueño.
2. Determinar la relación entre hipoxia nocturna y somnolencia excesiva diurna.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La distrofia miotónica tipo I, es un desorden multisistémico que no sólo afecta la musculatura esquelética sino también se encuentra afección cardíaca, endócrina, en el sistema nervioso central y otras. Este padecimiento se relaciona con diversos trastornos del sueño como trastornos respiratorios, apneas del sueño, hipopneas, apneas centrales, hipoxemia nocturna e hipoventilación nocturna; sin embargo también se relaciona con somnolencia excesiva diurna, la cual se considera un predictor de algún trastorno respiratorio relacionado al sueño. Los síntomas sugerentes son ronquido, apnea, sueño diurno, cansancio matutino, despertares frecuentes, cefalea matutina.

Se ha considerado que la alteración en el sistema nervioso central como son la pérdida neuronal a nivel de los núcleos del rafé y el núcleo central superior, juega un papel fundamental en los trastornos del sueño de estos pacientes. Además de que estas alteraciones contribuyen a la pérdida de la productividad, disfunción cognitiva, accidentes y en general a una pobre calidad de vida para estos pacientes; es importante resaltar la relación que existe entre la presencia de trastornos del sueño en los pacientes con Distrofia miotónica para determinar las medidas necesarias en su tratamiento y reducir la discapacidad, el riesgo de muerte súbita por insuficiencia respiratoria y mejorar la calidad de vida en estos pacientes.

Existen algunos pocos estudios en los que se evalúa la presencia de trastornos del sueño en pacientes con distrofia miotónica tipo I; sin embargo, dentro del

protocolo de estudio para esta patología aún no se tienen contemplada la Polisomnografía para todos los pacientes, sólo para los que refieren explícitamente síntomas asociados; por lo que el presente estudio tuvo la finalidad de describir la relación entre trastornos del sueño con distrofia miotónica en población mexicana; ya que hasta el momento actual no existen publicaciones a este respecto propias de nuestro país, representando el primer estudio realizado en pacientes mexicanos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** estudio transversal, descriptivo, observacional.

**Población:**

Se revisaron en total 24 pacientes con diagnóstico de Distrofia miotónica registrados en la Clínica de Enfermedades Neuromusculares del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; a los cuales se les realizó entrevista con recolección de datos demográficos, tiempo de evolución, realización de escala de somnolencia de Epworth, así como medidas antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal), se solicitó estudio polisomnográfico a todos ellos. De los 24 pacientes, se incluyeron 21 pacientes, 3 se excluyeron por no firmar hoja de consentimiento informado para PSG.

Todos los pacientes incluidos en el estudio contaban con criterios clínicos de distrofia miotónica, historia familiar de la enfermedad, así como con estudios neurofisiológicos donde se corroboró la presencia de descargas miotónicas concluyentes de la enfermedad.

Se les realizó cuestionario de Epworth para evaluar la escala de somnolencia, hasta un valor de 10 es considerado normal; valores mayores a 10 fueron considerados como somnolencia excesiva diurna.

Se les realizó estudio polisomnográfico de noche completa a cada paciente dentro del laboratorio de sueño del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Las señales registradas incluyeron: electroencefalograma (EEG), electro-oculograma (EOG), bandas torácicas, abdominales, flujo aéreo nasal y oral, saturación de oxígeno usando un oxímetro, electrodos de superficie para registro de electromiografía de mentón y de

extremidades; usando electrodos colocados según los lineamientos de la Academia Americana de Medicina del Sueño. Los datos polisomnográficos fueron analizados de acuerdo a los lineamientos del manual de la Academia Americana de Medicina del Sueño por un Neurólogo experto en Medicina del Sueño. Las apneas fueron definidas como una caída mayor al 90% en el flujo aéreo oronasal por más de 10 segundos, una hipopnea se definió como una caída en el flujo aéreo oronasal de 30% con desaturación de 4 puntos ó caída del flujo aéreo del 50% con desaturación de 3 puntos, con duración >10 segundos. Las apneas se clasificaron como centrales, obstructivas ó mixtas. El índice de apnea/hipopnea (AHI) fue definido como el número de apneas e hipopneas por hora de sueño. La presencia de apnea del sueño se consideró con un AHI  $\geq 5$  eventos/hr. Un nadir de saturación de oxihemoglobina <85% se consideró patológico.

#### **Criterios de inclusión.**

Pacientes que tengan diagnóstico clínico de Distrofia miotónica corroborada por estudios de neurofisiología. Incluyendo los pacientes que ya cuenten con estudio molecular.

#### **Criterios de exclusión.**

Pacientes con alguna contraindicación para la realización de estudio polisomnográfico, como: insuficiencia cardíaca sintomática, Cor pulmonale u otra patología que requiera de uso de oxígeno continuo.

Pacientes que no acepten someterse a un estudio polisomnográfico.

