



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA

“HALLAZGOS EN LA EVALUACIÓN FIBROENDOSCÓPICA DE LA DEGLUCIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DISTROFIA MIOTÓNICA CLÁSICA E INDIVIDUOS PRESINTOMÁTICOS ”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA

PRESENTA:

DRA. AMALIA AIDE FRANCO GUERRERO

PROFESOR TITULAR:

DRA. XOCHIQUETZAL HERNANDEZ

ASESORES:

DR. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE

DR. VÍCTOR MANUEL VALADEZ JIMÉNEZ

DRA. ANNEL GÓMEZ COELLO



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 EDUCACIÓN EN SALUD

DRA XOCHIQÜETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ
SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DE SERVICIO DE ENSEÑANZA MÉDICA.

DRA XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ
PROFESOR TITULAR

DR. VÍCTOR MANUEL VALADEZ JIMENEZ
ASESOR CLÍNICO

DRA. ANNEL GÓMEZ COELLO
ASESORA METODOLÓGICA

DR. EN C. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE
ASESOR METODOLÓGICO

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

1. Antecedentes

1.1. Distrofia muscular miotónica

1.1.2. Distrofia Miotónica Tipo 1:Características clínicas

1.1.3. Epidemiología

1.1.4. Origen genético de la patología

1.1.5. Fisiopatología de la enfermedad

1.1.6. Diagnóstico y Evaluación de los pacientes

1.1.7.Escala de valoración del deterioro muscular

1.2. Deglución

1.2.1. Control neurológico de la deglución

1.2.2. Reflejos de protección

1.2.3. Alteración de la deglución: disfagia

1.2.4. Abordaje clínico de la disfagia orofaríngea

1.2.4.1. Evaluación fibroendoscópica de la deglución (FEES)

1.3. Disfagia orofaríngea en distrofia miotónica tipo 1

2. Justificación

3. Planteamiento del problema

4. Hipótesis

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

5.2. Objetivos específicos

6. Material y métodos

6.1. Descripción del estudio

- 6.2. Ubicación temporal y espacial**
- 6.3. Criterios de selección de la muestra**
- 6.4. Variables**
- 6.5. Diagrama de flujo**
- 6.6. Descripción operativa del estudio**
- 6.7. Análisis estadístico**
- 6.8. Consideraciones éticas**
- 7. Resultados y análisis**
- 8. Discusión**
- 9. Conclusión**
- 10. Anexos**
 - 10.1. Dysphagia handicap index**
 - 10.2 Consentimiento informado**
 - 10.3. Formato FEES**
- 11. Referencias bibliográficas**

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas:

Tabla 1: Escala de valoración del deterioro muscular MIRS (Muscular impairment Rating scale)

Tabla 2: Escala de secreciones basales de Langmore. Adaptado de Langmore, SE.

Tabla 3: Operacionalización de las variables

Figuras:

Figura 1: :Patogénesis de la Distrofia Miotónica Tipo 1, modelo de ganancia de función del ARN mutante.

Figura 2: Corte sagital esquemático de la cabeza y el cuello. Fases de la deglución. A. Fase oral. B. Fase faríngea. B'. Fase faríngea. C. Fase esofágica.

Figura 3: Exploración instrumental por fibroendoscopia (FEES) muestra una visión directa de la faringolaringe durante la deglución.

Figura 4: Visión directa de la laringe con nasoendoscopio. Severidad de la aspiración en función de la localización de las secreciones basales observadas en la FEES y los residuos de los alimentos tras la deglución. La localización 1 supone un bajo riesgo de aspiración. La 2 un riesgo moderado, y la 3 un alto riesgo de aspiración de secreciones basales. Tomado de Langmore, SE.

GLOSARIO:

Atrofia muscular: Disminución del tamaño del músculo esquelético.

Deglución: paso del alimento desde la boca a la faringe y luego hasta el esófago.

Disfagia: Sensación subjetiva de dificultad para que el alimento pase desde la boca al estómago.

Distrofia muscular: Grupo de enfermedades genéticas que causa debilidad y degeneración progresivas de los músculos esqueléticos usados durante el movimiento voluntario.

Epistaxis: Hemorragia de origen nasal.

Herencia autosómica dominante: El alelo alterado es dominante sobre el normal y basta una sola copia para que se exprese la enfermedad.

Laringoespasma: Reflejo exagerado y prolongado de cierre glótico, mediado por el nervio laríngeo superior, como respuesta desproporcionada a estímulos de la glotis o área supraglótica

Manometría: Medición de la presión

Miopatía: Enfermedad del músculo.

Miotonía: Prolongación involuntaria en el tiempo de relajación de un músculo que se ha contraído.

Mosaicismo: Alteración genética en la que, en un mismo individuo, coexisten dos o más poblaciones de células con distinto genotipo (dos o más líneas celulares), originadas a partir de un mismo cigoto.

Mutación: Cualquier cambio en la secuencia de un nucleótido o en la organización del ADN.

Neumonía: Enfermedad del sistema respiratorio que consiste en la inflamación de los espacios alveolares de los pulmones.

Penetrancia: Proporción de individuos de una población que expresan el fenotipo patológico, entre todos los que presentan un genotipo portador de un alelo mutado.

Reacción en cadena de la polimerasa: Técnica diagnóstica que sirve para amplificar un fragmento de ADN.

Sistema estomatognático: Es la unidad morfofuncional integrada y coordinada, constituida por el conjunto de órganos y tejidos que permiten las funciones fisiológicas de: comer, hablar, pronunciar, masticar, deglutir, sonreír incluyendo todas la expresiones faciales, respirar, besar o succionar.

SouthernBlot: Método de biología molecular que permite detectar la presencia de una secuencia de ADN concreta en una mezcla compleja de este ácido nucleico.

Definición de abreviaturas por orden alfabético

CC: Centímetros cúbicos

CCG: Trinucleótido Citosina Citosina Guanina

CGP: Centro generador del patrón deglutorio

CTG: Trinucleótido Citosina Timina Guanina

DM: Distrofia Muscular miotónica

DM1: Distrofia Muscular Miotónica tipo 1

DM2: Distrofia Muscular Miotónica tipo 2

DMA: Distrofia Muscular Miotónica tipo 1 de inicio en la edad adulta o clásica

DMC: Distrofia Muscular Miotónica tipo 1 congénita

DMI: Distrofia Muscular Miotónica tipo 1 de inicio en la infancia

DMPK: Gen myotonic, dystrophy, protein, kinase

DO: Disfagia orofaríngea

EES: Esfínter esofágico superior

EMG: Electromiografía

FEES: (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing)Evaluación

fibroendoscopia de la deglución

GGC: Trinucleótido Guanina Guanina Citosina

MIRS: Muscular Impairment Rating Scale

MRC: Modified Medical Research Council Scale

NC: Nervio craneal

NTS: Núcleo del tracto solitario

O2: Oxígeno

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PROMM: Miopatía proximal miotónica

VFS: Videofluoroscopia

1. ANTECEDENTES

1.1. Distrofia Muscular Miotónica

La Distrofia Muscular miotónica (DM) es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante de penetrancia casi completa y expresividad variable. Se asocia a un patrón básico de presentación clínica, incluyendo la miotonía, atrofia muscular, defectos de conducción cardíaca, alteraciones respiratorias y trastornos endocrinos(1).

Actualmente se conocen dos tipos clínico y genéticamente diferenciados de DM: la Distrofia Miotónica tipo 1 (DM1), conocida propiamente como enfermedad de Steinert, y la Distrofia Miotónica tipo 2 (DM2), denominada comúnmente como PROMM, o miopatía proximal miotónica. Ambas patologías presentan características similares, se caracterizan por un inicio de presentación en edad adulta, sin embargo la primera tiene una forma congénita que puede afectar gravemente a neonatos, además de un subtipo de aparición infantil (1). De manera relevante la DM1 es considerada como la distrofia muscular más común en adultos con una prevalencia estimada de 1/8000, por lo que en el presente trabajo nos centraremos en el estudio de esta patología.

1.1.2. Distrofia Miotónica Tipo 1:Características clínicas

Inicialmente la DM1 fue descrita por el médico alemán Hans Steinert en 1909, siendo la primera entidad clínica que se definió por miotonía (prolongación involuntaria en el tiempo de relajación de un músculo que se ha contraído).(2)

Clínicamente la DM1 se pueden dividir en cuatro categorías principales a partir de su edad de presentación, cada una presentando características específicas: congénita, fenotipo infantil, clásica y de inicio tardío / presintomática.(1)

El cuadro clínico de la DM1 es multisistémico, se caracteriza por miotonía, debilidad y atrofia progresiva del sistema músculo esquelético, 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. La progresión de la debilidad muscular suele ser lenta, pero puede ser gravemente incapacitante cuando se desarrolla debilidad muscular proximal y músculos respiratorios, lo que afecta las actividades diarias y la calidad de vida. Otros rasgos son la alopecia frontal, cataratas, problemas respiratorios, alteraciones del músculo cardíaco que inducen arritmias auriculares y bloqueo cardíaco, anomalías gastrointestinales, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipogonadismo y atrofia testicular. Los pacientes presentan, además, alteraciones del sistema nervioso central y periférico(3).

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(2):

- a) Distrofia muscular miotónica tipo 1 congénita (DMC)** Se presenta antes del nacimiento como Polihidramnios y disminución de los movimientos fetales, con una alta mortalidad. Después del parto, las características

principales son debilidad generalizada grave, hipotonía, alteraciones en la deglución y compromiso respiratorio. La atrofia cerebral y dilatación ventricular se presentan desde el nacimiento. Una característica de los niños afectados es el labio superior en forma de V invertida "en forma de pez" característica de debilidad facial grave. La mortalidad por insuficiencia respiratoria es alta. Los pacientes que sobreviven este periodo desarrollan los signos clásicos de la enfermedad antes de los 10 años de edad. Posteriormente los pacientes experimentan una mejora gradual en la función motora, sin embargo presentan un retraso global del desarrollo y todos desarrollan dificultades de aprendizaje y requieren educación especial. La miopatía progresiva y las otras características que se observan en la forma clásica de la DM1 se desarrollan hasta la edad adulta temprana y generalmente progresa lentamente. Estos pacientes desarrollan complicaciones cardiorrespiratorias entre la tercera y cuarta décadas de vida.(1)La esperanza de vida es en torno a los 45 años (4),5).

- b) Distrofia muscular miotónica tipo 1 de inicio infantil (DMI):** Estos pacientes presentan debilidad facial, disartria, problemas de conducción cardíaca y deglución, así como miotonía en las manos. El desarrollo motor es tardío. El principal problema son el déficit cognitivo, problema de aprendizaje y los problemas psicosociales. Se deben realizar ecocardiogramas anuales y estudios electrofisiológicos.(1,(4)(5)
- c) Distrofia muscular miotónica tipo 1 de inicio en la edad adulta o clásica (DMA):**El inicio es en torno a los 10-30 años. Las características

fundamentales son debilidad muscular distal, dando lugar a dificultades con la realización de tareas que requieren destreza fina, como caída de las manos y los pies, debilidad facial, dando lugar a ptosis, atrofia de los músculos masticatorios y la típica apariencia miopática o cara de 'hacha'. Los flexores del cuello y los flexores de los dedos / muñeca también están afectados generalmente. La miotonía afecta a otros músculos incluyendo músculos de la lengua y los músculos faciales. La miotonía mejora al realizar contracciones repetidas de los músculos implicados. Las manifestaciones clínicas que pueden presentar son:

- Aparato Cardiovascular: Alteraciones de la conducción y las taquiarritmias. Pueden presentar muerte súbita, disfunción progresiva del ventrículo izquierdo, infarto de miocardio, taqui y bradiarritmias. La actividad física puede predisponer a arritmias, por lo que se debe estudiar a los pacientes con ergometría previamente a realizar deportes exigentes. (1)
- Tracto gastrointestinal: colecistitis, cálculos vesicales, alteración de la deglución y neumonía aspirativa secundaria. (1)
- Sistema respiratorio: Anomalías pulmonares y complicaciones respiratorias
- Sistema nervioso periférico: Neuropatía periférica axonal(1)
- Sistema nervioso central: la mayoría presentan déficit intelectual menor, apatía y somnolencia. (1)
- Problemas psiquiátricos: depresión, ansiedad, marcada apatía.(1)

- Ojos: Catarata posterior subcapsular.(1)
- Endocrinopatías: infertilidad, irregularidades menstruales, abortos, resistencia a la insulina. (1)
- Piel: calvicie frontal, más común en hombres. (1)
- Aparato respiratorio: neumonía aspirativa.(1)
- Embarazo: aumento de abortos espontáneos, parto prolongado, hemorragias post-parto.(1)

La edad de fallecimiento aproximadamente se presenta en un rango entre 48-60 años, secundaria a patologías cardiorrespiratorias hasta un 70% (siendo la neumonía aspirativa la más frecuente), enfermedad cardiovascular, muerte súbita y arritmias.La elevación de la creatina quinasa sérica raramente está presente.(1,4,5)

d) Distrofia muscular miotónica tipo 1 de inicio tardío o presintomática El inicio de la enfermedad es entre los 20-70 años. El cuadro clínico que pueden presentar son cataratas y miotonía leve; sin embargo es importante realizar el diagnóstico oportunamente para brindar consejo genético acerca de la forma de transmisión de esta patología. Durante una etapa de la vida se presenta la patología en su forma presintomática(4)

1.1.3. Epidemiología

La DM1 es más común en las poblaciones de ascendencia europea, está presente en Japón a la mitad de la frecuencia, y es aún más raro en la India. Hasta la fecha sólo una parentela de África subsahariana se ha descrito.(1)

La incidencia de la DM1 a nivel mundial es de 1/8000, cifra que varía entre las diferentes poblaciones, por ejemplo, en algunas regiones de Norteamérica como Canadá se ha informado una incidencia de hasta 1/475.(2) La prevalencia DM1 de 2.1 a 14.3 por 100.000 en todo el mundo.(6)

Con respecto a México y países Latinoamericanos existe poca información, sin embargo, un estudio realizado por Magaña JJ. et al, comparó la distribución alélica de la población mexicana con lo reportado para seis diferentes poblaciones, lo que sugiere la existencia de un número elevado de casos de DM1 en nuestra población. (7) Lo cual se refuerza, al ser la distrofia muscular con un mayor número de casos en el Instituto Nacional de Rehabilitación, siendo un Centro de referencia a nivel nacional de este tipo de patologías.(8)

1.1.4. Origen genético de la patología

Se le considera como una enfermedad hereditaria con un patrón de herencia autosómica dominante con expresión variable. DM1 es causada por la expansión anormal de una repetición de trinucleótidos CTG (Citosina-Timina-Guanina) inestables, localizados en la región 3' UTR del gen *DMPK* (*del inglés myotonic dystrophy protein kinase*) ubicado en el cromosoma 19q.13.3 y que codifica para una proteína cinasa expresada en el músculo esquelético.(1),(2),(4)(9)

En los pacientes afectados por la DM1 el rango de tamaño de repetición registrado es de 50 a 4,000 CTG, los cuales son inestables al heredarse de una generación a otra. Generalmente, dicho rango está asociado con la sintomatología, aunque hay pacientes que tienen entre 50 y 110 repeticiones CTG que pueden ser

presintomáticos hasta una edad avanzada. De acuerdo a la edad de inicio, pacientes con repeticiones de hasta 500 repetidos CTG, pueden mostrarse asintomáticos hasta la segunda o tercera década de la vida. (10) Individuos con la presencia de repeticiones CTG en un rango de 35-50, se les consideran alelos premutados, lo que significa que durante su vida no presentarán algún síntoma de la patología, pero de una generación a otra el número de repetidos se puede incrementar significativamente. (10) Contrariamente, las personas sanas tienen alelos polimórficos entre 5 y 35 repeticiones CTG y se comportan de una manera estable a través de la herencia, ya que tienen una tasa de mutación relativamente baja. Los casos más severos se presentan cuando el número de repetidos sobrepasa una longitud repeticiones CTG alrededor de 1000, generando los tipos en DMC o infantil(1)(9).

