

Distrofia Miotónica

Segunda Edición

Peter S. Harper

Profesor Emérito de Genética Humana de la Universidad de Cardiff,
Cardiff, Reino Unido

Edición española y traducción coordinada por

Adolfo López de Munain MD PhD

Profesor Asociado de Neurología

Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea,
San Sebastián, España

Director del Área de Neurociencias. Instituto Biodonostia

Jefe Clínico del Servicio de Neurología

Hospital Donostia, San Sebastián, España

Colaboradores

Amets Sáenz, Oihane Jaka, Ana Aiastui, Alba Mateos,

María Goicoechea, Roberto Fernández-Torrón, Neia Aldaiz,

Patricia García, Iván Toral, Ainara Vallejo, Karimele Arnaiz y

Leyre Curto Arzac

TODA LA INFORMACIÓN QUE NECESITA,
DIRECTAMENTE DESDE LOS EXPERTOS

Dedicatoria

Al Grupo de Apoyo de Distrofia Miotónica, cuyo trabajo ha ayudado a tantos pacientes y familiares en el Reino Unido y del resto del mundo.

Prólogo

Frases como las siguientes,

“...Desearía haber tenido una copia de Los hechos cuando mi marido y mi hijo de 12 años fueron diagnosticados de distrofia miotónica en 1985.

Sali de la consulta aliviada por tener un diagnóstico para mi hijo que había sufrido, día tras día, problemas vitales durante 9 años.

Tras conocer el diagnóstico de mi hijo y de mi marido, que también fue diagnosticado en la misma consulta, no sabía donde ir para averiguar más acerca de esta enfermedad de la que nunca antes había oído hablar. En un abrir y cerrar de ojos les estaban haciendo fotos a mi marido y a mi hijo en el hospital. Tras ese día fui a una clínica prenatal a hablar con un médico de familia, ya que yo era una matrona social. El médico consultó un libro de medicina para obtener más información sobre la distrofia miotónica, pero el párrafo que describía la enfermedad, sólo tenía 4 líneas y estaba lleno de términos médicos”, ilustran experiencias muy comunes que encontrarán respuesta en el libro Distrofia miotónica: los hechos.

Es gratificante poder recomendar este libro a los familiares de las personas que acaban de ser diagnosticadas de distrofia miotónica, para que puedan leer acerca de la enfermedad o puedan buscar información sobre lo que les preocupa, como por ejemplo: ¿Por qué mi hijo ha nacido con distrofia miotónica? o ¿Por qué estoy siempre cansado?

Las respuestas están escritas en un lenguaje que todos podemos entender. Sea cual sea la pregunta relacionada con la distrofia miotónica, la respuesta estará en este libro.

Los capítulos son muy fáciles de seguir, los títulos ayudan a encontrar la información apropiada, y el texto es inteligible –el libro anima al lector a averiguar cómo se pueden evitar algunas de las complicaciones de la distrofia miotónica, y explica también cómo afecta la enfermedad a la vida de los pacientes.

Estoy muy agradecida de que una eminencia científica como el Profesor Harper haya entendido la necesidad de escribir un libro para las familias que tienen distrofia miotónica. Un sincero “gracias” al profesor por hacer realidad este libro y por el trabajo de toda una vida para ayudar a la gente con distrofia miotónica en todo el mundo.

Margaret Bowler SRN SCM

Coordinadora Nacional

Grupo de apoyo de la distrofia miotónica, Reino Unido

Prólogo y reconocimientos de la segunda edición inglesa

Estoy orgulloso de que la gente haya encontrado este libro útil y que haya sido posible traducirlo en distintas lenguas para los no angloparlantes. Preparando esta nueva edición he evitado hacer cambios a no ser que fueran necesarios, pero le he dado una particular importancia a la forma de distrofia miotónica tipo 2, que en la primera edición de este libro estaba pobremente definida, y he incluido los nuevos avances más relevantes.

Me gustaría agradecer su ayuda y apoyo a todos mis colegas de Cardiff, especialmente al Dr. Mark Rogers. Estoy particularmente agradecido a Margaret Bowler, Shannon Lord, y Maggie Wahl por sus valiosos comentarios en el manuscrito y por sugerir material adicional, y a Michele Matthews por mecanografiar y organizar el texto. También merecen las gracias la Campaña para la Distrofia Muscular (Reino Unido) (Muscular Dystrophy Campaign UK), la MDA (Asociación contra la distrofia muscular, USA), AFM (Asociación Francesa contra las Miopatías) y el Grupo de Apoyo a la Distrofia Miotónica (Myotonic Dystrophy Support Group) por sus sugerencias y apoyo económico al Cardiff Muscular Centre durante muchos años. Quiero agradecer también a Joanne Richards su trabajo en la edición del texto.

El 2009 es un “año centenario” para la distrofia miotónica, y es bueno ver el incremento en el trabajo y el interés mostrado por clínicos y científicos investigadores, que ofrecen promesas reales de un tratamiento efectivo.

Peter Harper
Cardiff, 2009

Prólogo de la primera edición inglesa

La idea de escribir este libro me vino poco después de terminar la tercera edición de mi libro más grande, el tratado titulado, Distrofia Miotónica (WB Saunders, 3ª Edición, 2001). Ése libro fue escrito para profesionales, principalmente doctores e investigadores, pero, cuando aparecieron las primeras ediciones, un gran número de pacientes y familiares me dijeron que habían encontrado partes de éste útiles para ellos mismos. Ahora que el libro ya está completo (tras un largo retraso), soy consciente de que había una necesidad de algo elaborado de manera más específica para las familias con distrofia miotónica, por lo que pensé que debería intentar ofrecerlo.

Podría ser discutible si internet y la información que proviene de otras fuentes podrían hacer innecesario un libro de este tipo, aunque yo lo dudo. Quizás esté algo pasado de moda, pero hay ventajas reales en tener la mayor parte de la información necesaria recogida en algo sólido como un libro, especialmente si es corto y fácil de leer.

El momento elegido parecía bueno, y al haber estado trabajando en el tratado más también la oportunidad de tomarme un descanso en una remota isla lejos de la costa de Gales, sin teléfono, electricidad y todos los estorbos e interrupciones de la vida moderna.

Así que con un fondo de mar, focas y pájaros, y acompañado de paz y tranquilidad, he escrito este corto libro, que espero que los enfermos de distrofia miotónica y sus familiares encuentren útil.

Peter Harper

Ynys Nelly, Bardsey Island, Verano del 2001

Prólogo a la edición española

Cuando Shannon Lord nos propuso la traducción de esta obra del profesor Peter Harper al español, no dudamos ni un minuto de que era un esfuerzo que merecía la pena. A lo largo de los últimos 25 años viendo enfermos con distrofia miotónica en San Sebastián (País Vasco, España), he podido darme cuenta de cuán necesarios son los consejos que contiene este texto y que ha sido un placer traducir para los lectores de habla española. El profesor Harper acierta tanto con los contenidos -se recogen prácticamente todos los temas de importancia en una consulta,- como con el tono, que él llama optimista y que creo que además es muy realista. Al traducir la obra hemos hecho algunas adaptaciones del texto original para que sea comprendido por personas que viven en países de habla hispana. El consejo y asesoramiento genético se realiza en España por neurólogos expertos en Neurogenética, ya que no existe la especialidad de Genética Clínica en el momento de escribir este prólogo. Hemos tratado de actualizar algún contenido que la evolución de los acontecimientos desde la publicación de edición inglesa realizada en 2009 ha modificado. Estoy seguro que la presentación de este libro coincidiendo con la celebración del International Myotonic Dystrophy Congres (IDMC-9) a celebrar en Octubre de 2013 en esta ciudad, contribuirá a mejorar el conocimiento de esta compleja enfermedad entre los pacientes de habla hispana y sus familiares.

Quiero agradecer a Amets Sáenz, Oihane Jaka, Ana Aiastui, Alba Mateos, María Goicoechea, Roberto Fernández-Torrón, Neia Naldaiz, Patricia García, Iván Toral y Ainara Vallejo del Area de Investigación en Enfermedades Neuromusculares del Instituto Biodonostia, por su ayuda y comentarios para ser respetuoso con la versión original del profesor Harper. Gracias igualmente a Karmele Arnaiz y Leyre Curto de la Fundación Ilundain de Investigaciones Neurológicas por su ayuda en la maquetación y preparación del manuscrito y a mi hija Estíbaliz que ha leído el libro para darme la perspectiva de un estudiante de Medicina.

Adolfo López de Munain MD PhD
Instituto Biodonostia
San Sebastián, Otoño de 2012

Contenidos

1. ¿Qué es la distrofia miotónica?	1
2. Síntomas musculares y distrofia miotónica	7
3. Mirando hacia el futuro	14
4. No es sólo una enfermedad muscular	18
5. Distrofia miotónica en niños	25
6. Distrofia miotónica tipo 2	32
7. Aspectos familiares y riesgos genéticos	37
8. Avances en la investigación	52
9. Apoyo e información	59
10. Asistencia y Tratamiento	64
11. El futuro – hacia la prevención efectiva y la cura de la distrofia miotónica	71
12. Conclusiones	77
Apéndice 1	78
Apéndice 2	83
Apéndice 3	86
Lecturas Complementarias	87
Índice	95

1

¿Qué es la distrofia miotónica?

Información para aquellos que no conocen o saben poco sobre la enfermedad

La mayoría de las personas que comienzan a leer este libro saben poco o nada acerca de la distrofia miotónica. Posiblemente acaban de ser diagnosticados, o pueden haber sido informados de que alguien en su familia está afectado, pero sólo tendrán una vaga idea de sus implicaciones. Si éste es su caso, este capítulo es un buen punto de partida. Si por el contrario dispone ya de suficiente información, puede continuar si lo desea, leyendo los capítulos posteriores.

¿Por qué ese nombre?

Afortunadamente, a diferencia de otros muchos trastornos médicos, la distrofia miotónica es un nombre razonablemente fácil de recordar y explicar. El término miotonía se utiliza para un tipo de rigidez muscular específica, mientras que distrofia es el nombre de cualquier trastorno muscular hereditario en el cuál el músculo sufre un deterioro progresivo. La distrofia miotónica combina estas dos características y de ahí su nombre.

Tabla 1.1 Diferentes nombres para la distrofia miotónica y enfermedades similares

Otros nombres para la distrofia miotónica
Enfermedad de Steinert
Distrofia Muscular Miotónica
Distrofia Miotónica
Miotonía Distrófica
Miotonía Atrófica
Distrofia Miotónica tipo 1/tipo 2
Otros nombres parecidos que no son distrofia miotónica
Distrofia Muscular (muchos otros tipos)
Miotonía Congénita (enfermedad de Thomsen)
Distrofia Muscular Congénita

Sin embargo, los médicos han utilizado otros nombres para la distrofia miotónica, que pueden resultar confusos aunque merecen una pequeña explicación y se resumen en la tabla 1.1. En el pasado, los médicos utilizaban nombres en latín por lo que se pueden

encontrar también los nombres de *dystrophia myotonica*, *myotonia dystrophica* o *myotonia atrophica*. Estos son sólo otros nombres para la distrofia miotónica, y es recomendable evitarlos.

En la Europa continental, la distrofia miotónica también es denominada enfermedad de Steinert. Steinert, médico alemán del siglo XX, fue uno de los descubridores de esta enfermedad (véase la Fig. 1.1.). En conclusión, es aconsejable ajustarse a la denominación de distrofia miotónica como término único. Cuando la enfermedad se ha iniciado en el nacimiento o en la primera infancia, los médicos utilizan los términos distrofia miotónica congénita o distrofia miotónica de inicio en la infancia.



Figura 1.1 Los descubridores de la distrofia miotónica como una entidad específica. (a) Hans Steinert, Leipzig (1875-1911). (b) William Batten, London (1866-1918)

Desde que se conoció la existencia de un segundo tipo de distrofia miotónica, pueden hallarse los términos distrofia miotónica tipo 1 o distrofia miotónica tipo 2, o sus abreviaturas DM1 y DM2. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentará la forma más común, la tipo 1, y en este libro ésta será la forma analizada a la que nos referiremos a menos que se aluda específicamente al tipo 2.

Otras entidades diferentes con nombres similares son la miotonía congénita, también llamada enfermedad de Thomsen (véase nota al final de este capítulo), en la que no hay distrofia y

el músculo permanece casi sin cambios durante toda la vida. El término distrofia muscular se refiere a todo el grupo de trastornos en los que se produce una debilidad progresiva del músculo, y bajo este término genérico se incluye la distrofia miotónica entre otras muchas enfermedades progresivas y degenerativas del músculo. La mayoría de los pacientes que sufren una distrofia muscular presentarán otros tipos de enfermedad neuromuscular, no la distrofia miotónica. Es muy importante mencionar que la distrofia muscular congénita, no es lo mismo que la distrofia miotónica congénita (véase capítulo 5). Para más información sobre estas otras distrofias musculares, puede consultar la obra “Distrofia muscular: los hechos”, en esta serie (Muscular Dystrophy; The Facts, Oxford University Press, Inc.).

Las diferencias entre la distrofia miotónica tipo 1 y la tipo 2, se explican en el capítulo 6. En el supuesto de presentar una distrofia miotónica tipo 2, le aconsejo que vaya directamente a consultar el capítulo correspondiente en este momento, ya que los próximos capítulos se ocupan principalmente de la forma más habitual, la forma tipo 1.

¿Cuáles son los principales problemas de la distrofia miotónica?

Ahora que esperamos que el nombre asignado a su enfermedad esté más claro, es el momento de esbozar las principales características de la distrofia miotónica; los capítulos posteriores profundizarán en ellas con mayor detalle. Tenga en cuenta que debido a la gran variabilidad de síntomas presentes en la distrofia miotónica, es posible que las características no coincidan exactamente con los problemas que ha detectado en usted o en su familiar.

Sin embargo, si no observa ninguna similitud, es razonable poner en duda el diagnóstico. En la tabla 1.2 se enumeran algunos de los principales problemas detectados en pacientes adultos con distrofia miotónica, los cuales motivan la consulta con el especialista. Por supuesto, a muchas personas les resulta difícil expresar con palabras precisas sus síntomas, por lo que la debilidad puede ser expresada como “cansancio”, y la dificultad más específica de relajar los músculos causados por la miotonía suele ser considerada como “rigidez general”, tal vez más relacionada con las articulaciones, en lugar de con el músculo.

Los síntomas se pueden diferenciar entre aquellos síntomas debidos al deterioro del propio músculo y en aquellos derivados de otros sistemas corporales. Puesto que este segundo grupo de síntomas pueden ser tan importantes o más que los propios síntomas musculares, es esencial reconocer desde el principio que la distrofia miotónica no es sólo una enfermedad muscular, sino que es una enfermedad multisistémica. En el capítulo 4 se detallarán en mayor profundidad estos síntomas.

Tabla 1.2 Distrofia miotónica-Principales síntomas en el adulto

Debilidad muscular
Rigidez muscular (miotonía)
Otros síntomas
Alteraciones intestinales y dolor abdominal
Alteraciones del ritmo cardíaco
Somnolencia diurna
Cataratas

En este punto, es importante hacer hincapié en la gran variabilidad de los síntomas presentes en la distrofia miotónica, no sólo en su gravedad, sino también en su naturaleza y en la edad de inicio de los mismos. De hecho, es probable que sea una de las enfermedades con mayor variabilidad conocida en medicina, algo que causa dificultades a los médicos a la hora de realizar el diagnóstico, así como a los pacientes y sus familias. La tabla 1.3 resume esta variabilidad, pero es importante saber que es probable que no todos los problemas descritos se produzcan en la misma persona, que los diferentes miembros de una familia puedan estar afectados de manera diversa, y que algunas personas con distrofia miotónica, sobre todo cuando se detecta en la edad adulta, pueden no desarrollar problemas médicos serios en absoluto.

Tabla 1.3 Distrofia miotónica – Una condición muy variable

Edad de inicio	0-80 años
Gravedad de los problemas musculares	De ninguna a grave
Otro tipo de problemas	Ausentes o más problemáticos que los síntomas musculares
Relación de la edad al inicio	En general los síntomas son más acusados cuando el inicio es temprano
Patrón familiar	Muy variable, principalmente entre las diferentes generaciones

Una vez que el diagnóstico de la distrofia miotónica ha sido realizado y los miembros de la familia conocen su naturaleza genética, la herencia es siempre un asunto importante que causa una cierta preocupación. Una vez más, este es un tema lo suficientemente sensible como para merecer un capítulo aparte (capítulo 6), sobre todo porque muchas personas han tenido dificultades para obtener acceso a información precisa sobre los riesgos de los familiares.