## **Variables**

### **Dependientes:**

1. Sintomatología de trastornos del sueño.
2. Escala Epworth para evaluar somnolencia excesiva diurna.
3. Parámetros polisomnográficos como: tiempo total de sueño, fases del sueño, latencia del sueño, latencia del sueño REM, eficiencia del sueño, número de apneas obstructivas, mixtas ó centrales; número de hipopneas, índice de apneas/hipopneas, desaturación de oxígeno de acuerdo a las fases del sueño.

### **Independientes:**

1. Diagnóstico neurofisiológico de Distrofia miotónica.
2. Edad del paciente.
3. Género
4. Tiempo de evolución de la enfermedad
5. Índice de masa corporal de los pacientes.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó un análisis estadístico descriptivo utilizando SPSS versión 17.1. Los datos fueron expresados como medias y desviaciones estándares.  $P < 0.05$  fue considerada como significativa. La correlación entre los distintos parámetros fue analizado utilizando métodos no paramétricos como el coeficiente de correlación de Pearson y chi cuadrada.

## RESULTADOS

Se evaluaron un total de 21 pacientes, de los cuales 14 fueron hombres (66.6%) y 7 (33.3%) mujeres. **Gráfica 1** Con una media de edad de  $32.9 \pm 10.6$  (rango 18-55) años. **Gráfica 2** Su índice de masa corporal (IMC) vario de 18-32 kg/m<sup>2</sup> (media de  $24.4 \pm 4.0$ ), sólo el 28.5% de los pacientes presentaron sobrepeso y 14.2% obesidad. **Gráfica 3** Todos los pacientes fueron ambulatorios. El tiempo de evolución promedio fue de  $8.04 \pm 5.7$  (rango de 1-20) años de evolución. La escala de somnolencia diurna de Epworth mostró una media de  $10.6 \pm 3.5$  (rango de 5-15) puntos. DE los 21 pacientes, 12 de ellos tuvieron somnolencia excesiva diurna (57.1%), mientras que 9 pacientes no tuvieron SED (42.8%). La presencia de somnolencia excesiva diurna fue mayor en el grupo de hombres con un 64.2%, mientras que en el grupo de las mujeres estuvo presente en un 42.8%. **Gráfica 4**

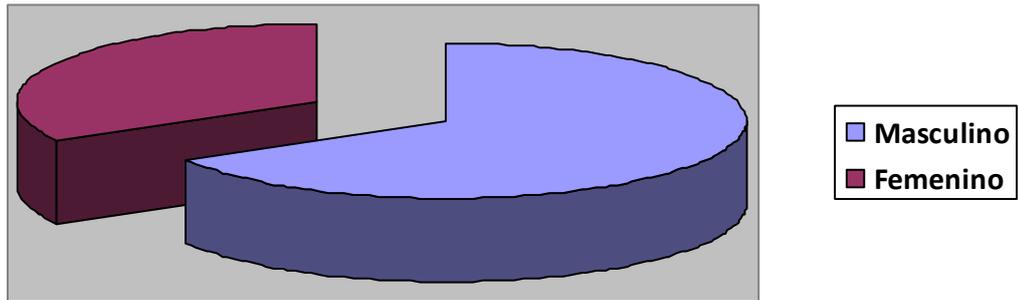
### Parámetros polisomnográficos.

De los 21 pacientes, el 76.2% tuvieron una baja eficiencia del sueño durante la Polisomnografía, sólo un 23.8% tuvo una adecuada eficiencia del sueño, con una media de 74.50%. El tiempo total de sueño (TST) promedio en los pacientes fue de  $369.2 \pm 71.5$  minutos (rango de 222-468 minutos). El promedio de las distintas fases de sueño en los pacientes fueron: N1 de 11.80%, N2 de 47.9 %, N3 de 20.8%, y de REM 18.9%. Durante el sueño 18 pacientes (85.7%) tuvieron un nadir de saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) menor de 85% y el promedio de nadir de SpO<sub>2</sub> fue de  $71.2\% \pm 17.3$  (rango de