El tamaño de expansión de CTG se correlaciona significativamente con la discapacidad muscular e inversamente con la edad de inicio de la enfermedad.(11)

El tamaño de la repetición CTG aumenta con el tiempo en la misma generación. Este fenómeno se conoce como Anticipación genética de tal forma que de una generación a la siguiente aumenta la gravedad de la enfermedad y disminuye la edad de aparición de la enfermedad, este fenómeno se correlaciona directamente con aumento en el número de repeticiones CTG. Sin embargo, el tamaño de repetición CTG no siempre aumenta en las generaciones sucesivas de familias con DM1. La contracción intergeneracional de repeticiones CTG (disminución en el tamaño de repetición CTG durante la transmisión de padres a hijos), puede ocurrir en alrededor del 6,4% de las transmisiones; principalmente con la transmisión paterna 10%.(1),2)(7)(10)(12)

En DM1, la longitud de repetición es predictivo de la gravedad clínica y la edad de inicio de la enfermedad, sin embargo, debido al mosaicismo somático, el tamaño de repetición CTG se correlaciona significativamente con la edad más que con la gravedad de la enfermedad.(1) Recientemente se han encontrado presencia de repeticiones variantes (CCG) (GGC) en la DM1, las cuales tienen un efecto en la estabilización de la expansión, reducción de la tasa de expansión en los tejidos afectados y por tanto conducen directamente a un retraso en la aparición y progresión de los síntomas DM1.(1)(7)(10)

1.1.5. Fisiopatología de la enfermedad

A lo largo del tiempo, la paradoja de que una mutación fuera de la región codificadora del gen DMPK causara la extensa variedad de síntomas de la DM1 se mantuvo sin resolver, sin embargo después de un extenso número de estudios en pacientes, ratones transgénicos y modelos celulares para la DM1, se han logrado proponer diversos modelos para explicar las bases moleculares de la enfermedad; tales como haploinsuficiencia del gen DMPK, haploinsuficiencia de genes adyacentes al gen DMPK, ganancia de función del ARN mutante.(10)

Hasta ahora el mecanismo más aceptado es el de ganancia de función del ARN que postula que el transcrito del alelo mutado es suficiente para producir las características de la enfermedad. En el transcrito los repetidos expandidos CUG pueden originar cadenas complementarias que inducen la formación de estructuras secundarias tallo-asa (*hairpinloops*), de tal forma que no pueden ser exportados del núcleo y son acumulados adquiriendo una nueva función tóxica. (13) (14)(15)(16)(17)

La acumulación del ARN mutante en el núcleo de células musculares o nerviosas provoca su unión aberrante con proteínas que participan en la regulación de procesos nucleares, tales como moduladores del proceso alternativo de transcritos (splicing) y factores de transcripción, lo que modifica finalmente la expresión de

determinados genes impidiendo que las proteínas para las cuales codifican llevan a cabo sus funciones. En el secuestro de factores de transcripción se ha identificado a Sp1 (proteína específica 1), STAT1 y STAT 3 (miembros de la familia de proteínas de transducción de señales y de activación de la transcripción) y la subunidad gamma del receptor de ácido retinoico. Por otra parte cuando se asocia a moduladores del splicing se ha encontrado a la proteína de unión a repetidos CUG (CUG-BP1), la proteína de unión a regiones con repetidos CUG-2 (ETR-3), las proteínas similares a muscleblind (MBNL1, MBNL2 y MBNL3), las proteínas de unión a ARN con actividad cinasa PKR y las ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNPH). (10) Figura 1

De manera general, se ha observado que el ARN mutante de la DM1 provoca que la actividad de MBLN disminuya y se produzcan formas de *splicing* comunes del adulto y de manera contraria, que la actividad de la CUG-BP1 se eleve y se originen formas de *splicing* fetales (Figura 1). Durante el desarrollo de la DM1 se han reportado alteración de diversos eventos de procesamiento alternativo de ARNs; de los cuales, siete se presentan tanto en el músculo cardíaco como en el músculo esquelético, afectando los genes TNNT2 (gen de la troponina T cardíaca), IR (gen del receptor de insulina), MTMR1 (gen de la proteína 1 relacionada con la miotubularina), TNNT3 (gen de la troponina T de músculo esquelético), RyR (gen del receptor de rianodina), SERCA2 (gen de la ATPasa 2 Ca^{2+} del retículo endoplásmico/sarcoplasmático) y el gen CIC-1. (10)(18) Por otra parte, en el cerebro de individuos con DM1 se han identificado alteraciones en el procesamiento de transcritos de los genes de la proteína tau, del receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR1) y del precursor de la proteína amiloide (APP). Mientras la afectación del receptor de Insulina (IR) podría explicar la presencia de la resistencia a la insulina.(19)(20)(21)

Cabe mencionar que hasta la fecha no se conocen todos los genes alterados que pudieran estar involucrados en la patogénesis molecular de la DM1, además de que en los 2 últimos años, se han descrito algunos otros probables mecanismos que pudieran co-adyuvar con el secuestro de factores de transcripción y la alteración del

splicing alternativo, lo que hace más complejo el entendimiento de la patogénesis molecular de la DM1, como es la alteración de miRNAS´s o la presencia de ARNs no canónicos que pudieran estar implicados en los mecanismos que originan la enfermedad. (22) Cabe mencionar que actualmente se han identificado otros mecanismos sinérgicos a la patología como la desregulación de ARN no codificantes (miRNAs o lncRNAs), la transcripción de un ARN antisentido, la presencia de transcripción no convencional (transcripción RAN) entre otras. (23)

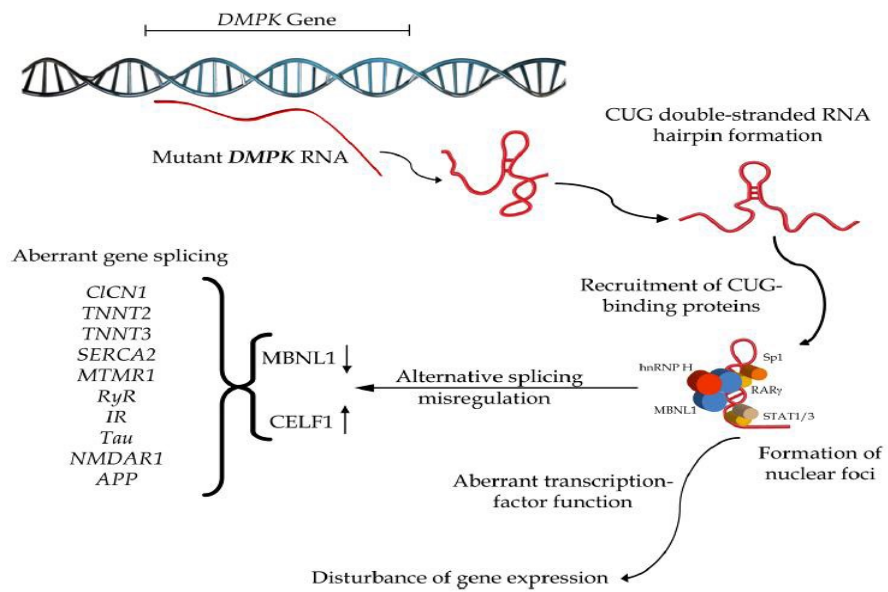


Figura 1 :Patogénesis de la Distrofia Miotónica Tipo 1, modelo de ganancia de función del ARN mutante.(10)

1.1.6.Diagnóstico y Evaluación de los pacientes

El método de diagnóstico es la verificación de mutación mediante pruebas genéticas. En el caso de la DM1, los síntomas y los antecedentes familiares son sugerentes de la patología, sin embargo la mutación debe confirmarse mediante estudio molecular, principalmente se ha basado en el análisis de PCR y Southern Blot. El análisis por PCR es específico para detectar longitudes de repetición a menores a 100, mientras el análisis de transferencia de Southern es necesario para detectar expansiones más grandes. (1),(4) Actualmente se han descrito nuevas

metodologías diagnósticas con una mayor sensibilidad y especificidad, como el uso de la electroforesis capilar acoplada a la PCR para identificación de los fragmentos del gen *DMPK* o acoplada a la TP-PCR (*del inglés triplet primed PCR*) la cual es un método 100% seguro para inclusión o exclusión de pacientes con DM1. (24) (25)

La determinación del número de repetidos CTG en los pacientes o individuos presintomáticos es fundamental para el diagnóstico, asesoramiento genético y psicológico, así como para el pronóstico de la enfermedad.(2)

1.1.7.Escala de valoración del deterioro muscular

Actualmente, es necesario evaluar la progresión de la enfermedad mediante métodos subjetivos que nos determine la historia natural de la patología e imprescindible para evaluar el efecto de diversas estrategias terapéuticas.

La escala MIRS (del inglés Muscular impairment Rating scale) es utilizada para la valoración de la progresión distal a proximal de las alteraciones musculares del músculo periférico, características de DM.(26)(27)Permite categorizar a los pacientes con DM en 5 grados de afección muscular. La evaluación incluye la detección de:

- Debilidad facial
- Desgaste temporomandibular
- Hiperrinofonía.
- Manual muscular de 11 grupos musculares bilateral:
 - Flexores del cuello
 - 6 músculos proximales
 - Abductores del hombro
 - Flexores del codo
 - Extensores del codo
 - Flexores de la cadera

- Extensores de la rodilla
 - Flexores de la rodilla
- 4 músculos distales
 - Extensores de la muñeca
 - Flexores de los dedos
 - Dorsiflexores del tobillo
 - Flexores plantares del tobillo
- Miotonía
- Ptosis

Para valorar la fuerza se utiliza el Modified Medical Research Council Scale (MRC)

Debilidad leve a moderada: 3/5 a +4/5

Debilidad severa: <3/5

Tabla 1: Escala de valoración del deterioro muscular MIRS (Muscular impairment Rating scale)(26)

Grado	Descripción
1	Sin deficiencia muscular
2	Signos mínimos <ul style="list-style-type: none"> - Miotonía, desgaste temporomandibular, debilidad facial, debilidad de flexores del cuello, ptosis, hiperrinofonia. - Sin debilidad distal excepto los flexores de los dedos.
3	Debilidad distal: sin debilidad proximal excepto el extensor del codo.
4	Leve a moderada debilidad proximal
5	Debilidad severa proximal.

1.2. DEGLUCIÓN

La deglución es un proceso sensoriomotor neuromuscular complejo que coordina la

contracción/relajación bilateral de los músculos de la boca, lengua, laringe, faringe y esófago, mediante el cual los alimentos procedentes de la boca transitan por la faringe y esófago, en su camino al estómago, las cual se encuentra marcadamente afectada en los pacientes con DM1(28)(29)

El objetivo de la deglución es la nutrición e hidratación del individuo, teniendo dos características para que sean llevadas a cabo adecuadamente:

- **Eficacia de la deglución:** Es la posibilidad de ingerir la totalidad de las calorías y el agua necesarias para mantener una adecuada nutrición e hidratación.(30)
- **Seguridad de la deglución:** Es la posibilidad de ingerir el agua y las calorías necesarias sin que se produzcan complicaciones respiratorias.(30)

En el proceso de la deglución normal se identifican cuatro etapas, las dos primeras corresponden a la etapas preparatoria oral y oral, ambas voluntarias; la tercera o faríngea, estaría bajo control reflejo y la cuarta o esofágica, bajo control somático y autonómico. (28)

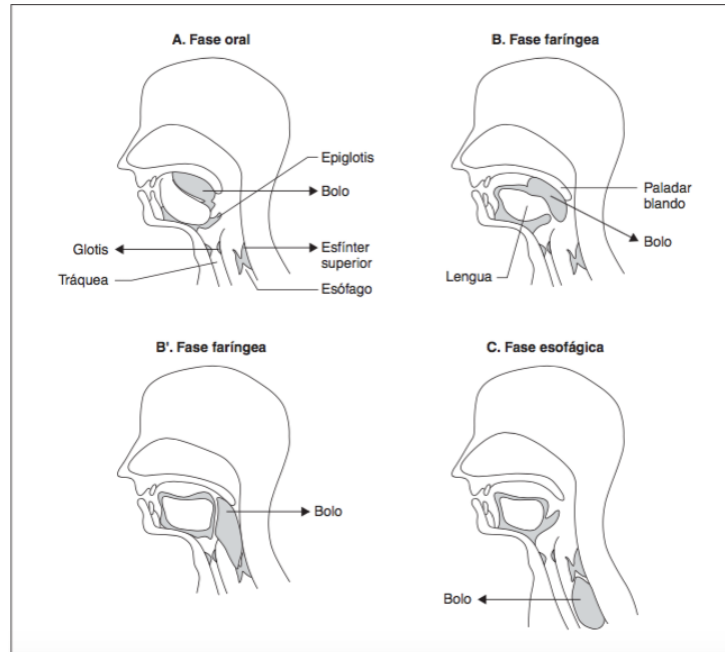
- **Etapas preparatoria oral:** El alimento es masticado y mezclado con saliva para formar un bolo alimentario cohesivo. La duración de esta etapa es variable, ya que depende de la facilidad del sujeto para masticar, de la eficiencia motora y del deseo, más o menos intenso, de saborear el alimento. (28),(31)
- **Etapas oral:** El bolo es movido hacia las fauces dentro de la boca, se adosan los labios y se contrae la musculatura de la cavidad bucal. En sentido

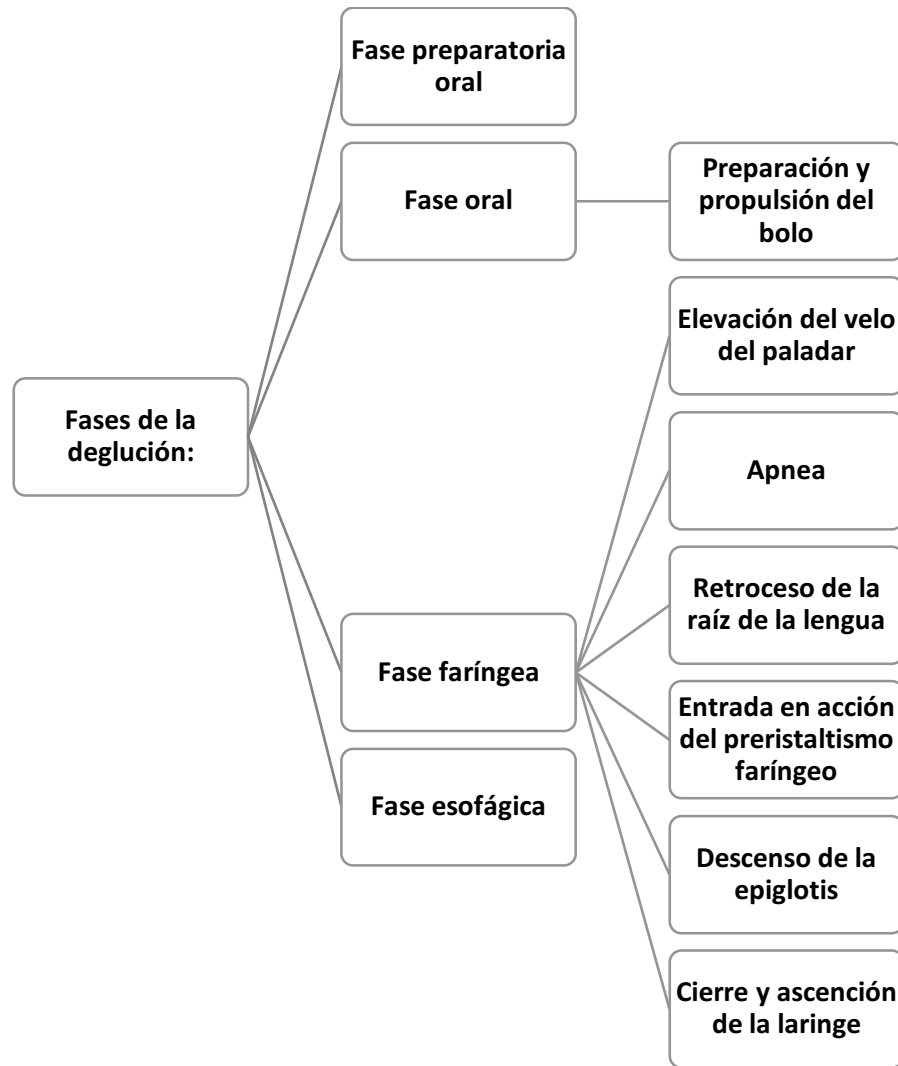
anteroposterior participa principalmente la lengua, formando una cavidad central que actúa como rampa para desplazar el bolo hacia el istmo de las fauces. Esta etapa se considera voluntaria y dura menos de 1 segundo.