Nuestra capacidad para responder a las preguntas sobre el riesgo genético y para llevar a cabo las pruebas que muestren con precisión qué miembro en una familia es un individuo a riesgo

de desarrollar la enfermedad, ha avanzado mucho en los últimos años. La investigación genética ha identificado el gen implicado (así como el gen implicado en la rara forma “tipo 2”) y el cambio en este gen que produce la enfermedad. Esta investigación ha comenzado a ayudarnos a entender cómo la mutación genética provoca cambios en el músculo, en el corazón y en los otros órganos que pueden estar afectados. Cuando uno se detiene a pensar en la complejidad de todos estos órganos, no resulta extraño que desenmarañar los diferentes pasos e interacciones esté resultando un proceso difícil, que lleva mucho tiempo (y dinero), pero comparativamente con la situación de hace tan sólo 10 años, nuestro conocimiento se ha incrementado vertiginosamente, tal y como se trata de explicar en el capítulo 8.

Por último, en este primer capítulo se generan las preguntas más importantes que se encuentran en la mente de todos. *¿Qué se puede hacer para ayudar al paciente en términos de tratamiento médico, prevención y cura de la enfermedad? o bien, si ésto no es posible en la actualidad, ¿Cómo pueden los pacientes asegurarse de obtener el mejor tratamiento médico disponible, atención y apoyo en general?* Hay que reconocer que queda mucho trabajo por hacer, y espero que escribir este libro sea una pequeña aportación para mejorar la situación. Los últimos capítulos del libro abordan este tema.

Para aquellas personas a quienes que les interese un enfoque histórico, en la tabla 1.4 se presentan algunos de los hitos principales en la caracterización clínica y la comprensión de la distrofia miotónica. Aunque ha pasado un siglo desde la primera descripción de la enfermedad en 1909, nuestra comprensión ha progresado, probablemente tanto en los últimos 10 años como en los anteriores 90. Esperemos que ésta siga siendo la trayectoria y que esta mayor comprensión se traduzca pronto en beneficios terapéuticos.

Espero que cualquiera que haya leído este capítulo, sin saber nada previamente de la distrofia miotónica, se sienta ahora al menos un poco más familiarizado con el tema. Ahora es importante profundizar en los diferentes temas con más detalle.

Miotonía congénita (una nota sobre la enfermedad de Thomsen)

En esta entidad, como he mencionado previamente, no se da una debilidad significativa, pero la rigidez muscular producida por la miotonía, es a menudo mucho peor que en la distrofia miotónica. Si usted padece este trastorno, entonces este libro no ha sido escrito para usted. Lamentablemente, no puedo recomendarle una fuente concreta y adecuada de información, aunque internet puede ayudarle. Puede interesarle saber que el Dr. Julius Thomsen, un físico danés que describió la enfermedad unos años antes que se reconociera la distrofia miotónica, estuvo él mismo afectado. Publicó su descripción porque su hijo, también afecto, iba a ser reclutado para el ejército porque nadie creía que estaba enfermo. Es importante saber que esta enfermedad no progresa y se mantiene similar a lo largo de toda la vida.

Tabla 1.4 Distrofia miotónica – algunos hitos

1909	Primeras descripciones claras de la distrofia miotónica como un desorden diferente
1911	Primera asociación de la distrofia miotónica y cataratas
1916	Cambios musculares detallados analizados bajo el microscopio
1947	Primera familia completa y estudios genéticos
1960	Primera forma congénita de la distrofia miotónica reconocida
1971	Mapeo inicial del gen de la distrofia miotónica
1992	Gen de la distrofia miotónica identificado en el cromosoma 19 (tipo 1)
1994	Reconocida por primera vez la distrofia miotónica tipo 2
2000	Primera reproducción en un modelo experimental murino de la distrofia miotónica
2001	Aislamiento del gen de la distrofia miotónica tipo 2
2003	Distrofia miotónica como consecuencia del “ARN tóxico” en músculo y otras zonas
2012	Desarrollo de terapias “in vivo” mediante oligonucleótidos antisentido

2

Síntomas musculares y distrofia miotónica



Puntos clave

- ◆ Los síntomas musculares en la distrofia miotónica son muy variables.
- ◆ El diagnóstico se retrasa frecuentemente o no se alcanza porque la distrofia miotónica no se considera como posibilidad por el médico que atiende al paciente.
- ◆ La rigidez muscular (miotonia) es importante para el diagnóstico, pero lo es bastante menos que la debilidad, para los pacientes.
- ◆ Las dos formas de la distrofia miotónica (tipo 1 y 2) tienen diferentes patrones de debilidad muscular.
- ◆ Una valoración clínica (incluyendo la historia familiar) es el paso más importante y útil a la hora de realizar el diagnóstico.

Haciendo un diagnóstico - y cómo percibe los síntomas el paciente

El primer diagnóstico de la distrofia miotónica en un paciente puede ser realizado por diferentes tipos de médicos, dependiendo del tipo de síntoma inicial más molesto que lleve a la persona a pedir consejo médico. Además de los especialistas, un médico de familia atento puede sospechar de la enfermedad; si ésta comienza en la infancia, un pediatra, un neuropediatra o un genetista clínico que haya visto a otros miembros de la familia, puede ser la primera persona implicada- o lo puede reconocer el propio familiar. Pero dado que la mayoría de los pacientes tienen síntomas musculares, es el neurólogo, el especialista en trastornos del cerebro, los nervios y los músculos- quien estará implicado en la mayoría de los casos. Por lo tanto, tiene sentido empezar en este punto y mirar la situación desde el punto de vista de la persona que ha realizado la consulta o que ha consultado al neurólogo, y perfilar el proceso probable de los acontecimientos. *¿Qué se puede esperar que ocurra?*

Ya he indicado en el capítulo inicial que la *debilidad* y la *rigidez* son los dos síntomas principales que ocurren en la distrofia miotónica. La debilidad es el síntoma más molesto para la mayoría de los pacientes y puede llegar a irritarles que el médico esté más preocupado por la rigidez (miotonia) que por la debilidad. Sin embargo, a la hora de realizar un diagnóstico de la distrofia miotónica hay que tener en cuenta que la presencia de ambas

es importante; existen muchas causas de la debilidad y unas cuantas de la miotonía, pero el hecho de encontrar ambos síntomas en un paciente hace casi seguro que el diagnóstico sea el de distrofia miotónica, incluso antes de haber realizado ninguna prueba.



Preguntas Frecuentes

Si es de hecho tan simple hacer el diagnóstico, ¿Por qué se tarda en diagnosticar a los pacientes con distrofia miotónica muchos meses o incluso años?, y ¿Por qué hay un número significativo con un diagnóstico inicial equivocado?

La respuesta a estas preguntas es que ello no es totalmente atribuible a una culpa o ignorancia de los médicos, ya que el diagnóstico sólo se hará si se baraja como opción en la mente del médico, y esto va a depender no sólo de sus conocimientos, sino en la forma en que los síntomas sean descritos. El neurólogo (además de aquellos médicos con un interés especial en la enfermedad) sólo verá unos pocos pacientes con distrofia miotónica en un año, mientras que los médicos de otras especialidades, sólo los ven muy raramente: por lo tanto, a menos que los síntomas sean claros, es poco probable que los médicos piensen en este diagnóstico. Por otro lado los síntomas son a menudo tan vagamente expresados por los pacientes (algunos incluso los minimizan o los niegan), que combinado con lo anterior, con demasiada frecuencia nadie considera la enfermedad como un diagnóstico posible ante un enfermo concreto. Le muestro algunas de las razones principales en la tabla 2.1

Así que, ¿Cómo se podría evitar que sucediese este problema en usted o sus familiares? La tabla 2.1 proporciona alguna orientación; usted puede asegurarse de evitar los problemas de la segunda parte de la tabla, mientras que con paciencia y persistencia usted debería asegurarse que los médicos tienen la información clave, especialmente si alguien de su familia ya tiene la enfermedad.

Vale la pena recalcar en este punto que algunas de las características particulares de la debilidad muscular conducen a un diagnóstico de la distrofia miotónica y ayudan a descartar otras formas de distrofia muscular y otras enfermedades neurológicas. El primero de ellos es el *patrón de debilidad muscular* (ver Tabla 2.2). Éste es muy característico, en especial la afectación de la cara y músculos de la mandíbula, incluyendo la caída de los párpados (el término médico es ptosis) y la debilidad de la musculatura del cuello, junto con la de los músculos pequeños de las manos y las piernas. Casi tan importante es la preservación de ciertos grupos musculares, al menos inicialmente, que incluyen sobre todo los grandes

músculos de los muslos, los hombros y el tronco, que son los primeros implicados en otras distrofias musculares. Pero tenga en cuenta que en la distrofia miotónica tipo 2, los músculos implicados pueden ser muy diferentes.

Tabla 2.1 Razones por las cuales la distrofia miotónica no se diagnostica precozmente

Médico
◆ No estar familiarizado con las características clínicas de la enfermedad
◆ Tener poca experiencia en ver personas afectadas
◆ No escuchar la historia del paciente
◆ No conocer los antecedentes familiares del paciente
Paciente
◆ No describir los síntomas con claridad
◆ Minimizar o negar los síntomas musculares
◆ No mencionar la existencia de otros familiares afectados

La miotonía, cuando se presenta junto con la debilidad, es muy característica, por eso es tan importante mencionar cualquier dificultad para relajar los músculos, especialmente de los de agarre manual, incluso aunque no le moleste. La comprobación de la miotonía comienza en primer lugar por pedirle al paciente que agarre algo con la mano e intente soltarlo rápidamente o también que se apriete con firmeza el pulgar primero y trate luego de soltarlo rápidamente. Algunos pacientes con distrofia miotónica, aunque no muchos, tienen algo de rigidez por la miotonía y muy poca debilidad. En este punto puede ser difícil distinguir el cuadro clínico de otros trastornos que cursan con miotonía, sin o casi sin debilidad para soltar o abrir el puño, pero suelen ser enfermedades con una genética y evolución diferentes.

Estos otros trastornos miotónicos son muy raros; el más frecuente se denomina miotonía congénita o enfermedad de Thomsen. Debido a que muchos pacientes con distrofia miotónica tienen síntomas de otros sistemas del cuerpo, es importante que usted mencione esto, incluso aunque le parezcan ajenos a los problemas musculares. De hecho, pueden ser

Si usted tiene un familiar diagnosticado de distrofia miotónica -o con características que lo sugieran- lo más importante es que usted mencione esta información, aunque no se le pregunte directamente por ello. Esto podría ahorrar la dificultad en el diagnóstico aunque, por supuesto, podría resultar que sus síntomas no estén relacionados. Si usted es capaz de obtener el permiso de su familiar para que su historial clínico sea revisado, esto va a ser aún más útil y puede evitar que se le repitan pruebas innecesarias.

muy importantes para hacer el diagnóstico, tal como les mostraré en el siguiente capítulo. Todos los pasos anteriores pueden ayudar a concluir que el diagnóstico de distrofia miotónica es altamente probable (o, alternativamente, muy improbable) después de una única consulta. También significa que cualquier prueba que se solicite tiene más probabilidades de ser la correcta, en lugar de que simplemente contribuya a confundir aún más las cosas.

Tabla 2.2 La Distrofia Miotónica tipo 1 - los grupos musculares más afectados

Músculo o grupo muscular implicado	Nombre médico del músculo	Consecuencias para la persona afectada
Elevador del párpado	Elevador del párpado	Caída de párpados (ptosis)
Músculos faciales		Pérdida de expresión facial
Músculos de la mandíbula	Temporales, maseteros	Mordida abierta, boca abierta (en niños), habla farfullante, luxación mandibular
Músculos del cuello y especialmente los flexores	Esternocleidomastoideo	Dificultades para levantar el cuello, riesgo de lesiones por contusión o latigazo cervical
Músculos del antebrazo y la muñeca	Supinadores Dorsiflexores de la muñeca	Dificultad para levantar los brazos y torpeza motora
Músculos de la mano	Interóseos Flexores de los dedos	Dificultades para la escritura y para los movimientos finos como abrochar botones, rigidez (debida a la miotonía)
Tobillos	dorsiflexores del pie	Inestabilidad, pie caído

Los efectos de la debilidad del músculo

El patrón característico de la debilidad muscular no sólo es importante para que el médico pueda hacer un diagnóstico preciso, sino que también determina lo que el paciente no puede o le resulta difícil hacer, y por eso es el aspecto clínico más importante de la distrofia miotónica en tanto que es una enfermedad muscular. Algunas de las principales consecuencias de la debilidad de los músculos concretos se listan en la Tabla 2.2, y también los nombres anatómicos de los músculos, ya que estos se mencionan a menudo en las historias clínicas. Es posible que reconozca algunas de sus propias dificultades o limitaciones en esta tabla, pero de nuevo es importante hacer hincapié en lo variable puede ser la distrofia miotónica. Por ejemplo, mientras que para la mayoría de los pacientes levantarse de una silla o permanecer de pie sin apoyo (para lo que se usan los grandes

músculos antigravitatorios) no es un problema serio, para algunas personas, especialmente aquellos con distrofia miotónica “tipo 2” esto es muy difícil. Usted también debe tener en cuenta que los síntomas principales de una persona, afectarán en parte a su actividad laboral o a otras actividades y que con el mismo grado de debilidad puede ser más discapacitante en una persona que en otra.

Hay muchos músculos en los que no se piensa en absoluto a no ser que fallen. Así, los músculos involucrados en la respiración y la deglución son vitales, pero los síntomas de su disfunción no son considerados como síntomas musculares por muchos pacientes. Esto significa que muchos de los problemas generales incluidos en el próximo capítulo realmente tienen a la debilidad muscular, como causa subyacente, a pesar de que el paciente (y el médico) no se den cuenta.

Cualquier músculo debilitado, ya sea por enfermedad muscular, por falta de uso, o porque el nervio que lo inerva está desactivado o lesionado, se tienden a atrofiar y desaparecer; lo que se aprecia en la mayoría de los pacientes con distrofia miotónica puede estar presente mucho antes de que los síntomas sean molestos. A menudo las fotografías antiguas ya muestran los patrones de atrofia y debilidad, especialmente en la cara, y pueden ser muy útiles a los médicos para tratar de datar la edad de inicio, o en establecer si una persona que ya no vive, estuvo afectada.

Pruebas complementarias

Todas las áreas descritas anteriormente pueden formar parte de una consulta médica y no requieren de instalaciones y pruebas especiales. Debe ser posible hacer un diagnóstico firme de la distrofia miotónica en la mayoría de los casos, siempre que se haya recogido una cuidadosa historia clínica (incluidos los antecedentes familiares) y se haya realizado una exploración física a fondo. Mucha gente se sorprenderá al saber que estas medidas son mucho más importantes y efectivas que las pruebas complementarias a la hora de hacer un diagnóstico; si un médico no ha captado las características principales de la historia y el examen, se pueden solicitar pruebas equivocadas y los resultados pueden ser engañosos.

Apesar de esto, la mayoría de los pacientes son sometidos a algunas pruebas complementarias, ya sea para confirmar el diagnóstico clínico cuando los resultados del examen clínico son muy leves o no típicos, o cuando en otras condiciones se deben descartar otros procesos.

Afortunadamente estas pruebas son ahora menos numerosas y desagradables que hace unos años, gracias en gran medida al desarrollo de las pruebas genéticas específicas para la distrofia miotónica y otros trastornos musculares. Algunas otras pruebas adicionales son necesarias, no para hacer el diagnóstico, sino como parte del seguimiento del proceso, y se tratan más adelante en el capítulo 10.

Estas pruebas complementarias habituales en el diagnóstico de la distrofia miotónica incluyen los análisis de sangre y las pruebas de la función muscular incluyendo el electromiograma y la biopsia muscular.

Análisis de sangre

De todas las determinaciones posibles en sangre la más importante es la prueba genética que busca un cambio particular y característico en el gen de la distrofia miotónica, y que está presente en casi todos los pacientes con la forma “tipo 1”. Esta prueba se explica con más detalle más adelante desde el punto de vista de los miembros de la familia, pero confirmará (o descartará) el diagnóstico de la distrofia miotónica en la mayoría de los pacientes con síntomas debidos a la enfermedad. Existe una prueba genética similar que permite identificar la distrofia miotónica más rara, la tipo 2.

