



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

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

AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGIA Y FONIATRÍA

**“HALLAZGOS EN LA APLICACIÓN DE LA PRUEBA
NEUROFISIOLÓGICA P300 A PACIENTES CON
DISTROFIA MUSCULAR MIOTÓNICA 1”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN:
AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGIA Y FONIATRÍA

P R E S E N T A :
DRA. MARIA DE JESUS ORTIZ MADRIGAL

PROFESORA TITULAR:
DRA. XOCHQUETZAL HERNÁNDEZ LOPEZ

ASESORES:
DRA. BLANCA GRACIELA FLORES AVALOS
DR. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE
DR. OSCAR HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ



MÉXICO D.F.

FEBRERO 2014



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.

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA XOCHIQUETZAL HERNANDEZ LOPEZ
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA MÉDICA Y EDUCACION CONTINUA

DR. ALBERTO UGALDE REYES RETANA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA XOCHIQUETZAL HERNANDEZ LOPEZ
PROFESOR TITULAR

DRA. BLANCA GRACIELA FLORES AVALOS
ASESORA CLINICA

DR. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE
ASESOR METODOLOGICO

OSCAR HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
ASESOR METODOLOGICO

AGRADECIMIENTOS

A mi familia,
que estuvo conmigo en diferentes formas.

A mis profesores,
no solo de esta etapa, sino de toda la vida.

A mis asesores,
por la paciencia y constancia que tuvieron durante este tiempo

Al servicio de Neurofisiología,
por todo el apoyo que brindaron para que se realizara esto.

A los pacientes,
porque no habría aprendizaje sin ellos.

ÍNDICE

Introducción	6
Marco Teórico	
• Distrofia Muscular Miotónica Tipo 1	
○ Generalidades	8
○ Epidemiología	10
○ Aspectos genéticos	11
○ Manifestaciones clínicas	13
○ Diagnostico	19
○ Tratamiento	21
○ Pronostico	22
• P300 como prueba de análisis cognitivo	23
○ P300 y DM1	26
Justificación	27
Planteamiento del problema	28
Objetivo general	28
Objetivo especifico	28
Hipótesis	28
Metodología	29
○ Diseño de estudio	29
○ Población objetivo	29
○ Criterios de inclusión	29
○ Criterios de exclusión	29
○ Criterios de eliminación	29
○ Recursos materiales y humanos	30
○ Materiales y métodos	30
Consideraciones éticas	31
Resultados	32
Discusión	40
Conclusión	44
Perspectivas	44
Anexos	45
Referencias	46

INTRODUCCION

Los desórdenes miotónicos se caracterizan por presentar una incapacidad de relajar un músculo posterior a una contracción, estos desordenes incluyen tanto a las distrofias miotónicas como a las miotonías no distróficas. Dentro de este grupo de patologías las distrofias miotónicas se presentan en mayor frecuencia. En la actualidad, de acuerdo a sus características clínicas y al tipo de mutación que origina la enfermedad se han descrito 2 tipos de distrofia miotónica; la Distrofia miotónica tipo 1 (DM1) y la Distrofia Miotónica tipo 2 (DM2 o PROMM, del inglés proximal myotonicmyopathy).¹

Es importante señalar que a pesar de que estos 2 tipos de distrofia presentan características clínicas similares, la DM1 es el tipo de distrofia muscular más frecuente en el adulto y es considerada ser más grave que la DM2.

En 1909 la DM1 fue inicialmente descrita por Hans Gustav Wilhem Steinert, quien la considero una variante de la miotonia congénita (enfermedad de Thomsen) y, en el mismo año, la confirmaron Frederick E. Batten y H.P.Gibb al reconocerla como una entidad clínica separada.²

A pesar de que la distrofia muscular de Duchenne es la más frecuente y la más conocida de las distrofias musculares de la infancia, también existe una forma clínica de la DM1 que se caracteriza por ser de inicio temprano, por lo que se le considera una forma congénita.³

La DM1 presenta un patrón de herencia autosómica dominante con expresión variable, la mutación causante es una expansión del número de repeticiones del triplete CTG que se localiza en la región 3' no traducida (3'-UTR) del gen *DMPK*, ubicado en el cromosoma 19q.13.3.⁴

La presentación clínica es multisistémica, con implicaciones a nivel muscular (esquelético, cardíaco y liso), nervioso, ocular, digestivo, respiratorio, cardiovascular y endocrino.

La DM1 presenta también alteraciones del sistema nervioso central y periférico que incluyen hipersomnolencia, hipoventilación central, alteraciones de la personalidad, trastornos cognoscitivos y en los casos congénitos presentan retraso mental.⁵

Se ha despertado la necesidad de contar con instrumentos de evaluación, breves, confiables y objetivos que valoren el funcionamiento mental y que además hayan sido validados en población hispanohablante. Ante este escenario, se han creado pruebas de evaluación, las cuales ya han sido validadas en poblaciones hispanohablantes, como es el caso del Neuropsi Atención y Memoria. Al igual que se han realizado instrumentos neurofisiológicos, como es el caso del P300, como una prueba complementaria del funcionamiento cognitivo. Esta prueba neurofisiológica se realiza en otras enfermedades psiquiátricas, por lo que hay varios datos en relación, a ella, pero existen algunos reportes en relación con la DM1, pero con una muestra muy baja.

A pesar de que en los pacientes que padecen DM1 se les han hecho varios estudios a nivel muscular, hay pocos que valoran la capacidad cognitiva, y mucho menos usando el P300 como estudio complementario a los tests utilizados.

Por lo tanto, es muy importante realizar estas pruebas y evaluaciones incluyendo al P300, con el objetivo de tener estudios complementarios, con lo que la interpretación diagnóstica en relación al área cognitiva sería más confiable.

I. MARCO TEORICO

1) Distrofia muscular miotónica

Generalidades

Las distrofias musculares constituyen un grupo de enfermedades degenerativas, hereditarias y progresivas de los músculos esqueléticos. La innervación de los músculos dañados, a diferencia de lo que se observa en las atrofas neuropáticas y espinales, no se afecta. Durante los últimos decenios se pensaba que su naturaleza era muscular pura, debido a los hallazgos de diversos defectos genéticos que afectan principalmente a las proteínas que tienen expresión exclusiva en el musculo. La intensidad de los cambios degenerativos en los músculos, la respuesta celular y el vigor de los cambios regenerativos pueden diferenciar de cierta manera a las distrofias musculares desde el punto de vista histológico lo que lleva a una serie de consecuencias en cuanto a su patogénesis. (Figura 1).⁶

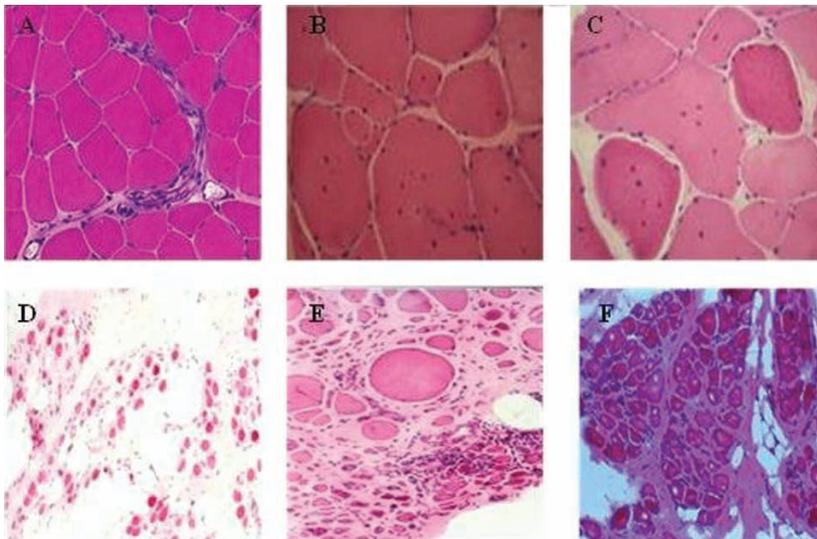


Figura 1. Distrofias musculares, hallazgos histopatológicos: A) músculo normal; B) músculo distrófico con diferencia de tamaño de fibras y centralización de núcleos; C) músculo distrófico, fibras hipertróficas y núcleos centrales; D), E) y F) cambios distróficos severos con alteración del tamaño de las fibras, fibras hipertróficas y sustitución de las fibras musculares por tejido fibro-adiposo en diferente grado. (Tomado de ROPPER, Allan H. MD; SAMUELS, Martin A. MD. Op cit. Pág. 1366)

La manifestación clínica más importante y frecuente en este tipo de enfermedades es la debilidad, y según su localización, las distrofias musculares pueden

clasificarse en: distrofia de cinturas, distrofias o miopatías distales, distrofia oculofaríngea, distrofia facio-escapulo-humeral, etc. Otro tipo de distrofias se distinguen por fenómenos clínicos concomitantes, como la distrofia miotónica o enfermedad de Steinert o las alteraciones cardíacas predominantes en el caso de la enfermedad de Emery-Dreifuss. La distrofia muscular más frecuente es la de Duchenne-Becker, consecuencia de la ausencia deficiencia de distrofina, que provoca debilidad de cintura e hipertrofia de gemelos y cardiomiopatía; otras se relacionan con escápulas aladas, retracciones articulares tempranas o atrofia distal de extremidades. Sin embargo, muchas de estas patologías presentan características similares entre sí, por lo que el diagnóstico clínico puede llegar a ser solo sugerente de algún tipo de enfermedad. Por lo que en la actualidad, las distrofias se clasifican según el defecto genético identificado, la proteína asociada o el modo de transmisión genética, que puede ser autosómico recesivo, dominante o ligado a X.⁷

El abordaje de estas patologías debe ser de primera instancia clínico, y de acuerdo con las características de presentación, debe confirmarse por aspectos bioquímicos, neurofisiológicos o patológicos como son la elevación de CPK, cambios miopáticos en la electromiografía (EMG) y alteraciones distróficas en la biopsia muscular, pero en la mayoría de estas patologías será indispensable tener un estudio molecular que confirme el diagnóstico.⁸