(28),(31)

- **Etapa faríngea:** El reflejo de la deglución se desencadena en los pilares palatinos anteriores y la parte posterior de la lengua. Esta etapa dura aproximadamente un segundo o menos. Durante ella no hay pausa y ocurren varios fenómenos coordinados todos bajo control de centros a nivel bulbar a través del nervio vago. Primero, la elevación y retracción del velo del paladar, lo que permite un cierre completo de la zona velofaríngea; el inicio de las ondas peristálticas de la faringe de cefálico a caudal; la elevación y cierre de los tres esfínteres laríngeos (el repliegue aritenoepiglótico, las bandas ventriculares y las cuerdas vocales). Finalmente se produce la relajación del esfínter cricofaríngeo para permitir el paso de los alimentos de la faringe al esófago.(28)(31)
- **Etapa esofágica:** Se inicia entonces con la relajación del esfínter cricofaríngeo y continúa con el peristaltismo esofágico que permite el tránsito del bolo hacia el estómago (nervio craneal X; NC X). Esta etapa es la que tiene una mayor duración, entre 8 y 20 segundos. Con el bolo alimentario transitando por el esófago, las estructuras faringolaríngeas vuelven pasivamente a su posición original con la ayuda de la contracción de la musculatura infrahióidea (nervios espinales C1-C3).(28)(31)

Figura 2: Corte sagital esquemático de la cabeza y el cuello. Fases de la deglución. A. Fase oral. B. Fase faríngea. B'. Fase faríngea. C. Fase esofágica.(32)(33)





1.2.1. Control neurológico de la deglución

Durante la deglución participan distintos niveles de control neural desde la corteza cerebral hasta el bulbo raquídeo, donde se hallan los centros de control suprasegmentarios y segmentarios de varios de los músculos estriados que participan en la deglución. Estos músculos que se contraen o inhiben secuencialmente para lograr el pasaje del bolo alimentario están inervados por los nervios craneales (NC) trigémino (NC V), facial (NC VII), glossofaríngeo (NC IX), vago o neumogástrico (NC X), espinal o accesorio (NC XI) e hipogloso (NC XII).

Estos nervios proporcionan la inervación sensorial y motora de la deglución y los movimientos asociados del tracto respiratorio superior.(11)(31)

En las etapas preparatoria oral y oral participan el NC V (masticación), el NC VII (motilidad de los labios y mejillas) y el NC XII (lengua). El inicio de la etapa faríngea está determinada por la actividad propioceptiva de los NC IX, X y XI. A nivel del tronco cerebral toda la información sensorial involucrada en el inicio y la facilitación de la deglución converge en el tracto solitario y termina en el núcleo del mismo nombre (NTS). El NTS no sólo recibe aferencias de los receptores orofaríngeos (mecánicos, térmicos y químicos), sino que recibe asimismo fibras descendentes de la corteza y centros subcorticales los que determinan respectivamente el inicio reflejo y voluntario de la deglución. Se cree que hay un centro generador del patrón deglutorio (CGP), que se encuentra en la formación reticular adyacente al NTS y al núcleo ambiguo (NA) del bulbo raquídeo. La respuesta motora es subsecuentemente transmitida por los NC VII, IX, X y XII, que inervan la faringolaringe y la lengua respectivamente. La corteza cerebral también juega un rol fundamental en la regulación de la deglución, de tal forma que la deglución puede ser activada, tanto desde la corteza cerebral, como a partir del *inputs* sensitivo de la región orofaríngea. La evidencia actual indica que la participación de la corteza cerebral en la regulación de la deglución es bilateral y multifocal. Las áreas corticales más comúnmente implicadas en esta función corresponden a la corteza sensoriomotora, prefrontal, cingulada anterior, insular, parietooccipital y temporal.(28),(31)

La deglución produce actividad también a nivel de los ganglios basales, tálamo,

cerebelo y la cápsula interna. La multiplicidad de áreas del encéfalo que intervienen en la regulación de la deglución explican por qué la misma puede verse afectada con lesiones de distinta naturaleza que involucren distintos niveles del neuroeje. Otro aspecto fundamental en relación a la deglución y las complicaciones que su disfunción determina es la coordinación con la respiración. La musculatura que participa de la respiración y deglución están íntimamente relacionadas y su control neural finamente coordinado. Varios músculos y estructuras involucradas tienen un rol dual en la deglución y la respiración. En términos generales los centros neurales que participan en el control de ambos procesos están alojados en la región dorsomedial y ventrolateral del bulbo raquídeo. Las estructuras corticales también juegan un rol facilitador y modulador en la coordinación de la respiración y la deglución. (28)(31)

1.2.2. Reflejos de protección

1. Reflejo nauseoso: Reacción de protección que se pone en funcionamiento cuando un estímulo desagradable o externo toca la base de la lengua o el pilar posterior. El reflejo es un intento de eliminar el estímulo de la boca, produciéndose la contracción espontánea y brusca del paladar blando y de los constrictores faríngeos.

2. Reflejo tusígeno: la tos es un mecanismo de defensa ante la penetración de material extraño en el vestíbulo laríngeo, glotis y tráquea, responsable de expulsarlo de la vía aérea. Para considerar una tos efectiva la presión espiratoria máxima debe superar los 50 cm H₂O o un pico flujo espiratorio superior a 160

litros/min.(34)

1.2.3. Alteración de la deglución: disfagia

La alteración de la deglución, conocida como disfagia, es una sensación subjetiva de dificultad para que el alimento pase desde la boca al estómago. La palabra Disfagia proviene de dos palabras griegas, *dys*(dificultad) y *phagia*(comer).Puede deberse a una alteración orgánica o a una dificultad funcional, y afectar a pacientes de todas las edades. (35)(29)

La disfagia se asocia frecuentemente con alteraciones anatómicas o disfunciones neuromusculares de la cavidad oral, faringe, laringe o esófago. (35)

Desde el punto de vista espacial se clasifica en:

a) Disfagia orofaríngea: Engloba las alteraciones de la deglución de origen oral, faríngeo, laríngeo y del esfínter esofágico superior y supone casi el 80% de las disfgias diagnosticadas. Es un síntoma que engloba dos conceptos importantes:

- **Penetración laríngea:** Supone la entrada del alimento hasta el vestíbulo laríngeo, por encima del nivel de las cuerdas vocales.(30)
- **Aspiración laríngea:** Entrada del alimento en la laringe, por debajo del nivel de las cuerdas vocales. Ésta puede ser clínica o silente (presintomática) dependiendo si la sensibilidad laríngea, del reflejo tusígeno y de los mecanismos de limpieza traqueal están conservados.(30)(36)

Normalmente un individuo produce 1.5 lt de saliva al día, tanto despierto como dormido, realizando una media de 600 degluciones voluntarias y unas 1.000 involuntarias que movilizan unos 2-3 L de líquido diarios, por lo que el hecho de presentar DO a líquidos con aspiraciones silentes, inadvertidas, representan un riesgo importante para las vías respiratorias.(30)

b) Disfagia esofágica se refiere a las alteraciones en el esófago superior, el cuerpo esofágico, el esfínter inferior y el cardias, generalmente es producida por causas mecánicas, y supone el 20% de las disfagias que se diagnostican.
(30)

La disfagia neurógena es producida por una alteración en las estructuras neurales que controlan los complejos mecanismos de la deglución, y supone una alteración en la secuencia coordinada de eventos que permiten una deglución segura y eficaz.(30)(31)

Las manifestaciones clínicas de la disfagia incluyen cambios en la voz, como ronquera; tos, sensación de atragantamiento, sensación de cuerpo extraño, dificultad para respirar y sialorrea, también pueden presentar desnutrición, pérdida de peso, neumonía por aspiración y vergüenza social.(37)(29)

1.2.4. Abordaje clínico de la disfagia orofaríngea

La sospecha de disfagia debe tenerse en cuenta en pacientes que refieren síntomas como: tos o sensación de atragantamiento al comer lo cual se traduce en aspiración. La voz húmeda es indicativa de secreciones en la glotis, con probable penetración

y aspiración de las mismas. Otros pacientes refieren dificultades para hacer progresar el bolo por la faringe, o sensación de residuos en la garganta, con necesidad de realizar varias degluciones. Todos estos síntomas indican hipomotilidad faríngea. Las degluciones fraccionadas, la pérdida de peso progresiva, la necesidad de alargar el tiempo de las comidas o evitar determinados alimentos son síntomas de alteración en la eficacia de la deglución y de una posible desnutrición. Las infecciones respiratorias repetidas, aunque el paciente no refiera tos al comer, debe hacer sospechar en una disfagia neurógena, ya que en los enfermos neurológicos hasta el 40% de las aspiraciones son silentes. (30)(34)(29)

Para realizar un diagnóstico clínico completo es necesario realizar:

- Una historia clínica, con datos sobre neumonías previas, procesos de aspiración, picos febriles.
- Estudio del nivel funcional motor, fatigabilidad y control postural.
- Función motora oral y faríngea, exploración de la sensibilidad orofaríngea, de los reflejos velopalatino y deglutorio y de la presencia de tos voluntaria. Se valorará además la presencia de disartria y parálisis facial.
- Una valoración objetiva de la deglución con diferentes consistencias, en el que se observe la presencia de apraxia de la deglución, residuos orales, tos o carraspeo al tragar, elevación laríngea reducida, voz húmeda o degluciones múltiples para un mismo bolo. (30)
- Evaluación fibroendoscópica de la deglución
- Videofluoroscopia

1.2.4.1. Evaluación fibroendoscópica de la deglución (FEES)

El término FEES (*fiber optic endoscopic evaluation o fswallowing*) se introdujo en 1988 en trabajos que proponían la utilización del fibroscopio flexible para la exploración de la deglución orofaríngea. El procedimiento, descrito por Susan Langmore en 1988, surge como alternativa a la exploración clásica con bario, y consiste en la introducción de un fibroscopio flexible a través de la fosa nasal hasta el *cavum*, con lo que se obtiene una visión directa de la faringolaríngea. (30)(38)(39)(40)(41)

Se utiliza un fibroscopio flexible conectado a una fuente de luz, y un aparato de vídeo para grabar la secuencia de imágenes de la deglución. Se utilizan alimentos sólidos, y consistencias *pudding*, néctar y líquida, teñidos con colorante alimentario, para explorar las diferentes texturas y volúmenes. (30)(38)(39)(42)

Durante el procedimiento, se valora la competencia del esfínter velofaríngeo, la simetría del movimiento velar y de un posible reflujo nasal. El explorador debe situar después el fibroscopio a la altura de la úvula, lo que permite explorar visualmente la configuración de la hipofaringe, la simetría de la base lingual, la forma de la epiglotis, la morfología de los senos piriformes y el aspecto y la simetría de la laringe, tanto en inspiración como en fonación, así como las anomalías morfológicas y funcionales. Una parte fundamental de la FEES es la exploración de las degluciones “secas”, sin alimento, que permite valorar la localización de las secreciones y la capacidad del paciente para liberarlas. La exploración de la deglución con alimento se realiza con volúmenes crecientes (5, 10 y 20 cc) y en texturas *pudding*, néctar,

líquida y sólida (galleta), valorando el paso del alimento a la hipofaringe, la penetración y la aspiración, tanto sintomática como silente, así como la capacidad del paciente para liberar los residuos de la vía respiratoria. Además, durante la exploración podemos introducir cambios en la postura cervical o maniobras de compensación para valorar su eficacia en la reducción de los signos de disfagia. (30)(38)(39)(36)(41)

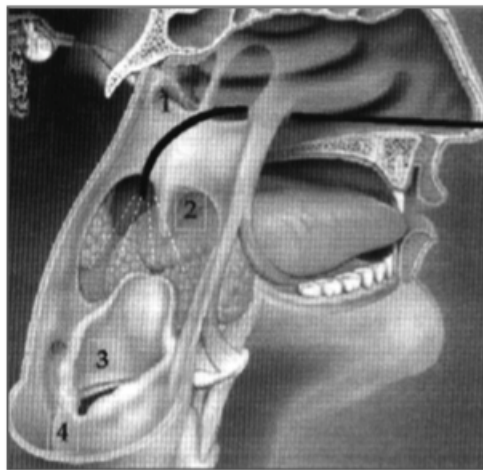


Figura 3: Exploración instrumental por fibroendoscopia (FEES) muestra una visión directa de la faringolaringe durante la deglución. (30)

Exploración instrumental por fibroendoscopia (FEES) muestra una visión directa de la faringolaringe durante la deglución.(30)(43)

Es un procedimiento efectivo en la detección de penetración laríngea y aspiración, con la ventaja de poder observar el movimiento del bolo al entrar en la hipofaringe, así como la efectividad de las maniobras de protección de vías aéreas.

(30)(38)(39)(43)

La validez de la FEES quedó demostrada en los estudios de Langmore, quien estimó que este examen tenía 88% de sensibilidad y 90% de concordancia con la videofluoroscopia (VFS) respecto de la presencia de aspiración. La sensibilidad aumenta al asociarla a una saturometría continua de oxígeno (O₂). (39) 39)

40)(44) (45)

Es un procedimiento que detecta la mayoría de los síntomas de disfagia en la fase faríngea, y que tiene ventajas con respecto a la videofluoroscopia, como el hecho de realizarse en la cabecera del enfermo, ser barata, no requiere exposición a radiación y puede repetirse las veces que se precise.(30)(39)(43)(46)(41)

La FEES es un estudio de alta descriptividad anatómica y funcional, principalmente en la fase faringolaríngea de la deglución, para evaluar indirectamente la fase oral y esofágica. Este método permite establecer las estrategias terapéuticas y complementarias para modificar la cantidad y consistencia de los alimentos en la dieta adecuada del paciente. (35)(39)(44)(43)

La utilización del azul de metileno como colorante para teñir el alimento, y el uso o no de anestesia tópica nasal, no parecen variar ni el confort del paciente ni la sensibilidad faringolaríngea y, por tanto, la fiabilidad para detectar los signos de disfagia. (30)(39)(42)

Las complicaciones descritas son: náusea, laringoespasma, síncope vasovagal, epistaxis, descritas en el 0.6 % de los pacientes.(30)(44)(41) (47)

Se pueden encontrar diferentes signos de alteración de la eficacia y la seguridad de la deglución, tanto en la fase oral como en la faríngea:

- En la fase oral: competencia del sello labial, apraxia deglutoria, control y propulsión del bolo, degluciones fraccionadas, regurgitación nasal, penetraciones o aspiraciones predeglutorias. (30)(36) (40)(48)(49)
- En la fase faríngea: residuos en vallécula, senos piriformes o faríngea, déficit de apertura del esfínter esofágico superior (EES), grado de protección de la vía aérea, consignando la báscula de la epiglotis, la adducción de bandas ventriculares y el cierre glótico, la penetración vestibular, la aspiración durante y después de la deglución. (30)(36) (40)(48)(49)(50)(51)

Es útil incluir datos de la exploración faringolaríngea sin bolo y de la sensibilidad laríngea, haciendo un registro de los signos de disfagia durante la deglución del alimento en cada consistencia y volumen, y de cómo el paciente maneja las secreciones basales y la capacidad de éste para expulsarlas de la laringe. Se puede utilizar la Escala de Secreciones Basales de Langmore la cual proporciona datos espaciales claramente identificables.(30)(39)(36)(40)(49)

Tabla 3: Escala de secreciones basales de Langmore. Adaptado de Langmore, SE. (30)

Escala de Secreciones Basales (Langmore, 2001)

0. Normal (húmedo).
1. Acúmulo fuera del vestíbulo laríngeo en algún momento.
2. Acúmulo transitorio en el vestíbulo con rebosamiento ocasional, pero que el paciente puede aclarar.