Otra determinación analítica en sangre mide el nivel de la proteína muscular creatina kinasa, que se altera en muchos trastornos musculares y que puede indicar cómo de activo está el proceso de destrucción muscular en la enfermedad. Un resultado normal no significa que una persona no tiene la distrofia miotónica.

Pruebas musculares

Electromiograma (EMG)

Esta prueba permite observar un patrón característico de la descarga eléctrica que es la base de la miotonía clínica y que no se ve en otras causas de debilidad muscular. Esta descarga se puede oír por el altavoz del electromiógrafo y tiene un sonido que se ha descrito como parecido al “descenso en picado de un bombardero”. Para poder oír y grabar estas descargas es preciso pinchar el músculo con una aguja fina lo que puede ser algo doloroso, pero no mucho (yo mismo lo he probado). Hoy en día esta prueba se realiza principalmente cuando hay dudas o cuando no hay nadie en la familia que tiene un diagnóstico definitivo. Sin embargo, el EMG no aporta una fiabilidad en sus resultados. Si el paciente está mínimamente afectado, puede que la miotonía no se detecte en la prueba o aparezca muchos años después, si el sujeto es asintomático.

Biopsia muscular

La biopsia muscular consiste en extraer un trozo de músculo para su estudio en el microscopio o para realizar análisis bioquímicos. Esto puede necesitar una pequeña incisión en la piel o se puede hacer con una aguja (grande). El anestésico local permite hacerlo sin dolor, pero no es agradable (también lo he probado!)

En músculo obtenido con la biopsia muscular, se muestran los cambios más característicos en la distrofia miotónica, pero hoy en día, rara vez es una prueba crucial para el diagnóstico. Puede ser muy importante analizar los músculos para la investigación, pero, si ésta es la

razón por la que se está haciendo la biopsia, se le debería pedir su autorización específica para ello.

Ahora hemos alcanzado el punto donde tenemos un diagnóstico firme de la distrofia miotónica y confirmado en sí mismo (o en su familiar). Querrá saber lo que esto significa para usted y su familia, y, en particular, lo que le deparará el futuro en términos de su debilidad muscular. Hablaré de esto en el próximo capítulo.

3

Mirando hacia el futuro



Puntos Clave

Una vez que una persona ha sido diagnosticada de distrofia miotónica y ha aceptado que tiene una enfermedad, es común que le surjan al paciente una serie de preguntas, que necesitan ser respondidas:

- ◆ ¿Qué grado de debilidad muscular llegaré a tener?
- ◆ ¿Y a qué ritmo progresará esa debilidad?
- ◆ ¿Se extenderá a otros músculos que en la actualidad están bien?
- ◆ ¿Llegaré a necesitar una silla de ruedas más adelante?
- ◆ ¿Voy a estar más o menos afectado que mis familiares afectos?

Estas preguntas no resultan fáciles de contestar, pero es posible proporcionar una serie de pautas que ilustren al paciente. En este capítulo nos ocuparemos sólo de los síntomas musculares; mientras que lo referente a otros problemas adicionales sobre la salud general se tratará en el capítulo siguiente.

En primer lugar, puede resultar sencillo prever las perspectivas acerca de la rigidez muscular o la miotonía, que rara vez empeoran tras el diagnóstico y que incluso puede llegar a mejorar en años posteriores. Sin embargo, la perspectiva para la debilidad muscular, que es la mayor preocupación de los enfermos, es más complicada de determinar.

En este punto, la mayoría de los médicos, especialmente aquellos con una dilatada experiencia en la distrofia miotónica, como es mi caso, comenzamos a ser más cautos e imprecisos, lo cual no ayuda al paciente. Pero el hecho es que conocemos cuán variable puede llegar a ser la distrofia miotónica, por lo que un exceso de precisión en nuestra predicción, muy probablemente puede ser erróneo. Lo mejor es volver a algunas de las preguntas y ver hasta dónde se puede responder.

Los niños pequeños pueden experimentar una mejoría durante un período de tiempo (véase el capítulo 5). En cuanto a si el deterioro puede ser rápido, uno puede ser muy contundente al decir que no. La distrofia miotónica nunca evoluciona repentinamente (a diferencia de, por ejemplo, la esclerosis múltiple), ni tampoco suele cambiar su ritmo de progresión. Así pues, la mejor guía es por lo general fijarse en el grado de daño producido en los últimos 3, 5 o 10 años, y trasladarlo hacia el futuro, al menos aproximadamente. Algunas personas

cambian muy poco durante un período de 5 o 10 años, y otros evolucionan más, pero el cambio es a lo largo de los años, no de meses. Muchos pacientes, sin duda, vivirán más que sus médicos.

La mayoría de los pacientes, por lo general, nunca necesitarán una silla de ruedas, al menos no para su uso en casa. Esto se debe a que los principales músculos necesarios para soportar el peso y caminar sólo están moderadamente afectados, excepto en la forma tipo 2. Por tanto, es muy importante reconocer que la distrofia miotónica es completamente diferente a este respecto, de la enfermedad de Duchenne y de otras distrofias musculares. Sin embargo, la debilidad de otros músculos puede llegar a producir serios inconvenientes en momentos en los que por otro lado, la movilidad general está todavía razonablemente conservada.

Es muy difícil predecir la gravedad de la enfermedad a partir de lo que ha sucedido a un familiar; ahora sabemos que esto es debido a que la alteración genética puede variar dentro de una misma familia, desde muy leve a muy importante.

¿Reduce la esperanza de vida la distrofia miotónica? La respuesta es simple: Puede que sí, aunque no necesariamente y muchas de las complicaciones potencialmente mortales se pueden evitar. La mayoría de las personas con distrofia miotónica no mueren a causa de su enfermedad muscular, sino debido a una serie de problemas más generales que se tratarán en el capítulo siguiente, tales como problemas cardíacos, respiratorios o complicaciones quirúrgicas. El capítulo 10 trata de cómo se pueden evitar y es esencial que usted tenga en cuenta que la mayoría de las muertes tempranas por distrofia miotónica se pueden prevenir. Si el inicio de la enfermedad es tardío, la esperanza de vida probablemente no se verá afectada. Sólo en la forma congénita grave existe un alto índice de mortalidad en los primeros meses de vida. La conclusión es que un paciente recién diagnosticado de distrofia miotónica puede disfrutar de muchos años de vida activa y productiva siempre y cuando sea consciente de su enfermedad y se tomen las medidas oportunas para evitar problemas innecesarios, así como que disponga de una adecuada atención médica. Una actitud positiva ante la vida, sin duda, le ayudará en este sentido.

Patrones familiares

Es natural asumir que por el hecho de que alguien más en la familia tenga distrofia miotónica, el curso de la enfermedad en ambos deba ser similar. Pero a menudo esto no es así y es que uno de los rasgos característicos de este trastorno es la gran variabilidad que presenta incluso dentro de una misma familia. Explicaré por qué esto es así en un capítulo posterior. En general, la distrofia miotónica muestra más similitud entre hermanos y hermanas que entre las diferentes generaciones, y este contraste intergeneracional queda principalmente reflejado en los niños gravemente afectados (véase el capítulo 5), cuya madre presenta a menudo síntomas leves o es completamente asintomática. Todo el tema de los riesgos genéticos se aborda ampliamente en el capítulo 7.

¿Qué puede empeorar – o mejorar, el curso de la enfermedad?

En la actualidad no existe un tratamiento médico que modifique significativamente el curso de la enfermedad, a pesar de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo. Tampoco hay conclusiones acerca de los efectos beneficiosos de la dieta y el ejercicio (véase el capítulo 10). Sin embargo, sí existen una serie de factores que pueden empeorar la enfermedad (Tabla 3.1) y, puesto que algunos de éstos pueden ser evitados, es importante que sea consciente de los mismos.

Como causa principal de agravamiento están los traumatismos, especialmente si van asociados a la colocación de una férula o un yeso de inmovilización por fractura o a un confinamiento en cama durante varias semanas. Es sorprendente la cantidad de músculos que se ven afectados por el desuso y cómo éste genera debilidad. Así que es importante conocer cómo puede usted evitar estas lesiones, especialmente evitando caídas y en el caso de que ocurran, mantenerse lo más activo posible durante la convalecencia. Es evidente que algunas de estas recomendaciones están completamente fuera de su control, pero otros muchos “accidentes” son realmente prevenibles, si se piensa detenidamente y se presta atención a este riesgo.

Tabla 3.1 Factores que pueden hacer empeorar la distrofia miotónica

◆ Heridas
◆ Inmovilidad
◆ Operación imprevista o anestesia
◆ Heridas
◆ Sobrepeso
◆ Descuido o desconocimiento de las complicaciones
◆ Tratamiento para un diagnóstico erróneo

Pensando en su hogar:

- ◆ ¿Son sus escaleras seguras?
- ◆ ¿Tiene los rieles, las manillas, y otras ayudas (véase el capítulo 10) bien instalados?
- ◆ ¿Quizás no dispone de los apoyos necesarios? o tal vez ¿Es reacio a admitir que padece una enfermedad? (¡Demasiado “orgullosa” o “terco”!, son términos que he escuchado de muchos parientes!)

El área de trabajo o la conducción de vehículos también deben ser vigiladas ya que puede necesitar ayuda para realizar las transferencias o los cambios de posición. El objetivo final es “evitar lesiones a toda costa”.

La **inmovilidad** por enfermedad o por una cirugía puede hacer también que la distrofia miotónica empeore. En esta situación, el cuerpo a menudo emplea sus propias proteínas, incluidas las del músculo, para su propio metabolismo.

El **sobrepeso** es un problema importante y complicado. El exceso de peso, probablemente no altera el curso de la enfermedad en sí (aunque puede predisponer a la lesión), pero sin duda lo complica ya que los músculos debilitados por la enfermedad deben soportar una carga extra.

El **embarazo** no es probablemente un factor agravante importante, a menos que las complicaciones obliguen a un estado de reposo. Ciertamente, puede cansar más a una persona, tal y como ocurre con el cuidado de los niños pequeños.

El **ejercicio** tampoco es probablemente un factor perjudicial, a menos que genere lesiones, pero igualmente es poco probable que mejore el curso natural de la debilidad.

En resumen, existen pocos “Sies y Noes” que una persona con distrofia miotónica tenga que seguir, excepto aquellos que son de sentido común, como señalé anteriormente. Sin embargo, me he encontrado con muchas personas que ignoran éstos puntos y no son pocos los que se lesionan, por lo que es muy importante hacer hincapié en estos puntos que en un principio pueden parecer obvios.

4

No es sólo una enfermedad muscular



Puntos clave

La distrofia miotónica puede causar problemas en otras áreas del cuerpo, incluyendo:

- ◆ El corazón
- ◆ Los pulmones
- ◆ La musculatura de la masticación (maseteros) y la lengua (conjuntamente causan problemas al tragar)
- ◆ El abdomen (especialmente los intestinos)
- ◆ Los ojos
- ◆ El cerebro (causando a menudo una sensación de somnolencia o una pérdida de iniciativa)
- ◆ Los niveles hormonales

Los síntomas generales de la distrofia miotónica

Si acaban de ser diagnosticados de distrofia miotónica, es bastante difícil de aceptar que es una enfermedad muscular que puede ocasionarle problemas graves en los próximos años. Que además le digan que podría desarrollar problemas cardíacos o de otro tipo, es un duro golpe para los pacientes, sobre todo porque la lista de posibles problemas es larga y seria. Voy a tratar en este capítulo de plasmar estos aspectos desde una perspectiva optimista y, sobre todo para mostrar que el reconocimiento de la importancia de estos otros aspectos de la enfermedad será de gran ayuda para evitar problemas graves de salud, y es una de las principales formas en las que una persona con distrofia miotónica puede planificar su vida de manera positiva y mantener el control sobre su propia salud. Para ello pacientes y médicos tienen que aceptar que la distrofia miotónica no es sólo una enfermedad muscular.

En la Tabla 4.1 enumero algunos de los problemas generales de salud que pueden estar asociados a la distrofia miotónica. La lista puede parecer larga, pero debo resaltar que la mayoría de los pacientes tienen sólo algunos de estos problemas, que algunos no tienen ninguno de ellos y, lo más importante, que algunos de estos problemas pueden ser evitados, prevenidos, o tratados mediante una acción adecuada, si son reconocidos.

Tabla 4.1 Distrofia miotónica-Problemas generales de salud

Corazón	Ritmo cardíaco alterado (enlentecido o no rítmico)
Pulmones	Infecciones frecuentes
Deglución	Atragantamiento; asfixia
Alteración intestinal	Estreñimiento, diarrea, oclusión intestinal (íleo paralítico)
Dolor abdominal	A menudo asociado con alteración intestinal
Mala visión	Puede ser debida a cataratas
Somnolencia	Especialmente diurna

Como se ha mencionado anteriormente, algunos de estos problemas generales se deben de forma indirecta a la debilidad muscular; otros son el resultado de procesos completamente diferentes. Los niños con distrofia miotónica presentan a menudo características bastante diferentes y son considerados en el Capítulo 5. Además la mayoría de esos problemas no musculares ocurren mucho más raramente en la distrofia miotónica tipo 2 (ver Capítulo 6). Por supuesto, los pacientes con distrofia miotónica pueden desarrollar otros problemas de salud, por lo que hay que reflexionar cuidadosamente si un síntoma en particular está relacionado o no con la distrofia miotónica.

El corazón

Dado que el corazón está formado por tejido muscular, no es muy sorprendente que pueda estar afectado en la distrofia miotónica, pero se debe subrayar que en muchos casos no lo está. Por ejemplo, el riesgo de infarto de miocardio (la causa más común de muerte en muchas poblaciones) no está incrementado, ni hay riesgo aumentado de presión arterial alta o de derrame cerebral. De hecho, a menudo la presión sanguínea es baja en la distrofia miotónica; esto es inofensivo a no ser que los médicos hagan esfuerzos para mantenerla “normal” (por ejemplo, después de una cirugía). Merece la pena tomar nota de su nivel habitual de presión arterial ya que así podrá informar al médico en caso de ser necesario.

El principal problema cardíaco en la distrofia miotónica son los problemas en la mala conducción del latido. Esto se debe a que pequeñas áreas del músculo cardíaco (el tejido conductor) han sido afectadas, a pesar de que el resto del corazón es normal. Esto puede provocar un ritmo cardíaco demasiado rápido (taquicardias), demasiado lento (bradicardia o bloqueos), o irregular (arritmias). Cualquiera de estas alteraciones puede afectar a la función del corazón y causar dificultad para respirar, desfallecimiento, pérdida de conocimiento, o palpitaciones. El dolor precordial (de pecho) es menos común.

Cualquiera de estos síntomas deberían tenerse en cuenta e investigarse, incluyendo siempre un electrocardiograma (ECG) o un Holter-ECG (un registro de electrocardiograma de 24 horas

recogido con un dispositivo portátil), aunque, dependiendo de la situación, pueden ser necesarias otras exploraciones. Si es atendido por un cardiólogo o un internista, ellos deben saber que usted tiene distrofia miotónica (ellos pueden no estar familiarizados con la enfermedad y es bueno proporcionarles la información pertinente). Si usted ha estado bajo la supervisión de un neurólogo, es importante que no olvide el corazón (cuyo cuidado no entra dentro de su propio campo profesional).

La mayoría de problemas de conducción cardíaca pueden ser tratados satisfactoriamente (ver Capítulo 10), pero es mejor si pueden ser evitados desde el primer momento. El ECG proporciona una manera simple de detectar posibles problemas en el futuro, especialmente si hay una leve ralentización de la conducción. Por esta razón debería llevarse a cabo un ECG en cada paciente cuando se diagnostique y probablemente una vez al año a partir de entonces. Un ECG normal reduce (aunque no descarta) el riesgo de un problema mayor de conducción cardíaca que pueda tener lugar en un futuro cercano, y esto puede compararse de año en año. Para detectar arritmias es más útil el registro Holter-ECG de 24 horas. Es importante reconocer que las alteraciones cardíacas pueden ocurrir en pacientes cuyos problemas musculares son relativamente leves.