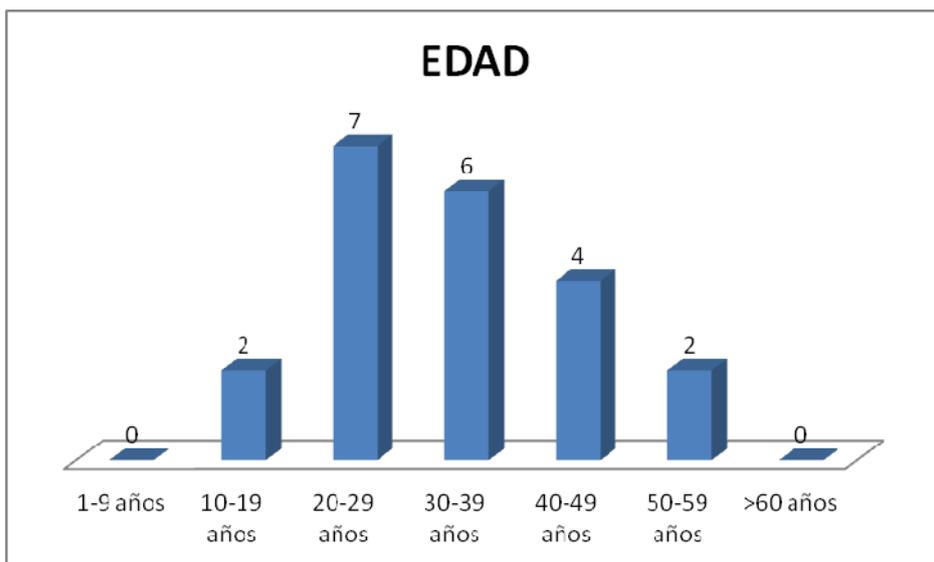
47-88). Las desaturaciones fueron especialmente predominantes durante la fase de movimientos oculares rápidos (MOR) en el 66.6% de los pacientes.

La evaluación polisomnográfica mostró que fueron predominantes las fases superficiales de sueño (N1 y N2) con 59.7%, mientras que sólo el 20.8% fue sueño profundo ó de ondas lentas (N3). El promedio de eventos respiratorios que presentaron los pacientes fue de  $133.7 \pm 108.7$ , predominando las hipopneas en  $80.6 \pm 66$ , siguiendo las apneas centrales en  $40.4 \pm 65.3$  y las mixtas en  $8.6 \pm 26.8$ ; las apneas obstructivas fueron las menos frecuentes con  $3.86 \pm 14.1$ . El índice de apnea/hipopnea (AHÍ) promedio fue de  $23.04 \pm 20.9$  eventos/hr (rango de 1-91.6 eventos/hr). **Tabla 1** Diecisiete pacientes tuvieron algún grado de síndrome de apnea del sueño (80.9%), sólo 4 pacientes tuvieron un AHI normal (19.1%). **Gráfica 5** Un AHI entre 5 y 15/hr indicativo de apnea del sueño leve se encontró en 4 pacientes (19.1%), un AHÍ entre 16 y 30/hr indicativo de apnea del sueño moderada se encontró en 8 pacientes (38.1%) y un AHÍ >31/hr indicativo de apnea del sueño severa se encontró en 5 pacientes (23.8%). **Gráfica 6** De los 17 pacientes con SAOS, 16 de ellos presentaron además desaturación de oxígeno nocturno (76.2%); de los 4 pacientes sin SAOS, 2 de ellos tuvieron desaturación de oxígeno nocturna (50%). De los 17 pacientes con SAOS, sólo 2 pacientes tuvieron síndrome de apnea central del sueño (9.5%) y las apneas centrales que presentaron fueron durante la fase de No-movimientos oculares rápidos (No-MOR). Estos 2 pacientes con síndrome de apnea central del sueño, cumplieron criterios para Respiración periódica de Cheyne-Stokes. Sólo 3 pacientes con SAOS tuvieron predominio posicional en el decúbito dorsal (14.3%). No se encontró algún otro tipo de trastorno del sueño en estos pacientes.