3. Retención salivar manifiesta en vestíbulo, constante y que no puede aclarar

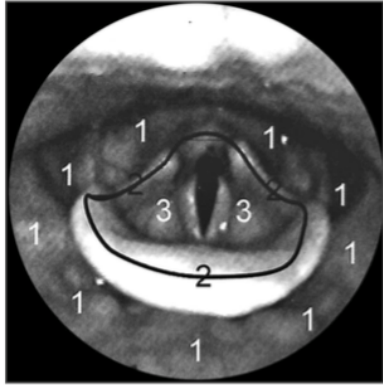


Figura 4: Visión directa de la laringe con nasoendoscopio. Severidad de la aspiración en función de la localización de las secreciones basales observadas en la FEES y los residuos de los alimentos tras la deglución. La localización 1 supone un bajo riesgo de aspiración. La 2 un riesgo moderado, y la 3 un alto riesgo de aspiración de secreciones basales. Tomado de Langmore, SE. (30)

Si el paciente presenta signos de alteración en la eficacia de la deglución, con residuos orales, en vallécula o faríngeos se le debe recomendar utilizar la consistencia más homogénea y compacta al volumen mayor que el paciente puede tolerar, sin fraccionarlo excesivamente. (30)(50)

Si se aprecia un reflejo deglutorio enlentecido, con penetración del bolo al vestíbulo laríngeo en textura néctar o líquido, el paciente presenta una Disfagia orofaríngea a líquidos y se puede valorar si es capaz de eliminar el líquido de la laringe carraspeando o tosiendo, y deglutiendo a continuación. La penetración también

puede evitarse lateralizando la cabeza al lado afecto, para facilitar el paso del bolo por el lado sensitivo de la faringolaringe. La recomendación dietética sería la ingesta de líquidos en la viscosidad y el volumen más seguros. (30)(36)(49)(52)(51)

En el caso de presentar aspiración, se valorará también la presencia o ausencia de tos refleja, si el paciente es capaz de realizar una tos voluntaria potente que expulse el alimento aspirado, y si la lateralización cervical es útil para evitar la aspiración en la misma textura y volumen. Si la báscula epiglótica es insuficiente, solicitaremos una flexión-lateralización cervical para explorar la posible aspiración en la textura y volumen sintomáticos. (30)(36)(49)(52)(51)

1.3. DISFAGIA OROFARINGEA EN DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1

La disfagia orofaríngea (DO) es un síntoma común entre los pacientes con DM1 y puede conducir a una variedad de complicaciones como problemas respiratorios y nutricionales. (37)

En la población con DM1, la asociación de disfagia y debilidad muscular respiratoria puede aumentar la frecuencia de aspiración y neumonía. La neumonía y problemas respiratorios son la causa más frecuente de muerte en DM1 en un 31 hasta 43%. (6)(53)

La prevalencia de disfagia en pacientes con DM1 se reporta en >41.4% de los pacientes y se caracteriza por alteraciones en la masticación y en músculos linguales. La evaluación con Videofluoroscopia en estos pacientes, ha demostrado presencia de residuos en senos piriformes y vallecula y una prolongación del tiempo necesario para aclarar estos residuos de la faringe. (54)

El aspecto facial de DM1 se caracteriza por la atrofia y debilidad de los músculos faciales (reducción de las arrugas y pliegues) y de los músculos de la masticación, ptosis, la boca abierta. La debilidad y fatiga masticatorias asociado con disminución de la coordinación de los músculos de la lengua y los labios, contribuyen a la dificultad de captación, formación, alojamiento y traslado del bolo alimenticio de la cavidad oral a la faringe generando una alteración en la eficacia del reflejo de la deglución. Otros hallazgos incluyen debilidad de los músculos faríngeos y respiratorios, lo que lleva a la acumulación de secreciones bronquiales que son factores importantes en los trastornos de la deglución, el habla y la respiración.(55)

Los síntomas que se han reportado en los trastornos de la deglución son: dificultad para inicio de la deglución, reflujo nasal, tos durante la deglución y la sensación de alimentos atorados en la garganta.(55)(56)

Las características encontradas por medio de manometría y videofluoroscopia son: disminución de la propulsión de la faringe, disminución del tono y presión del esfínter esofágico superior e hipotonía esofágica y faríngea. Por medio de FEES se ha encontrado retraso del reflejo de la deglución, aspiración principalmente en consistencia líquida, fraccionamiento de la deglución, restos alimenticios en vallecula y senos piriformes con la consistencia espesa. La mayoría de los pacientes con disfagia presentan mayor dificultad con la consistencia líquida y menor dificultad con sólido. En general se ha observado una disfunción faringoesofágica incluso en pacientes sin sintomatología de la deglución. Sin embargo la DO también puede ser el resultado de un tránsito oral ineficaz debido a la debilidad de los músculos faciales, orales, y de la masticación en estos pacientes. (6,25,26)

Durante una evaluación y clasificación de la DO hecha por Chiappetta y

colaboradores realizada a 20 pacientes, se encontró que el 5% no presentó alteraciones en la deglución, 20% presentaron disfagia severa, 30% disfagia moderada y 45% disfagia leve. En la evaluación fibroendoscópica de la deglución (FEES) se encontró disminución de la contracción faríngea en un 70% de los pacientes utilizando consistencia líquida espesa y el 60% de los pacientes utilizando consistencia líquida. La aspiración se observó en el 20% de los pacientes. Al comparar el desempeño de la deglución en relación con la consistencia de la comida, los pacientes con DM presentaron más anomalías al tragar consistencia de líquido espeso.(6,25)

Se realizó un estudio por Leonard y colaboradores donde compararon la función del proceso de la deglución en pacientes con DM con sujetos sanos y encontraron que los 18 pacientes con DM refirieron dificultad para deglutir durante una entrevista clínica. El análisis con Videofluoroscopia (VFS) reveló que en pacientes con DM estaba aumentado el tiempo de tránsito del bolo alimenticio en la orofaringe y la hipofaringe, había un retraso en: el inicio de la elevación del paladar blando, el cierre pliegue ariepiglótico, y el desplazamiento hioides y en el retorno de la epiglotis a la posición vertical; 3 pacientes presentaron aspiración. Los autores concluyeron que la diferencia más significativa entre los grupos fue la presencia de residuos en la faringe en el grupo DM causada por una constricción faríngea ineficaz.(6)(58)

Por medio de uso de manometría se ha observado disminución de amplitud de la contracción de la faringe, esfínter esofágico superior y principalmente del esófago en pacientes con DM.(6)

Ertekin y colaboradores realizaron un estudio en el que evaluaron la función de deglución utilizando electromiografía (EMG). Los resultados mostraron que el grupo con DM1 presentaron: fraccionamiento de la deglución como un resultado de la debilidad lingual, de músculos masticatorios, y los músculos submentonianos; retraso del disparo del reflejo de la deglución, aumento de la duración del reflejo de deglución, que indica una fase faríngea lenta, el aumento en la fluctuación de la deglución que puede deberse a la debilidad de los ascensores de la laringe; y un músculo del esfínter esofágico superior intacto en la mayoría de los pacientes con DM1. El grupo de DM1 requiere más ciclos de masticación para triturar la comida. Los autores llegaron a la conclusión de que tanto la debilidad miopática y la miotonía encontrados en los músculos de la orofaringe juegan un papel importante en la disfunción de las fases oral y faríngea de la deglución en estos pacientes y que la diferencia más significativa entre los grupos fue la presencia de residuos de la faringe en el grupo DM1 causada por una constricción faríngea ineficaces.(6)(56),(59)

En el estudio realizado por Leal y colaboradores encontraron alteraciones en el sistema estomatognático en el 100% de los pacientes con DM estudiados, siendo los músculos más afectados: músculos de la masticación (orbicular de los labios), músculos faciales, músculos de la lengua y del velo del paladar velo; se observó una relación estadísticamente significativa entre los hallazgos en la evaluación clínica y en la FEES, el trastorno de la deglución estuvo presente en el 95% de los pacientes en la evaluación clínica y en el 70% de los pacientes con la FEES y existe una correlación estadísticamente significativa entre el el grado de severidad de la DO y la alteración de los músculos del aparato estomatognático.(55) Todos estos

hallazgos pueden explicarse por la aparición de cambios en las fases de preparación y oral, disminución de la onda de presión, retraso en la propulsión del bolo, retraso de disparo del reflejo de deglución, disminución del peristaltismo faríngeo, debilidad del esfínter esofágico superior, disminución de la elevación de la laringe y la disfunción del conjunto cricofaríngeo.(55)

Utilizando cuestionarios estructurados se ha encontrado que la sensación de asfixia, necesidad de tragar en varias ocasiones, y la regurgitación fueron los principales síntomas en pacientes con DM1. La asfixia fue la queja más frecuente.(6)

Aunque la función de deglución se deteriora claramente en la mayoría de los pacientes con DM1, se ha observado que pocos pacientes se percatan de esta alteración. Al parecer la dificultad para la percepción de la alteración en el proceso de la deglución se debe a cambios adaptativos en función de la deglución, variación en la función cognitiva y/o falta de iniciativa en los pacientes.(57)(37)

Se ha descrito que hay un aumento de peso en estos pacientes el cual podría atribuirse a la pérdida muscular progresiva con infiltración de grasa, movilidad reducida y un estilo de vida sedentario.(57)

En general la aspiración se produce con mayor frecuencia con la ingestión de consistencia líquida. La ingestión de líquido requiere una velocidad más alta y la coordinación más precisa de la deglución de la necesaria para otras consistencias. La consistencia más segura fue la sólida, probablemente porque genera menos problema para deglutirla ya que proporciona más tiempo para preparar las estructuras faríngeas para recibir el bolo caso contrario con la consistencia líquida. Este tipo de pacientes requieren más tiempo y más ciclos de masticación para preparar un bolo sólido para tragar, ya que los movimientos motores orales son por

lo general lentos y descoordinados, causando un retraso en la respuesta motora tras el inicio de la deglución. Como resultado, el riesgo de aspiración, y por consiguiente el desarrollo de neumonía, aumenta. (57)

Hay datos que sugieren que no hay relación entre el grado de afección muscular y las alteraciones motoras del esófago y la laringe, la presencia y severidad de la disfagia u otros síntomas esofágicos. Esto se explica porque los músculos de la lengua y la laringe pueden contraerse lo suficientemente para empujar el bolo al esfínter esofágico superior hacia el esófago en el cual la fuerza de gravedad es suficiente para completar el proceso de la deglución. Además debido a la progresión lenta de la DM1, los pacientes pueden desarrollar mecanismos compensatorios y gradualmente adaptarse a las alteraciones laringeas y esofágicas.(60)

Es muy importante que durante la evaluación clínica se observen las estructuras y funciones del sistema estomatognático que pueden mostrar signos de progresión de la enfermedad, ya que muchos pacientes son diagnosticados en una etapa temprana y por lo tanto los cambios no son significativos. Sin embargo, la evaluación clínica de la DO no es capaz de determinar la presencia o ausencia de la aspiración, especialmente si es silenciosa.(55)

La detección precoz de la DO puede prevenir la aparición de complicaciones como neumonía por aspiración y puede ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Por lo tanto la valoración foniatría de la deglución deben ser parte de la rutina en la atención de los pacientes DM1. (53)(55)(57)

2. JUSTIFICACIÓN

La DM1 es la distrofia muscular más común en adultos a nivel mundial, por lo que el fenotipo clásico de la patología es el que se presenta con mayor incidencia. Cabe resaltar, que al ser una enfermedad progresiva origina múltiples complicaciones que afectan la calidad de vida del paciente. Una de las alteraciones más comunes, son las relacionadas al proceso de deglución y compromiso de su seguridad y eficacia, lo cual predispone a padecer procesos infecciosos en vías respiratorias inferiores así como deshidratación y desnutrición. Todo ello propicia el desarrollo de neumonía y problemas respiratorios que son consideradas como la causa más frecuente de muerte en DM1 (en un rango del 31 hasta 43%). Esto nos lleva a determinar la aparición de estos síntomas en etapas tempranas de la patología, e incluso en etapas presintomáticas, por lo que el estudio y la caracterización en individuos presintomáticos nos podría responder en qué momento poder intervenir a un individuo con DM1. Por lo tanto, el diagnóstico oportuno de la Disfagia en la DM1 a través de métodos diagnósticos confiables como la FEES, permitirá establecer un tratamiento rehabilitatorio temprano y retardar la aparición de complicaciones.(6)(53)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han realizado algunos estudios descriptivos acerca de las alteraciones en el proceso de la deglución con FEES en pacientes con el fenotipo clásico de la DM1, sin embargo no se ha correlacionado con tiempo de evolución de la enfermedad, gravedad de la enfermedad (número de repeticiones de CTG), grado de

discapacidad y con el grado de debilidad muscular. Además, de acuerdo a nuestro conocimiento no se ha estudiado estos procesos en etapas tempranas de la patología y si su aparición se presenta incluso en una etapa presintomática, por lo que la finalidad de este estudio será describir los hallazgos en la FEES en pacientes con DM1 clásica y en individuos presintomáticos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Que correlación hay entre el número de repeticiones de CTG, grado de debilidad muscular, grado de discapacidad y presencia de disfagia orofaríngea en pacientes con diagnóstico de Distrofia muscular miotónica tipo 1 clásica y si se encuentran alteraciones de la deglución en una etapa presintomática?

4. HIPÓTESIS

La Disfagia orofaríngea está presente en los pacientes con DM1 y presentan alteraciones en una etapa prodromal, además el grado de alteraciones podría relacionarse directamente con el número de repeticiones de CTG o el tiempo de evolución.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Relacionar las alteraciones de la deglución en pacientes con diagnóstico de DM1 subtipo clásica y en individuos presintomáticos así como su correlación con el número de repeticiones de CTG y tiempo de evolución.

5.2. Objetivos específicos

- Describir las alteraciones en el proceso de la deglución en pacientes con DM1 clásica a través de la Evaluación fibroendoscópica de la deglución (FEES).
- Determinar si existen hallazgos iniciales en los procesos de deglución en individuos presintomáticos portadores de DM1.
- Medir el grado de discapacidad que genera la disfagia en pacientes con DM1 clásica y sujetos presintomáticos a través del Dysphagia Handicap Index.
- Establecer una relación entre el número de repeticiones de CTG, el grado de afección muscular con escala MIRS, grado de discapacidad y hallazgos en la FEES a en individuos presintomáticos y pacientes con DM1 clásica.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Descripción del estudio

Estudio prospectivo, observacional, transversal y analítico.