Dentro de este grupo de enfermedades es importante distinguir a la DM1, ya que es considerada como la distrofia muscular más común en adultos a nivel mundial, que es caracterizada por la presencia de miotonía (prolongación involuntaria en el tiempo de relajación de un músculo que se ha contraído), atrofia y debilidad progresiva de extremidades distales. Esta patología es muy importante ya que presenta un componente multisistémico, además de afectar al músculo esquelético, afecta la constitución del músculo liso y cardíaco, originando complicaciones a nivel gastrointestinal, pulmonar y desde luego alteraciones del corazón. También presenta manifestaciones a nivel endocrinológico

(principalmente asociada a diabetes), así como afectaciones a nivel ocular y a nivel de sistema nervioso central.⁹

La DM1 se caracteriza por miotonía, debilidad y atrofia progresiva del músculoesquelético, principalmente de los músculos distales de las extremidades (músculos flexores cortos de los pulgares y los flexores colaterales de los dedos), músculos faciales superficiales, músculos de la masticación y anteriores del cuello. Otros rasgos de la DM1 son la alopecia frontal, cataratas, problemas respiratorios, alteraciones del músculo cardíaco que inducen arritmias auriculares y bloqueo cardíaco, anormalidades gastrointestinales, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipogonadismo y atrofia testicular. Los pacientes presentan, además, alteraciones del sistema nervioso central y periférico, que incluyen hipersomnolencia, hipoventilación central, alteraciones de la personalidad y retraso mental. Generalmente la DM1 se presenta entre la tercera o cuarta década de la vida, sin embargo, existe amplia variabilidad fenotípica de la enfermedad y diferentes edades de inicio, por lo que se ha clasificado en cuatro subtipos:

1. Leve: expresión de cataratas en adultos mayores de 40 años. En algunos casos se presenta debilidad y desgaste muscular leve.
2. Clásica del adulto: se expresan los cambios distróficos y los rasgos neuromusculares típicos con miotonía al examen físico o electromiográfico en la adolescencia o temprano en la vida adulta.
3. Pediátrica: expresión <10 años, los rasgos predominantes son retardo en el desarrollo y debilidad leve.
4. Congénita: problemas neuromusculares, usualmente severos, claramente documentados al nacimiento.¹⁰

Epidemiología

La DM1 presenta un patrón de herencia autosómica dominante con expresión variable, su incidencia a nivel mundial es de 1/8000; sin embargo, esta cifra varía entre las diferentes poblaciones, por ejemplo, en algunas regiones de

Norteamérica como Canadá se ha informado una incidencia de hasta 1/475.¹¹ Hay otras en Estados Unidos refieren una tasa de incidencia entre 13 y 33 por 100 000 cada año o un caso por cada 3300 nacimientos de varones vivos.¹²

La incidencia de la DM (en todas sus formas) es de aproximadamente 13,5 por cada 100 000 nacimientos (es decir, 1/7.500). Sin embargo, en función del número de formas moderadas o asintomáticas no diagnosticadas, la incidencia real es superior con toda probabilidad.¹³

Aspectos genéticos

En 1992 se identificó la mutación causante de la DM1, una expansión del número de repeticiones del triplete Citosina-Timina-Guanina (CTG) que se localiza en la región 3' no traducida (3'-UTR) del gen *DMPK*, ubicado en el cromosoma 19q.13.3. A este gen se le denominó *DMPK* (del inglés *dystrophy myotonic protein kinase*) ya que la proteína que codifica presenta características propias de la familia de las proteínas cinasas serina/treonina.¹⁴

La DM1 se transmite con carácter monofactorial autosómico dominante. Diversos estudios concuerdan al demostrar que el 50% de los pacientes desarrollan la enfermedad alrededor de los 20 años, y que un número significativo de otros pacientes la desarrollan después de los 50. La expresividad es muy variable, y esto al parecer depende en gran medida de como se comporta la mutación en cada individuo.

Los alelos del gen *DMPK* que portan de 5 a 35 repeticiones del trinucleótido CTG se encuentran en individuos sanos y se comportan de una manera estable a través de la herencia, ya que tienen una tasa de mutación relativamente baja. Por el contrario, los alelos con un número de repeticiones del triplete CTG mayor de 50 y hasta aproximadamente 4000 están presentes en los pacientes con DM1 y son inestables al heredarse. Existe un rango entre 36 y 49 repetidos CTG, considerado como un rango con baja penetrancia pero altamente inestable, esto significa que

los individuos que presenten este número de repetidos no presentarán en ningún momento de su vida características clínicas de la DM1, sin embargo tienen una alta probabilidad de heredar a las subsecuentes generaciones un alelo con la mutación, que se define como pre-mutación.¹⁵

La DM1 presenta un fenómeno conocido como “anticipación” que es el hecho por el cual, de generación en generación, el inicio de la enfermedad es cada vez más precoz y la enfermedad cada vez más grave, lo que correlaciona directamente con aumento en el número de repetidos CTG. Por lo tanto, la determinación del número de repetidos CTG en los pacientes o individuos asintomáticos es fundamental para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.^{16,17}

Esto significa que los individuos que presentan un número de repetidos bajo (<120 CTG) pueden presentar la forma adulta tardía moderada de la enfermedad; y a medida que va aumentando la expansión de los triplete repetidos, se presenta la forma clásica de la enfermedad que inicia entre la tercera y cuarta década de la vida; en casos más severos, la forma infantil que presenta las primeras manifestaciones durante la primera década de la vida; y por último, la forma congénita que es letal durante el embarazo y los niños que sobreviven presentan una prognosis muy complicada.

En todos los casos, sea cual sea la forma y la edad de inicio, la probabilidad de afectación entre hombres y mujeres es del 50%, como en cualquier transmisión autosómica dominante. Todos los casos que se inician antes de los 5 años, aproximadamente sólo el 12,5% son transmitidos por el padre y el 87,5% por la madre. Sólo los casos de la forma común, la transmisión paterna es superior a la materna. Las formas neonatales se transmiten en su mayoría por transmisión materna.

Con respecto de cómo la expansión de estos triplete repetidos en el genoma pueden causar la patogénesis de la DM1, ahora se sabe que el número anormal de repeticiones le confiere al RNA mensajero del gen *DMPK* una conformación anormal que le impide ser transportado al citoplasma para ser traducido,

provocando su acumulación anormal en el núcleo de las células. La presencia abundante del RNAm mutante da lugar a interacciones aberrantes entre éste transcrito y diferentes proteínas nucleares, lo que afecta otras funciones celulares básicas, como son la maduración alternativa de transcritos y la activación de la transcripción, alterando la expresiones de varios genes en los sistemas, presentando diversos sistemas afectados. Por ejemplo, existe alteración de la función de proteínas que regulan el ciclo celular (p21) y el programa de diferenciación muscular (MyoD y miogenina), provocando inhibición de la diferenciación muscular.¹⁸

Estudios recientes enfocados en la distribución de los alelos de repetición CTG presente en la población mexicana, concluyen que son significativamente diferentes de los de otras poblaciones, teniendo como rango de 5 a 34 repetidos, y encontrando con mayor frecuencia 13 repetidos de CTG lo que represento el 38.87% de la población estudiada (400 sujetos). Este estudio sugiere que la presencia de esta patología en nuestro país es alta, similar a lo observado en poblaciones caucásicas y asiáticas.¹⁹

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y la gravedad varían mucho entre los miembros de la familia y entre las generaciones. Los pacientes incluso pueden permanecer sin diagnosticar o ser mal diagnosticados durante años si no se reconoce como miembro de una familia con DM1. Sin embargo, dentro del amplio espectro de síntomas clínicos, hay algunos fenotipos distintos de acuerdo con la edad de inicio y el número de repeticiones CTG.

Las manifestaciones clínicas de DM1 implican un gran número de órganos y tejidos y puede variar en el período pre-/postnatal a la edad adulta. Los problemas del músculo esquelético son el rasgo más característico de la DM1. La miotonía puede conducir a la rigidez y calambres, especialmente en los músculos distales de las manos. La debilidad muscular y perder el movimiento inicialmente las

extremidades distales, el cuello y la cara, y el avance proximal a través del tiempo, a menudo conducen a una discapacidad severa a medida que progresa la enfermedad. La afectación de la musculatura del aparato respiratorio es común, y el fallo respiratorio, ya sea desde el proceso principal del músculo o de la participación cardiopulmonar, contribuyen de forma muy importante a la mortalidad del paciente. Una característica de la enfermedad menos definida, pero importante, es su efecto sobre el sistema nervioso central (SNC) y la cognición, que se puede manifestar por la disfunción psicológica, retraso mental, somnolencia diurna excesiva, y anormalidades neuropatológicas. Trabajos recientes han demostrado déficits globales con las pruebas neuropsicológicas, así como los cambios radiográficos en los cerebros de las personas afectadas, incluyendo aumento de la gravedad de la lesión de la materia blanca, disminución de la masa de materia gris (sobre todo en las regiones del hipocampo y tálamo) e hipometabolismo en los lóbulos frontales. Las alteraciones de la personalidad asociados con DM1 incluyen la personalidad aislada, trastorno obsesivo-compulsivo, pasivo-agresivo, y los rasgos esquizotípicos, cuya ocurrencia no es atribuible al estado deshabilitado de los pacientes. Otros estudios han encontrado un grave deterioro en todas las medidas de inteligencia general y la fluidez verbal.²⁰

Además de los efectos sobre el SNC, 90% de los pacientes con DM1 podría desarrollar anormalidades cardíacas en algún momento del desarrollo de la enfermedad. En primer lugar trastornos de la conducción como el bloqueo auriculoventricular e intraventricular, que se observa comúnmente en sujetos con DM1, seguido por arritmias letales y signos ocasionales de miocardiopatía. En cuanto a la visión, la incidencia de la opacidad del cristalino es muy alta y se manifiesta como subcapsular posterior, cataratas iridiscentes multicolores. Por otra parte, los cambios en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), conocida como patrón de distrofia pigmentaria (PPD), podrían estar presentes en la retina periférica o en la mácula, imitando la retinitis pigmentosa. Los músculos oculares también se ven afectados, lo que resulta en oftalmoplejía externa, alteración de la motilidad bilateral, orbiculares del ojo y la debilidad del músculo elevador del párpado, y ptosis. Los pacientes con DM1 también podrían presentar defectos

endocrinos incluyendo resistencia a la insulina y la atrofia gonadal, así como la disfunción del músculo liso, los efectos clínicos de la que se observa principalmente en el tracto gastrointestinal y en consecuencia desordenes del peristaltismo esofágico y gástrico.²¹