Tórax y pulmones

Aunque los pulmones en sí mismos no están directamente afectados en la distrofia miotónica, sí lo están los músculos relacionados con la respiración (los músculos intercostales y el diafragma). Esto puede causar problemas de diferente tipo. En primer lugar, unos músculos debilitados relacionados con la respiración pueden hacer difícil la tos y la limpieza de secreciones del pecho, derivando en un mayor riesgo de infecciones respiratorias que pueden ser repetidas. Éste es un problema que se ve normalmente en los pacientes más gravemente afectados, pero puede agravarse si por problemas en la deglución (ver más adelante) resulta que la comida “se vaya por el camino incorrecto” entrando en el pulmón. Si usted tiene distrofia miotónica y tiene infecciones respiratorias, deben ser interpretados como problemas en la función muscular relacionada con la respiración y/o como posibles problemas relacionados con la ingesta; para demostrarlo pueden ser necesarias exploraciones especiales.

El segundo problema que puede resultar de unos músculos debilitados relacionados con la respiración es que los niveles de oxígeno en sangre desciendan durante el sueño, especialmente durante la noche, causando somnolencia diurna y dolor de cabeza; para analizar esta posibilidad hay aspectos que necesitan una consideración especial. Como con el ECG, estos test sencillos de respiración realizados de forma regular pueden predecir problemas que podrían ocurrir en el futuro, mientras que resultados normales los hacen improbables.

Problemas de deglución

Muchos pacientes con distrofia miotónica notan a veces dificultades con los movimientos mandibulares de masticación y tienen la lengua entumecida, lo que causa dificultad para masticar y deglutir; algunas veces la mandíbula puede luxarse (“salirse de su sitio”), pero normalmente vuelve a su sitio. Este agarrotamiento para masticar probablemente se deba a la miotonía de esos músculos, pero es menos importante que lo que pasa en la parte “involuntaria” de la deglución, una vez que la comida ha abandonado la boca y viaja desde la garganta hacia abajo, a través del esófago, hasta llegar al estómago.

Aquí el músculo “involuntario” o “liso” está involucrado en el proceso de progresión del bolo alimenticio desde la boca al estómago y, si está afectado, como suele estarlo en la distrofia miotónica, la comida o los líquidos pueden atascarse en algún punto, o pueden entrar en los bronquios llegando a los pulmones en vez de al estómago. Esto puede causar infecciones respiratorias (ver arriba), pero además puede hacer a una persona toser o resoplar mientras come o bebe; la deglución de sólidos está dificultada y el paciente debe beber para tratar de desatascarla. Si los problemas de deglución son importantes, tendrán que ser estudiados mediante procedimientos especiales de rayos X, y se puede obtener mucha ayuda del consejo de un especialista en logopedia y de un gastroenterólogo (especialista en enfermedades del aparato digestivo) con conocimiento de las alteraciones funcionales esofágicas.

Se proporcionarán consejos para manejar estas situaciones en el Capítulo 10, pero, como con los problemas del corazón, es esencial que pacientes y médicos reconozcan que éstos pueden ocurrir como parte de la distrofia miotónica.

Dolor abdominal y problemas intestinales

Son muy frecuentes en la distrofia miotónica y pueden ser muy problemáticos para los pacientes, aunque por sí mismos rara vez son peligrosos. Su peligro real es que los cirujanos u otros médicos puedan malinterpretarlos y no darse cuenta de que están conectados con la distrofia miotónica. En raras ocasiones necesitan tratamiento quirúrgico, el cual puede ser peligroso y probablemente no sea de ayuda.

Aquí tenemos un excelente ejemplo de lo importante que es para todos los pacientes con distrofia miotónica estar totalmente informados de todos los aspectos de su condición, para estar preparados para informar a sus médicos cuando sea necesario. El dolor abdominal en la distrofia miotónica suele ser de tipo cólico, a menudo central, pero variable en su localización. Probablemente sea debido a la contracción descoordinada del músculo en la pared del intestino grueso, y es similar a un trastorno funcional muy frecuente conocido como “intestino o colon irritable” o “colon espástico”. Normalmente responde a fármacos que relajan el músculo intestinal (ver Capítulo 10), pero puede ser grave en algunas

personas. Se deben evitar los calmantes potentes, ya que pueden ser adictivos. Una dieta sana, rica en fibra es también una medida razonable. El dolor puede ser confundido con una apendicitis, una obstrucción intestinal, o una inflamación de la vesícula biliar, en cuyo caso puede terminar en cirugía. Por supuesto, los pacientes con distrofia miotónica no son inmunes a estos otros problemas, pero no se debería permitir nunca a un cirujano operar sin haber valorado si el cuadro puede ser secundario a la distrofia miotónica y sus problemas intestinales; incluso en ese momento es mejor evitar la cirugía si es posible, particularmente si se planifica como urgente.

También pueden ser problemas frecuentes, la diarrea y el estreñimiento, siendo éste último un problema frecuente en niños afectados. Estos síntomas pueden necesitar un estudio para excluir otras enfermedades intestinales, como el cáncer intestinal, pero otra vez los médicos involucrados necesitan primero tener conocimiento sobre el diagnóstico de distrofia miotónica.

Problemas oculares

La caída de los párpados o ptosis ya ha sido mencionada, pero raramente es un serio problema. Se puede realizar cirugía correctora, pero no siempre proporcionará una solución duradera. Un problema ocular más importante y muy frecuente es la catarata, que puede ocurrir a una edad relativamente joven. La aparición de una catarata temprana asociada a una distrofia miotónica es bastante característica, así que los oftalmólogos (médicos que atienden las enfermedades de los ojos) pueden ser los primeros en hacer un diagnóstico de la enfermedad. Afortunadamente los resultados de la extracción de la catarata son generalmente excelentes y el procedimiento conlleva un riesgo mínimo desde el momento en que se puede hacer con muy poca anestesia o con anestesia local. Desde hace muchos años se sabe que algunos pacientes con distrofia miotónica pueden tener cataratas como su único problema médico, con problemas musculares mínimos o sin ellos. La explicación de este hecho ha sido un verdadero enigma hasta hace poco, pero ahora puede ser explicado en relación con la variabilidad del cambio genético (ver Capítulo 8).

Aunque la catarata es el problema principal en la distrofia miotónica, pueden ocurrir otras molestias- las más frecuentes son el excesivo lagrimeo y la irritación de los ojos- por lo tanto es siempre prudente hacer una revisión completa de la vista como parte de la valoración médica inicial, y repetirla cada pocos años, especialmente si existen signos de catarata. En el pasado, la presencia de cataratas se usó para detectar a los familiares que pudieran desarrollar en el futuro la enfermedad muscular; ésto no era siempre exacto y ahora esta indicación de la exploración ocular se ha reemplazado por el test genético.

Somnolencia y síntomas relacionados

La excesiva tendencia al sueño (somnolencia) es una queja muy frecuente en los pacientes con distrofia miotónica- y a menudo es detectada inicialmente por los familiares. Muchos pacientes “se quedan dormidos” a la mínima oportunidad, a pesar de que hayan dormido adecuadamente a la noche y no hayan estado particularmente activos durante todo el día. Aunque se han probado una variedad de medicamentos, no siempre son útiles, pero mucha gente se tranquiliza al saber que éste es un síntoma reconocido de la enfermedad. Recientemente se ha descubierto que el fármaco modafanilo puede ser útil en muchos pacientes, aunque no en todos. Si existe este problema, merece la pena probar con esta medicación durante un tiempo (ver Capítulo 10). Siempre es importante descartar una respiración inadecuada como causa (ver arriba), pero este problema raramente es la causa de la somnolencia excepto en algunos casos de pacientes gravemente afectados.

Probablemente la excesiva somnolencia tenga su origen en el cerebro, más que en los músculos, y algunos pacientes pueden mostrar otras características de disfunción cerebral como la falta de energía o la pérdida de iniciativa, las cuales pueden tener también un origen cerebral. Estos problemas son más frecuentes cuando la enfermedad comienza en la infancia, pero pueden ocurrir en todas las edades. Esto puede suponer a menudo un problema para los padres o cuidadores, y a veces interfiere más con la vida diaria que los propios síntomas musculares. Estas alteraciones deben ser tenidas en cuenta, aunque a menudo muchos pacientes con distrofia miotónica (probablemente la mayoría) no tiene este tipo de problema y se les puede encontrar participando satisfactoriamente en todo tipo trabajos de responsabilidad, incluso muy especializados.

Problemas hormonales

Pueden ocurrir tanto en hombres como en mujeres y son probablemente poco reconocidos. La diabetes (muy común en la población general) está probablemente incrementada en su frecuencia, pero es generalmente leve y aunque muchos pacientes muestren una tendencia a desarrollarla como se pone de manifiesto en unos tests especiales (test de sobrecarga con hidratos de carbono), en realidad la mayoría no la desarrollará.

Puede existir una fertilidad reducida en hombres con una atrofia de los testículos. Esta atrofia progresa con el tiempo de forma que la infertilidad puede no estar presente al principio de la evolución de la enfermedad. La impotencia y otros problemas sexuales masculinos son casi con toda seguridad, infravalorados ya que a la gente le da vergüenza plantear el tema; como ocurre con la diabetes, es difícil saber cuál es la frecuencia en relación al conjunto de la población. La fertilidad está menos reducida en mujeres que en hombres, pero suelen presentar una serie de problemas importantes en el embarazo, los cuales son tratados en el Capítulo 7. La frecuencia de los problemas menstruales y otros problemas ginecológicos comunes puede estar también aumentada. Probablemente no se requiera una investigación

detallada para estos y otros posibles problemas hormonales (endocrinológicos) en todos los pacientes, sino sólo cuando los síntomas sean claros o cuando las pruebas sencillas determinen que son necesarias más pruebas adicionales (como para la diabetes).

No he intentado cubrir todos los problemas poco frecuentes que pueden ocurrir ocasionalmente en la distrofia miotónica y aquellos que no están directamente relacionados con la enfermedad muscular. Quizás la mejor opción, si surgen problemas aparentemente no relacionados, es preguntar al médico si el problema detectado puede estar relacionado o no, especialmente antes de ser remitido a un cirujano. Si usted no necesita atención o tratamiento por parte de ningún especialista en particular, debería asegurarse siempre de que ellos no se olviden de su enfermedad.

RECUERDE - Es importante estar informado y así usted puede ser su mejor y propio defensor. Cada vez más especialistas son expertos en una pequeña área y pueden saber muy poco fuera de su campo.

En la medida que sea posible debería estar bajo el cuidado de alguien que esté familiarizado con la enfermedad en conjunto, y que pudiera coordinar las actividades de los diferentes especialistas. Aunque un médico de familia bien informado es probablemente el más indicado para esto, o un pediatra en el caso de niños afectados, lo mejor es un clínico especializado en pacientes con distrofia miotónica y enfermedades relacionadas, pero esto no siempre es posible. Este tema se retoma de nuevo en el Capítulo 10.

Mientras tanto, la conclusión debería ser que hay que conocer lo máximo posible de la enfermedad y los posibles problemas que puedan surgir. Después de leer este libro, y de tener que vivir con la distrofia miotónica, usted sabrá probablemente más que algunos médicos. A diferencia del curso de la enfermedad muscular, que es progresivo y poco modificable, el evitar los problemas de salud general asociados está en gran medida en sus manos.

5

Distrofia miotónica en niños



Puntos Clave

- ◆ Los primeros indicios de la distrofia miotónica congénita en recién nacidos pueden ser los problemas al respirar y tragar. Esto se debe a la debilidad de los músculos respiratorios y o deglutorios.
- ◆ Es una situación difícil para los padres, que saben poco o nada acerca de la enfermedad, pero deben intentar recopilar la mayor cantidad de información posible; esto les servirá de ayuda a la hora de tomar decisiones acerca del cuidado y tratamiento de su niño.
- ◆ Se desconocen los problemas causados por la distrofia miotónica de “tipo 2” en la niñez.

En este libro, hasta este punto, la distrofia miotónica ha sido considerada como una enfermedad de aparición en edad adulta, y esta es la forma en la que la mayoría de médicos y pacientes la consideraban hasta hace pocos años. Si se analiza detenidamente, existen unos pocos síntomas que pueden ser detectados en algunos niños mayores, pero dichos síntomas no suelen crear problemas hasta que la persona alcanza la edad adulta, por lo que la mayoría de pacientes adultos con distrofia miotónica no sufren problemas serios de salud durante la infancia. Además, hay que tener en cuenta que no se han descrito problemas en personas con distrofia miotónica de tipo 2 durante la infancia.

Sin embargo, existe un grupo importante de pacientes, totalmente diferentes al resto, en los que la distrofia miotónica causa problemas desde la etapa neonatal o la infancia precoz. Muchos de estos problemas son muy diferentes de aquellos que sufren los adultos que padecen distrofia miotónica y por ello les dedicaremos un capítulo. Este capítulo lo he escrito desde el punto de vista de los padres de estos niños, especialmente de las madres, al contrario que el resto del libro en el que “usted” hace referencia al paciente.

Permítanme que empiece poniéndome en el lugar de estos padres. No saben nada sobre la distrofia miotónica, no conocen ningún caso de enfermedad muscular en su familia, pero su hijo recién nacido presenta serios problemas respiratorios y alimentarios, y por ello puede que se encuentre en la unidad de cuidados intensivos, o que incluso necesite ventilación asistida. Los médicos probablemente no han tenido claro al principio cual era la causa, pero ahora le han diagnosticado de distrofia miotónica congénita. Para empeorar la situación, a

usted, la madre, le han diagnosticado simultáneamente de distrofia miotónica del adulto, aunque hasta ahora se había considerado una persona que gozaba de buena salud. Ahora parece que le ha transmitido la enfermedad a su hijo, y además una variante muy grave de ella.

Cualquier persona que se haya encontrado en esta situación habrá sentido inevitablemente que su vida se rompe en pedazos, y en un principio sentirá una mezcla de dolor, culpabilidad e ira debido a la dificultad de asimilar lo que se le dice. La lectura de este capítulo tampoco será de gran ayuda al principio. Pero a medida que el tiempo pase, estos sentimientos empezarán a cambiar y sentirá la necesidad de saber más acerca de la enfermedad que ha supuesto un golpe tan duro para su familia, y en la medida de lo posible, le ayudará a actuar. Este es el momento en el que es primordial que tenga información precisa sobre la distrofia miotónica y de los efectos que la enfermedad tiene en su hijo y en usted misma.

Probablemente, antes de llegar a esta situación ya habrá leído algo sobre la distrofia miotónica, pero no sobre los niños que padecen esta enfermedad. Los problemas de su bebé distarán mucho de lo que ha leído; tendrá infinidad de preguntas y necesitará distintas respuestas. Permítanos que empecemos por el nombre – distrofia miotónica congénita. “Congénita” significa que está presente desde el nacimiento, y éste es el distintivo de la distrofia miotónica congénita, aunque en algunos niños los síntomas son leves o irreconocibles al nacer. De hecho, puede que la enfermedad haya comenzado a desarrollarse antes de dar a luz, e incluso haya creado problemas durante la gestación, a lo que me referiré más adelante.

¿Cuáles son los principales problemas que tiene que afrontar un bebé con distrofia miotónica congénita? Los he enumerado en la Tabla 5.1, pero todos tienen el mismo factor común – los músculos están subdesarrollados y débiles. Los problemas respiratorios son el peligro más importante e inmediato, y pueden llevar al ingreso del bebé en la unidad de cuidados intensivos. En el pasado, muchos niños en esta situación fallecían, en parte porque las instalaciones para reanimarlos estaban menos desarrolladas que hoy en día, pero también porque la distrofia miotónica congénita no era detectada – y muchos otros niños morían inmediatamente al nacer. Las principales causas de los problemas respiratorios se deben a la debilidad de los músculos respiratorios, y a que estos se encuentran subdesarrollados; un problema adicional es que los bebés sanos “respiran” en el útero, lo cual ayuda al desarrollo de los músculos y a la maduración de los pulmones. Los niños con distrofia miotónica tienen músculos respiratorios débiles y una rigidez pulmonar que dificulta que se inflen y esta combinación puede hacer que el bebé no sobreviva al nacimiento. Los siguientes obstáculos a los que se enfrenta el bebé son los relacionados con la alimentación y la deglución; una vez más, estos procesos requieren una musculatura bien desarrollada y coordinada, y en la distrofia miotónica congénita esta musculatura (la cara, la mandíbula y

el paladar) es la más afectada. Al igual que en los adultos, el alimento puede entrar en los pulmones y causar problemas respiratorios incluso en bebés que son capaces de respirar con normalidad. Pueden resultarles de gran ayuda los biberones especiales que se usan para bebés prematuros.