6.2. Ubicación temporal y espacial

Este estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra en un periodo de tiempo de septiembre 2016 a marzo del 2017.

6.3. Criterios de selección de la muestra

Los grupos de estudio deberán estar emparejados en rango de edad y género del individuo:

a) Pacientes con DM1 clásica

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico molecular de DM1, caracterizado por facies inexpresivas, presencia de miotonía y atrofia progresiva de músculo esquelético.
- Edad de aparición entre la tercera y cuarta década de la vida (>18 años), con una expansión anormal de <1000 repetidos CTG.
- Sujetos que firmen la Carta de consentimiento informado como aceptación para participar en el protocolo de estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes que padezcan otra enfermedad neurológica o neuromuscular (además de DM1).
- Discapacidad intelectual que impida seguir las indicaciones de la valoración.
- Pacientes con cáncer de cabeza y cuello, cirugía reciente de alguna de las estructuras anatómicas implicadas en el mecanismo de la deglución o del SNC.

Criterios de eliminación

- Todos aquellos casos en los cuales no fue posible realizar el 100% de los procesos requeridos en la investigación.

b) Individuos presintomáticos portadores de la mutación de DM1

Criterios de inclusión

- Individuos con diagnóstico molecular para DM1, que no refiera sintomatología, no tenga dificultad para realizar las actividades normales de la vida diaria y que no presente descargas miotónicas determinado a través de un sistema de electromiografía (Nicolet Viking IV EMG Unit, Nicolet Biomedical, Madison USA).
- Deberá presentar valores de uno con respecto a la evaluación muscular MIRS.
- Sujetos que firmen la Carta de consentimiento informado como aceptación para participar en el protocolo de estudio.

Criterios de exclusión

- Individuos con la mutación que ya presenten signos o síntomas de la DM1.
- Pacientes que padezcan otra enfermedad neurológica o neuromuscular (además de DM1).
- Discapacidad intelectual que impida seguir las indicaciones de la valoración.
- Sujetos con cáncer de cabeza y cuello, cirugía reciente de alguna de las estructuras anatómicas implicadas en el mecanismo de la deglución o del SNC.

Criterios de eliminación

- Todos aquellos casos en los cuales no fue posible realizar el 100% de los procesos requeridos en la investigación.

c) Grupo Control

Criterios de inclusión en grupo control:

- Sujetos que no presenten alteraciones neuromusculares y con diagnóstico molecular negativo para DM1.
- Edad: >18 años
- Sujetos que firmen la Carta de consentimiento informado como aceptación para participar en el protocolo de estudio.

Criterios de exclusión en grupo control:

- Sujetos con antecedente de patologías crónicas degenerativas, neurológicas, cirugía o cáncer de cabeza y cuello.
- Discapacidad intelectual que impida seguir las indicaciones de la valoración.

Criterios de eliminación

- Sujetos que no completen la valoración y procedimientos indicados para este estudio.
- Sujetos que decidan no participar en el protocolo de investigación.
- Que se presente otra patología al momento de realizar la valoración.

6.4. Variables

Las variables de este estudio son:

Independiente: Número de repeticiones de trinucleótido CTG.

Dependientes: Tiempo de evolución de DM1, tiempo de evolución de disfagia, disfagia detectada con FEES, Derrame anterior, alteración de la fase oral, retraso en el reflejo de la fase oral, retraso del reflejo de la deglución, derrame posterior, deglución fraccionada, residuos alimenticios, penetración, aspiración, desaturación de oxígeno, evaluación de la debilidad muscular de DM1 (MIRS)

Tabla 4. Operacionalización de las variables

Variables	Definición operacional	Escala de medición	Unidad / Valores
Subtipo de DM1	Clasificación de DM1 según # de repeticiones CTG	Independiente/ Cualitativa /Nominal/ Dicotómica	1:Clásica 2:Presintomática
Número de repeticiones CTG en prueba molecular	Número de repetición del trinucleótico CTG (Citosina-Timina-Guanina) en el gen DMPK.	Independiente/ Cuantitativa / Continua con distribución normal	1: 100-1000 2: 50-100
Género	Sexo del sujeto de estudio	Independiente/ Cualitativa / Dicotómica	1: Mujer 2: Hombre
Edad	Años cumplidos al momento de la evaluación.	Independiente/ Cuantitativa/ Continua con distribución normal	Años
Tiempo de evolución de DM1	Tiempo transcurrido, desde el inicio de la sintomatología de la DM1, hasta el momento de la valoración	Dependiente/ Cuantitativa con distribución normal	Años
Tiempo de evolución de Disfagia	Tiempo transcurrido, desde el inicio de la sintomatología de la Disfagia, hasta el momento de la valoración	Dependiente/ Cuantitativa con distribución normal	Años
Disfagia detectada en FEES	Signos evidenciados a través de FEES con respecto a alteración con el mecanismo de la deglución.	Dependiente / Cualitativa/ Nominal/	1: Disfagia oral 2: Disfagia faríngea 3: Disfagia orofaríngea 4: Normal
Derrame anterior	Escorrimento de alimento a través de el esfínter labial, secundario a debilidad muscular.	Dependiente/ Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	1: Ausente 2: Presente
Alteración en la fase oral	Capacidad para maniobrar bolo en la cavidad oral (lateralizar y posteriorizar alimentos)	Dependiente/ Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	1: Ausente 2: Presente
Retraso de reflejo de la deglución	Retraso del inicio del reflejo de la deglución	Dependiente/ Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	1: Ausente 2: Presente

Derrame posterior	Escurrimiento de bolo alimenticio hacia la laringe	Dependiente/ Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	1: Ausente 2: Presente
Deglución fraccionada	Necesidad de realizar varias degluciones para poder tragar el bolo alimenticio	Dependiente/ Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	1: Ausente 2: Presente
Residuos alimenticios	Persistencia de restos de alimento según la escala de secreciones basales de Langmore	Dependiente/ Cualitativa/ Nominal/	0 = normal 1 = acúmulo fuera del vestibulolaringeo en algún momento de la observación 2 = acumulo transitorio en el vestibulolaringeo, que el paciente puede aclarar 3 = acumulo constante en el vestibulolaringeo que el paciente no puede aclarar.
Penetración	Entrada del alimento hasta el vestíbulo laríngeo, por encima del nivel de las cuerdas vocales.	Dependiente/ Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	1: Ausente 2: Presente
Aspiración	Entrada del alimento en la laringe, por debajo del nivel de las cuerdas vocales .	Dependiente/ Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	1: Ausente 2: Presente
Desaturación de oxígeno	Disminución de la saturación de oxígeno >2% durante la deglución	Dependiente/ Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	1: Ausente 2: Presente
Evaluación de la debilidad en DM1 MIRS (Muscular impairmentRatingscale)	Cuantificación del grado de debilidad secundario a DM1	Dependiente / Cualitativa/ Nominal con +5 niveles	1: Sin deficiencia muscular 2: Signos mínimos: - miotonía, desgaste temporomandibular, debilidad facial, debilidad de flexores del cuello, ptosis, hiperrinofonia. – sin debilidad distal excepto los flexores de los dedos. 3: Debilidad distal: sin debilidad proximal excepto extensor del codo 4: Leve a moderada debilidad proximal. 5: Debilidad severa proximal.

6.5. Diagrama de flujo



6.6. Descripción operativa del estudio

- Durante el periodo de septiembre 2016 a marzo del 2017 se atendieron en el servicio de Foniatría a todos los sujetos con diagnóstico molecular previo de DM1 subtipos clásico y presintomático, atendidos en el laboratorio de genómica del INRLGII, previa firma de consentimiento informado.
- **Diagnóstico molecular**
- El diagnóstico molecular se realizó en el Laboratorio de Medicina Genómica del INR-LGII.

a) Reacción en cadena de la polimerasa

El análisis de los repetidos CTG del gen *DMPK* se llevó a cabo mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), empleando un par de oligonucleótidos que flanquean los repetidos CTG. La PCR se llevó a cabo en un volumen total de 6 μ L con 15ng de DNA humano; 0.38 μ M de cada oligonucleótido, 200 μ M de cada dNTP; 0.6 μ L de la solución amortiguadora de reacción 10x (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Ger), 2mM de MgCl₂ (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Ger), 0.5 U de la enzima Taq DNA polimerasa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Ger) y 31% de betaina (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Ger). La reacción de PCR constó de 36 ciclos, incluyendo un paso de desnaturalización a 94°C por 60s, la hibridización a 58°C por 60s y la polimerización a 72°C por 90s.

Posteriormente, una alícuota de la reacción de PCR se mezcló con formamida desionizada y una alícuota del marcador de peso molecular interno (ABI GeneScan-500 TAMRA). Las muestras se analizaron por medio de electroforesis capilar en el secuenciador automatizado ABI PRISM 310 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), utilizando una temperatura constante (60°C), un voltaje de 15 kV y un tiempo de corrida de 24 min. Para el análisis de los alelos y la genotipificación se empleó el programa GeneScan.

b) TP-PCR (*Triplet Repeat Primed PCR*)

Debido a la limitación en la determinación de alelos con expansiones por encima de 100 repetidos CTG a través de PCR, es necesario modificar esta técnica, mediante el uso de otros oligonucleótidos dirigidos a los repetidos CTG para poder evaluar la presencia o ausencia de expansiones anormales por encima de 100 repetidos CTG. Se emplearon 3 oligonucleótidos para la PCR conforme a lo reportado por Magaña y colaboradores. (7) La especificidad en la amplificación es asegurada por el oligonucleótido de secuencia específica P1, mientras que el primer con la secuencia de repetidos amplifica a partir de múltiples sitios de unión dentro de la región de repetidos, en tanto que el tercer primer reamplifica los segmentos previamente sintetizados de tal forma que aumenta la eficacia de la PCR. El patrón electroforético en escalera para un individuo positivo puede discriminarse a través de electroforesis capilar.

c) *Small Pool-PCR* (SP-PCR)

Para la determinación del número exacto de repetidos CTG por encima de 100 repeticiones fue necesario realizar una técnica conocida como SP-PCR. En general la SP-PCR es un método eficiente basado en una serie

de diluciones a partir de un volumen de DNA genómico, a partir de estas diluciones se realizan múltiples amplificaciones por PCR. (61)(62)

Las reacciones de digestión del DNA se realizaron a partir de 1mg de DNA mediante la enzima *Hind* III de acuerdo con las especificaciones del fabricante, utilizando una incubación inicial a de 37°C por 16 hrs y posteriormente la inactivación de la enzima a 65°C por 20, finalizando con una disminución de la temperatura a 4°C. Se realizaron diluciones seriadas a: 40ng/μL, 10ng/μL, 1ng/μL y 400pg/μL amplificadas de acuerdo a las condiciones descritas (Tomé S; PloS Curr 2014). Los productos de PCR se separaron en geles de agarosa de 20x25cm al 1.5% en buffer TBE 0.5X (Tris-base, ácido bórico, EDTA) por 17 horas aproximadamente a 90 V en un cuarto frío a 4°C. Se utilizaron 5 μl de Bromuro de etidio a una concentración de 10mg/ml por cada 100 ml de gel y/o de buffer de electroforesis TBE 0.5X. Previo a la transferencia, el gel se sometió a una serie de lavados: primero se enjuagó con agua MilliQ, se cubrió completamente con solución Despurinizante (1X 1.5 M de NaCl, 1 M de NaOH, pH de ~13.0) y se agitó suavemente por 10 minutos, nuevamente se enjuagó con agua MilliQ y se realizó un lavado con solución desnaturizante por 30 minutos en agitación, se enjuagó nuevamente y se colocó solución neutralizante (1.5 M de NaCl, 1 M de Tris HCl, pH de 7.5; SSC 20X 30 M de NaCl y 0.3 M de Citrato de Sodio) por 30 minutos. Los geles fueron transferidos a una membrana de nylon por el método de Southern blot (transferencia del DNA a un soporte sólido por capilaridad) durante 16 horas aproximadamente.

Se cortó la membrana de nylon del mismo tamaño del gel se humedeció con agua MilliQ y luego con solución neutralizante. Se montó el dispositivo de transferencia que consistió en un papel filtro Whatman humedecido con solución neutralizante, se colocó el gel bocabajo y posteriormente se colocaron la membrana húmeda, 2 hojas de papel filtro Whatman enjuagadas en solución neutralizante, una torre de papel grueso o toallas de papel y un vidrio para distribuir 500 a 1,000 gr de peso. A continuación la membrana se secó a 80°C por 2 horas para fijar el DNA. La membrana se sometió a una hibridación utilizando una sonda modificada LNA. El revelado se realizó conforme a lo reportado por Tomé S et al. (62)

- **Interrogatorio clínico**

- Se realizó Historia clínica completa
- Se aplicó el cuestionario *Dysphagia Handicap Index*; que consta de 25 preguntas relacionadas con el proceso de deglución y basadas en la semiología de signos y síntomas que acompañan a dicho trastorno, esto para estadificar el grado de discapacidad que genera la disfagia en los pacientes. Lo anterior en cuanto a discapacidad funcional, física y emocional, clasificada en normal, discapacidad leve, moderada y

severa.

- **Exploración Física**

- Posteriormente, un médico especialista en Audiología, Otoneurología y Foniatría realizó exploración física dirigida a los órganos implicados en el proceso de deglución (músculos y estructuras anatómicas que intervienen en la deglución) en actitud pasiva y activa así como la determinación de la escala de debilidad muscular en DM MIRS.

- **FEES**

- Después se procedió a realizar la evaluación fibroendoscópica para la cual se utilizó un fibroendoscopio flexible marca Wolf, conectado a una fuente de luz, y un aparato de video para grabar la secuencia de imágenes de la deglución. La exploración de la deglución con alimento se realizó con volúmenes crecientes (5, 10, 15 y 20 cc.) y en texturas *pudding*, néctar, líquida y en la consistencia sólida ($\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ y 1 galleta completa), valorando el paso del alimento a la hipofaringe, derrame posterior, la presencia de residuos alimentarios, deglución fraccionada, penetración y aspiración, tanto sintomática como silente, así como la capacidad del paciente para liberar los residuos de la vía respiratoria.(30) Se monitorizó la saturación de oxígeno por medio de un pulsoximétoportátil marca Rossmax medical. Durante el estudio se anotaron las alteraciones que se encontraron, para el llenado de las bases de datos y análisis para la publicación de la tesis.

6.7. Análisis estadístico

- Número de repeticiones CTG en prueba molecular vs variables de FEES: Odds ratio
- MIRS vs variables de FEES: Odds ratio
- Tiempo de evolución de DM1 vs variables de FEES: Odds ratio
- Edad vs variables de FEES: Odds ratio
- Grado de discapacidad de disfagia por Dysphagia Handicap Index
- Número de repeticiones CTG en prueba molecular vs % de desaturación de O₂: Pearson

- Número de repeticiones CTG en prueba molecular vs Escala de Langmore:

Pearson

6.8. Consideraciones éticas

A todos los individuos que aceptaron participar en este protocolo de investigación de les asesoré previamente sobre los riesgos y beneficios de su participación conforme a lo estipulado en la Carta de Consentimiento Informado (**Anexo 2**). Para el caso de las personas mayores de edad, ellas mismas firmaban el consentimiento informado y únicamente a ellas se les podía entregar el resultado del análisis molecular conforme a los principios de confidencialidad e individualidad, es decir, la familia no tenía acceso al resultado. El seguimiento del paciente se realizó por un Médico Especialista en Genética Médica, certificado por el Consejo Mexicano de Genética A.C. que se encargó de otorgar el asesoramiento genético correspondiente. La entrega de resultados del estudio de deglución se realizó el mismo día del estudio. Se dio seguimiento en el servicio de Foniatría, por un médico especialista en Foniatría donde se brindó asesoría correspondiente

Riesgo para el paciente: mínimo

Este estudio cumple con todos los puntos del Código de Nuremberg, los principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación del Informe Belmont, los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki, con las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos CIOMS y a la Ley General de Salud de nuestro país en materia de salud.