Cuando la DM1 es de inicio en el adulto, se presentan las manifestaciones clásicas, incluyendo miotonía, debilidad muscular, alteraciones del ritmo cardíaco y endocrino y anormalidades gonadales. La enfermedad progresa insidiosamente pero puede llegar a ser debilitante en las décadas quinta y sexta de la vida. Algunos autores han clasificado a la edad adulta en dos subtipos (DM1 leve y clásico) de acuerdo con la edad de aparición. DM1 leve puede ser asintomático o puede tener cataratas solamente, miotonía leve, y / o diabetes mellitus. Por lo general comienza en la edad avanzada y los pacientes pueden tener una vida plena y vida normal activa o reducida mínimamente. La DM1 clásica es la presentación más común de la DM1. El síntoma predominante es la debilidad muscular distal, lo que lleva a la alteración a la marcha y con dificultad para realizar tareas que requieran destreza manual fina. La miotonía puede interferir con las actividades diarias, y la cara típica de los pacientes es causada principalmente por la debilidad de los músculos faciales y elevador del párpado, sin embargo, la expresividad puede ser variable, y la presentación puede incluir una o varias características DM1, incluyendo anormalidades cardíacas, insuficiencia respiratoria, alteraciones endocrinas, disfunción del músculo liso, cataratas y hipersomnolencia. La edad de inicio en la DM1 clásica está típicamente en el tercio de la cuarta décadas de vida, y presenta poca frecuencia después de 40 años de edad. Sin embargo, en algunos casos, la patología se inicia en la etapa de la niñez (primera década de la vida), mostrando evidente debilidad facial y miotonía, y una evolución más grave que se caracteriza por bajo coeficiente intelectual, alteraciones psiquiátricas, y anomalías cardíacas tempranas.²²

La DM1 congénita es la forma más grave de la enfermedad y generalmente se hereda por vía materna. La etapa prenatal se caracteriza por polihidramnios y la

reducción de los movimientos fetales, todas causadas por la falta de acción muscular. Las principales características de DM1 congénita incluyen hipotonía generalizada y debilidad, la debilidad faríngea y artrogriposis, involucrando principalmente a las extremidades inferiores. Las características menos constantes incluyen diplejía facial, parálisis diafragmática, insuficiencia respiratoria, disminución de la motilidad del tracto gastrointestinal, las cataratas congénitas y anomalías electrocardiográficas. Los bebés que sobreviven presentan retraso en el desarrollo motor y con frecuencia presentan retraso mental. Típicamente, los bebés afectados presentan una forma de V invertida en el labio superior, que es característica significativa de debilidad facial bilateral. Es de destacar que la miotonía no se observa en los primeros años de vida.²³

Alteraciones en el Sistema Nervioso

La afectación del sistema nervioso da lugar a trastornos del sueño. Se han observado signos neurológicos periféricos sin que se haya podido establecer una relación particular con la enfermedad. En el ámbito neuropatológico aparecen trastornos de las funciones cognitivas, del carácter, y del comportamiento.

Sistema nervioso periférico. Si bien los pacientes gravemente afectados por trastornos musculares presentan neuropatías, la mayor parte de los pacientes con distrofia que presentan anomalías nerviosas no tienen una afectación muscular importante. Algunos estudios han encontrado una afectación nerviosa sensitivomotora que no es secundaria a las anomalías musculares observadas.

Los signos clínicos son pobres. Los reflejos osteotendinosos, en ocasiones disminuidos precozmente, se conservan, sin embargo, en la mayor parte de los pacientes. Después desaparecen con la evolución. Por el contrario los reflejos cutáneos abdominales y los reflejos cutáneos plantares son normales. Los trastornos de la sensibilidad son ocasionales.²⁴

Sistema nervioso central. Los trastornos del sueño (hipersomnia, somnolencia, inversión del ciclo nictemeral) no pueden imputarse completamente a la hipoventilación alveolar. Parece que se deben a una anomalía central. Además, la frecuente depresión, influye sin duda en la génesis de estos trastornos, que son muy invalidantes, en especial para la vida profesional del paciente.²⁵

Sistema nervioso vegetativo: Con frecuencia aparece una acrocianosis. Se pone de manifiesto asimismo una hiperhidrosis, una hipersalivación y un aumento del lagrimeo.²⁶

Exámenes complementarios

Electroencefalograma: Su trazo es anormal en aproximadamente un 50% de los casos. En unas ocasiones, tiene un simple aspecto irritativo. En otras, se ha observado una actividad theta o delta excesiva y ondas puntiagudas focales pero no más que en una población testigo y sin expresión clínica particular.

Neuroimagen: muestra una discreta atrofia cortical, un aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales y una hiperdensidad de la sustancia blanca con aspecto «granular» de la sustancia blanca periventricular. Este aspecto no es específico y parece independiente de la fase de la enfermedad.

Neurofisiología: no encuentra correlación de las alteraciones electrofisiológicas, ni con la edad de los individuos ni con la duración de la enfermedad. Su estudio de los potenciales multimodales ha demostrado que la afectación del sistema nervioso central es frecuente en la DM y afecta sobre todo a las vías visuales y auditivas.

- Potenciales evocados visuales: presentan anomalías oculares clínicas moderadas. Junto con un electrorretinograma (ERG), su finalidad es distinguir la localización de la disfunción visual (retiniana y/o central).
- Potenciales evocados auditivos: Las anomalías de los potenciales evocados auditivos no presentan especificidad.

- Potenciales evocados somestésicos: A pesar de que las velocidades de conducción nerviosas son normales, aparecen anomalías frecuentes de los potenciales evocados somestésicos, sin signo clínico de neuropatía.
- Registro poligráfico del sueño: no está indicado más que en caso de trastornos del mismo. En general es fragmentado y existen, en la mitad de los casos, apneas y/o hipoapneas del sueño, sobre todo de tipo central.²⁷

Alteraciones en el aspecto cognitivo

El estudio de las funciones cognitivas de los pacientes muestra que las capacidades cognitivas mejor conservadas tienen que ver con los aspectos verbales e informativos, mientras que las alteraciones están relacionadas con la memoria inmediata, la abstracción, la orientación y la manipulación espacial. Se han realizado diferentes *tests* psicométricos para evaluar cuantitativa y cualitativamente la afectación psíquica de estos enfermos: el *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS), que evalúa el coeficiente intelectual, los tests neuropsicológicos de *Reitan-Halstead*, *Sternberg Memory Scanning* y los perfiles de personalidad establecidos por el *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI).²⁸

Gaul and cols., realizaron pruebas neuropsicológicas en 21 pacientes con distrofia miotónica tipo1 (DM1), 21 condistrofia tipo 2 (DM2) y controles sanos. No encontraron déficit cognitivo general, ya sea en DM1 o DM2, pero en comparación con los controles, ambos grupos de pacientes eran inferiores en las pruebas de funcionamiento prefrontal. Los grupos de pacientes no mostraron diferencias significativas en ninguna medida. El estado de ánimo no se relacionó con el rendimiento neuropsicológico. Esto es consistente con los hallazgos de disfunción ejecutiva, tanto en DM1yDM2.²⁹

Diagnóstico

La edad de aparición de los síntomas, distribución de la debilidad muscular y el modelo de herencia indicado por una historia familiar proporciona información esencial en el diagnóstico de DM1.³⁰

Un diagnóstico preciso de la DM1 es importante, no sólo para permitir un diagnóstico diferencial entre las enfermedades neurológicas, sino también para predecir la gravedad de la enfermedad y ayudar a los pacientes con un seguimiento médico adecuado y manejo de los síntomas. Desde hace algún tiempo, se emplearon las características clínicas para establecer el diagnóstico de la DM1, sin embargo, la sintomatología multisistémica y variable de la enfermedad causa del diagnóstico erróneo en algunos casos.

Por ejemplo, la DM1 congénita podría clínicamente confundirse con otros trastornos neuromusculares congénitos, incluyendo miotonía congénita, miopatías congénitas, atrofia muscular espinal tipo 1 o 2, síndromes miasténicos congénitos, síndrome de Möbius, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria (SMARD1), la forma congénita de la glucogenosis tipo 2, o daño cerebral por anoxia. En los adultos, la distrofia miotónica tipo 2 (DM2) es la condición que es más similar a la DM1; los síntomas son prácticamente los mismos en ambas distrofias. Otras miopatías distales hereditarias, como la miopatía hereditaria miofibrilar, miositis de inclusión, la distrofia muscular distal o distrofias musculares del anillo óseo podrían confundirse.

Actualmente, el diagnóstico de la enfermedad de DM1 se basa en las pruebas de ADN en los individuos con sospecha clínicamente de DM1. La electromiografía fue el estudio de laboratorio más útil antes de la disponibilidad de la prueba molecular. La combinación de descargas miotónicas y unidades de motoras de apariencia miopática, sobre todo en los músculos distales y la cara, es muy sospechoso de la DM1.

Debido a que las descargas eléctricas miotónicas no se observan generalmente en la infancia y muchos otros trastornos están asociados con miotonía, incluyendo

miotonía y parmionia congénita, esta prueba en particular debe tomarse sólo como un hallazgo sugestivo de DM1.

La biopsia muscular histológicamente anormal en individuos clínicamente afectados. Las características incluyen la variabilidad en el tamaño de la fibra, la fibrosis, las filas de núcleos internos, masas sarcoplásmicas, y un aumento del número de fibras musculares intrafusal. Sin embargo, se debe enfatizar que no hay una indicación clínica para la realización de una biopsia muscular para llevar a cabo el diagnóstico de la DM1 (The International Myotonic Dystrophy Consortium [IDMC], 2000). Si las características clínicas sugieren DM1, pero las pruebas genéticas DM1 son negativas, entonces se debe realizar pruebas de DM2. Por último, la concentración de creatina cinasa sérica puede ser ligeramente elevada en los pacientes con DM1, pero a menudo es normal en individuos asintomáticos. La prueba de ADN para la DM1 es muy relevante porque, se confirma el diagnóstico en los casos con síntomas clínicamente dudosos, lo que elimina la necesidad de una biopsia invasiva de músculo. Actualmente, el diagnóstico molecular identifica las mutaciones DM1 en 100% de los sujetos afectados (IDMC, 2000).