Tabla 5.1 Distrofia miotónica congénita – principales problemas en un bebé

Problema	Causa
Respiración inadecuada	Músculos respiratorios subdesarrollados
Incapacidad de mamar o alimentarse	Debilidad al tragar y de los músculos faciales
Reducción o desaparición de movimientos faciales	Gran debilidad de la musculatura facial
Flaccidez; pocos movimientos espontáneos	Músculos débiles e inmaduros
Desviación del pie	Desequilibrio de los músculos en el útero

Muchos de los niños afectados se mueven muy poco y cuando se les coge por el tronco, se muestran flácidos (término médico – hipotónico). Como madre que es, puede que haya notado que su bebé tampoco se movía mucho en el útero. Esta falta generalizada de movimiento refleja el hecho de que la mayoría de los músculos corporales son débiles y están poco desarrollados; al microscopio, parece que se han quedado estancados en una fase inicial del desarrollo fetal.

Este subdesarrollo general de los músculos puede dar lugar a una serie de problemas que en un principio no parecen estar conectados con la enfermedad muscular. Por ejemplo, puede que los pies del niño presenten una desviación y que se mantengan en esta posición, lo que se conoce como talipes. A veces también puede haber otras contracturas de las articulaciones. De nuevo, esto refleja el hecho de que el bebé no se ha estado moviendo con normalidad en el útero y que el desequilibrio de diferentes grupos musculares ha provocado que algunas articulaciones se hayan quedado en una posición fija. Ya he mencionado que muchas madres de estos niños afectados ya habían notado problemas al final del embarazo, como por ejemplo, la falta de movimiento. Las exploraciones ecográficas pueden a menudo detectar posiciones anómalas de las articulaciones. Otro problema en el embarazo puede haber sido el exceso de líquido en el útero (término médico - hidramnios o polihidramnios). Este probablemente se debe a que el bebé no traga el líquido que le rodea, y que en consecuencia se acumula dentro de la bolsa amniótica.

Con todo esto, he descrito el cuadro más grave de la distrofia miotónica congénita - y de hecho es una enfermedad grave para los bebés que tienen una combinación de los problemas que he señalado - y que puede que los haya experimentado usted de primera mano. A pesar de todos los esfuerzos y las instalaciones de cuidados intensivos neonatales modernos, muchos de estos bebés mueren, mientras que las perspectivas para los que sobreviven también están lejos de ser buenas. En general, cuanto más graves sean los problemas iniciales y cuanto más dure el periodo en el que el bebé requiera apoyo por ventilación artificial, mayor es la posibilidad de que no sobreviva.



Preguntas Frecuentes

¿Hasta qué punto debemos llegar y durante cuánto tiempo deberíamos persistir con tratamientos activos, tales como la ventilación asistida?

Los padres y los médicos a menudo tienen que enfrentarse a esta pregunta en fases muy tempranas de la enfermedad. No hay ninguna respuesta predeterminada para esta pregunta y de hecho es normal que este tipo de decisiones no sean fáciles, pero personalmente creo que es importante que todos los padres que se encuentren en esta situación participen en la toma de decisiones junto con los médicos. Sea cual sea la decisión que tomen, ésta dependerá en parte de la gravedad de la enfermedad en ese niño en particular y también de los deseos personales y los puntos de vista éticos o religiosos que tengan los padres.

Diagnóstico de la distrofia miotónica congénita

¿Cómo puede usted estar seguro de que su hijo realmente padece distrofia miotónica, en lugar de alguno de los numerosos trastornos musculares y nerviosos graves que pueden afectar a bebés recién nacidos? La respuesta puede no ser fácil, lo que explica por qué el diagnóstico a menudo se retrasa. Afortunadamente esto ha mejorado, en parte porque cada vez más pediatras, sobre todo los especializados en recién nacidos (neonatólogos), son conscientes de la enfermedad, y en parte porque los análisis genéticos hechos sobre muestras de sangre del niño son capaces de mostrar no sólo alteraciones específicas de la distrofia miotónica, sino la alteración generalizada característica de la forma severa de la enfermedad. La tercera razón, y la más preocupante, es que usted, como madre, probablemente empiece a manifestar signos leves de la enfermedad, aunque no se haya dado cuenta de ello. Los antecedentes familiares de distrofia miotónica en otras ramas de la familia también pueden haberle dado la pista, pero el hallazgo de la miotonía y tal vez alguna ligera debilidad en usted, junto con la combinación de los problemas en su bebé, pueden haber conducido que le hagan pruebas genéticas y a confirmar que la distrofia miotónica es realmente el problema. Estas cuestiones más generales acerca de la familia se recogen en el Capítulo 7.

Los próximos años

Si su bebé ha sobrevivido a los graves problemas de las primeras semanas de vida, o si la enfermedad no ha sido tan grave en esta etapa, *¿Qué puede esperar durante los próximos años de la infancia?* En primer lugar, y muy importante, es muy poco probable que su bebé muera durante este periodo, a menos que haya graves problemas derivados de un largo periodo de cuidados intensivos. De hecho, la situación tiende a mejorar en lo referente a la respiración y la alimentación, aunque éstos puedan seguir siendo los puntos problemáticos. Acciones como la de sentarse y caminar, podrán ser realizados con más dificultad, pero se alcanzarán a tiempo; los problemas de los pies pueden necesitar tratamiento mediante fisioterapia y ocasionalmente se requerirá una intervención quirúrgica, pero sin duda su hijo va a caminar y será capaz de caminar sin ayuda. Este hecho difiere de otros trastornos musculares de la infancia, por lo que es muy importante que usted y los profesionales se den cuenta de esto; es necesario que tenga una actitud activa y no debería ser disuadida por aquellos que digan que su hijo nunca va a caminar – ¡porque caminará!, con el tiempo.

La flaccidez del recién nacido también desaparece gradualmente, pero en su lugar puede aparecer un cierto grado de rigidez (miotonía), a pesar de que rara vez es significativa durante la infancia. Si un bebé o un niño pequeño presenta una miotonía marcada, es muy poco probable que sea debido a la distrofia miotónica, sino más bien a algún otro trastorno miotónico congénito, y por ello debe reconsiderarse el diagnóstico inicial. Sin embargo, es probable que permanezcan una serie de problemas físicos, y éstos pueden llegar a agudizarse; a veces el diagnóstico se hace en este punto. La debilidad de los músculos faciales puede llegar a ser muy visible, como es el caso de la debilidad mandibular y pueden hacer que el habla sea poco clara, farfullante, y la falta de expresión facial puede ser confundida con una falta de capacidad de entendimiento.

Una cuestión importante que actualmente empieza a adquirir importancia es la del desarrollo intelectual, y probablemente esta sea de igual o mayor interés para los padres que los problemas físicos. Desafortunadamente, a diferencia de la distrofia miotónica de inicio en la edad adulta, la mayoría de los niños con aparición congénita presentarán un grado de discapacidad intelectual significativo, algo que parece estar presente desde el nacimiento o desde antes, y que a menudo se refleja en los cambios observados en un escáner o en una resonancia magnética cerebral. La discapacidad intelectual normalmente no empeora y varía mucho de un niño a otro; no deriva en su totalidad de los problemas respiratorios tenidos al nacer y con frecuencia es difícil evaluarla con precisión debido a las dificultades en el habla y la falta de expresión facial del niño. En general hay que considerar la distrofia miotónica congénita como un problema grave en sí mismo, y por ello es necesario considerar cuestiones relacionadas con la educación y el futuro de esos niños.

Es comprensible que muchos padres sean reacios a aceptar que su hijo pueda tener esta

carga adicional además de los graves problemas físicos. Pero es importante aceptarlo, al menos como posibilidad, y asegurarse de que las evaluaciones físicas y psicológicas detalladas obtenidas en una etapa temprana puedan establecer en la medida de lo posible, qué parte del grado de retraso que se debe a los problemas físicos y cuál a los problemas mentales para tratar de afrontarlos de manera específica.

La adolescencia y las etapas posteriores

Nuestro conocimiento a largo plazo de los niños nacidos con distrofia miotónica congénita está limitada por el hecho de que no se ha comenzado a detectarlos hasta hace relativamente poco tiempo. Además, muchos de los que nacieron y fallecieron hace 30 años, hoy en día habrían sobrevivido hasta la edad adulta. Por lo tanto, lo que sabemos en la actualidad debería ser considerado como un conocimiento provisional.

Una vez más, hay que recalcar que sólo unos pocos se mueren en la infancia tardía, adolescencia o vida adulta, por lo que como padre o madre, usted debe prepararse para el cuidado a largo plazo. Al igual que en otras familias sanas, lo más probable es que usted muera antes que su niño. En términos de salud física, las características más típicas de la distrofia miotónica en “adultos” comienzan a desarrollarse en la infancia y se vuelven más evidentes en la adolescencia. Los casos de distrofia miotónica congénita en adultos por lo general muestran mayor gravedad que el promedio de enfermedades musculares, pero no parece que el deterioro suceda más rápidamente que en los pacientes que desarrollan la enfermedad siendo ya adultos. Es muy importante que no se pierda el contacto médico cuando el paciente salga de la edad pediátrica; éste es el momento en el que una consulta especializada en enfermedades neuromusculares puede ser de ayuda para asegurar la continuidad.

Los problemas generales de salud relacionados con la deglución y los intestinos pueden ser problemáticos, especialmente el estreñimiento, que puede llevar a una acumulación de heces. Es importante mencionar también que los músculos anales pueden ser muy laxos, lo que puede llevar al paciente a presentar incontinencia fecal; esto puede ser interpretado mal por los médicos, llevándoles a pensar que es debido a abusos sexuales. He tenido alguna experiencia en ese sentido que ha causado un gran sufrimiento en algunas familias por lo que los médicos deben ser muy conscientes de que existe un vínculo directo entre el estreñimiento y el deterioro muscular del intestino que se produce en la región anal, al igual que en otras partes.

Es muy conveniente hacerse un electrocardiograma (ECG) regularmente para supervisar la función cardíaca. Al igual que en los adultos lo más difícil para los padres es enfrentarse a las consecuencias de la discapacidad mental. Un estudio realizado por mis colegas y yo ha demostrado que muy pocos pacientes con aparición congénita logran vivir de forma

independiente o ser autónomos a la hora de trabajar. Esto se debe probablemente a la combinación de la discapacidad física y mental, y resulta ser una severa carga a largo plazo para las familias; para alcanzar un resultado satisfactorio a largo plazo se requieren unos cuidados y una planificación minuciosa, con la ayuda de las autoridades locales, escuelas y otras instituciones.

Por último, *¿Qué pasa con el resto de la familia?* Usted, como madre, es probable que también padezca distrofia miotónica. Cuando nació su bebé, su enfermedad podría tener consecuencias insignificantes, pero aún así es esencial que se informe sobre la cirugía y otros aspectos que se describen en otras partes de este libro. En el momento en que su hijo tenga 20 años, es probable que usted ya tenga signos mas evidentes debidos a la enfermedad, y por ello debe asegurarse de que también se le realizan revisiones y que es controlada periódicamente como paciente, en lugar de asistir a la consulta sólo como madre. Evite tareas pesadas tales como levantar objetos pesados, y en general cuide de sí misma, en lugar de dejar que su vida gire en torno a su hijo. Después de todo, usted es aún más necesaria y debe mantenerse en el mejor estado posible, ya que se lo debe a usted misma y a su familia.

Si tiene otros niños, estos pueden o no padecer la enfermedad, independientemente de que sean niños o niñas. La cuestión de los riesgos genéticos se trata en el capítulo 7, y es importante que usted como paciente y como madre tenga la información precisa sobre las posibilidades de que la distrofia miotónica vuelva a aparecer en su familia

Distrofia miotónica de inicio en la infancia

Este grupo se encuentra a mitad de camino entre aquellos casos de distrofia de inicio en el nacimiento (distrofia miotónica congénita) y aquellos con inicio en la edad adulta. Estos niños no tienen los graves problemas médicos característicos de la enfermedad congénita y tanto el padre como la madre pueden ser el progenitor afectado. Por lo general, los problemas predominantes son los relacionados con el desarrollo mental o el comportamiento; los síntomas musculares pueden pasar desapercibidos durante algún tiempo, hasta que es visible que el niño tiene realmente dificultades tanto físicas como intelectuales. Puede ser necesaria la ayuda de una unidad de psicología infantil, aunque probablemente usted misma tendrá que informar al personal acerca de las características de la distrofia miotónica. Es muy importante que las escuelas y otras personas involucradas sean conscientes de esta combinación de problemas físicos y mentales; suelen ser pocos los problemas médicos graves en la infancia, pero debe hacerse hincapié en la importancia de conocer algunos aspectos médicos, tales como la necesidad de controlar la función cardíaca y las precauciones a tomar acerca de eventuales cirugías.

6

Distrofia miotónica tipo 2



Puntos Clave

- ◆ El gen de la distrofia miotónica tipo 2 fue descubierto en el año 2000 y este descubrimiento ha sido muy importante para entender la distrofia miotónica en su conjunto.
- ◆ Esta condición es a menudo relativamente leve y lentamente progresiva.
- ◆ En particular, rara vez ocurre en la infancia y nunca de forma congénita grave, como puede ocurrir en la distrofia miotónica tipo 1.

En 1993 un experto en enfermedades musculares que trabajaba en Alemania, el Dr Kenneth Ricker reconoció una nueva condición entre muchos de los pacientes atípicos que le remitían de toda Europa. Tenían debilidad y atrofia muscular y muchos presentaban miotonía, pero el patrón de la afectación muscular era diferente de lo que se esperaba en una distrofia miotónica típica; principalmente tenían afectados los músculos grandes (proximales) de las

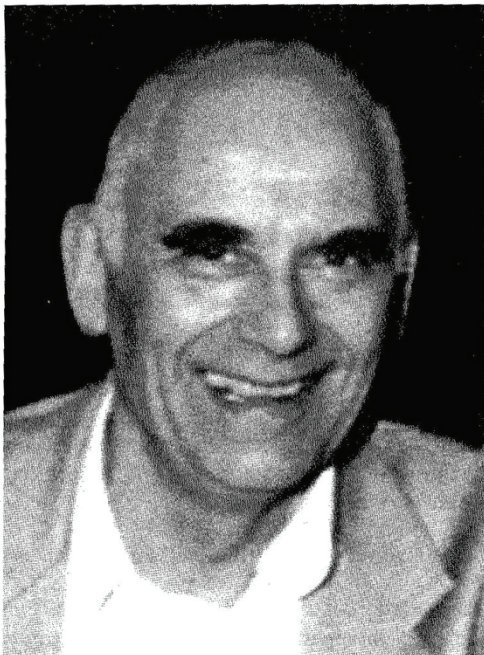


Figura 6.1 Kenneth Ricker, Wurzburg, descubridor de la distrofia miotónica tipo 2

extremidades. Llamó a esta condición miopatía miotónica proximal (PROMM) de acuerdo al acrónimo inglés de proximal myotonic myopathy. Simultáneamente, se describió otro grupo atípico de pacientes que parecían tener distrofia miotónica, pero no mostraban el cambio genético (mutación) recién descubierto en el cromosoma 19. En particular, dentro de este grupo se encontraba una familia muy grande de Minnesota (USA) que también mostraban características inusuales para la distrofia miotónica típica.

Pronto se dieron cuenta de que las personas de estos dos grupos padecían en realidad el mismo trastorno, y se decidió llamarlo distrofia miotónica de tipo 2, a veces abreviado como DM2. A medida que el número de pacientes aumentaba, las diferencias y las similitudes con la distrofia miotónica clásica se han ido

aclarando, y se muestran resumidas en la tabla 6.1. Los detalles todavía no están del todo claros, por lo que sólo se debe tomar como una guía aproximada.

Desde un punto de vista práctico, la principal característica de la distrofia miotónica tipo 2, es que los grandes músculos que soportan peso y proporcionan movilidad se ven afectados antes que en los otros tipos. Por otro lado, la condición es a menudo relativamente leve y lentamente progresiva. En particular, rara vez ocurre en la infancia y nunca de una forma congénita muy grave, como puede ocurrir en la distrofia miotónica de tipo 1.

Otra diferencia importante es que en el tipo 2, los problemas debidos a la afectación de otros sistemas del cuerpo, como el cerebro, las hormonas, o el tracto gastrointestinal parecen ser raros y a veces ausentes. Las cataratas ocurren de forma común y probablemente también algunas otros rasgos característicos del tipo 1, como los problemas cardíacos, pero esto no está del todo claro. La herencia es del mismo tipo (“dominante”) en ambos casos, pero la tendencia a una gravedad cada vez mayor en las generaciones sucesivas (fenómeno conocido como anticipación) es leve o insignificante en distrofia miotónica tipo 2.