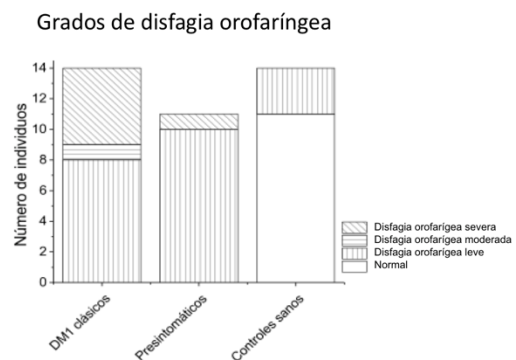
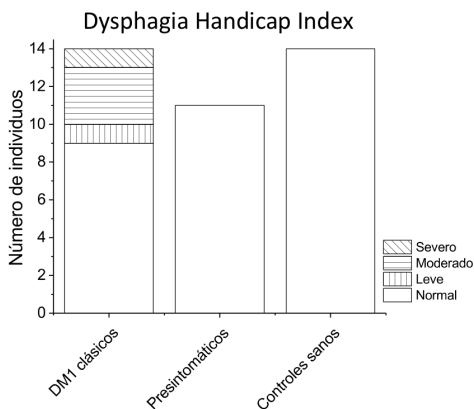
7. Resultados y análisis

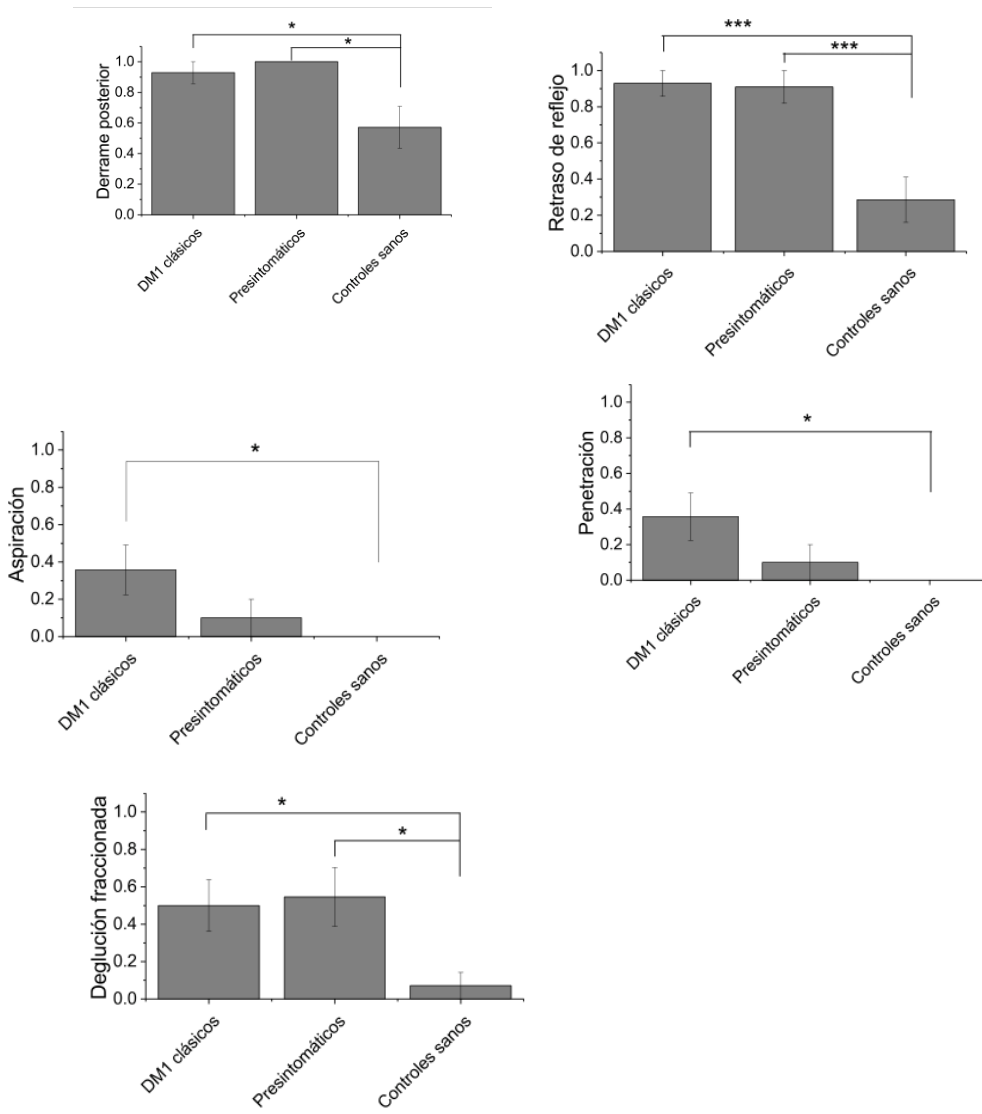
Resultados:

De los 39 pacientes seleccionados 14 fueron del grupo de DM1 clásico (6 hombres y 8 mujeres), con una edad media 41 ± 12.97 (rango de 18-60 años), 11 individuos presintomáticos (8 hombres y 3 mujeres) con edad media 54 ± 15.6 (rango de 18-77 años), y 14 controles sanos (7 hombres y 7 mujeres) con edad media 46.7 ± 17.6 (rango de 18-76 años). De este total de pacientes la clasificación de la escala MIRS

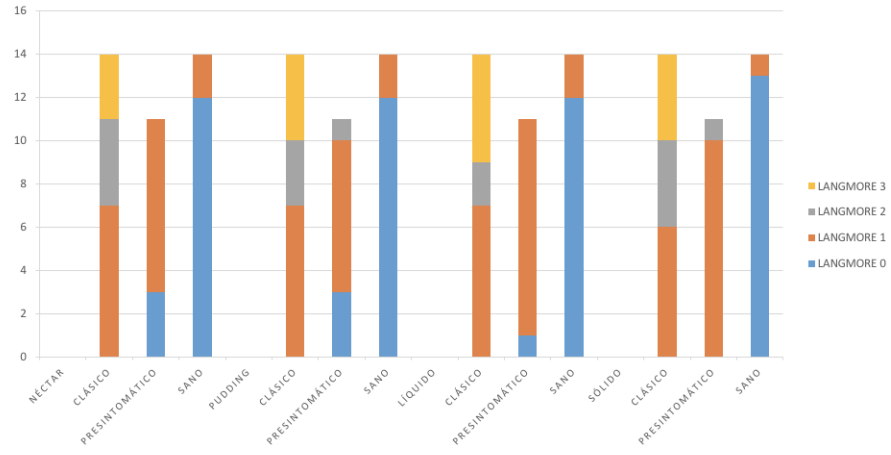
en DM1 clásica fueron MIRS 3 =100% de los pacientes, en los individuos presintomáticos y controles sanos fueron MIRS 1 = 100%. En el cuestionario Dysphagia handicap index el 100% de los individuos presintomáticos y controles sanos se clasificaron como sin discapacidad, mientras que en el grupo de DM1 clásicos 1 se clasificó como discapacidad leve, 3 como discapacidad moderada y 1 con discapacidad severa. En la FEES se encontró que en el grupo de los pacientes con DM1 clásico 8 (57%) presentaron DO leve, 1 (7%) DO moderada y 5 (35%) DO severa, en el grupo de individuos presintomáticos 10 (91%) presentaron DO leve y 1 (9%) DO severa, en el grupo de controles sanos 11 (78%) fueron normales y 3 (22%) presentaron DO leve.

Se realizó un análisis descriptivo, encontrando: En la fase oral de la deglución se encontró un control del bolo deficiente en 13 pacientes (92%) en el grupo DM1 clásico, en 10 (91%) del grupo presintomático y 4 (28%) del grupo control, predominantemente con los alimentos sólidos, evidenciado por una masticación prolongada y varios intentos para deglutir. Se encontró retraso en el reflejo de la deglución en 13 pacientes (92%) del grupo DM1 clásico, 10 (91%) del grupo presintomático y 4 (28%) del grupo control sano. Derrame posterior estuvo presente en 13 pacientes (92%) del grupo DM1 clásica, 10 (91%) del grupo presintomático y 8 (57%) del grupo control sano. La presencia de residuos alimentarios se presentó en 14 pacientes (100%) del grupo DM1 clásico con predominio de la consistencia líquida, 11 (100%) grupo presintomático predominio en consistencia líquida y 3 (21%) del grupo control sano sin predominio de consistencias. Penetración fue evidenciada en 5 pacientes (35%) del grupo DM1 clásico, 1 (9%) del grupo presintomático y 0 (0%) en el grupo control sano. Aspiración en 5 pacientes (35%) principalmente consistencia líquida en el grupo DM1 clásico, 1 (9%) con consistencia líquida en el grupo presintomático y 0 (0%) en el grupo control sano.





Escala de Langmore



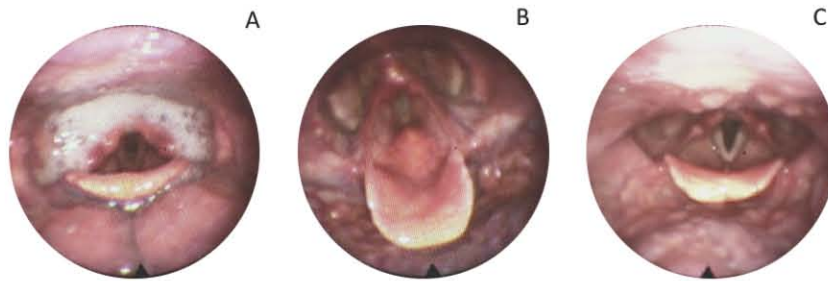


Imagen de FEES secreciones basales. A) Paciente DM1 clásica, B) Individuo presintomático y, C) control sano.

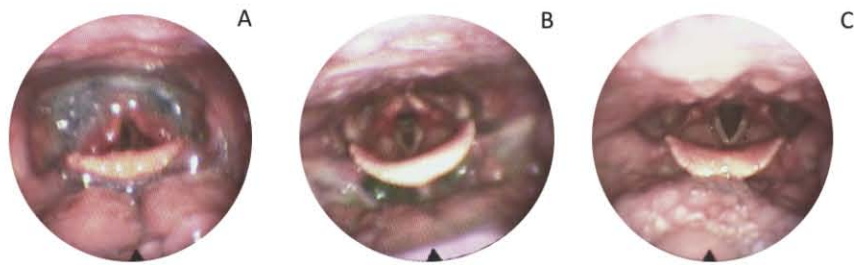


Imagen de FEES postdeglución de consistencia líquido 5ml. A) Paciente DM1 clásica, B) Individuo presintomático y, C) control sano.

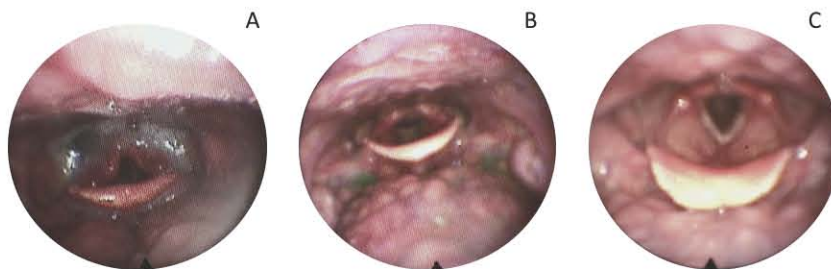


Imagen de FEES postdeglución de consistencia néctar 5ml. A) Paciente DM1 clásica, B) Individuo presintomático y, C) control sano.

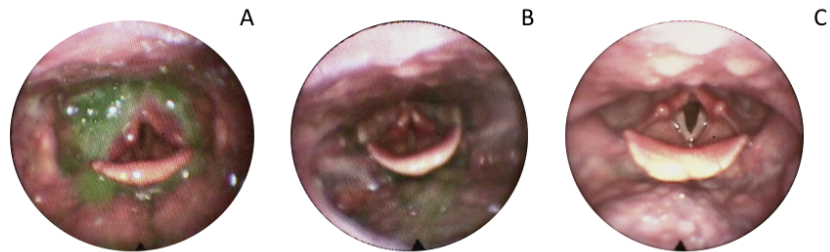


Imagen de FEES postdeglución de consistencia pudding 5ml. A) Paciente DM1 clásica, B) Individuo presintomático y, C) control sano.

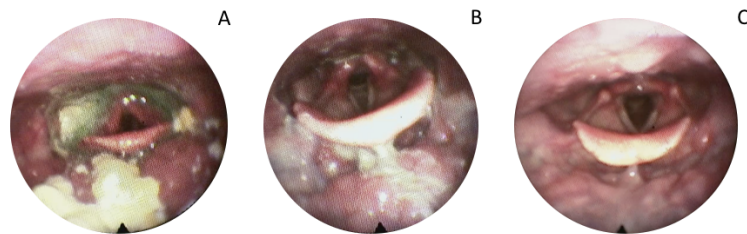


Imagen de FEES postdeglución de consistencia sólido ¼ . A) Paciente DM1 clásica, B) Individuo presintomático y, C) control sano.

8. Discusión

Se ha descrito que la disfagia orofaríngea es un síntoma común en los pacientes con DM1 clásica. En nuestra muestra de los 39 pacientes seleccionados 14 fueron del grupo de DM1 clásico (6 hombres y 8 mujeres), 11 individuos presintomáticos (8 hombres y 3 mujeres) y 14 controles sanos (7 hombres y 7 mujeres). El 100% los pacientes tanto del grupo presintomático y el grupo control sano se clasificaron como sin discapacidad en el cuestionario Dysphagia handicap index, mientras que en el grupo de DM1 clásicos 1 se clasificó como discapacidad leve, 3 como discapacidad moderada y 1 con discapacidad severa. Por medio de la FEES se encontró que en el grupo de los pacientes con DM1 clásico y del grupo presintomático el 100%, mientras que en el grupo de controles sanos solo 3 (22%) se encontraron alteraciones que afectaban en forma aislada o en conjunto las fases oral y faríngea de la deglución. En cuanto al grupo de DM1 clásica se corroboró lo publicado en este tema.

En la fase oral de la deglución se encontró que el control del bolo era deficiente y que la propulsión del mismo se retardada debido a la debilidad muscular y disminución de la sensibilidad laríngea.

En la fase faríngea se evidenció retardo en el disparo del reflejo de la deglución en 13 pacientes (92%) del grupo DM1 clásico, 10 (91%) del grupo presintomático

debido a que la fuerza de la base de la lengua y de las paredes faríngeas se encontraban disminuidas. Secundariamente se presentó residuos alimentarios en vallecule y senos piriformes en el 100% del grupo DM1 clásico y presintomático con predominio de la consistencia líquida. La cantidad de residuos se fue incrementando conforme aumentó el volumen del alimento.

La penetración y aspiración fue evidenciada en 5 pacientes (35%) del grupo DM1 clásico, 1 (9%) del grupo presintomático con predominio de consistencia líquida, es importante mencionar que el caso de la aspiración se trató de aspiración silente.

En este estudio evidenciamos que la mayoría de los pacientes con DM1 clásica presentan DO la cual es de mayor severidad de acuerdo a los años de diagnóstico de la DM1.