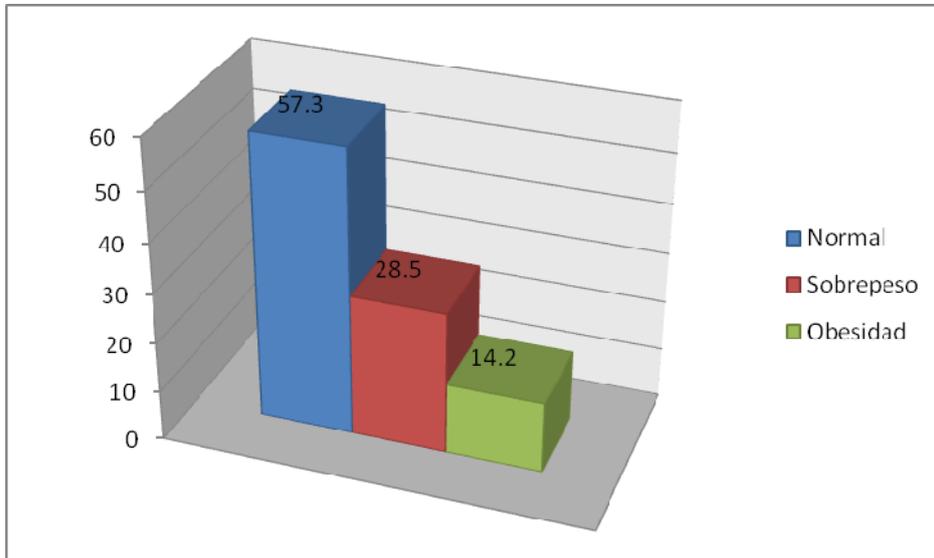
**Gráfico 1. Proporción de género**



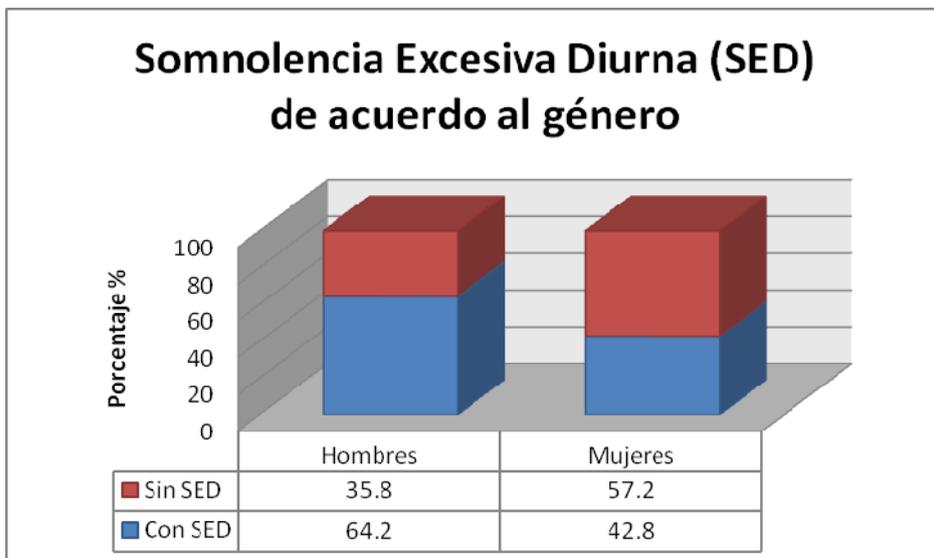
**Gráfico 2. Proporción de edad.**



**Gráfico 3. Índice de masa corporal (IMC).**



**Gráfico 4. Sonolencia Excesiva Diurna (SED) de acuerdo al género.**

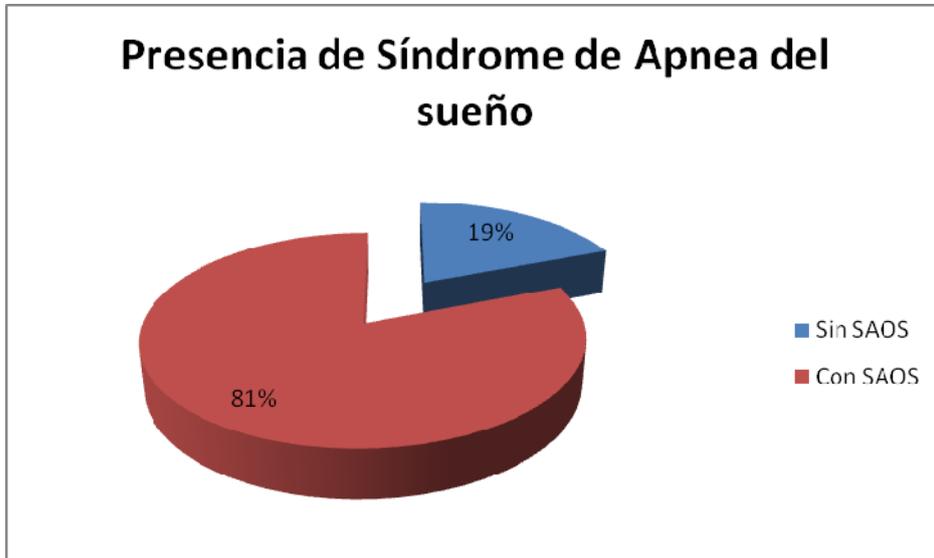


**Tabla 1. Datos polisomnográficos de los 21 pacientes con DM.**

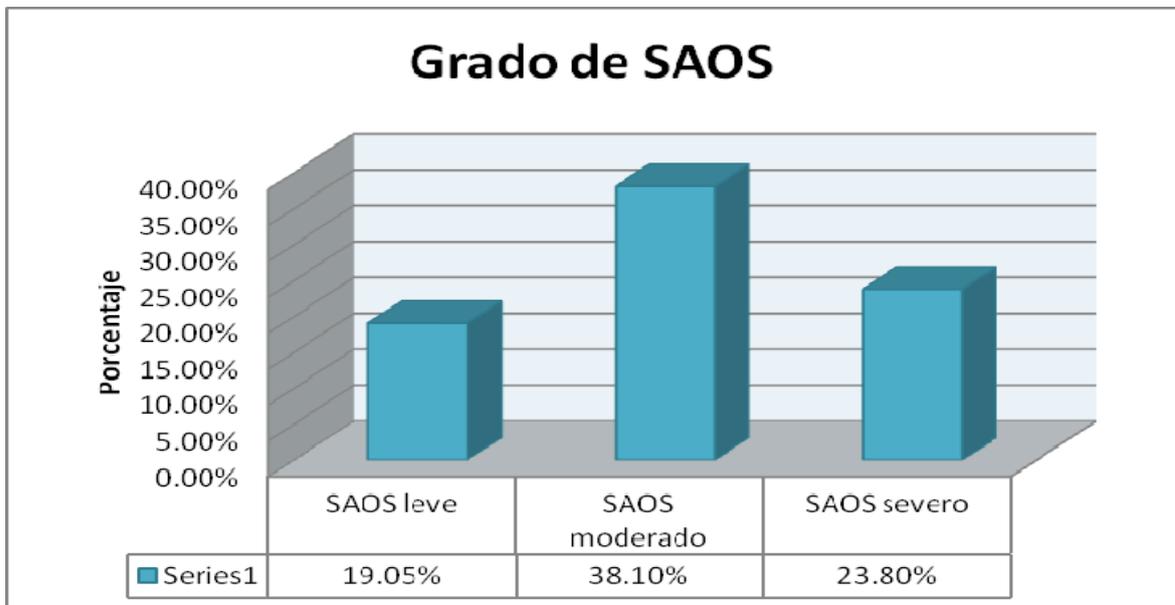
|                                       |                        |
|---------------------------------------|------------------------|
| <b>TST (tiempo total de sueño),</b>   | <b>369.2 (222-468)</b> |
| <b>minutos</b>                        |                        |
| <b>Eficiencia de sueño, %</b>         | <b>74.5 (47-92)</b>    |
| <b>N1, %</b>                          | <b>11.8 (1-39)</b>     |
| <b>N2, %</b>                          | <b>47.9 (15-73)</b>    |
| <b>N3, %</b>                          | <b>20.8 (2-60)</b>     |
| <b>MOR, %</b>                         | <b>18.9 (3-31)</b>     |
| <b>Nadir de saturación de oxígeno</b> | <b>74.4 (47-88)</b>    |
| <b>(SpO2), %</b>                      |                        |
| <b>Eventos respiratorios</b>          | <b>133.7 (5-433)</b>   |
| <b>Índice de apneas/hipopneas</b>     | <b>23.04 (1-91.6)</b>  |
| <b>(AHI), #eventos/hr</b>             |                        |

---

**Gráfica 5. Frecuencia de Síndrome de Apnea del sueño.**



**Gráfica 6. Grado de Síndrome de Apnea del Sueño**



## CORRELACIONES ESTADÍSTICAS.

| <i>VARIABLES</i>  | <i>R= coeficiente de<br/>correlación</i> | <i>Valor de P</i> |
|---|--|-------------------|
| <b>Edad vs IMC</b>  | r=0.3                                    | p=< 0.07          |
| <b>Edad vs Epworth</b>                                      | r=0.4                                    | p=< 0.5           |
| <b>Edad vs eficiencia de sueño</b>                          | r= 0.6                                   | p=< 0.7           |
| <b>Edad vs número de eventos respiratorios</b>              | r= 0.2                                   | p=< 0.2           |