¿Cómo de común es la distrofia miotónica tipo 2? Es difícil dar una respuesta, ya que sus características son, a menudo, bastante difusas y la miotonía poco evidente, lo que ha llevado a realizar otros diagnósticos en estos pacientes durante mucho tiempo. Sin embargo, el cuadro clínico se conoce y reconoce cada vez mejor. En la mayoría de países, entre ellos el Reino Unido o EE.UU. la DM tipo 2 es muy rara; de todos los pacientes con distrofia miotónica, probablemente, sólo el 5% o incluso tan poco como el 1%. En Alemania es mucho más común, posiblemente casi tan común como la del “tipo 1”, y la mayoría de los pacientes que están distribuidos por todo el mundo, parecen ser descendientes de un número muy pequeño de antepasados alemanes.

Tabla 6.1 Distrofia miotónica de tipo 2 (DM2; PROMM): diferencias y similitudes en comparación con el de tipo 1 (DM1)

Diferencias
◆ Los músculos grandes (p. ej. los de los muslos) se ven más afectados que los músculos pequeños (p. ej. las manos)
◆ A menudo relativamente leve y tardía en el inicio
◆ Los problemas no musculares son muy poco frecuentes o ausentes (excepto las cataratas y posiblemente los problemas cardíacos)
◆ Muy rara en la infancia (posiblemente ausente)
◆ Está involucrado un gen diferente (y por lo tanto, es necesaria una prueba genética diferente)
◆ No ocurre en una misma familia diagnosticada para el de tipo 1

◆ Rara en la mayor parte del mundo (a excepción de en Alemania)
Similitudes
◆ Por lo general los dos tipos muestran cierta miotonía (rigidez muscular), aunque algo menos en el tipo 2
◆ Los cambios musculares bajo el microscopio son similares
◆ El patrón de herencia es el mismo (“dominante”), aunque en el tipo 2 no hay un notable empeoramiento a través de las generaciones (ausencia de “anticipación”)
◆ Mecanismo del cambio genético que produce la enfermedad muscular es similar en los dos casos

El gen de la distrofia miotónica de tipo 2 fue descubierto en el año 2000 y este descubrimiento ha sido muy importante para entender la distrofia miotónica en su conjunto, ya que aunque el gen responsable es diferente del gen de la distrofia miotónica de tipo 1, el mecanismo del cambio genético real es similar (véase el capítulo 8). Ahora también existe una prueba genética específica que puede confirmar el diagnóstico y que debe de hacerse siempre, porque de lo contrario, a menudo no es posible hacer un diagnóstico certero.

La mayoría de los pacientes con distrofia miotónica tipo 2 se han diagnosticado antes de que esta variante fuese reconocida, por lo que no han sabido que hay más de un tipo hasta hace poco, y estos nuevos descubrimientos les han causado cierta confusión. Por ello, a continuación se enumeran algunas de las preguntas más frecuentes.



Preguntas más Frecuentes

Me diagnosticaron de distrofia miotónica hace 10 años y nadie mencionó el “tipo 1” o el “tipo 2”. ¿Cómo puedo saber qué tipo tengo?

Lo más seguro es que usted tenga el de tipo 1, especialmente si usted (o un pariente) se ha hecho la prueba genética que muestra la anormalidad más habitual característica del tipo 1.

Varios miembros de mi familia tienen la distrofia miotónica típica, uno con problemas graves en la infancia, pero mis propios síntomas son muy leves, aunque tengo cierta debilidad en los músculos grandes. ¿Podría tener el “tipo 2”?

Esto es muy poco probable, los dos tipos de distrofias no se presentan en

las mismas familias. Dado que el “tipo 1” es mucho más común y es muy variable, es más probable que usted tenga el “tipo 1”; y si existen dudas reales, se podría confirmar con una prueba genética.

Durante muchos años pensaba que tenía alguna forma de distrofia muscular, pero nadie estaba muy seguro. Ahora, mis doctores dicen que tengo la distrofia miotónica de tipo 2, pero no tengo rigidez muscular (miotonía). ¿Puede ser cierto?

Muchos pacientes con distrofia miotónica tipo 2 tienen poca o ninguna miotonía y con frecuencia han sido diagnosticados de alguna otra enfermedad en primer lugar, por lo que sus médicos probablemente tengan razón. Aun así, esto se podría certificar con una prueba genética específica para la DM tipo 2. **Tengo distrofia miotónica de tipo 2; mi hija de 10 años parece saludable, pero tiene muchas dificultades escolares y de comportamiento. ¿Podría ser una señal temprana de la enfermedad y debería hacerse una prueba genética para confirmarlo?**

Lo más probable es que no haya ninguna relación. Sería sensato que le viera un médico, pero siempre que ella esté físicamente bien, sería mejor evitar la prueba genética. No ayudaría a responder sus preocupaciones fuese cual fuese el resultado, y sería conveniente esperar para hacer la prueba hasta que ella pudiese decidir por sí misma si desea conocer el resultado.

Tengo la distrofia miotónica de tipo 2, pero los médicos no parecen estar seguros de qué tipo de complicaciones podría tener en el futuro o qué controles periódicos debería realizar.

Usted no debe sorprenderse por esto, ya que la distrofia miotónica de tipo 2 es muy rara en la mayoría de los países y todavía hay muchas cosas que no sabemos al respecto. Es conveniente llevar un control médico regular, si es posible en un centro familiarizado con la distrofia miotónica, y tomar las mismas precauciones sobre la anestesia y los controles cardíacos que para el de tipo 1, aunque estos problemas tal vez sean menos probables. Manténgase en contacto con su grupo de apoyo para ponerse al día sobre lo que se conoce acerca de su condición.

Por lo que he escrito hasta ahora, se puede ver que todavía hay muchas incógnitas sobre la distrofia miotónica de tipo 2, y debido a su rareza tendrán que pasar algunos años antes de que podamos tener mayor certeza sobre algunos aspectos de esta enfermedad. A menos que usted viva en Alemania o sea de ascendencia alemana, esta forma de distrofia miotónica es muy rara en comparación con el tipo 1, por lo que hay que recordar que la mayoría de lo que se lee o se escucha acerca de la distrofia miotónica se refiere a la del tipo 1, por lo tanto, no se aplican a usted, y que la mayoría de los médicos nunca han oído hablar de la distrofia miotónica de tipo 2. Esto puede hacer que usted se sienta como una especie de “hermano pobre”, pero la mejor actitud es ser paciente y ofrecerse a participar en los estudios en curso sobre la distrofia miotónica de tipo 2, los cuales darán, a largo plazo, respuesta a sus preguntas.

7

Aspectos familiares y riesgos genéticos



Puntos Clave

- ◆ En distrofia miotónica de tipo 1 (la forma habitual) se encuentra alterado un gen específico (DMPK)
- ◆ En la distrofia miotónica de tipo 2 (mucho menos frecuente), se encuentra alterado un gen diferente (ZNF9)
- ◆ Las alteraciones en los genes que causan la distrofia miotónica (tipos 1 y 2) pueden ser detectadas mediante prueba genéticas diferentes
- ◆ Tanto la distrofia miotónica de tipo 1 como de tipo 2 se heredan. Por lo tanto, un número determinado de miembros de la familia son propensos a estar afectados.
- ◆ Existe una probabilidad del 50% de que un niño/a herede la distrofia miotónica de un padre o madre afectado tanto si es tipo 1 como tipo 2.

Hasta ahora, en este libro hemos visto la distrofia miotónica desde la perspectiva de la persona afectada y sus problemas -el diagnóstico, el patrón y el curso de la enfermedad, los efectos clínicos más amplios, y las cuestiones particulares relativas a los niños afectados. Sin embargo, en una etapa temprana de la exploración médica, usted probablemente haya escuchado los términos *genético* y *hereditario*; y los médicos pueden preguntar sobre su familia dando la impresión de que esperan encontrar alguna persona afectada aunque no tenga síntomas. Es posible que usted conozca que alguno de sus familiares padece distrofia miotónica o algo le sugiera esta posibilidad, o quizá, y de forma más preocupante, es posible que se pregunte acerca de la posibilidad de que sus hijos u otros parientes cercanos sufran la enfermedad a partir de su propio diagnóstico.

Esta es una pesada carga, y la hemos tenido en cuenta a la hora de considerar a los niños gravemente afectados y a sus madres. Pero esto conlleva temas delicados: las familias son muy diferentes y no siempre todos los miembros de una familia mantienen buenas relaciones entre sí. Algunas familias se encuentran dispersas por todo el mundo y pueden tener poco o ningún contacto. Los niños crecen muy rápidamente y necesitan tomar sus propias decisiones en la vida, mientras que los abuelos pueden ser frágiles y ser reacios a aceptar la realidad de la enfermedad en la familia. En resumen, existen diversas dificultades que deben tenerse en cuenta.

Este capítulo también está escrito pensando en el familiar que, a pesar de estar sano, acaba de enterarse de que un familiar suyo ha sido diagnosticado de distrofia miotónica. *¿Qué riesgos conlleva esta enfermedad para usted y para su propia familia?*

En este punto, algunas personas prefieren cerrar sus ojos ante la existencia de estos riesgos familiares y olvidarse del tema. Esto es muy comprensible, pero no es aconsejable, en parte debido a que puede existir un daño real como consecuencia de la ignorancia, y en parte debido a que los problemas pueden aparecer más tarde o más temprano, y los familiares pueden sentirse enojados y amargados por no haber recibido una información tan importante. Lo más importante es saber que hoy en día existe ayuda profesional por parte de los servicios de genética o neurología que pueden aliviar la carga emocional ante la enfermedad, que puede ayudar a responder a las preguntas que usted, como paciente enfermo o familiar sano, va a formularse y que no es capaz de responder por sí mismo.

Después de haber trabajado como genetista -un médico cuya especialidad es el estudio de enfermedades hereditarias y de sus riesgos- desde hace 40 años, con una amplia experiencia en distrofia miotónica, me he enfrentado de primera mano a la mayoría de las preguntas y dificultades que surgen ante la enfermedad, por lo que trataré de esbozar las principales de ellas en este capítulo. Por lo general me he encontrado con que, incluso cuando no se pueden dar respuestas exactas a las preguntas formuladas, tal y como a uno le gustaría, o cuando las respuestas a tales preguntas resultan desalentadoras, a la mayoría de personas les resulta útil tener la oportunidad de hacer sus propias preguntas y disponer de tiempo para comentar sus preocupaciones en detalle con el médico.

Unas palabras sobre la herencia

La distrofia miotónica es un trastorno provocado por una alteración genética que es hereditaria, por lo que es importante saber cómo se hereda antes de entrar en los aspectos prácticos de los riesgos genéticos.

El funcionamiento de nuestro cuerpo está al menos en parte determinado por factores genéticos o genes (alrededor de 25.000 genes en total). Si alguno de ellos falla puede producirse un trastorno hereditario. En la distrofia miotónica de tipo 1 (la forma habitual), un gen se encuentra alterado específicamente (se muestra en mayor detalle en el Capítulo 8); este gen ha sido identificado (DMPK) y la alteración que causa la distrofia miotónica pueden ser detectada por una prueba genética. En la mucho menos frecuente distrofia miotónica de tipo 2, el gen alterado es diferente (ZNF9), pero el patrón de herencia es el mismo que el del tipo 1.

Cada uno de nosotros tiene dos copias de cada gen (uno procedente de cada progenitor). Para algunos trastornos genéticos (incluyendo la distrofia miotónica), basta con que

sólo una de estas dos copias esté modificada para que se produzca la enfermedad. Esto significa que cada persona afectada tiene una copia del gen normal y una copia alterada. El esquema y el árbol genealógico mostrado en la Figura 7.1 le puede ayudar a entender estos conceptos y cómo la enfermedad puede ser transmitida. Como ejemplo, he mostrado unos padres con dos niños (tenga en cuenta que en los árboles genealógicos los hombres están representados por un cuadrado y las mujeres por un círculo). En este ejemplo, es el padre la persona afectada por la distrofia miotónica a pesar de que él también tiene una copia normal del gen. Cuando un niño es concebido, sólo una de las dos copias de cada gen se transmite del padre al niño, ya que la segunda copia del gen viene de la madre (que generalmente tiene dos copias normales). Por lo tanto, el hecho de que el niño herede la distrofia miotónica depende de qué copia reciba del padre afectado, ya que la probabilidad de recibir cualquiera de las dos copias, normal o alterada, es del 50% (ver Tabla 7.1).

En la Figura 7.1, se muestra que es una hija la que hereda la enfermedad, pero la probabilidad de heredar la enfermedad o de transmitirla es idéntica para hombres que para mujeres. Espero que con este ejemplo quede claro que en la distrofia miotónica (tanto en la de tipo 1 como en la de tipo 2) existe un 50% de riesgo genético (entiéndase como probabilidad) de heredar la enfermedad a partir de un progenitor afecto.

Tabla 7.1 Riesgos genéticos en la distrofia miotónica (se aplican a ambos tipos 1 y 2)

Los hijos de padres afectados	50%
Los hijos de padres no afectados	0%

Si nos fijamos en la figura nuevamente e imaginamos que el hijo y la hija se preguntan acerca de los riesgos de sus propios hijos, claramente podemos ver que no hay riesgo para los niños del hijo, ya que sus dos copias del gen son normales pero que, los niños de la hija tienen el mismo riesgo del 50% de heredar la enfermedad ya que ésta ha heredado la copia alterada de la generación anterior.

Este simple modelo, conocido como herencia autosómica dominante, es universal para las familias con distrofia miotónica (1 y 2), y todas las incertidumbres que se describen a continuación no son debidas a que la herencia del gen que se encuentra alterado varíe, sino a la forma en la que la alteración genética se manifiesta en forma de síntomas.

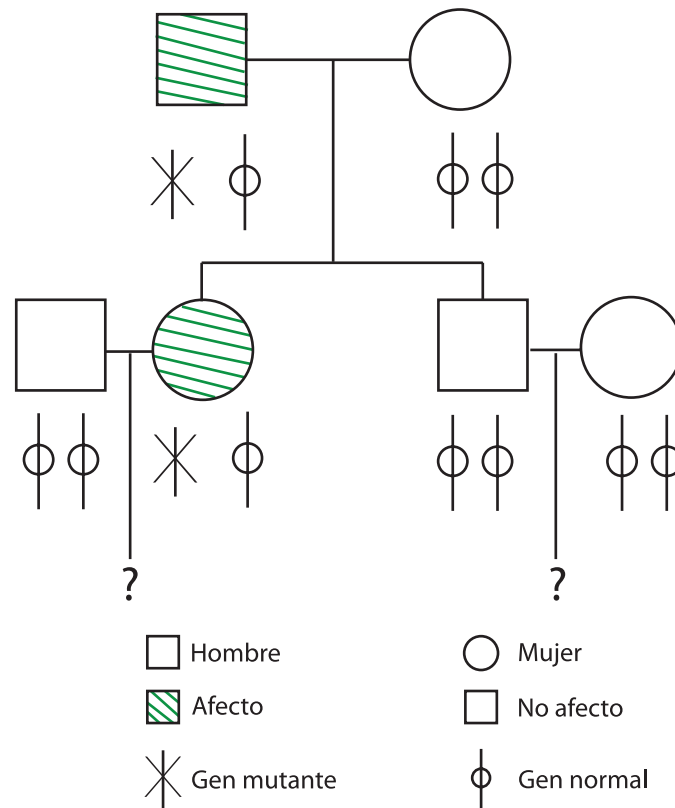


Figura 7.1 Riesgos genéticos en la distrofia miotónica

Es importante corregir algunas ideas equivocadas relacionadas con el riesgo del 50% que aparece en este modelo de herencia autosómica dominante. He detectado las siguientes:

1. Si tengo dos hijos y ambos tienen distrofia miotónica, *¿Cómo puede suceder esto cuando dije que el riesgo era del 50%?*
2. Acabo de tener un niño con distrofia miotónica. Como la probabilidad de afectación es del 50%, *¿Significa que puedo tener otro niño sin el riesgo de que se vea afectado?*
3. Si yo he sido el primer nacido en mi familia con distrofia miotónica, *¿Será mi primer hijo el que presente un riesgo particular de padecer la enfermedad?*

La respuesta a estas tres preguntas y a otras semejantes (ver Tabla 7.2) es que el riesgo del 50% se aplica cada vez que se concibe un hijo, sin que exista ninguna relación o efecto entre el hijo que se encuentra afectado y el riesgo que presentan los demás. Significa que un hijo presenta la misma posibilidad de encontrarse enfermo que la posibilidad de lanzar una moneda al aire y de que salga cara en lugar de cruz, independientemente del resultado obtenido en un lanzamiento previo. Ahora ya, podemos pasar a hablar sobre algunas de las preguntas que usted va a plantearse sobre la herencia.