En cuanto al grupo de pacientes presintomáticos, encontramos hallazgos importantes en cuando a alteraciones tanto en la fase oral como faríngea de la deglución, tales como disminución de la sensibilidad, debilidad de los músculos faríngeos, los cuales deben ser considerados ya que a pesar de que los pacientes se refieren asintomáticos en aspectos de la deglución, la DO puede ser un hallazgo temprano en este tipo de pacientes. Esto se corrobora al ser comparado con grupo control sano.

Es importante el diagnóstico de la DO principalmente en pacientes con DM1 ya que aumenta mucho la probabilidad de complicaciones como neumonía por aspiración, desnutrición y deshidratación, por lo que un diagnóstico e intervención oportuna, permite una disminución de el riesgo de muerte por complicaciones respiratorias.

9. Conclusiones

Nuestros resultados muestran que la DO en la DM1 clásica es un síntoma frecuente y que la severidad se correlaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad. En el grupo de presintomáticos se propone como un hallazgo temprano de la enfermedad y como un campo de intervención para evitar complicaciones respiratorias y nutricionales. La principal limitación del estudio es el número reducido de pacientes.

10. Anexos

10.1. Dysphagia handicap index

10.2 Consentimiento informado

Dysphagia Handicap Index

Nombre: _____

No. Expediente: _____

Edad: _____ Fecha: _____

	Nunca	A veces	Siempre
1P Toso cuando tomo líquidos (agua, té, café, etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2P Toso cuando como alimentos sólidos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3P Siento reseca la boca.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4P Necesito tomar líquidos (agua) para poder pasar o los alimentos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5P He perdido peso por mi problema de deglución.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1F Evito comer algunos alimentos debido a mi problema de deglución.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2F He cambiado mi forma de deglutir o tragar (pasar) los alimentos para hacer más fácil comer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1E Me avergüenza comer en público.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3F Me tardo más tiempo en comer de lo que tardaba antes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4F Como comidas más pequeñas debido a mi problema de deglución.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6P Tengo que tragar nuevamente para que la comida baje completamente antes de volver a tomar otro bocado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2E Me siento deprimido porque no puedo comer lo que quiero.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3E No disfruto tanto comer como lo disfrutaba antes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5F No socializo mucho debido a mi problema de deglución (salir con amigos, al cine, etc).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6F Evito comer debido a mi problema de deglución	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7F Como menos debido a mi problema de deglución	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4E Me siento nervioso debido a mi problema de deglución	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5E Me siento discapacitado debido a mi problema de deglución.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6E Me siento molesto conmigo mismo debido a mi problema de deglución.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7P Siento que me ahogo cuando tomo algún medicamento (tableta, jarabe).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7E Me da miedo dejar de respirar y ahogarme cuando como.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8F Debo alimentarme otra manera debido a mi problema de deglución (tubo de alimentación, sonda de gastrostomía).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9F He cambiado mi dieta debido a mi problema de deglución.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8P Tengo una sensación de atragantamiento cuando como.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9P Después de comer me da tos hasta que logro expulsar la comida.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1	2	3	4	5	6	7
Normal		Moderado			Severo	

Marque con un círculo el número que corresponda a la gravedad de su dificultad para tragar (1 = ninguna dificultad en absoluto; 4 = algo de problema; 7 = el peor problema que podría tener)

10.2. Consentimiento informado



INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CIUDAD DE MÉXICO, DF, ____ DE _____ 201_

POR ESTE MEDIO SE LE INVITA A PARTICIPAR EN UNA INVESTIGACIÓN MÉDICA, LA CUAL LLEVA POR NOMBRE “**EVALUACIÓN DE LA DISFAGIA OROFARINGEA EN PACIENTES CON DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1**”, MISMA QUE SE LLEVARÁ A CABO EN EN CONSULTORIO 4 DEL SERVICIO DE FONIATRÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN, SITUADO EN LA CALZADA MÉXICO XOCHIMILCO No 289, CUERPO VIII, PISO 0, COL. ARENAL DE GUADALUPE, DEL. TLALPAN, CP 14389. LA JUSTIFICACIÓN DE ESTA INVESTIGACIÓN ES QUE

LA DM1 ES UNA PATOLOGÍA PROGRESIVA QUE AFECTA ESTRUCTURAS IMPLICADAS EN EL PROCESO DE LA DEGLUCIÓN Y CON ELLO SE AUMENTA EL RIESGO DE ASPIRACIÓN SILENTE, PROCESOS INFECCIOSOS EN VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES SECUNDARIOS ASÍ COMO DESNUTRICIÓN, POR LO QUE ES IMPORTANTE DIAGNOSTICAR ESTE TIPO DE ALTERACIONES E INTERVENIR TEMPRANAMENTE PARA EVITAR ESTAS COMPLICACIONES, POR TANTO EL OBJETIVO DE LA PRESENTE INVESTIGACIÓN ES: ESTABLECER LAS ALTERACIONES EN EL PROCESO DE DEGLUCIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DISTROFIA MUSCULAR MIOTÓNICA TIPO 1.

LA PARTICIPACIÓN EN ESTA INVESTIGACIÓN ES VOLUNTARIA Y USTED TIENE DERECHO A RETIRAR SU PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO MENCIONADO EN CUALQUIER MOMENTO Y SIN NECESIDAD DE DAR EXPLICACIONES. SIN QUE POR ELLO SE DEMERITE LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN OTORGADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN.

SU PARTICIPACIÓN CONSISTE EN: DEBERÁ PRESENTARSE EN EL CONSULTORIO 4 DEL SERVICIO DE FONIATRÍA, DONDE SE LE REALIZARÁ UNA HISTORIA CLÍNICA, EXPLORACIÓN FÍSICA DIRIGIDAS A ALTERACIONES EN EL PROCESO DE LA DEGLUCIÓN, ASÍ COMO UN ESTUDIO FIBROENDOSCÓPICO DE LA DEGLUCIÓN (FEES) UTILIZANDO VIDEONASOFIBROENDOSCOPIO FLEXIBLE, EL CUAL SE INTRODUCIRÁ A TRAVÉS DE UNA FOSA NASAL HACIA NASOFARINGE, SE VALORARÁ ESFÍNTER VELOFARINGEO, POSTERIORMENTE SE AVANZARÁ HACIA OROFARINGE Y LARINGE DONDE SE VALORARÁN LAS ESTRUCTURAS CORRESPONDIENTES AL PROCESO DE LA DEGLUCIÓN, POSTERIORMENTE SE RETROCEDERÁ A OROFARINGE Y SE PROCEDERÁ A DAR ALIMENTOS POR VÍA ORAL EN DIFERENTES CONSISTENCIAS (NÉCTAR, LÍQUIDO, PUDDING Y SÓLIDO) PARA PODER VALORAR EL PROCESO DE LA

DEGLUCIÓN Y DETERMINAR ALTERACIONES EN EL MISMO; ADEMÁS SE CUANTIFICARÁ LA SATURACIÓN DE OXÍGENO DURANTE TODO EL ESTUDIO POR MEDIO DE UN PULSOXÍMETRO PORTÁTIL. ESTA VALORACIÓN SE LLEVARÁ A CABO EN UNA SOLA SESIÓN DE 1 HORA APROXIMADAMENTE.

AL PARTICIPAR EN ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN SE LE OFRECE: UNA VALORACIÓN INTEGRAL PARA DETERMINAR ALTERACIONES EN EL PROCESO DE LA DEGLUCIÓN Y EN CASO DE PRESENTAR ALGUNA ALTERACIÓN, SE INICIARÁ UNA INTERVENCIÓN CON TERAPIA ESPECÍFICA; ADEMÁS AL CONCLUIR LA VALORACIÓN SE LE EXPLICARÁN LOS RESULTADOS DE LA VALORACIÓN.

LA LA FEES HA DEMOSTRADO SER UN ESTUDIO MUY SEGURO, SIN EMBARGO LOS POSIBLES RIESGOS A LOS QUE ESTARÁ EXPUESTO DURANTE ESTA VALORAICIÓN SON IRRITACIÓN FARINGOLARINGEA, NÁUSEA, SANGRADO, LARINGOESPASMO Y REACCIONES VASO-VAGALES QUE SE HAN DESCRITO EN EL 0,6 % DE LOS PACIENTES A LOS QUE SE LES HA REALIZADO ESTE ESTUDIO. PARA LO CUAL USTED ESTARÁ TODO EL TIEMPO MONITORIZADO Y AL MOMENTO DE PRESENTARSE UN EVENTO QUE LO PUDIERA PONER EN RIESGO, LA PRUEBA SERÁ SUSPENDIDA. EXISTEN OTROS ESTUDIOS COMO LA VIDEOFLUOROSCOPIA Y PRUEBAS DE VOLUMEN VISCOSIDAD PARA DETERMINAR ALTERACIONES EN EL PROCESO DE LA DEGLUCIÓN, SIN EMBARGO LA FEES ES UN ESTUDIO CON ALTA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD PARA VALORAR ESTAS ALTERACIONES. LOS INVESTIGADORES INVOLUCRADOS EN ESTE PROTOCOLO DE ESTUDIO TIENEN EL COMPROMISO DE PROPORCIONAR LA INFORMACIÓN ACTUALIZADA OBTENIDA DURANTE ESTA INVESTIGACIÓN, AUNQUE ÉSTA PUDIERA AFECTAR SU VOLUNTAD PARA CONTINUAR PARTICIPANDO.

LAS SITUACIONES POR LAS CUALES SE PODRÁ SUSPENDER LA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO SON: NO TERMINAR LA VALORACIÓN COMPLETA, PRESENTAR INFECCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS O ALGUNA COMPLICACIÓN DURANTE EL ESTUDIO QUE AMERITE TERMINAR EL ESTUDIO.AL SER SU PARTICIPACIÓN COMPLETAMENTE VOLUNTARIA, NO HABRÁ REMUNERACIÓN ECONÓMICA POR LA PARTICIPACIÓN EN ESTE PROYECTO. EN CASO DE PRESENTARSE UNA COMPLICACIÓN RELACIONADA DURANTE LA REALIZACIÓN DE LA VALORACIÓN MENCIONADA, RECIBIRÁ UNA VALORACIÓN MÉDICA INICIAL, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO EN EL SERVICIO DE FONIATRÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN, SIN EXISTIR UN PAGO POR INDEMNIZACIÓN ASOCIADO.

USTED TIENE LA PLENA LIBERTAD DE RETIRAR SU CONSENTIMIENTO EN CUALQUIER MOMENTO Y DEJAR DE PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN, SIN QUE POR ELLO SE CREEN PREJUICIOS PARA CONTINUAR SU VALORACIÓN Y TRATAMIENTO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE

REHABILITACIÓN.

LA PRESENTE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZAR EL PROTOCOLO “**EVALUACIÓN DE LA DISFAGIA OROFARINGEA EN PACIENTES CON DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1**”, ME FUE ENTREGADA CON EL TIEMPO SUFICIENTE PARA SER LEÍDA Y COMPRENDIDA Y SE ME HAN INFORMADO QUE DEBO FIRMAR LA PRESENTE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA QUE LOS INVESTIGADORES PUEDAN INICIAR Y REALIZAR DICHA INVESTIGACIÓN.

SU PARTICIPACIÓN ES ANÓNIMA Y CONFIDENCIAL, LOS REGISTROS OBTENIDOS SERÁN IDENTIFICADOS A TRAVÉS DE SU NÚMERO DE EXPEDIENTE Y TODOS LOS DATOS SERÁN UTILIZADOS SOLO CON FINES DE INVESTIGACIÓN. TIENE DERECHO A RECIBIR RESPUESTA POR PARTE DE LOS INVESTIGADORES, CUYOS NOMBRES, DIRECCIONES Y NÚMEROS TELEFÓNICOS SE ENCUENTRAN AL FINAL DE LA PRESENTE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO, A CUALQUIER PREGUNTA, ACLARACIÓN O DUDA, ACERCA DE LOS PROCEDIMIENTOS, RIESGOS, BENEFICIOS Y OTROS ASPECTOS RELACIONADOS CON LA INVESTIGACIÓN Y SU PARTICIPACIÓN; LA CUAL PODRÁ SOLICITAR EN CUALQUIER MOMENTO.

EN CASO DE PRESENTAR ALGUNA COMPLICACIÓN SECUNDARIA A LA VALORACIÓN REQUERIDA POR ESTA INVESTIGACIÓN, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN SE CUENTA CON LA INFRAESTRUCTURA Y PERSONAL MÉDICO CAPACITADO PARA REALIZAR LA INTERVENCIÓN QUE SEA NECESARIA, SIN EMBARGO, AL SER UNA PARTICIPACIÓN COMPLETAMENTE VOLUNTARIA NO EXISTE ALGÚN PAGO POR INDEMNIZACIÓN ASOCIADO.

LOS GASTOS QUE SE ORIGINEN A PARTIR DEL MOMENTO, EN QUE VOLUNTARIAMENTE USTED ACEPTA Y AUTORIZA SU PARTICIPACIÓN EN EL PRESENTE PROTOCOLO, CONSISTIRÁN EN EL PAGO DE APERTURA DE EXPEDIENTE EN ESTA INSTITUCIÓN ASÍ COMO EL ESTUDIO DE FEES Y DE LOS ALIMENTOS QUE SE REQUIERAN PARA REALIZAR DICHO ESTUDIO.

ESTA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO SE ELABORA EN ORIGINAL Y COPIA DE LA MISMA. LA COPIA SE LE SERÁ ENTREGADA.

YO _____, BAJO PROTESTA DE DECIR LA VERDAD, MANIFIESTO QUE FUI INFORMADO (A) PRECISA Y CLARAMENTE DEL OBJETIVO, PROCEDIMIENTO, TIEMPO, RIESGOS DE PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO ANTES MENCIONADO, YA QUE DICHO PROCEDIMIENTO ES CONSIDERADO DE **RIESGO MÍNIMO**; CON LAS CARACTERÍSTICAS SEÑALADAS, Y EN PLENO USO DE MIS FACULTADES, ES MI VOLUNTAD AUTORIZAR MI PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO “**EVALUACIÓN DE LA DISFAGIA OROFARINGEA EN PACIENTES CON DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1**”.

HE LEÍDO Y COMPRENDIDO LA INFORMACIÓN ANTERIOR, Y TODAS MIS PREGUNTAS HAN SIDO RESPONDIDAS DE MANERA CLARA Y A MI ENTERA

SATISFACCIÓN, POR PARTE DE AMALIA AIDE FRANCO GUERRERO, ASÍ MISMO SE ME INFORMÓ QUE EN CASO DE REQUERIR LOS RESULTADOS DE LA PRESENTE INVESTIGACION, LOS OBTENDRÉ AL CONCLUIR EL PROTOCOLO Y CUANDO SEA DE DOMINIO PÚBLICO, A TRAVÉS DEL CORREO ELECTRÓNICO aafranco@inr.gob.mx DE LA MISMA MANERA QUE ME FUERON ENTREGADOS MIS RESULTADOS.

DR. EN C. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE

Cargo: Investigador en Ciencias Médicas

Laboratorio: Genética y Genómica

Contacto: CENIAC 6To piso

Teléfono: 5999 1000, Extensión oficina: 14708

Extensión Laboratorio: 14702 o 14710

Correo

Electrónico: maganasm@hotmail.com;

jmagana@inr.gob.mx

DR. VÍCTOR MANUEL VALADEZ JIMÉNEZ

Cargo: Jefe de División

Servicio: Foniatría

Contacto: Área de Foniatría en cuerpo VIII

Piso 0

Teléfono: 5999 1000, Extensión: 18102.

Correo Electrónico: vvaladez@inr.gob.mx

DRA. AMALIA AIDE FRANCO GUERRERO

Cargo: Médico residente de Audiología

Otoneurología y Foniatría

Contacto: Área de Foniatría en cuerpo VIII

Piso 0

Teléfono: 5999 1000, Extensión: 18102.