Además, la determinación del tamaño de repeticiones CTG ayuda relativamente en la predicción de gravedad de la enfermedad, que es especialmente útil en sujetos asintomáticos jóvenes. A pesar de varios avances en el campo de las técnicas de análisis de ADN, la identificación de alelos expandidos DM1 sigue representando un desafío debido a la inmensa longitud y la variabilidad de alelos expandidos y debido a la estructura secundaria extremadamente estable formada por secuencias repetitivas ricas en CG. El análisis de la mutación se basa en la detección de alelos expandidos *DMPK*, generalmente por análisis *Southern blot*. Sin embargo, el análisis de transferencia tipo *Southern* complicado para el uso clínico rutinario, ya que es una técnica que consume tiempo y requiere grandes cantidades de ADN genómico y el uso en la mayoría de los casos de sondas radiactivas. Por otra parte, el análisis por *Southern blot* no puede detectar alelos con premutación y alelos con pequeñas expansiones.

Se han desarrollado ensayos basados en la PCR para reemplazar el *Southernblot*. El PCR permite la amplificación de hasta aproximadamente 100 repeticiones CTG, pero no es fiable por encima de este tamaño, por lo tanto, la amplificación de los alelos con un gran número de repeticiones CTG (>100) siguen necesitando análisis de transferencia *Southern*. Ciertas mejoras en la amplificación de alelos con un gran número de repeticiones se han obtenido mediante la adición de TaqADN polimerasas altamente estables, y adyuvantes de la PCR, tales como glicerol, betaína, y 7-deaza-d GTP. Actualmente, la identificación de alelos expandidos de DM1 se lleva a cabo a través de la PCR fluorescente y electroforesis capilar. El uso de un cebador marcado con fluorescencia y la comparación con un marcador de peso molecular permite la determinación del tamaño del producto amplificado. Se ha desarrollado un sistema de PCR fluorescente simple que puede identificar rápidamente los alelos más grandes para cualquier trastorno con CTG/CAG. Este método, conocido como *Triplet Primed-PCR* (TP-PCR) utiliza un cebador específico del locus marcado con fluorescencia que flanquea la repetición CTG junto con pares de cebadores que amplifican a partir de múltiples sitios dentro de la repetición CTG. Esta técnica da una escalera característica en la traza fluorescente, lo que permite una rápida identificación de repeticiones CTG patológicas. Aun que el TP-PCR detecta alelos expandidos de todas las longitudes, las muestras con grandes expansiones requerirán transferencia de *Southern* si se requiere una estimación precisa del tamaño. Por lo tanto, no existe un método único disponible todavía que pueda identificar de forma fiable el tamaño de todos los rangos de expansión de alelos en el locusDM1.³¹

Tratamiento

En la actualidad, el tratamiento de DM1 se limita a la intervención sintomática y no existe un enfoque terapéutico para prevenir o revertir la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la elucidación de los mecanismos moleculares que subyacen a la patogénesis DM1 ha permitido el desarrollo de enfoques experimentales con potencial terapéutico. Debido a que el núcleo central de la

patogénesis de la DM1 es la ganancia de la función del ARN mutante, la mayoría de los estudios se han centrado en eliminar sus efectos tóxicos.³²

Los diversos medios farmacológicos y/o técnicos tienen como finalidad mejorar la calidad de vida del paciente. Son necesarios el seguimiento y los controles regulares para la prevención de complicaciones. Deberán realizarse seguimiento de manera regular a través de un examen clínico que incluya una valoración de la fuerza muscular, control anual cardiológico, examen oftalmológico, control neumológico, psiquiátrico, foniátrico, audiológico, genético y por el internista, según se requiera. La frecuencia de estos controles será indicada por el especialista y se adaptará a cada paciente en función de su estado clínico.³³

Pronóstico

La esperanza de vida parece estar reducida en los pacientes con DM1 y es variable en función del fenotipo clínico presentado. Los sujetos con la forma clásica de DM1 tienen una calidad de vida casi normal desde la infancia y en la edad adulta temprana, sin embargo, muchos pacientes se vuelven severamente discapacitados alrededor de la quinta o sexta década de la vida. Las infecciones respiratorias en parte debido a la aspiración y la debilidad del diafragma son comunes y pueden precipitarla insuficiencia respiratoria.

La muerte súbita no es infrecuente, incluso en los pacientes más jóvenes, pero se puede prevenir mediante la implantación de marcapasos cardíaco. Además, el tratamiento de la diabetes Mellitus incluyendo la medición anual de la glucosa en suero y la concentración de hemoglobina glicosilada está indicado para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. La edad media aproximada de muerte en pacientes con enfermedad de inicio adulto es de entre 50 y 60 años, y cuando los síntomas comienzan en la etapa de la niñez, la esperanza de vida no se reduce necesariamente, pero las complicaciones son más comunes.

En los casos graves de DM1 congénita, la mortalidad es alta en las primeras horas y días de vida, causada por insuficiencia respiratoria a pesar de la reanimación activa. Después del período neonatal, el pronóstico es más favorable, y a pesar del desarrollo motor retardado, todos los pacientes se vuelven capaces de caminar de forma independiente en las diferentes edades. La muerte es frecuente en estos pacientes antes de la edad de 30 años, la cual es causada por cardiomiopatía repentina y arritmias cardíacas. En la segunda década de la vida, la miotonía se convierte en el rasgo más destacado, además de los síntomas clásicos observados en la forma adulta, como infertilidad y problemas gastrointestinales.³⁴

2) P300 COMO PRUEBA DE ANÁLISIS COGNITIVO

En 1965, Sutton y cols., observaron en el sistema nervioso central de sujetos sanos que se obtenía un potencial evocado positivo aproximadamente 300 milisegundos después de un tono de estimulación auditiva infrecuente, pero no después de uno frecuente, con lo cual se definió el componente P300. En las décadas siguientes, el trabajo de Sutton estimuló una gran cantidad de investigación empírica tanto en sujetos sanos como en pacientes con diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos. El componente P300 se convirtió en uno de los potenciales evocados mejor conocido y más confiablemente obtenido en condiciones fisiológicas y patológicas. Estos estudios demostraron que el componente P300 es el reflejo de los procesos cognitivos conscientes, en particular la capacidad de las fuentes de atención y la codificación de la información en la memoria a corto plazo.³⁵

La onda P300 es un potencial positivo que aparece en una latencia de 250 a 600ms.³⁶ El método más frecuente para la realización de estos potenciales es el paradigma del estímulo raro (*oddball*), en el cual el sujeto debe identificar estímulos raros (blanco) entre un grupo de estímulos frecuentes o comunes.³⁷

El paradigma que se requiere para que se desarrolle es el siguiente: se le presentan al sujeto dos clases diferentes de estímulo mezclados en una secuencia, se le pide que ponga atención a una clase, la más frecuente y que ignore la otra. Generalmente esto se implementa con tonos de alta y baja frecuencia, promediándose al final de los ensayos las respuestas a cada clase de estímulo en forma separada.

La onda P300 aparece cuando el sujeto detecta y responde al estímulo infrecuente. También se registra cuando se le pide que prediga si el siguiente estímulo será visual o auditivo o si le sugiere que detecte y responda a la presentación de ciertos patrones visuales, como por ejemplo colores, palabras, letras o sonidos, los cuales ocurren irregular e infrecuentemente en la serie.

Aun la omisión de un estímulo en un tren de información de estímulos regular puede producir una onda P300 en el tiempo en el que se espera el estímulo.

Este potencial se ha relacionado con mecanismos neuronales que subyacen diversos procesos psicológicos tales como: toma de decisión, memoria, resolución de incertidumbre. Estas asociaciones se han hecho con procesos cognitivos más que sensoriales. Donchin y cols. sugirieron que el P300 está relacionado con un proceso de post-disección que involucra el mantenimiento de una huella de memoria.³⁸

Las funciones mentales involucradas en la generación de la onda P300 son la atención (seleccionar un estímulo blanco de entre estímulos irrelevantes o frecuentes) y la memoria de trabajo (el sujeto debe acordarse de las características del estímulo raro y el estímulo común para poder compararlos). Se considera que el componente P300 refleja la evaluación final que el sujeto hace de la información intrínseca del estímulo. Estas características permiten utilizar el registro de la onda P300 en el estudio de varias enfermedades neurológicas y mentales en las cuales están afectados los sistemas o funciones cognitivos mencionados, como las demencias o la esquizofrenia.³⁹

La onda P300 tiene una distribución centro-parietal por lo que se han reportado como generadores una fuente difusa cortical. Sin embargo, esta distribución puede ser producida por un generador subcortical. Mientras que Halgren y cols., sugieren que la onda P300 es generada por el hipocampo, Yinglin y cols., sugieren como generador al sistema tálamo cortical, a la fecha no existen datos concluyentes.

La latencia de la onda P300 nos indica la rapidez con la cual el sujeto discrimina al estímulo infrecuente, compara la información en relación al estímulo que se almacenó en la memoria y llega a la decisión adecuada.

En relación a la latencia del P300 existe una variabilidad en los reportes realizados en sujetos adultos. Personas de edad avanzada presentan latencias del P300 tardías en respuesta a señales auditivas; se sabe pues, que existe un incremento de latencia conforme se va envejeciendo.

Picton y cols., reportaron los cambios obtenidos en los potenciales relacionados a eventos (PRE) utilizando el paradigma P300, con el fin de obtener datos normativos tomando en cuenta la edad, el sexo y la distribución de la onda, encontrando que la latencia del P300 se incrementa con la edad en un rango de 1.36 msec y la amplitud decreta en un rango de 0.18 μV por año. Los cambios en la latencia de la P300 ocurren independientemente de cambios en el tiempo de reacción.

Con respecto a la amplitud se encontró un decremento regular en la amplitud de la P300 con la edad. Además, al comparar sexo masculino y femenino se encontraron amplitudes más pequeñas para los hombres. La distribución de la onda P300 se hace más frontal con la edad.