Tabla 7.2 Factores que no están involucrados en el porcentaje de riesgo genético de estar afectado por distrofia miotónica (aplicados tanto a la de tipo 1 como a la de tipo 2)

◆ Orden de nacimiento en la familia	
◆ Sexo del progenitor afecto (hombre o mujer) o del propio afecto *	
◆ Si el hijo anterior se encuentra afectado o no	
◆ Número de personas afectadas en la familia	
◆ Gravedad de la enfermedad en los padres*	
*Estos factores pueden estar involucrados en la gravedad de la enfermedad (ver texto), pero no afectan a la probabilidad de padecer la enfermedad	

Los niños nacidos de un progenitor (padre o madre) afecto

Ya he explicado anteriormente que un niño tiene una probabilidad del 50% de no heredar la distrofia miotónica, independientemente de que el progenitor afectado sea el padre o la madre e independientemente del grado de afectación de la enfermedad que estos presenten. Sin embargo, en un niño que haya heredado el gen alterado, estos factores sí pueden influir en la edad probable de inicio de los síntomas y en la gravedad de la enfermedad. En este caso, las estimaciones son menos claras y no se pueden dar reglas exactas, pero usted se puede guiar por el consejo de un genetista o un neurólogo experto. (Tenga en cuenta que estos puntos se aplican principalmente a la distrofia miotónica de tipo 1).

En general, cualquiera de los hijos o hijas de un padre o madre afectado/a presenta una mayor posibilidad de que la enfermedad se inicie de forma más temprana y severa que en sus padres, aunque no siempre se da el caso. El motivo por el que esto ocurre así se explica en el siguiente capítulo, pero básicamente se puede decir que el cambio genético es inestable y puede aumentar de generación en generación. Este fenómeno se conoce como “anticipación genética”.

En segundo lugar, las mujeres afectadas presentan un riesgo significativo de tener un hijo/a afectado con la forma congénita severa, mientras que esto sólo ocurre excepcionalmente cuando es el padre la persona afectada. Parece ser que esto se debe a que los espermatozoides que portan el cambio genético que causa la forma congénita, o no llegan a sobrevivir o no son capaces de provocar la fecundación. Cabe señalar que sólo las mujeres que presentan síntomas (aunque a menudo son síntomas muy leves) tienen un alto riesgo para tener un niño con distrofia miotónica congénita, pero si ya ha tenido un niño con una forma congénita, entonces lo más probable es que cualquier otro niño afectado que dicha mujer tenga posteriormente presente también una forma grave de la enfermedad. (Esto significa que también será más probable, que los niños aparentemente no afectados concebidos posteriormente por una mujer que haya tenido un niño con una forma congénita, no hayan heredado la enfermedad).

Riesgos para los familiares sanos

Una vez que la distrofia miotónica ha sido diagnosticada en una familia, no pasará mucho tiempo antes de que otros familiares, aparentemente sanos, empiecen a preguntarse si ellos mismos o sus hijos podrían estar en riesgo de desarrollar la enfermedad o de transmitirla. Aunque el planteamiento de estas preguntas dependerá de la familia en cuestión, lo normal es que surjan. Algunos familiares necesitarán tiempo para entender que existe una probabilidad de riesgo, mientras que otros desearán tener respuestas tan pronto como sea posible. Aquí también es donde el asesoramiento genético por parte de un profesional de un servicio de genética médica o neurogenetista sería necesario. Es importante evitar situaciones en las que un gran número de familiares se encuentran preocupados, tienen opiniones encontradas sobre lo que hay que hacer, o no saben a dónde acudir para obtener ayuda. Por lo tanto, si usted es un pariente cercano de alguien que ha sido diagnosticado con distrofia miotónica, por ejemplo un hermano o una hermana, *¿Cómo se puede obtener el asesoramiento y la ayuda que necesita?* Aquí le presento algunas sugerencias.

En primer lugar, usted debería preguntarse si ha notado algún síntoma que pudiera ser debido a la distrofia miotónica. Es evidente que la debilidad o la rigidez muscular (miotonía) podrían ser relevantes, pero también podrían serlo unas cataratas o una irregularidad inexplicable en el corazón. Podría ocurrir que usted ya haya estado preocupado por estos síntomas durante años, pero no haya buscado consejo médico, o que los médicos no hayan reconocido o pensado en la distrofia miotónica como una posible enfermedad relacionada con esos síntomas. Si usted se encuentra en esta situación, el ser diagnosticado con distrofia miotónica pueden ser para usted un alivio relativo, ya que le permitirá evitar los riesgos médicos potencialmente graves de la enfermedad. El camino correcto es que usted busque en primer lugar un asesoramiento genético experto, que sea explorado concienzudamente y deje las cuestiones genéticas para cuando este claramente establecido si usted está clínicamente afectado o no en ese momento. Dependiendo de esto, el examen genético será confirmatorio, diagnóstico o predictivo y estas situaciones se deben abordar de manera diferente.

Aún en el caso en que usted se encuentre bien de salud, o de que los síntomas que presenta no tengan nada que ver con la distrofia miotónica, todavía podrían surgirle preguntas como, por ejemplo, *“¿Podría desarrollar la enfermedad más tarde?”*, o aunque yo esté sano, *¿Podría transmitirlo a mis hijos?”*. Aquí volvemos a la cuestión del consejo genético ya que es probable que un especialista en el campo de la genética o un neurólogo esté más familiarizado con el manejo de estos asuntos que otros médicos, más ocupados y preocupados, como es comprensible, por los pacientes con síntomas que por aquellos portadores sin síntomas.

Podría ser útil que yo mismo le describiera mi manera de proceder en esta situación, como

guía de lo que podría ser útil hacer. En primer lugar, suelo examinar la historia clínica cuidadosamente, preguntando a la persona acerca de sus preocupaciones y, en particular, sobre los síntomas que creo que podrían relacionarse con la distrofia miotónica leve o temprana, seguida de una historia familiar, tan detallada como sea posible, citando a los miembros afectados o posiblemente afectados. A continuación, continúo con un examen físico, buscando una debilidad leve o miotonía que no hubiera causado ninguna alarma. Por último, trato de relacionar toda la información en su conjunto y explicársela a la persona, y de responder a sus preguntas tan completamente como me sea posible.

¿Qué resultados podemos tener? En primer lugar, las anomalías pueden estar presentes a pesar de que la persona no se haya dado cuenta; sorprendentemente, esto ocurre con frecuencia, aunque en algunos casos sospecho que la persona ha optado por no querer aceptarlas. En segundo lugar, puede haber algunas características realmente sospechosas pero no lo suficientemente evidentes para estar seguro. En este caso, informo a la persona de esta posibilidad y de la necesidad de realizar pruebas complementarias para poder afirmar o negar el trastorno con certeza. En tercer lugar (y más a menudo), puede que no se encuentre nada anormal en la historia clínica o en la exploración y que la persona no presente distrofia miotónica clínicamente en este momento. Esto suele ser un gran alivio, pero no responde a la pregunta de si se podría desarrollar en un futuro. Aquí es donde las pruebas genéticas pueden ayudar, como se explicará más adelante. De hecho, uno puede hacer una predicción bastante fiable sobre el futuro sin ninguna prueba en absoluto. Varios estudios han demostrado que alrededor del 90% de los adultos con un padre o un hermano afectado y que son normales en la evaluación clínica, presentarán un resultado normal de la prueba genética; en otras palabras, la distrofia miotónica generalmente se detecta de forma temprana en la vida adulta cuando se realiza un examen exhaustivo. Además, si se desarrolla de forma tardía tiende a ser leve, por lo que un pariente adulto completamente sano puede estar probablemente bastante tranquilo acerca de su propia salud futura aunque sea portador.

Pero, *¿Qué ocurre si lo que le preocupa es la transmisión de la enfermedad a sus hijos, tanto a los ya nacidos como a los que pudiera tener en un futuro?* Sólo una prueba genética puede responder a sus interrogantes con certeza, y, afortunadamente, hoy en día estas pruebas se encuentran ampliamente disponibles, algo que no era viable hace tan sólo 20 años. Sin embargo, antes de someterse a una prueba genética, usted debería pensar cuidadosamente cuál es el principal interrogante para el que le gustaría tener respuesta. ¿Podría ser estar yo afectado por distrofia miotónica? Si esta es la pregunta que se plantea, necesita un examen médico exhaustivo, seguido por una investigación médica más profunda en el caso de que existieran indicios concretos sospechosos de afectación por la enfermedad. En cambio, si sus interrogantes se refieren a la herencia de la enfermedad, una prueba genética será más útil.

Básicamente, lo que pretendo concluir es que las preguntas médicas requieren respuestas médicas mientras que las preguntas sobre genética necesitan un enfoque genético. Por supuesto, la mayor parte de la gente necesita ambos tipos de abordaje.

Pruebas genéticas para la distrofia miotónica

Esta es un área que se ha desarrollado enormemente en los últimos 20 años, como resultado de la investigación que identificó el cambio genético que causa la distrofia miotónica, tal y como se describe en el capítulo siguiente. Previamente, sería bueno apuntar que las pruebas genéticas más antiguas utilizaban marcadores genéticos próximos al gen, pruebas oftalmológicas o el EMG que pueden mostrar cambios tempranos antes de que se desarrollen los síntomas. Cualquier persona a la que se le dijo que desarrollaría o no la distrofia miotónica basándose en estos tests más antiguos, debe tener presente que aquellos test tenían un margen de error. A partir de 1993, la mayoría de los tests genéticos han sido específicos para el gen alterado y son de alta precisión (aunque no existe ningún test infalible). Ahora también se ha desarrollado un test genético para la forma rara tipo 2, aunque hay menos experiencia con dicho test y el resultado puede ser difícil de interpretar.

La alteración genética que causa la distrofia miotónica está presente en una persona durante toda su vida, desde la concepción hasta la muerte, independientemente de si se desarrollan o no los síntomas. Esto es muy diferente a la mayoría de test médicos, que sólo son anormales cuando alguien realmente padece la enfermedad de que se trate, o tal vez está a punto de desarrollarla. Es muy importante que cualquier persona que se someta a un test genético para la distrofia miotónica, sobre todo si son asintomáticos, entienda que tener la anomalía genética no es lo mismo que tener síntomas clínicos de la enfermedad.

Los tests genéticos para diagnosticar la distrofia miotónica se pueden utilizar en diversas situaciones muy diferentes, y a pesar de que los aspectos técnicos de los test son similares en todos ellos, hay aspectos más amplios que no lo son. La tabla 7.3 resume su uso principal.

El test genético de diagnóstico es muy útil en pacientes con síntomas donde la distrofia miotónica es probable. Debido a que la prueba, por lo general realizada en sangre, es muy específica (no es anormal en otros tipos de enfermedades musculares) y sensible (casi todos los pacientes de distrofia miotónica en todo el mundo muestran el cambio), se ha convertido en el principal método para confirmar el diagnóstico y en gran medida ha sustituido a pruebas tales como la biopsia muscular y el EMG, excepto en situaciones especiales. También se puede utilizar cuando no hay historia familiar conocida.

Tabla 7.3 Test Genético para la distrofia miotónica

Diagnóstico	Ayuda a determinar si la distrofia miotónica es el origen de los síntomas que sugieren la enfermedad en una persona dada
Presintomático (predictivo)	Indica la probabilidad de que un familiar sano desarrolle o no la enfermedad
Prenatal	Indicará si un feto ha heredado o no la enfermedad
Preimplantacional	Indica si un embrión ha heredado la enfermedad antes de ser implantado en el útero

Como ya se ha mencionado, la alteración genética varía en tamaño, y hasta cierto punto esto se relaciona con la gravedad y la edad de inicio de la enfermedad. Los niños congénitamente afectados muestran el cambio de mayor tamaño de la distrofia miotónica (mayor expansión), mientras que los pacientes que sólo presentan cataratas muestran los cambios más pequeños, pero entre los dos extremos sólo hay una correlación muy débil con el curso de la enfermedad, por lo que el resultado de la prueba no es una guía fiable para el pronóstico en un sólo individuo. Sin embargo, es muy precisa como una forma de confirmar o descartar la distrofia miotónica.

La distrofia miotónica tipo 2, mucho más rara y recientemente descubierta, también puede ser identificada mediante un test genético en sangre, pero esta prueba es distinta y no está tan generalizada. En general, sólo es necesaria cuando el test habitual (tipo 1) resulta inesperadamente ser normal, o cuando hay determinadas características clínicas que apuntan a esta forma. Por supuesto, si un pariente ha tenido ya una prueba genética anormal (sea esta del tipo 1 o del tipo 2), es ésta la prueba que hay que realizar en esa familia.

Tests presintomáticos

Ya he comentado que la prueba genética detecta la alteración del gen de la distrofia miotónica, independientemente de si una persona tiene síntomas o no, y por lo tanto puede ser de gran ayuda para los familiares sanos que desean conocer si son portadores de la alteración y, por lo tanto, tienen la posibilidad de desarrollar ellos mismos problemas más adelante. Las pruebas genéticas para las personas sanas con riesgo de desarrollar tardíamente trastornos médicos de aparición tardía han suscitado una gran cantidad de cuestiones importantes, y todavía es algo novedoso en la práctica médica. En general, un especialista en genética o en neurología experto en la materia, será el más apropiado para indicar este tipo de pruebas y para lidiar con las complejas y a veces difíciles cuestiones éticas relacionadas. Esta situación es muy diferente de la que se da en los tests de diagnóstico para las personas con síntomas, que generalmente se solicitan por los neurólogos y otros especialistas médicos.

Es muy importante que antes de que usted, como persona sana en riesgo, se someta a un test presintomático para la distrofia miotónica, sea debidamente informado sobre dicho test, la interpretación de los resultados posibles y sus consecuencias, y se tome el tiempo adecuado para reflexionar sobre si realmente quiere realizarlo o no. La prueba no debe hacerse de forma casual, como una cuestión de rutina, sólo porque el médico piensa que es una buena idea o porque otros miembros de la familia creen que deba hacerlo. Es una decisión importante y únicamente debe tomarla usted. Se debe dar un consentimiento por escrito para ello, pero esto no es sustitutivo de una información y una explicación completas.

Por supuesto, la razón principal por la que las personas solicitan un test presintomático es que esperan no ser portadores del cambio genético, en cuyo caso pueden asegurarse de que es prácticamente imposible que desarrollen una distrofia miotónica o la transmitan a sus hijos. Pero usted debe recordar que puede recibir un resultado anormal (a pesar de que si es un adulto sano, la probabilidad está a su favor, como he comentado anteriormente) y debe estar preparado para esta situación con antelación, y no simplemente confiar en que su resultado será favorable. Aquí se detallan algunas cuestiones en las que debe pensar.

1. *¿Está usted suficientemente familiarizado con la enfermedad, su espectro completo de gravedad y sus síntomas? (Algunas personas pueden no tener esta experiencia personal si no tienen un familiar cercano afectado)*
2. *¿Está usted preparado para vivir con la certeza de que ha heredado definitivamente el cambio genético, y no de que sea únicamente una posibilidad?*
3. *¿Podría haber consecuencias laborales o en los seguros que tenga contratados en caso de recibir un resultado anormal?*
4. *¿Tiene prevista cuál será la reacción de su familia al resultado?*
5. *¿Explicará a sus hijos que ellos ahora tienen un 50% de riesgo, como consecuencia de su resultado anormal?*
6. Si usted está pensando en tener más hijos, *¿Desearía realizarse las pruebas durante el embarazo?*

Como puede ver todas estas son cuestiones que requieren una profunda reflexión previa y no posterior a la realización del test. Tomar una decisión puede ser difícil y usted necesita tanto la información como el tiempo necesario para procesarla. Aquí es cuando una consulta con un genetista o con un neurólogo experto puede ser una gran ayuda, ya que ambos están familiarizados con una gran cantidad de cuestiones relacionadas y pueden ayudarle a reflexionar sobre ellas, sin someterle a usted a ninguna presión. Es infrecuente que los neurólogos generalistas u otros especialistas tengan el tiempo o la experiencia

necesarios para hacer esto en detalle, por lo que no tengo ninguna duda de que el testado genético presintomático debe hacerse normalmente a través de un genetista o un neurólogo especialista en neurogenética con conocimiento de las características genéticas de la enfermedad.