Correo Electrónico: aafranco@inr.gob.mx

Instituto Nacional de Rehabilitación. Av. México Xochimilco 289 col. Arenal de Guadalupe, Tlalpan.

NOMBRE Y FIRMA DEL VOLUNTARIO
QUIEN SE IDENTIFICA CON:

FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

TELÉFONO:

DIRECCIÓN:

EMAIL:

TESTIGO:

QUIEN SE IDENTIFICA CON:

TESTIGO:

QUIEN SE IDENTIFICA CON:

TELÉFONO:

DIRECCIÓN:

EMAIL:

TELÉFONO:

DIRECCIÓN:

EMAIL:

Nota: Los datos personales contenidos en la presente Carta de Consentimiento Informado, son considerados confidenciales de conformidad con lo dispuesto por los artículos 3, fracción II; 18, fracción II y 21 de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, por lo que la información confidencial proporcionada será utilizada exclusivamente para propósitos científicos y de enseñanza, siempre conservando la confidencialidad.

10.3. Formato FEES

PACIENTE:																		
ALTERACIONES DE LA DEGLUCIÓN FEES				NÉCTAR				PUDDING				LÍQUIDO				SÓLIDO		
				5ml	10ml	15ml	20ml	5ml	10ml	15ml	20ml	5ml	10ml	15ml	20ml	½	¼	1
EFICACIA DE LA DEGLUCIÓN	FASE ORAL	DERRAME ANTERIOR	SI															
			NO															
		APRAXIA DE LA DEGLUCIÓN	SI															
			NO															
		CONTROL DEL BOLO (DERRAME POSTERIOR)	SI															
			NO															
	FASE FARÍNGEA	DÉFICIT EN LA PROPULSIÓN DEL BOLO	SI															
			NO															
		REFLUJO NASAL	SI															
			NO															
		RESIDUO EN VALLECULA	SI															
			NO															
		RESIDUO EN PAREDES FARÍNGEAS	SI															
			NO															
SEGURIDAD DE LA DEGLUCIÓN	FASE ORAL	RESIDUO EN ESPACIO RETROGLÓTICO	SI															
			NO															
		RESIDUO EN SENO PIRIFORME	SI															
			NO															
	FASE FARÍNGEA	REGURGITACIÓN NASOFARÍNGEA	SI															
			NO															
		DÉFICIT DE APERTURA DE EES	SI															
			NO															
		INCOMPETENCIA DEL SELLO PALATOGLOSO	SI															
			NO															
		PENETRACIÓN PREDEGLUTORIA	SI															
			NO															
		ASPIRACIÓN PREDEGLUTORIA	SI															
			NO															
FASE FARÍNGEA	SENSIBILIDAD FARINGOLARÍNGEA AFECTADA FEES	SI																
		NO																
	SECRECIONES BASALES FEES	SI																
		NO																
	RETARDO DEL DISPARO DEL REFLEJO DEGLUTORIO	SI																
		NO																
	ELEVACIÓN LARÍNGEA	NORMAL																
		DISMINUÍDA																
	DÉFICIT DE PROTECCIÓN LARÍNGEA	SI																
		NO																
FASE FARÍNGEA	PENETRACIÓN LARÍNGEA DURANTE DEGLUCIÓN	SI																
		NO																
	ASPIRACIÓN LARÍNGEA DURANTE DEGLUCIÓN	SI																
		NO																
	PENETRACIÓN LARÍNGEA POSTDEGLUCIÓN	SI																
		NO																
FASE FARÍNGEA	ASPIRACIÓN LARÍNGEA POSTDEGLUCIÓN	SI																
		NO																

11. Referencias bibliográficas

1. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2015;1852(4):594–606.
2. Magaña JJ, Leyva-García N, Cisneros-Vega B. Patogénesis de la distrofia miotónica tipo 1. *Gac Med Mex*. 2009;145(4):331–7.
3. Turner C. Myotonic Dystrophies [Internet]. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Elsevier Ltd; 2013. 1-30 p.
4. Schottlaender L. Las distrofias miotónicas: Diagnóstico y manejo. *Neurol Argentina* [Internet]. 2010;2(2):139–40.
5. Ghosh PS. Myotonic Dystrophy Type 1: A Ne1. Ghosh PS. Myotonic Dystrophy Type 1: A Neurological Cause of Dysphagia. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2016;57:105–6.
6. Pilz W, Baijens LWJ, Kremer B. Oropharyngeal dysphagia in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Dysphagia*. 2014;29(3):319–31.
7. Magaña JJ, Cortés-Reynosa P, Escobar-Cedillo R, Gómez R, Leyva-García N, Cisneros B. Distribution of CTG repeats at the DMPK gene in myotonic dystrophy patients and healthy individuals from the Mexican population. *Mol Biol Rep*. 2011;38(2):1341–6.
8. Luna-Angulo AB, Suárez-Sánchez R, Cortés-Callejas H, Ruano-Calderón L, Escobar-Cedillo RE, Tapia-Guerrero Y, et al. Diagnóstico molecular de enfermedades neuromusculares en el Instituto Nacional de Rehabilitación, situación actual y perspectivas. *Investig en Discapac* [Internet]. 2016;5(1):9–26.

9. Armendáriz Y, J L, M C, V R, J P. Distrofia miotónica . Nuestra experiencia de 18 años en consulta de Neuropediatría. 2010;72(2):133–8.
10. Magaña JJ, Leyva-García N, Cisneros B. [Pathogenesis of myotonic dystrophy type 1]. Gac Med Mex [Internet]. 2009;145(4):331–7.
11. Marcon M, Briani C, Ermani M, Menegazzo E, Iurilli V, Feltrin GP, et al. Positive correlation of CTG expansion and pharyngoesophageal alterations in myotonic dystrophy patients. Ital J Neurol Sci. 1998;19(2):75–80.
12. Lee JE, Cooper TA. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. Vol. 37, Biochem. Soc. Trans. 2009. p. 1281–1286.
13. Mankodi A. Myotonic Dystrophy in Transgenic Mice Expressing an Expanded CUG Repeat. Science (80-) [Internet]. 2000;289(5485):1769–72.
14. Seznec H, Agbulut O, Sergeant N, Savouret C, Ghestem a, Tabti N, et al. Mice transgenic for the human myotonic dystrophy region with expanded CTG repeats display muscular and brain abnormalities. Hum Mol Genet. 2001;10(23):2717–26.
15. G Wang, Kearney D DBM et al. Elevation of RNA-binding protein CUGBP1 is an early event in an inducible heart-specific mouse model of myotonic dystrophy. J Clin Invest. 2007;117(10):2802–11.
16. Orengo JP, Chambon P, Metzger D, Mosier DR, Snipes GJ, Cooper TA. Expanded CTG repeats within the DMPK 3' UTR causes severe skeletal muscle wasting in an inducible mouse model for myotonic dystrophy. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2008;105(7):2646–51.
17. Lee J, Cooper T. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. Biochem Soc Trans [Internet]. 2009;37(6):1281–6.

18. Kimura T, Nakamori M, Lueck JD, Pouliquin P, Aoike F, Fujimura H, et al. Altered mRNA splicing of the skeletal muscle ryanodine receptor and sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet.* 2005;14(15):2189–200.
19. Mankodi A, Takahashi MP, Jiang H, Beck CL, Bowers WJ, Moxley RT, et al. Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of ClC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell.* 2002;10(1):35–44.
20. Jiang H, Mankodi A, Swanson MS, Moxley RT, Thornton CA. Myotonic dystrophy type 1 is associated with nuclear foci of mutant RNA, sequestration of muscleblind proteins and deregulated alternative splicing in neurons. *Hum Mol Genet.* 2004;13(24):3079–88.
21. Savkur RS, Philips A V, Cooper TA. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet.* 2001;29(1):40–7.
22. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: Molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol [Internet].* 2012;11(10):891–905.
23. Sicot G, Gomes-Pereira M. RNA toxicity in human disease and animal models: From the uncovering of a new mechanism to the development of promising therapies. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet].* 2013;1832(9):1390–409.
24. Rodríguez R, Hernández-Hernández O, Magaña JJ, González-Ramírez R, García-López ES, Cisneros B. Altered nuclear structure in myotonic dystrophy type 1-derived fibroblasts. *Mol Biol Rep.* 2015;42(2):479–88.

25. Magaña JJ, Arenas-Sordo ML, Gómez R. Capillary electrophoresis, a new diagnostic tool. *Rev Med Chil.* 2009;137(7):946–56.
26. Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Bégin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology.* 2001;56(April 1998):336–40.
27. Fregonezi G, Araújo T, Dourado Junior ME, Ferezini J, Silva E, Resqueti V. Heart rate variability in myotonic dystrophy type 1 patients. *Arq Bras Cardiol [Internet].* 2012;98(4):353–60.
28. González R, Bevilacqua J a. Disfagia en el paciente neurológico. *Rev Hosp Clin Univ Chile.* 2009;20:252–62.
29. Dziawas R, Beck AM, Clave P, Hamdy S, Heppner HJ, Langmore SE, et al. Recognizing the Importance of Dysphagia: Stumbling Blocks and Stepping Stones in the Twenty-First Century. *Dysphagia.* 2017;32(1):78–82.
30. Velasco MM, Arreola V, Clavé P, Puiggrós C. Abordaje clínico de la disfagia orofaríngea : diagnóstico y tratamiento. *Nutr Clínica en Med.* 2007;1(3):174–202.
31. Bernabeu Guitart M, Terré Boliart R, Martinell Gispert-Sauch M. Actualización en el diagnóstico y el tratamiento de la disfagia neurógena. *FMC - Form Médica Contin en Atención Primaria [Internet].* 2004;11(7):373–82.
32. Didier B, GUY P. DISFAGIA EVALUACIÓN Y REEDUCACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA DEGLUCIÓN. MC GRAW HILL INTERAMERICANA. 2004. 5-27 P.
33. Souto S, González L. Artículo Fisioterapia orofacial y de reeducación de la

- deglución . Hacia una nueva especialidad. 2008;25(5):248–92.
34. Cámpora H, Falduti A. Evaluación y tratamiento de las alteraciones de la deglución. *Rev Am Med Resp.* 2012;3:98–107.
 35. J G. Evaluación y tratamiento de la deglución con nasofibrolaringoscopia en pacientes con disfagia y aspiración. *AN ORL MEX.* 2007;52(4):147–9.
 36. Leder SB, Sasaki CT, Burrell MI. Fiberoptic endoscopic evaluation of dysphagia to identify silent aspiration. *Dysphagia.* 1998;13(1):19–21.
 37. A KL. Myotonic dystrophy (DM1) and dysphagia: The need for dysphagia management guidelines and an assessment tool. *Can J Neurosci Nurs.* 2011;33(1):47–50.
 38. Susan G, Hiss Ph GN. Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing and Sensory Testing. *Laryngoscope.* 2003;21(5):228.
 39. Langmore SE, Schatz K, Olsen N. Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: A new procedure. *Dysphagia [Internet].* 1988;219(2):216–9.
 40. Aviv JE, Kim T, Thomson JE, Sunshine S, Kaplan S, Close LG. Fibreoptic endoscopic evaluation of swallowing with sensory testing (FEEST) in healthy controls. *Dysphagia.* 1996;92:87–92.
 41. Langmore SE. History of Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing for Evaluation and Management of Pharyngeal Dysphagia: Changes over the Years. *Dysphagia.* 2017;32(1):27–38.
 42. Leder SB, Acton LM, Lisitano HL, Murray JT. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) with and without blue-dyed food. *Dysphagia.* 2005;20(2):157–62.

43. Langmore SE, Schatz K, Olson N. Endoscopic and videofluoroscopic evaluations of swallowing and aspiration. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 1991;100(8):678–81.
44. Aviv JE, Kaplan ST, Thomson JE, Spitzer J, Diamond B, Close LG. The safety of Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing with Sensory Testing (FEESST): an Analysis of 500 Consecutive Evaluations. *Dysphagia*. 2000;15(1):39–44.
45. Langmore SE. Evaluation of oropharyngeal dysphagia: which diagnostic tool is superior? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11:485–9.
46. Wu CH, Hsiao TY, Chen JC, Chang YC, Lee SY. Evaluation of swallowing safety with fiberoptic endoscope: comparison with videofluoroscopic technique. *Laryngoscope* [Internet]. 1997;107(3):396–401.
[Hsiu_Wu.pdf?issn=0023852x&issue=v107i0003&article=396_eosswfecwvt](#)
47. Nacci A, Matteucci J, Romeo SO, Santopadre S, Cavaliere MD, Barillari MR, et al. Complications with fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in 2,820 examinations. *Folia Phoniatr Logop*. 2016;68(1):37–45.
48. Pisegna JM, Langmore SE. Parameters of Instrumental Swallowing Evaluations: Describing a Diagnostic Dilemma. *Dysphagia*. 2016;31(3):462–72.
49. Murray J, Langmore SE, Ginsberg S, Dostie A. The Significance of Accumulated Oropharyngeal Secretions and Swallowing Frequency in Predicting Aspiration. *Dysphagia*. 1996;103(11):99–103.
50. Kelly AM, Leslie P, Beale T, Payten C, Drinnan MJ. Fibreoptic endoscopic evaluation of swallowing and videofluoroscopy: Does examination type

- influence perception of pharyngeal residue severity? Clin Otolaryngol. 2006;31(5):425–32.
51. Baijens LWJ, Speyer R, Pilz W, Roodenburg N. FEES protocol derived estimates of sensitivity: Aspiration in dysphagic patients. Dysphagia. 2014;29(5):583–90.
 52. Ramsey D, Smithard D, Kalra L. Silent aspiration: What do we know? Dysphagia. 2005;20(3):218–25.
 53. Jones K, Pitceathly RD, Rose MR, McGowan S, Hill M, Badrising UA, et al. Interventions for dysphagia in long-term, progressive muscle disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;2(April):CD004303.
 54. Umemoto G, Furuya H, Kitashima A, Sakai M, Arahata H, Kikuta T. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy versus myotonic dystrophy type 1. Muscle Nerve [Internet]. 2012;46(4):490–5.
 55. Lúcia A, Leal DM, Oda AL. DISFAGIA OROFARÍNGEA NA DISTROFIA MIOTÔNICA Avaliação fonoaudiológica e análise nasofibrolaringoscópica. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59:394–400.
 56. Ercolin B, Sassi FC, Mangilli LD, Mendonça LIZ, Limongi SCO, De Andrade CRF. Oral motor movements and swallowing in patients with myotonic dystrophy type 1. Dysphagia. 2013;28(3):446–54.
 57. Pilz W, Baijens LWJ, Passos VL, Verdonschot R, Wesseling F, Roodenburg N, et al. Swallowing assessment in myotonic dystrophy type 1 using fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES). Neuromuscul Disord. 2014;24(12):1054–62.
 58. Leonard RJ, Kendall KA, Johnson R, McKenzie S. Swallowing in myotonic

muscular dystrophy: A videofluoroscopic study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(7):979–85.

59. Ertekin C, Yüceyar N, Aydoğdu, Karasoy H. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal swallowing in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:363–71.
60. Bellini M, Biagi S, Stasi C, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, et al. Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World J Gastroenterol.* 2006;12(12):1821–8.
61. Wong LJC, Ashizawa T, Monckton DG, Caskey CT, Richards CS. Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic-dystrophy is age and size-dependent. *Am J Hum Genet [Internet].* 1995;56:114–22.
62. Kohwi Y. *Trinucleotide Repeat Protocols.* 1st ed. New Jersey: Humana Press; 2004. 47-60 p.