Ostrosky y cols., llevaron a cabo una caracterización neuropsicológica y electrofisiológica del envejecimiento normal y patológico, para poder contar con índices objetivos que permitan hacer un diagnóstico temprano y/o predictivo de un cuadro demencial. Los resultados de las pruebas neuropsicológicas revelaron que con la edad se afectan diferencialmente los procesos de memoria y aprendizaje. Algunas pruebas mostraron ser particularmente sensibles a los efectos de la edad

como es la evocación diferida de materia visual y auditivo y visoespacial. Mientras que las pruebas que no fueron sensibles a los efectos de la edad pueden ser especialmente útiles en el diagnóstico diferencial entre el envejecimiento normal y el patológico. Las medidas electrofisiológicas mostraron que con la edad aumenta la latencia y disminuye la amplitud del componente P300.⁴⁰

En el 2008 se realizaron pruebas de P300 a 30 sujetos sanos en el Instituto Nacional de Rehabilitación, 23 hombres y 7 mujeres, cuya lateralidad fue de 27 diestros y 3 zurdos con una edad de 12 a 45 años y una media de 22 años. Se evaluaron los parámetros de amplitud y latencia, donde la latencia máxima fue de 362mseg con una mínima de 267mseg y una media de 300.4 mseg; mientras que la amplitud máxima fue de 12.12 μv , una mínima de 0.024 μv con una media de 2.791 μv .⁴¹

P300 y DM1

Se han realizado pocos trabajos de P300 en pacientes con DM1, como es el caso del estudio descrito por Hanafusa en 1989, en donde compara 8 pacientes con 13 individuos sanos observando alteraciones en la prueba en 6 de sus pacientes (prolongación de la latencia y disminución de la amplitud), lo cual correlaciona con el deterioro de los procesos cognitivos y de información se descritos para la DM1.⁴² Por su parte, Perini y cols. (1999) donde estudiaron 17 pacientes con DM1 de inicio adulto, 9 parientes no afectados, 10 pacientes con atrofia muscular espinal y 20 controles no relacionados. En su estudio observaron que los pacientes con DM1 tenían una amplitud de P300 significativamente menor en comparación con la de los parientes no afectados y los controles.⁴³ Por su parte Oliveri y cols. en 1999, examinan 10 pacientes con DM1, encontrando que la media de latencia de P300 fue significativamente alterada en los pacientes DM1 en comparación con los controles pero no encontraron correlación con la edad, edad de inicio, la duración o el estado clínico de la enfermedad.⁴⁴ Si bien, aplicados en muestras de estudio pequeñas, estos trabajos en conjunto reportan disminución de la amplitud y aumento en la latencia del componente P300 indicando daño cognitivo ligero pero significativo en pacientes con DM1

II. JUSTIFICACION

Recientemente se ha registrado un incremento en el número de pacientes con DM1 que se atienden en nuestro Instituto, La DM1 es una enfermedad multisistémica en la que se comprometen las funciones del SNC. El enfoque en pruebas neurofisiológicas como la onda P300 en la DM1 ha sido limitado, sólo 3 estudios se han realizado a nivel mundial a partir de muestras pequeñas. Por lo que en este trabajo se propone la exploración de los procesos mentales cognitivos mediante la determinación de la latencia y amplitud de la onda P300 en los pacientes con diagnóstico molecular de DM1. Al ser un centro de concentración de primer nivel, la realización de estos estudios adquieren relevancia en nuestro Instituto, pues permiten la caracterización de los procesos mentales de atención, memoria e integración de la información en esta población específica, lo cual permitirá en un futuro ofrecer una mejor atención y seguimiento de dicha población.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen alteraciones en los parámetros de la onda P300, latencia y amplitud, en pacientes con DM1? ¿Hay una correlación directa de las alteraciones encontradas en pacientes con DM1 con la onda P300?

IV. OBJETIVO GENERAL

Conocer las alteraciones existentes en la onda P300 en los pacientes con diagnóstico molecular de DM1 en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

V. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Determinar la latencia y la amplitud de la prueba neurofisiológica P300 en pacientes con DM1.
- 2) Correlacionar los resultados de P300 entre pacientes con DM1 y controles sin enfermedad existente con el tiempo de evolución de la enfermedad.

VI. HIPOTESIS

Los pacientes con DM1 presentarán variaciones como mayor latencia y menor amplitud de la onda P300 en relación con controles sin enfermedad. Los hallazgos serán mayores en pacientes con mayor tiempo de evolución.

VII. METODOLOGIA

1) DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo, comparativo y transversal.

2) POBLACION OBJETIVO

Pacientes de ambos sexos con diagnostico molecular de Distrofia Miotónica tipo 1, que acudan al Instituto Nacional de Rehabilitación en el periodo comprendido del 01 de Octubre 2011 al 15 de Junio de 2011.

3) CRITERIOS DE INCLUSION

- ✓ Pacientes de 6 a 85 años con diagnostico molecular de DM1 realizado en el Instituto Nacional de Rehabilitación.
- ✓ Audición normal, hipoacusia superficial o hipoacusia media.

4) CRITERIOS DE EXCLUSION

- ✓ Pacientes que cursaran con distrofia Miotónica tipo 2 u otra enfermedad neuromuscular.
- ✓ Pacientes con hipoacusia severa, profunda o anacusia.
- ✓ Pacientes que no acudieron a la realización de la prueba.
- ✓ Pacientes que no accedieron a participar en el estudio.

5) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ✓ Todos aquellos pacientes que no concluyeron el 100% de los procedimientos requeridos

6) RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

Recursos humanos:

- Un médico residente de Audiología, Otoneurología y Foniatría.
- Un asesor médico clínico,
- Dos asesores metodológicos

Recursos materiales:

- Equipo NicoletVikingSelect de 32 canales para estudios multimodales
- Programa NicVue versión 2.9 de 4 canales
- Audífonos Telephonics modelo TDH-39.
- Computadora
- Programas Word y Excel de Office Microsoft.
- Base de datos SPSS 16.0 de estadística.

7) MATERIALES Y METODOS

Se informó y explicó a cada paciente la naturaleza del estudio a desarrollar, (confidencial, no invasivo, sin riesgos para la salud y con fines de investigación) a través de firma de consentimiento informado (Anexo).

La prueba electrofisiológica P300 se realizó utilizando el programa NicVue versión 2.9 de 4 canales de acuerdo a la norma internacional 10-20 de colocación de electrodos, el electrodo a tierra se ubica en Fpz, los electrodos activos sobre PZ (frontal media) y Cz) (vertex). El electrodo de referencia en A1 (mastoides izquierda). Se pasan estímulos de burst a 70dB, con 80% de estímulos frecuentes a 750Hz y 20% de estímulos infrecuentes aleatorios de 2000Hz con una tasa de repetición de 0.9Hz con estímulo de 25 infrecuentes a través de audífonos Telephonic modelo TDH-39 P de manera binaural.

Se le pidió al paciente identificar y diferenciar los tonos auditivos frecuentes y los infrecuentes o raros. Así como prestar atención y contar en silencio el estímulo infrecuente para informar al final de la prueba el número de tonos infrecuentes que escuchó.

VIII. CONSIDERACION ETICAS

El estudio está catalogado como de riesgo mínimo, a cada uno de los participantes se les presentó y explicó el consentimiento informado, así como el procedimiento que se llevó a cabo. Una vez que estuvieron satisfechas sus dudas y preguntas, se les pidió que firmaran dicho consentimiento (Anexo).

IX. RESULTADOS

Los pacientes con DM1 fueron reclutados en la Clínica de Distrofias del Instituto Nacional de Rehabilitación, todos ellos ingresaron al Servicio de Audiología, Otoneurología y Foniatría para su tratamiento multidisciplinario. Todos los pacientes presentaron Diagnóstico Molecular positivo realizado por el Laboratorio de Medicina Genómica del Servicio de Genética del mismo Instituto.

Se realizó la prueba P300 a un total de 35 pacientes, de los cuales 16 fueron mujeres (46%) y 19 hombres (54%) (Figura 2). El rango de edad de los individuos analizados se presentó entre los 11 y los 59 años de edad, con una media de 31.8 años (± 12.81), además de una mediana de 33 años y una moda de 31 (Figura 3). Las características clínicas generales de la muestra estudiada se muestran en la Tabla 1.

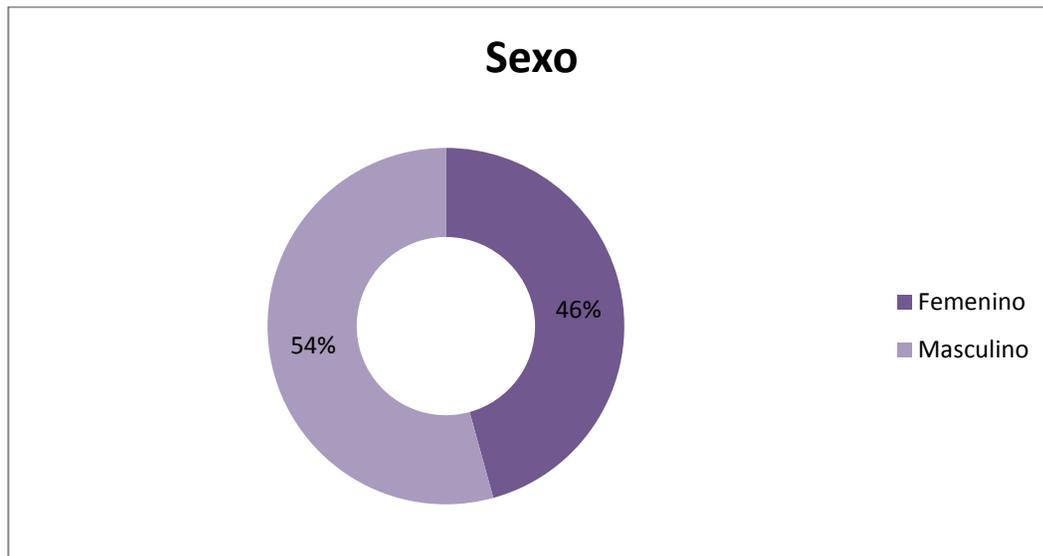


Figura 2. Relación en cuanto al género de los pacientes con diagnóstico molecular de DM1