| <b>Edad vs Índice de apnea/hipopnea (AHÍ)</b>               | r= 0.2                                   | p=< 0.2           |
| <b>Edad vs desaturación</b>                                 | r= 0.2                                   | p=< 0.2           |
| <b>Años de evolución vs Epworth</b>                         | r= 0.3                                   | p= < 0.3          |
| <b>Años de evolución vs número de eventos respiratorios</b> | r= 0.3                                   | p= < 0.1          |
| <b>Años de evolución vs AHI</b>                             | r= 0.3                                   | p=< 0.1           |
| <b>Años de evolución vs desaturación</b>                    | r= 0.4                                   | p=< 0.05          |
| <b>Epworth vs desaturación</b>                              | r= 0.2                                   | p=< 0.1           |
| <b>IMC vs desaturación</b>                                  | r= 0.1                                   | p=< 0.5           |
| <b>IMC vs AHI</b>   | r= 0.4                                   | p=< 0.04          |
| <b>AHI vs desaturación</b>                                  | r= 0.5                                   | p=< 0.01          |

| <b>Somnolencia excesiva diurna vs Años de evolución</b> |       |           |
|---|-------|-----------|
| <b>Epworth &gt;10</b>                                   | n= 17 | 11.5 años |
| <b>Epworth &lt;10</b>                                   | n= 4  | 8.5 años  |
| <i>P= &lt;0.14</i>                                      |       |           |

| <b>Somnolencia excesiva diurna vs Presencia de Síndrome de apnea del sueño</b> |                      |                     |
|--|----------------------|---------------------|
|  | <b>SAOS presente</b> | <b>SAOS ausente</b> |
| <b>SED presente</b>  | 15                   | 2                   |
| <b>SED ausente</b>   | 2                    | 2                   |
| <i>P=&lt; 0.08</i>   |                      |                     |