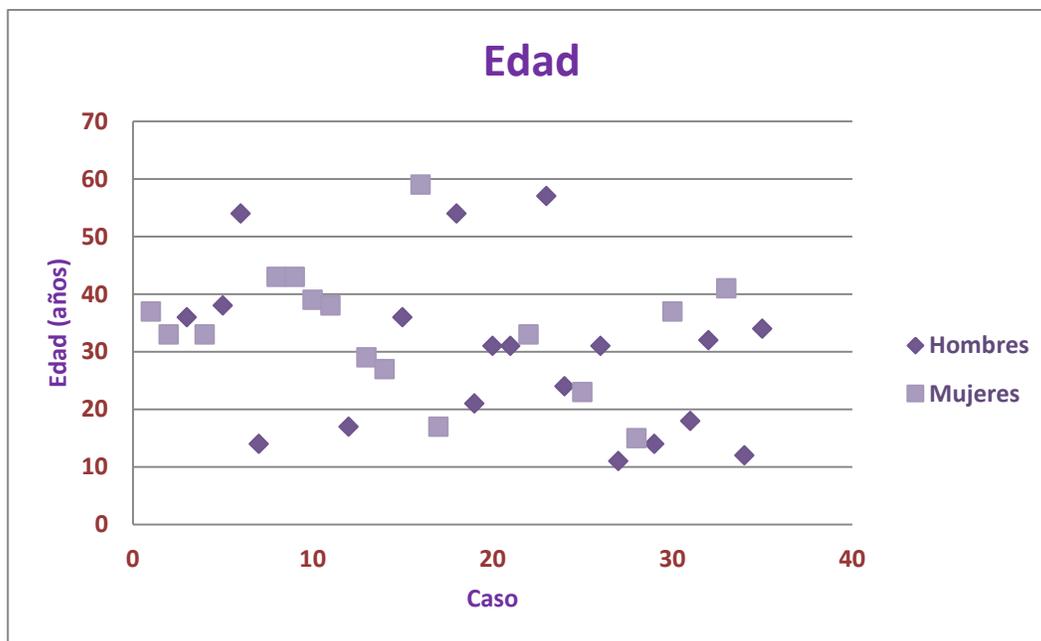


Figura 3. Relación de casos con la edad en los paciente con diagnóstico molecular de DM1.

Tabla 1. Características generales de los pacientes analizados (n=35)

Tipo	Congénito	Infantil	Clásico	Asintomático
n	4	12	16	3
Edad	11-15a	14-38a	23-59a	29-57a
Edad de inicio	congénito	1-17a	17-49a	0
Miotonia	100%	100%	100%	0%
Atrofia	100%	100%	62.50%	0%
Debilidad	100%	100%	81.25%	0%
Ptosis	100%	100%	62.50%	0%

De acuerdo a las características clínicas de la enfermedad y a la edad de inicio, la DM1 se puede clasificar como: congénita, infantil, leve y clásica. Dentro de la muestra estudiada se encontraron diferentes manifestaciones clínicas: identificamos 4 pacientes con la forma congénita de la enfermedad (11%), 10 de inicio infantil (29%), 13 con la forma clásica de la enfermedad (37%), 5 con manifestaciones leves de la forma clásica (14%) y 3 individuos que aún permanecen asintomáticos (9%) (Figura 4).

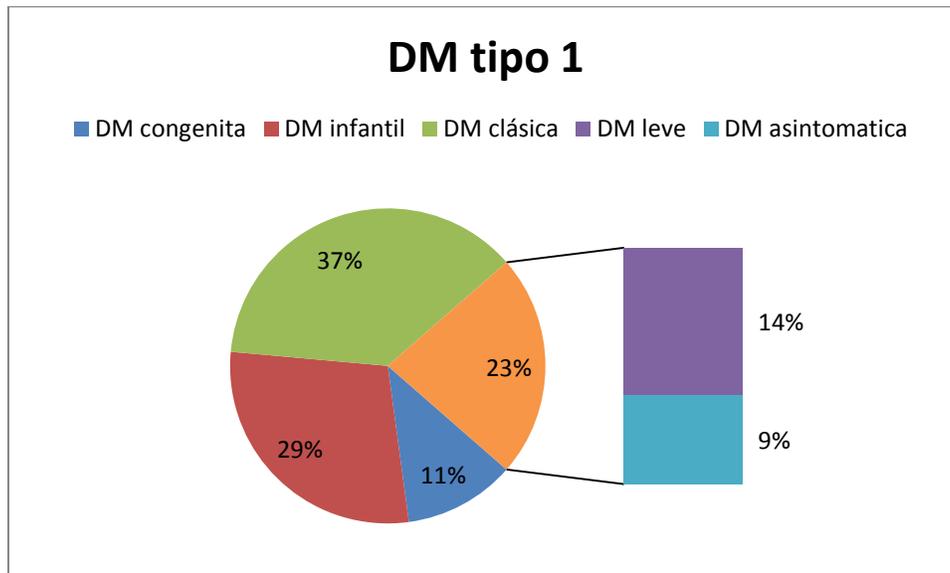


Figura 4. Distribución de pacientes con diagnóstico molecular de DM1 en función de su presentación clínica.

Con respecto a la prueba neurofisiológica P300 se evaluaron los parámetros de amplitud y latencia. En cuanto a la amplitud se obtuvo un valor promedio de $1.58\mu\text{v} \pm 1.00$, con valor mínimo de $0.07\mu\text{v}$ y un máximo de $4.19\mu\text{v}$. En relación a la latencia se encontró un rango entre 257mseg y 422mseg, presentando un valor promedio de $338.85\text{mseg} \pm 38.80$ (Figura 5). En la Tabla 2 se resumen los resultados obtenidos.

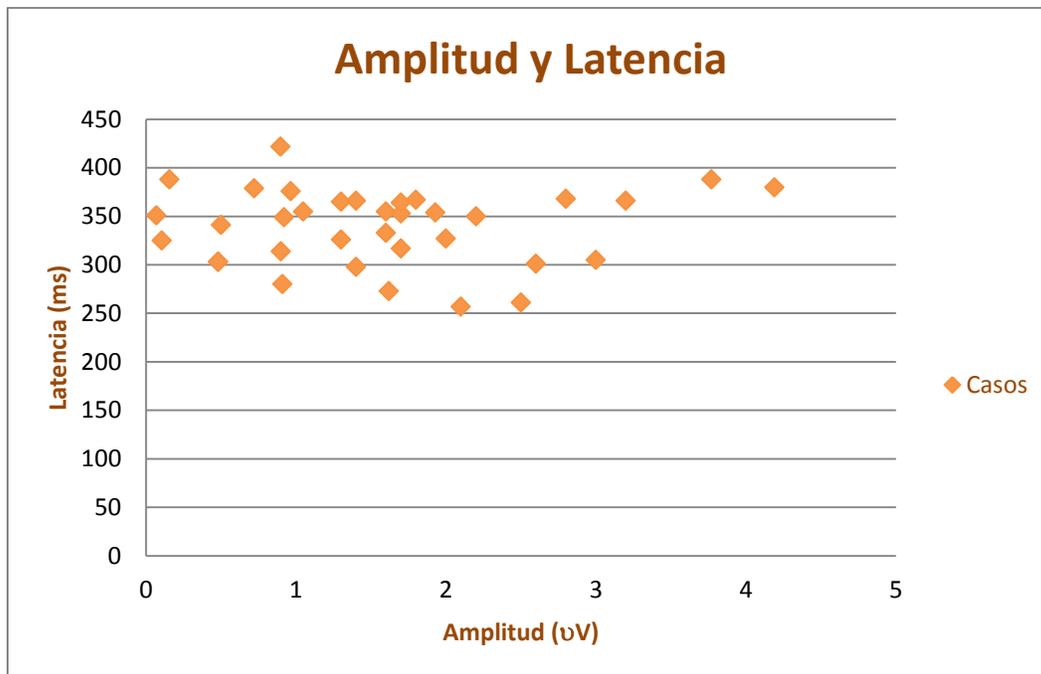


Figura 5. Relación de latencia y amplitud en pacientes con DM1

Los valores obtenidos en pacientes con DM1 fueron comparados con un grupo control basado en los resultados obtenidos por Ancona en el 2008. Dicho estudio se realizó en el Instituto Nacional de Rehabilitación en individuos sanos a quienes se les realizó la prueba P300. Como se puede observar en la Tabla 2, los valores de amplitud para los pacientes con DM1 se encontraron dentro de parámetros normales, sin embargo se observa una clara tendencia hacia el límite inferior normal de acuerdo a lo reportado para individuos sanos. Por su parte, se identificaron 12 de pacientes (34 %) con latencia alargada, siendo esto estadísticamente significativo y 2 individuos (6 %) con una latencia corta (Figura 6).

Tabla 2. Relación entre edad, amplitud y latencia en cuanto a los resultados estadísticos obtenidos en los pacientes con diagnóstico molecular de DM1 y controles sanos

	Pacientes con DM1 Promedio \pm DE (Rango)	Controles sanos (Ancona 2008) Promedio \pm DE (Rango)
Edad (años)	31.8 \pm 12.81 (11-59)	22.4 \pm 9.405 (12-45)
Amplitud (μ v)	1.587 \pm 1.002 (0.07-4.19)	2.791 \pm 3.163 (0.024-12.12)
Latencia (mseg)	338.857 \pm 38.805 (257-422)	300.4 \pm 20.218 (267-362)

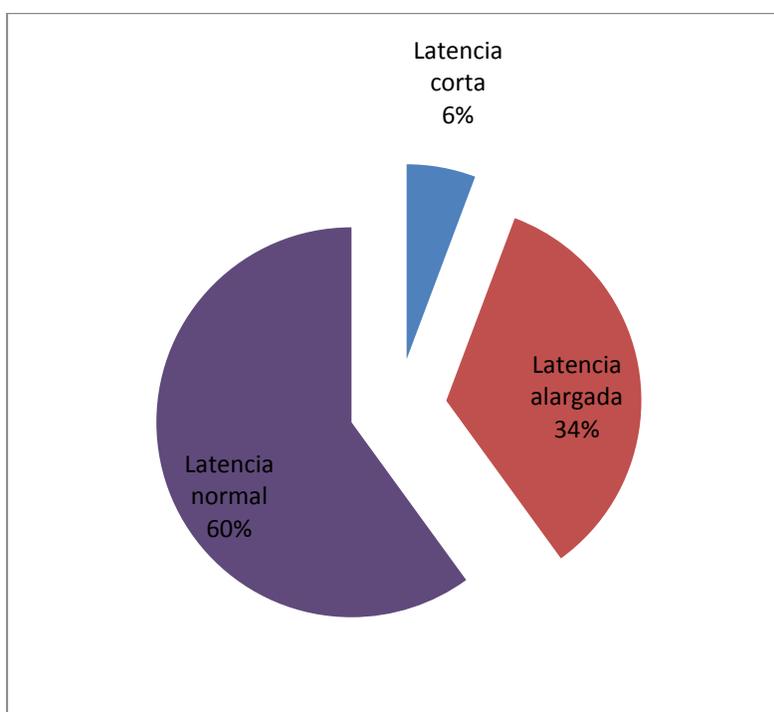


Figura 6. Latencia de P300 en pacientes con diagnóstico molecular de DM 1

Posteriormente se realizó una estratificación por tiempo de evolución de la sintomatología de los pacientes, encontrando 19 pacientes (54%) que iniciaron su sintomatología desde hace 9 años, 12 pacientes (34%) con un tiempo de evolución entre 10-19 años, 2 pacientes (6%) entre 20-29 años y solo 2 pacientes (6%) con un tiempo de evolución entre 30-39 años (Figura 7).

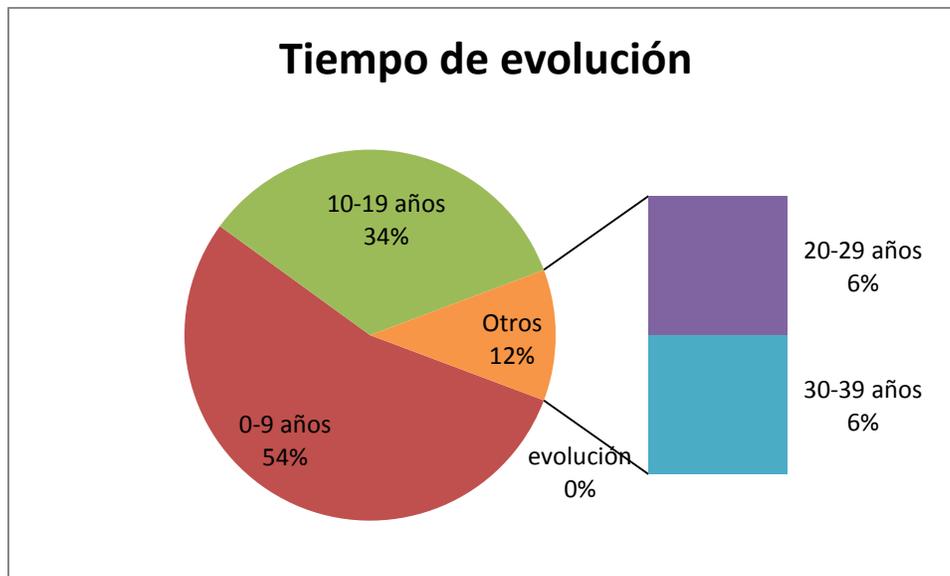


Figura 7. Distribución de pacientes con diagnóstico molecular de DM1 en relación al tiempo de evolución desde el inicio de su sintomatología

A pesar de que la amplitud se encontró dentro de parámetros normales se puede observar que independientemente del tiempo de evolución, todos los valores de la amplitud se encuentran lejos de la media (Tabla 3). En cuanto a la latencia se pueden observar aspectos importantes en relación a los valores máximos que presentaron los pacientes que iniciaron su sintomatología en los últimos 20 años. Los pacientes que presentaron sintomatología inicial hace 9 años presentan una latencia máxima de 422 mseg y una mínima de 257mseg, mientras que los que iniciaron su sintomatología entre 10-19 años atrás, mostraron una máxima latencia de 388 mseg y una mínima normal de 298 mseg. Cabe mencionar que en los pacientes que iniciaron su sintomatología hace más de 30 años no hubo valores anormales en máximos y mínimos. Así también, los valores de la latencia de la onda P300 en cuanto a su valor promedio se encuentra por encima de la media normal, pero por debajo de la máxima normal indicando un deterioro cognitivo ligero pero significativo (Tabla 3).

Tabla 3. Evaluación de la Amplitud y latencia con respecto al tiempo de evolución

Tiempo de evolución	Número de pacientes	Amplitud (μV)				Latencia (mseg)			
		Media	DE	Máxima	Mínima	Media	DE	Máxima	Mínima
0-9 Años	19	1.542	1.092	4.19	0.07	338.15	45.735	422	257
10-19 años	12	1.521	1.0174	3.2	0.156	344.75	31.435	388	298
20-29 años	2	2.15	0.636	2.6	1.7	309	11.313	317	301
30-39 años	2	1.85	0.212	2	1.7	340	18.384	353	327
Valores normales		2.791	3.163	12.12	0.024	300.4	20.218	362	267

Al no encontrar diferencias con respecto al tiempo de evolución se realizó un análisis tomando en cuenta las etapas clínicas de la DM1 según su severidad. Como se mencionó antes, no hubo cambios en cuanto a la amplitud de la prueba, pero se observó que los valores promedio se encuentran muy por debajo del promedio registrado para el grupo control, aunque permanece dentro de límites normales.

En cuanto a las latencias se puede observar que en todos los tipos clínicos de DM1 los valores son superiores a los del grupo control. De acuerdo a lo esperado, la forma congénita difiere en gran medida con respecto al grupo control, de manera similar se puede observar una gran diferencia de los valores encontrados para la forma clásica. Inesperadamente, la forma asintomática presentó el valor más alto, sin embargo no puede ser concluyente debido al bajo número de individuos con estas características clínicas (Tabla 4).

Tabla 4. Relación entre la presentación clínica de DM1, amplitud y latencia

Tipo	Número de pacientes	Amplitud (μV)				Latencia (mseg)			
		Media	DE	Máxima	Mínima	Media	DE	Máxima	Mínima
DM congénita	4	1.322	1.39	3.2	0.156	367.2	20.436	388	341
DM infantil	10	1.869	0.642	3	0.91	312.1	37.767	366	261
DM clásica	13	1.539	1.024	3.77	0.105	332.1	36.047	388	257
DM leve	5	1.618	0.464	2.2	1.049	356.3	5.54	365	350
DM asintomática	3	1.719	2.179	4.19	0.07	384.3	35.697	422	351
Valores normales		2.791	3.163	12.12	0.024	300.4	20.218	362	267

X. DISCUSION

La DM1 es una enfermedad que afecta diversos organos y sistemas por lo cual es considerada una enfermedad multisistémica. Los pacientes con DM1 se caracterizan por presentar una incapacidad de relajar un músculo ante una contracción; al afectarse la constitución del músculo esquelético, liso y cardíaco la DM1 se asocia con debilidad muscular. Aunado a estas alteraciones, los pacientes presentan manifestaciones del sistema nervioso central y periférico como hipersomnolencia, hipoventilación central, alteraciones de la personalidad y en algunos casos retraso mental.⁴⁵ El compromiso del sistema nervioso central en la DM1 impacta fuertemente en la calidad de vida del paciente y de sus familiares. Debido a la disminución de la capacidad intelectual y de las alteraciones en el comportamiento, los pacientes se enfrentan a circunstancias socialmente desfavorables como desempleo, bajos logros educativos, empobrecimiento del ambiente familiar y laboral, etc.

Como parte de la caracterización de las manifestaciones del SNC de la DM1, el presente trabajo consistió en la realización del estudio neurofisiológico de P300 en una muestra de 35 pacientes con diagnóstico molecular de DM1 del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Se han reportado alteraciones en la atención, memoria y construcción visual, percepción y funciones de ejecución en los pacientes con DM1, así como en la abstracción, la orientación y la manipulación espacial.⁴⁶ La onda P300 es el reflejo de los procesos cognitivos conscientes, en particular de la capacidad de las fuentes de atención y la codificación de la información en la memoria a corto plazo.⁴⁷ De manera general en las condiciones patológicas con deterioro cognitivo se prolonga la latencia, aumenta el tiempo de reacción y puede disminuir la amplitud o incluso no evocarse el componente P300. Pocos trabajos se han enfocado específicamente en la valoración de la onda P300; 3 trabajos previos reportan una disminución en la amplitud y latencias prolongadas en pacientes con

DM1 comparados con un grupo control, sin embargo el número de pacientes valorados en estos estudios ha sido muy limitado.^{48,49,50} Los resultados obtenidos en nuestro trabajo, comparados con un grupo control de individuos mexicanos sanos (Ancona 2008) equiparable en sexo y edad, indican en general amplitudes dentro de parámetros normales ($2.791 \mu\text{V} \pm 3.163$), con valores promedio cercanos al límite normal inferior, y latencias prolongadas en un 34.28% de los casos, lo cual es consistente con los reportes previos.

Cuando se analizó la amplitud con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, no se observaron cambios importantes, sin embargo se observó de manera consistente una disminución en el valor promedio en relación al grupo control. El mismo fenómeno se observó cuando se analizó la amplitud asociada a la presentación clínica de la patología: valores de amplitud dentro de rangos normales (cercanos al límite inferior) en la mayoría de los pacientes con DM1, independientemente del tiempo de evolución o de la severidad de la patología. Aunque las variaciones en amplitud generalmente no se han asociado directamente con el grado de afectación, la tendencia en la disminución de la amplitud en los pacientes con DM1 podría considerarse como un hallazgo relevante.

Por su parte, la latencia de la onda P300 se encontró significativamente diferente en los pacientes con DM1 en relación a los individuos control; de un total de 35 pacientes, 12 presentaron una latencia alargada (34.28%) indicando disminución de la conducción eléctrica neuronal y alteración de los procesos cognitivos. De manera específica cuando las latencias se analizaron en relación con el tiempo de evolución de la patología se puede observar un aumento en las latencias máximas cuando el paciente presenta la sintomatología inicial dentro de los últimos 20 años; mientras que las latencias mínimas se encontraron por debajo de lo normal cuando los pacientes presentaron la sintomatología inicial en los últimos 10 años, lo cual indica una tendencia en la progresión del daño cognitivo en relación al tiempo de evolución. El análisis de las latencias en función de las formas clínicas

de la enfermedad indica valores promedio por encima de lo reportado en individuos normales para todas las formas clínicas de DM1. Conforme a lo esperado los pacientes que presentan el tipo congénito de la enfermedad presentaron uno de los valores más altos de latencia. También se observaron latencias prolongadas en individuos con DM1 clásica. Sin embargo, sorprendentemente el grupo de individuos asintomáticos presentó los valores más altos de latencia, lo cual nos indica que no necesariamente la latencia se afecta conforme a la severidad de la patología. No obstante, es importante mencionar que el grupo de individuos asintomáticos es poco numeroso, por lo que podría existir un sesgo en esta interpretación, ya que el poder estadístico es limitado para poder establecer una conclusión final en este sentido. De acuerdo a estos datos es necesaria la confirmación de los resultados en un estudio con mayor número de pacientes, para poder definir la asociación de la latencia con etapas evolutivas de la enfermedad. Adicionalmente, la realización de un estudio detallado correlacionando estas características con el número de repetidos CTG que presenta cada paciente, nos permitiría establecer la relación de la mutación con el cuadro de severidad y la latencia de la onda P300.