## DISCUSIÓN

La Distrofia miotónica, es una enfermedad neuromuscular hereditaria, caracterizada por miotonía, debilidad muscular y otros varios rasgos no-neuromusculares. Se asocia fuertemente con trastornos respiratorios del sueño, los cuales contribuyen a la mortalidad elevada en este padecimiento. Dentro de los distintos trastornos respiratorios del sueño reportados están las apneas obstructivas; sin embargo, en los últimos años, se han realizado algunos pocos estudios donde también se ha encontrado prevalencia de las apneas centrales, por lo que se ha reforzado el planteamiento de que la causa principal de las apneas del sueño son la disfunción a nivel del sistema nervioso central en estos pacientes. ( Cirignotta F, 1987; Gilmartin JJ, 1991; Kumar, SP, 2007, Romigi, A. 2011).

En el presente estudio, se evaluó una población de 21 pacientes con distrofia miotónica, de los cuales la mayoría fueron hombres (64.2%), tal como lo reportado por la literatura; además la media de edad de nuestra muestra fue de 32.9 años, mientras que en los otros estudios la edad promedio fue mayor (>40 años). En cuanto a el índice de masa corporal, la mayoría de los estudios han reportado una fuerte asociación de los trastornos respiratorios del sueño, con aumento del índice de masa corporal (IMC), mientras que en nuestro estudio, se encontró que la mayoría de los pacientes (57.3%) tenían un IMC normal, lo cual disminuía el riesgo de presentar algún grado de apnea del sueño debido al sobrepeso; incluso las correlaciones hechas del IMC con la desaturación y con el índice de apnea/hipopnea (AHÍ), no fueron estadísticamente significativas. (Bourke, SC, 2002; Kiyan, E, 2010).

Se evaluó el tiempo de evolución el cual fue de 8 años; en otros estudios reportados el tiempo de evolución promedio es de 12 años (Romigi, A. 2011). En las correlaciones observadas encontramos una correlación significativa entre los años de evolución de los pacientes y el nadir de desaturación de oxígeno nocturna observada, indicando que a mayor tiempo de evolución de los pacientes, tendrían mayor grado de desaturación nocturna. Sin embargo, la correlación del tiempo de evolución con el índice de apneas/hipopneas y con la escala de Epworth, no fueron significativas; lo cual puede explicarse por el tamaño de nuestra muestra.

En la Distrofia Miotónica (DM), están descritos los trastornos respiratorios del sueño, así como su relación con la presencia de somnolencia excesiva diurna como síntoma predominante. En la mayoría de los estudios reportados se ha encontrado una alta incidencia de trastornos respiratorios del sueño en estos pacientes, en nuestro estudio encontramos presente el diagnóstico de síndrome de apnea del sueño en 80.9%, cierto grado menor a lo reportado por otros autores; (Kiyan, E, 2010), que lo encontró presente en 93%. Dentro de los trastornos respiratorios del sueño se encuentran las apneas centrales y obstructivas, así como las hipopneas. Anteriormente se consideraba que la causa principal de el síndrome de apnea del sueño en estos pacientes era la debilidad muscular, la cual ocasionaba apneas obstructivas; sin embargo, varios estudios han demostrado el papel del daño al sistema nervioso central en esta patología, encontrando pérdida de neuronas serotoninérgicas (5-hidroxitriptamina) en los núcleos dorsales del rafe y en el núcleo central superior, así como afección en el núcleo dorso medial del tálamo; lo cual es apoyado en nuestro estudio por la alta frecuencia de apneas centrales

(40.4) después de las hipopneas, encontrando una cantidad muy baja de apneas obstructivas en estos pacientes (3.8); estos resultados son semejantes a los reportados (Cirignotta, F, 1987; Gilmartin , JJ, 1991) Los autores que han encontrado predominio de las apneas obstructivas consideran son secundarias a la debilidad facial y de los músculos masticatorios; esta debilidad de los músculos faríngeos y laríngeos puede no ser suficientemente capaz de estabilizar la vía aérea superior durante la inspiración e incrementar la resistencia de la vía aérea. Además se habla del papel que juega el sueño MOR, donde existe atonía muscular, lo cual favorece el incremento de la resistencia en la vía aérea.

En los diversos estudios reportados, se ha encontrado que el principal síntoma predictor de los trastornos respiratorios del sueño en los pacientes DM es la somnolencia excesiva diurna (SED). (Van der Meche, FGA. 1994; Giubilei, F. 1999; Phillips, MF. 1999; Gibbs, JW. 2002). Sin embargo estos padecimientos pueden también no acompañarse de somnolencia excesiva diurna; como Guilleminault et al, quien realizó un estudio en el cual valoró pacientes con DM sin somnolencia excesiva diurna y el 93% de estos tenían algún grado de apnea del sueño; en nuestro estudio encontramos que la proporción de pacientes que tenían somnolencia excesiva diurna y los que no es muy similar ( 57 vs 42%); aun en quienes no tenían algún grado de síndrome de apnea del sueño, sin encontrar una correlación estadística significativa de esto ( $p < 0.08$ ), lo cual nos indica que a pesar de que el paciente no tenga síntomas diurnos que referir, la probabilidad de encontrar algún grado de apnea del sueño es muy elevado.