Los estudios de P300 se han realizado en pacientes con alteraciones psiquiátricas y trastornos asociados a patología funcional como depresión, psicosis y esquizofrenia; así como en pacientes con alteraciones neurológicas de causa orgánica como tumores, encefalopatías, enfermedad cerebro-vascular, etc. La determinación de la latencia del componente P300 resulta relevante en la determinación de patología funcional u orgánica. En general se han reportado latencias normales para trastornos funcionales mientras que latencias aumentadas son características de causas orgánicas. Las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central en la DM1 indican afectaciones tanto funcionales como orgánicas. Por lo cual es importante complementar los resultados obtenidos en este trabajo y establecer una correlación entre pruebas de coeficiente intelectual, pruebas neuropsicológicas, audiológicas y foniátricas, así como con estudios que puedan asociar hallazgos estructurales del cerebro por imagenología

como la resonancia magnética en una muestra con mayor número de pacientes para una caracterización mayor de la DM1 a nivel del SNC.

XI. CONCLUSIÓN

Existe evidencia que la latencia de la onda P300 se encuentra alargada en pacientes diagnosticados con DM1.

La amplitud de la onda P300 se encontró en rangos normales con tendencia al límite inferior. Es evidente una disminución en la amplitud en los casos de DM1 infantil y clásica. De igual forma se encuentra alterada cuando la sintomatología inicia en los últimos 10 años de que comienza con la sintomatología.

De acuerdo a reportes previos, los resultados obtenidos en este trabajo indican daño cognitivo ligero pero significativo en los pacientes con DM1.

XII. PERSPECTIVAS

Es necesario correlacionar los valores de P300 con el número de repetidos CTG en los pacientes con DM1.

Es importante realizar otras evaluaciones como pruebas neuropsicológicas, coeficiente intelectual, estudios audiológicos centrales y periféricos y correlacionarlos con la prueba P300.

Será importante analizar la prueba P300 con estudios de resonancia magnética de encéfalo y mapeo cerebral para determinar las áreas afectadas.

XIII. ANEXO



INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FECHA: _____

El presente consentimiento tiene por objetivo solicitar la autorización de usted para que pueda participar en un proyecto de investigación para Médicos residentes de la especialidad de Audiología Otoneurología y Foniatría, del Instituto nacional de Rehabilitación.

El estudio consiste en realiza una prueba no invasiva neurofisiológica de P300.

La información obtenida en este estudio será confidencial y los resultados de la evaluación solo se darán a conocer a usted y a sus médicos tratantes.

Si considera que ha sido debidamente informado y acepta participar en el estudio, le rogamos firme el presente documento.

Yo _____ afirmo que:

- Se me informó de la naturaleza de la prueba, de sus objetivos y beneficios.
- He entendido toda la información que se me han proporcionado
- He tenido la oportunidad de realizar todas las preguntas que me han parecido pertinentes al tema, las cuales me han sido respondidas de manera adecuada.

Por esto AUTORIZO al equipo investigador para que realice los estudios antes mencionados.

Nombre y firma del paciente o tutor

Nombre y firma del Médico Residente

Nombre y firma del testigo

XIV. REFERENCIAS

-
- ¹MANKODI, Ami. Myotonic disorders. Myotonic disorders. (Review Article) (Disease/Disorder overview) (Clinical report). Neurology India. July 01, 2008.
- ²HEGDE; ANKALA; et al. Muscular Dystrophy. Ed. InTech, 2012.Cap 3, Pág.47-8.
- ³ROPPER, Allan H. MD; SAMUELS, Martin A. MD.Adams y Víctor.Principio de Neurología. Ed. Mc Graw Hill. 9 edición, 2011. Págs.: 1366, 1374.
- ⁴ MAGAÑA, LEYVA-GARCIA, CISNEROS. Patogénesis de la Distrofia Miotónica tipo 1. Gaceta Médica Mexicana Vol. 145 No. 4, 2009. Pág. 332.
- ⁵ LABERGE L, DAUVILLIERS Y, BEAUDRY M, et al. A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1.J NeurolNeurosurg Psychiatry. 2009;80(6):642–6
- ⁶ROPPER, Allan H. MD; SAMUELS, Martin A. MD.Op cit. Pág. 1366
- ⁷ CORAL, LOPEZ, RUANO, et al. Distrofias musculares en México: un enfoque clínico, bioquímico y molecular. Revista de Especialidades Medico Quirúrgicas 2010; 15(3). Pág. 155
- ⁸ CORAL, LOPEZ, RUANO, et al. Op cit. Pág. 155.
- ⁹HEGDE; ANKALA; et al. Op cit.Cap 3, Pág. 48-50.
- ¹⁰ MAGAÑA, LEYVA-GARCIA, CISNEROS. Op cit. Pág. 332
- ¹¹ MAGAÑA, LEYVA-GARCIA, CISNEROS. Op cit. Pág. 332
- ¹²ROPPER, Allan H. MD; SAMUELS, Martin A. MD.Op cit. Pág. 1366
- ¹³ Monografía myoline de Distrofia miotónica de Steinert, Documento original de la AFM (Asociación Francesa contra las Miopatías). Redactada originalmente en francés en 1993 por Cécile JAEGER, bajo la dirección de Hélène RIVIÈRE. cedido a ASEM (Asociación Española contra las Enfermedades Neuromusculares). Año 2004 • ASEM-AFM. Pág. 16.
- ¹⁴ MAGAÑA, LEYVA-GARCIA, CISNEROS. Op cit. Pág. 332

¹⁵Item.Pág. 332

¹⁶Item.Pág. 332

¹⁷ Monografía myoline de Distrofia miotónica de Steinert. Op cit. Pág. 58-59.

¹⁸ BERMUDEZ DE LEON, Mario; CISNEROS, Bulmaro. Un modelo neural para la distrofia Miotónica. Cinvestav Octubre-Diciembre 2006. Pág. 40.

¹⁹ MAGAÑA; CORTES-REYNOSA; ESCOBAR-CEDILLO; Et al. Distribution of CTG repeats at the DMPK gene in myotonicdystrophy patients and healthy individuals from the Mexican population. *Molecular BiologyReports* (2011) 38:1341–1346

²⁰HEGDE; ANKALA; et al. Op cit.Cap 3, Pág.48.

²¹Item, Pág. 49

²²Item, Pág. 49

²³Item, Pág. 48-50.

²⁴Monografía myoline de Distrofia miotónica de Steinert. Op cit. Pág.30

²⁵Item. Pág.30

²⁶Item. Pág.30

²⁷Item.Pág.30.

²⁸Item.Pág. 32.

²⁹GAUL; SCHMIDT; WINDISCH; Et al. Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2). *Neurology July 25, 2006 vol. 67 no. 2 350-352.*

³⁰BAUMGARTNER, Manfred; ARGÜELLO RUIZ, Daniel. Op cit. Pág. 316-317.

³¹HEGDE; ANKALA; et al. Op cit.Cap 3, Pág. 50

³²Item, Pág. 59-60.

³³Monografía myoline de Distrofia miotónica de Steinert. Op cit. Pág.74

³⁴HEGDE; ANKALA; et al. Op cit. Cap 3, Pág. 50

³⁵STRIK, FALLGATER, HEIDRICHULKE, et. Al. Características de la onda auditiva P300 en la clasificación de Leonhard. Revista Argentina de clínica Neuropsiquiátrica. Año XII, vol 10, N°2, septiembre de 2001

³⁶Instituto Nacional de la Comunicación Humana. Registros electrofisiológicos para el diagnóstico de la Patología de la Comunicación Humana. México: 1997, Págs. 221-233.

³⁷GIL L., TAMAYO-ORREGO L., RAMÍREZ-ROZO J., GUERRERO C., TORO S., DUQUE-PARRA J., et al. Caracterización de la onda P300 en pacientes colombianos con diagnóstico de esquizofrenia. Rev. Colomb. Psiquiat., vol. 38 / No. 3 / 2009. Pág. 435.

³⁸Instituto Nacional de la Comunicación Humana. Op. cit. Págs. 221-233.

³⁹Gil L., Tamayo-Orrego L., Ramírez-Rozo J., Guerrero C., Toro S., Duque-Parra J., et al. Op. Cit. Pág. 435

⁴⁰Instituto Nacional de la Comunicación Humana. Op. Cit. Págs. 221-233

⁴¹ ANCONA LLANAS, Ximena. Hallazgos de P300 en pacientes con tartamudez y controles. *Tesis para obtener el grado de médico especialista en Comunicación, Audiología y Foniatría*. UNAM, 2008. Pág. 30.

⁴²HANAFUSAH, NMOTOMURA, ASABAH, SAKAI et. al. Event-related potentials (P300) in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand*. Agosto 1989, 80(2):111-3.

⁴³PERINI GI, MENEGAZZO E, ERMANI M, et. Al. Cognitive impairment and (CTG)n expansion in myotonic dystrophy patients. *Biol. Psychiatry*. 1999 01 de agosto, 46 (3) :425-31.

⁴⁴OLIVERIM, FIERROB, LO PRESTIR, et al. P300 and respiratory findings in myotonic muscular dystrophy. *Func. Neurol*. 1999 Jul-Sep; 14(3) :149-54.

⁴⁵LABERGE L, DAUVILLIERS Y, BEAUDRY M, et al. Op. cit. Pág. 642-6

⁴⁶Monografía myoline de Distrofia miotónica de Steinert. Op cit. Pág. 30

⁴⁷STRIK, FALLGATER, HEIDRICHULKE, et. Al. Op. Cit.

⁴⁸HANAFUSAH, NMOTOMURA, ASABAH, SAKAI et. al. Op cit. Pág. 111-3.

⁴⁹PERINI GI, MENEGAZZO E, ERMANI M, et. Al. Op. cit. Pág. 425-31

⁵⁰OLIVERIM, FIERROB, LO PRESTIR, et al. Op. cit. Pág. 149-54