Los distintos tipos de trastornos respiratorios del sueño, se acompañan de hipoxia nocturna en los pacientes con algún tipo de enfermedad neuromuscular, dentro de

estas la Distrofia miotónica. Es importante distinguir la hipoxia nocturna como factor de riesgo para arrítmicas y muerte secundaria a estas. Los estudios que han evaluado la desaturación de oxígeno nocturna en estos pacientes, han encontrado nadir de <75% en la mayor parte del sueño, encontrando una fuerte correlación de este con el IMC, lo cual quiere decir que un IMC elevado conlleva mayor riesgo de desaturación de oxígeno nocturno. (Finnimore. 1994; Culebras, A. 2005). En cuanto a la desaturación, nosotros encontramos una elevada proporción de desaturación de oxígeno nocturna en estos pacientes (85.7%); con una media de desaturación de 71.2%, predominando en la fase MOR del sueño. Encontrando que el 76.2% de los pacientes que tenían algún grado de síndrome de apnea del sueño, tenían además desaturación de oxígeno nocturna; sin embargo la correlación no fue significativa ( $p < 0.08$ ). La mayoría de nuestros pacientes no tenían sobrepeso ni obesidad, por lo que nosotros no encontramos correlación entre el IMC y la desaturación de oxígeno. Sin embargo, al hacer la correlación del IMC con el índice de apnea/hipopnea, se encontró una correlación moderada con  $r=0.4$  ( $p < 0.04$ ), lo cual traduce que entre mayor sea el IMC, se encontrará un mayor número de eventos respiratorios y por lo tanto un mayor AHI. Además el AHI también se correlacionó significativamente con la desaturación ( $p < 0.01$ ), por lo que grados elevados de síndrome de apnea del sueño tendrán mayor predisposición a presentar mayor desaturación de oxígeno nocturno. Esto realza la necesidad de realizar estudios polisomnográficos a pacientes con cualquier tipo de padecimiento neuromuscular, principalmente a los pacientes con distrofia miotónica, ya que a pesar de no tener quejas diurnas como es la somnolencia excesiva diurna, tienen una alta probabilidad de tener algún grado de síndrome de apnea del sueño por AHI, así como

tener algún grado de desaturación de oxígeno nocturno; si esto se detecta a tiempo mediante la polisomnografía, permite un manejo y tratamiento oportuno, con la posibilidad de disminuir el riesgo de muerte que presentan estos pacientes como consecuencia de estos padecimientos.

En el estudio de Ramigi del 2011, donde se estudio a 18 pacientes con DM, encontró como principal trastorno del sueño a los movimientos periódicos de las extremidades en 61.1% y al síndrome de apnea del sueño sólo en 27.7%. En nuestro estudio, no encontramos otro tipo de trastorno del sueño más que los de tipo respiratorio; incluso en el resto de los estudios, no se ha reportado trastornos del movimiento en estos pacientes. En este sentido, es importante mencionar que los movimientos periodicos deben calsificarse adecuadamente, ya que los secundarios al evento respiratorio, según el manual de la academia americana de medicina del sueño, no deben considerarse para diagnóstico de movimientos periódicos de las extremidades.

Las bajas correlaciones encontradas en el presente estudio, se explican por el tamaño de la muestra, a pesar de que la mayoría de los estudios reportados es de pocos pacientes; se requieren estudios de mayor población para mejorar las significancias estadísticas.

## **CONCLUSIONES.**

La distrofia miotónica es una enfermedad multisistémica, hereditaria, causada por expansión del repetido CTG. Las principales alteraciones del sueño relacionadas con la distrofia miotónica, con los trastornos respiratorios como hipopneas y apneas centrales, lo cual es secundario a la afección del sistema nervioso central más que a la debilidad muscular.

Los trastornos respiratorios del sueño observados en estos pacientes, no siempre están acompañados de somnolencia excesiva diurna; por lo que su ausencia no excluye la presencia de síndrome de apnea del sueño.

La distrofia miotónica se acompaña en la mayoría de los pacientes de desaturación de oxígeno nocturno, predominando en la fase MOR del sueño.

La detección temprana de este tipo de alteraciones en los pacientes con distrofia miotónica y su manejo temprano, pueden ayudar a disminuir el riesgo de mortalidad en estos pacientes; por lo que es necesario incluir a la Polisomnografía nocturna dentro del protocolo de estudio de esta patología, aun en ausencia de síntomas diurnos.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Attarian, H. Sleep and neuromuscular disorders. *Sleep Medicine* 1 (2000): 3-9.
2. Anderson, K. Sleep disturbance and neurological disease. *Clin. Med.* 2011, Jun; 11(3): 271-4.
3. Brooks, SN. Neuromuscular disorders and sleepiness. *Sleep Medicine Clinics* 1 (2006) 119-125.
4. Ciafaloni, JE. Mignot, E. Sansone, V. Hilbert, JE. Lin, L. Lin, X. et al. The hypocretin neurotransmission system in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2008 (70) 226-230.
5. Culebras, A. Sleep and neuromuscular disorders. *Neurologic Clinics.* 23 (2005) 1209-1223.
6. Damian, MS, Gerlach, A. Schmidt, F. Lehmann, E. Reichmann, H. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology.* Vol. 56. Issue 6 (March 2001): 54-60.
7. Desai, H. Jeffery Mador M. Sleep in patients with respiratory muscle weakness. *Sleep Medicine Clinics* 3 (2008) 541-550.
8. Finnimore, AJ. Jackson, RV. Morton, A. Sleep hypoxia in myotonic dystrophy and its correlation with awake respiratory function. *Thorax.* 1994; 49: 66-70.
9. Gilmartin, JJ. Cooper, BG. Griffiths, CJ. Walls, TJ. Veale, D. et al. Breathing during sleep in patients with myotonic dystrophy and non-myotonic

respiratory muscle weakness. *Quarterly Journal of Medicine*. Vol. 78. No. 285. Jan 1991. Pp. 21-31.

10. Giubilei, F. Antonini, G. Bastianello, S. et al. Excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *J. Neurol. Sci.* 1999; 164: 60-63.

11. Gibbs, JW. Ciafaloni, E. Radtke, RA. Excessive daytime somnolence and increased rapid eye movement pressure in myotonic dystrophy. *Sleep*; 2002; 25: 662-5.

12. Khandelwal, D. Bhatia, M. Tripathi, M. Sahota, P. Excessive daytime sleepiness: an unusual presentation of myotonic dystrophy. *Sleep Medicine* 3 (2002) 431-432.

13. Kiyani, E. Okumus, G. Cuhadaroglu, C. Sleep apnea in adult myotonic dystrophy. Patients who have no excessive daytime sleepiness. *Sleep Breathing* (2010) 14: 19-24.

14. Laberge, L. Bégin, P. Montplaisir, J. Mathieu, J. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. *Journal of Sleep Research*. 2004; 13: 95-100.

15. Labanowski, M. Schmidt-Nowara, W. Guilleminault, Ch. Sleep and neuromuscular disease: frequency of sleep-disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population. *Neurology*. Vol. 47. Issue 5 (Nov 1996) 1173-1181.

16. Laberge, L. Dauvilliers, Y. Bégin, P. Richer, L. Jean, S. Fatigue and daytime sleepiness in patients with myotonic dystrophy type 1: To lump or split? *Neuromuscular disorders* 19 (2009) 397-402.

17. Mankodi, Ami. Myotonic disorders. *Neurology India*. 2008;56: 298-304.
18. Mellies, U. Ragette, R. Schwake, Ch. Boehm, H. Voit, Th. Teschler, H. Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Neuromuscular disorders* 13 (2003) 123-128.
19. Ono, S. Kanda, F. Takahashi, K. Fukuoka, Y. Jinnai, KJ. Et al. Neuronal loss in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy: a clinicopathological study. *Neurology*. 1996 (46): 228-231.
20. Phillips, MF. Ster, HM. Soldan, JR. et al. Daytime somnolence in myotonic dystrophy. *J. Neurol*. 1999; 246: 275-282.
21. Pincherle, A. Patruno, V. Raimondi, P. et al. Sleep breathing disorders in 40 italian patients with myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscular Disord*. 2011; Dec 1.
22. Quera Salva, M-A. Blumen, M. Jacquette, A. Durand M-C. Andre, S. De Villiers, M. et al. Sleep disorders in childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscular disorders* 16 (2006) 564-570.
23. Romigi, A. Izzi, F. Pisani, V. et al. Sleep disorders in adult-onset myotonic dystrophy type 1: a controlled polysomnographic study. *Eur. J. Neurol*. 2011. Sep 18 (9): 1139-45.
24. Talbot, K. Stradling, J. Crosby, J. Hilton-Jones, D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscular disorders* 13 (2003) 357-364.

25. Van Lunteren, E. Kaminski, HJ. Disorders of sleep and breathing during sleep in neuromuscular disease. *Sleep and breathing*. Vol. 3, No. 1. 1999. Pp. 23-31.
26. Veale, D. Cooper, BC. Gilmartin, JJ. Walls, TJ. Et al. Breathing pattern awake and asleep in patients with myotonic dystrophy. *European Respiratory Journal*. 1995 (8) 815-818.
27. Van der Sluys, JMC. Schimsheimer, RJ. Ververs, CCM. Busch, HFM. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1994; 57: 626-628.