Independientemente de con quien consulte, debe asegurarse de que todas las cuestiones se han discutido a fondo y con el tiempo suficiente. Si el médico que le está viendo no está preparado para hacerlo, usted debe pedir que le envíe a uno que sí lo esté.

Tests genéticos en niños

Éste es un tema difícil, que necesita una reflexión cuidadosa. Al igual que con todos los demás aspectos relacionados con las pruebas genéticas, la regla debe ser: pensar primero, hacer la prueba después, *¡no al revés!* Si un neurólogo o un pediatra infantil considera que un bebé o un niño pequeño puede padecer una distrofia miotónica, entonces las pruebas genéticas pueden ser muy útiles; el test o confirma el diagnóstico clínico o lo descarta, al igual que con los adultos. Pero el estudio molecular de niños sanos con antecedentes familiares de distrofia miotónica es una cuestión diferente.

Ya he indicado que para un adulto sano, la decisión acerca de la realización de las pruebas debe tomarse con calma ya que no todas las personas concluyen que desean hacerse la prueba. Los niños pequeños no pueden tomar estas decisiones, o dar su consentimiento, así que a menos que exista una indicación médica especial, la mayoría de los profesionales consideran que es prudente no hacer el estudio molecular a los niños pequeños y esperar hasta que sean mayores y puedan tomar sus propias decisiones, o al menos participar en ellas. Los padres generalmente están de acuerdo con este enfoque, una vez que los temas han sido cuidadosamente discutidos.

Sin embargo, a veces los padres sienten que tienen el deber y el derecho a que sus hijos jóvenes sean sometidos al test, independientemente de lo que los profesionales aconsejen. En mi propia experiencia, esto sólo ocurre en muy raras ocasiones, y no creo que debería haber una regla rígida en contra de las pruebas a los niños pequeños, pero sí considero que su realización debe ser excepcional, y que los padres deben tener tiempo para analizar las cuestiones antes de que cualquier prueba sea indicada o pospuesta. Por lo general los padres están preocupados sobre todo por la salud de sus hijos, y una exploración cuidadosa aumenta la seguridad en este sentido. Los test genéticos son necesarios sobre todo para las decisiones reproductivas, que se convierten en relevantes sólo cuando el niño es mayor. No hace falta decir que ningún médico debe aconsejar un test genético para un niño sano simplemente porque es técnicamente posible.

Un adolescente que solicita el test es un escenario bastante diferente del de los niños

pequeños. Muchos realmente quieren saber si están sanos, para lo que lo mejor es hacer un examen físico cuidadoso. Si un joven quiere someterse a un test genético y ha tenido la oportunidad de discutir la cuestión en profundidad (preferentemente solos), entonces no veo razón por la cual no hacer el test; pero muy a menudo estos individuos quedan satisfechos tras haber tenido la oportunidad de discutir el trastorno familiar con un experto en consejo genético y deciden dejar la realización del test para más adelante.

Los abuelos y otros parientes mayores

Es común que una persona diagnosticada de una distrofia miotónica en la vida adulta, tal vez ya con un hijo afectado, desconozca la afección de alguno de sus padres. A pesar de ello, ahora sabemos que casi siempre el cambio genético habrá sido heredado de un pariente de la generación anterior; decidir si hacer algo al respecto o cómo llevarlo a cabo requiere de mucho tacto y consideración.

Debido a la tendencia de que la distrofia miotónica ocurra de manera más temprana en las sucesivas generaciones, es común que los abuelos estén afectados levemente, a menudo únicamente con cataratas y sin una enfermedad muscular significativa. Algunos pueden ser normales en todos los sentidos y, sin embargo son portadores del cambio genético en una forma menor. Estas personas se sienten comprensiblemente molestas y con frecuencia culpables al comprender que puedan haber dado en herencia una condición que ha supuesto graves problemas para sus hijos y posiblemente pueda ser muy grave para un nieto.

A veces a los abuelos se les pide una muestra de sangre para la investigación de la familia sin que hayan tenido la oportunidad de pensar en las consecuencias o incluso de recibir una explicación de por qué es importante esa muestra. Esto no debería ocurrir y, si tal prueba debe hacerse, entonces estos miembros de mayor edad deben recibir la misma consideración cuidadosa que sus familiares más jóvenes. Es muy posible que los abuelos prefieran no someterse al test, especialmente si ninguno tiene síntomas. Para aquellas personas mayores que sean sometidas al test, es importante que comprendan que en el caso de que sean portadoras, no es probable que su salud se vea afectada significativamente, especialmente si se confirma que el cambio genético es de tamaño mínimo. Del mismo modo, si están presentes algunos signos leves de la enfermedad muscular pero no han sido reconocidas, entonces deben saber que la distrofia miotónica está presente en una forma leve y que conocer esto es algo que será útil para evitar problemas derivados de una anestesia o una cirugía realizadas sin conocer esta condición.

Tests genéticos durante el embarazo

La prueba genética puede detectar si en un embarazo el feto ha heredado la alteración de la distrofia miotónica, y se puede hacer en el embarazo temprano, por lo que aquellos que desean tener hijos, pero sin transmitir el trastorno, pueden interrumpir su embarazo, si

su ética, sus creencias religiosas y las leyes de su país se lo permiten. Al igual que con la prueba presintomática, se trata de una decisión muy personal e individual y no debe estar influenciada por las opiniones de los médicos u otros profesionales. En realidad, sólo unas pocas personas se someten al test prenatal y éstas son en su mayoría parejas que han tenido un niño con una distrofia miotónica congénita severa. Dado que todas las pruebas en el embarazo conllevan un cierto riesgo de causar un aborto involuntario, no se considera prudente llevar a cabo este test cuando no se vaya a hacer una interrupción del embarazo si el resultado muestra la presencia de una mutación.

El test prenatal de la distrofia miotónica se realiza en torno a las 10 semanas de embarazo, mediante un procedimiento conocido como biopsia de vellosidades coriales (BVC), por la cual se extrae una porción de la membrana que rodea el embrión utilizando una aguja, ya sea a través del abdomen o a través de la vagina. El resultado tarda en obtenerse por lo general entre 1-2 semanas. Posteriormente, puede hacerse un test genético a las 15 semanas mediante el procedimiento de amniocentesis, donde se extrae una muestra de fluido desde el vientre. Sin embargo, en este caso las células del líquido tienen que ser amplificadas mediante cultivo celular, lo que puede conllevar 2-3 semanas más. Hay que tener presentes estos plazos y conocerlos con antelación.

Tabla 7.4 Riesgos de madres con distrofia miotónica durante el embarazo

◆ <i>Exceso de líquido en el útero – “Hidramnios”</i>
◆ <i>Parto rápido</i>
◆ <i>Sangrado excesivo después del parto</i>
◆ <i>Riesgos de la anestesia y la cirugía si se precisa cesárea</i>
◆ <i>Depresión respiratoria, si se necesita una sedación profunda</i>

Siempre que sea posible, si se van a realizar pruebas prenatales, hay que planificar y discutir en detalle las diversas cuestiones (plazos, riesgos, opciones,...) con un profesional de asesoramiento genético, *antes de que se produzca el embarazo*. Esto le proporcionará una persona de contacto que sepa acerca de su caso y de la distrofia miotónica, para cuando usted está embarazada.

Una vez que usted esté embarazada y si ha decidido que quiere someterse al test, usted debe informar a su persona de contacto enseguida, ya que la organización de las pruebas con el laboratorio y el ginecólogo puede llevar tiempo. No espere a que se le refiera a una clínica prenatal, y no espere que su obstetra / ginecólogo sepa mucho acerca de la distrofia miotónica a menos que haya habido alguna oportunidad de tener una discusión previa con él.

Dado que la mayoría de las mujeres que solicitan las pruebas prenatales están afectadas por la distrofia miotónica, es muy importante que usted como madre no quede olvidada durante

el proceso. Hay varios problemas importantes que pueden ocurrir y afectarle sobre todo al final del embarazo o cerca del parto. En la tabla 7.4 se enumeran algunos de ellos por lo que es conveniente que se asegure de que su obstetra es consciente de ellos y esta preparado. Estos problemas pueden ocurrir incluso si el bebé no tiene la enfermedad. Si hay una posibilidad de que su bebé pueda tener distrofia miotónica congénita, entonces también se debe preparar para esto, y se debe informar a un pediatra/neonatólogo experimentado con antelación. Por supuesto, si es la pareja y no la persona embarazada, la que se ve afectada, entonces no cabría esperar ningún problema especial con el embarazo o el parto. Todo esto significa que cualquier madre embarazada con distrofia miotónica, especialmente si el bebé puede verse gravemente afectado, debería recibir atención prenatal y el parto debería hacerse en una unidad hospitalaria con todas las comodidades y garantías para el cuidado de la madre y el bebé después del parto, en el caso de que se den complicaciones.

Diagnóstico genético preimplantacional

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP), está empezando a ser posible, pero se encuentra todavía en una etapa temprana. En esencia, lo que se hace es fecundar el óvulo con el espermatozoide fuera del útero (fecundación in vitro, FIV) y después testar los diversos embriones obtenidos con la esperanza de que al menos uno no muestre el cambio genético y pueda ser implantado en el útero. Esto da la opción de evitar un aborto, pero hay que recordar que el procedimiento FIV/DGP es por sí mismo complejo y tiene una baja tasa de éxito (alrededor del 20% cada vez) además de que generalmente existen limitaciones para su inclusión dentro de las prestaciones sanitarias gratuitas.

Los aspectos técnicos de laboratorio son también extremadamente complejos, y actualmente existen muy pocos centros en el mundo con adecuada experiencia publicada donde yo enviaría convencido a un paciente. Hay centros que están en una etapa temprana de desarrollo de estas técnicas y otros (desafortunadamente) tienen un historial de malos resultados. Si usted está considerando el DGP como una opción, debe ser visitado por un asesor reproductivo y después obtener del genetista o neurólogo encargado, información detallada sobre los centros que existen en su región o país, y de lo que pueden (y no pueden) ofrecer. No es recomendable que usted mismo se dirija directamente a un centro DGP, ya que puede haber muchos aspectos que deben ser solucionados previamente a esa consulta.

Espero que en este capítulo haya respondido a la mayoría de las difíciles preguntas que usted y sus familiares desearan preguntar sobre familia y genética. Desgraciadamente estos temas a menudo aún reciben menos atención por parte de los médicos que sobre los aspectos médicos de la distrofia miotónica. Si usted siente que ésto es así en su caso, debería pedir información a una consulta especializada en asesoramiento genético de enfermedades neuromusculares, donde le ofrecerán tiempo y libertad para sacar a relucir los aspectos importantes para usted sin ser presionado. Cada vez más, la mayoría de los

neurólogos también reconocen el valor de esto, y eso que aparte de aquellos con especial experiencia en la enfermedad, otros no están mejor capacitados para llevar las consultas de los miembros de la familia sanos. En España esta labor es realizada por los neurólogos expertos en neurogenética en estrecha unión con las unidades de medicina reproductiva. En otros países hay una red de clínicas genéticas que pueden contribuir a asegurar que usted no tenga que llevar la preocupación y la carga de los aspectos familiares de la enfermedad sin ayuda.

8

Avances en la investigación



Puntos clave

- ◆ La distrofia miotónica es una de las enfermedades neurológicas más complejas.
- ◆ Actualmente se están llevando a cabo numerosos trabajos de investigación en distrofia miotónica.
- ◆ El gen causante de la distrofia miotónica fue identificado y aislado a principios del año 1992, tras un cuidadoso trabajo de investigación de más de 10 años.
- ◆ La investigación sobre cómo los cambios genéticos de la distrofia miotónica pueden causar el daño muscular y otros problemas asociados, está progresando rápidamente.

¿Qué sabemos realmente sobre las causas de la distrofia miotónica?

Hasta el momento, este texto se ha concentrado en los aspectos prácticos del diagnóstico de la enfermedad, los problemas clínicos concernientes al músculo y otros sistemas del cuerpo, las áreas particulares de la enfermedad infantil y en los aspectos genéticos. La mayoría de los lectores estarán quizá más preocupados por los objetivos a largo plazo de la investigación –tratamiento efectivo y prevención de los síntomas– que con los detalles de la investigación en sí mismos. Pero usted querrá tener una idea de cómo está la investigación en la actualidad, cuáles son las áreas en las que se está avanzando más rápidamente lo que puede dar pistas para el tratamiento y si usted puede ayudar de alguna manera. En este capítulo y a pesar de que no es tarea fácil por la complejidad de la enfermedad, intentaremos responder a estas preguntas de la manera más simple posible. Seguramente estas respuestas se quedarán pronto obsoletas debido a los progresos en la investigación, pero esto lejos de inquietarnos debe verse como algo estimulante.

Es importante recalcar en primer lugar, que mucha de la investigación que se realiza depende directamente de usted, como paciente o como familiar. Esto no sólo se refiere a la financiación de la investigación a través de fundaciones o asociaciones de pacientes, sino que se debe a la implicación directa, que ha sido esencial para los avances más importantes que han ocurrido en los últimos años. Quiero aprovechar esta oportunidad para agradecer a todas las personas, pacientes y familiares, que han proporcionado muestras de sangre o

de otros tejidos a alguno de los grupos implicados en la investigación en todo el mundo.

Toda la investigación que se está realizando es inabordable en este texto aunque si lo desea puede encontrar más información en mi libro *Myotonic Dystrophy*. Es importante que conozca que los resultados de las investigaciones de un grupo de trabajo concreto de cualquier parte del mundo se comparten y son accesibles a otros grupos de manera que existe una estrecha colaboración de científicos de laboratorio y de investigadores clínicos que se reúnen regularmente para discutir sus progresos y nuevas ideas.

Si esto es así, se preguntará por qué es un proceso tan difícil y largo, desentrañar las complejidades de la distrofia miotónica y encontrar un tratamiento efectivo. Intentaremos dar una idea de las causas de estas dificultades, partiendo de la base de que la distrofia miotónica es una de las enfermedades más complejas en medicina, como ya habrá apreciado por su variabilidad clínica y el número de sistemas del cuerpo humano que se encuentran afectados.

Si volvemos la vista hacia los primeros años de investigación en la enfermedad, ésta estaba centrada principalmente en las características genéticas, los cambios microscópicos en el músculo, en el corazón y en otros órganos, y en el patrón de herencia familiar. A pesar de que todos estos aspectos eran importantes, estábamos lejos de entender la causa primaria de la enfermedad. El auténtico punto de inflexión llegó hace aproximadamente 25 años, cuando las nuevas técnicas genéticas hicieron posible localizar genes concretos en un cromosoma, identificar estos genes y resolver qué hacen en el organismo normalmente y qué ocurre cuando fallan en la enfermedad. Intentaré guiarle a través de este proceso paso a paso, y que sepa que me siento privilegiado por haber participado en este esfuerzo investigador al que me he dedicado durante mi vida profesional y al que los pacientes han hecho una importante contribución. A principios de los años 80, ya sabíamos que la distrofia miotónica estaba determinada por un gen principal que estaba situado en el cromosoma 19, pero este cromosoma, aunque sea pequeño, contiene varios cientos de genes, así que quedaba mucho camino por recorrer hasta descubrir qué gen era el responsable. Tras 10 años de trabajo muy laborioso, a principios del año 1992 se consiguió aislar e identificar el gen causante de la distrofia miotónica. Por fin, la investigación podía despegar realmente.

En este momento emergieron varios hechos importantes. En primer lugar, se comprobó que la alteración genética encontrada (una mutación) fue la misma en casi todos los pacientes con DM de todo el mundo, gracias a que los descubridores hicieron disponible este estudio de manera gratuita para todo el mundo. Este hecho, encontrar una única mutación, diferenciaba a la DM de otras enfermedades genéticas donde a menudo se encuentran cientos de mutaciones diferentes y distribuidas de manera heterogénea entre las diferentes poblaciones. Después se descubrió que la mutación era bastante variable (en su tamaño)

entre los pacientes e incluso dentro de una misma familia, algo que inmediatamente se relacionó con el hecho de que la enfermedad fuese tan variable clínicamente. Además, era una mutación inestable, con una tendencia a agrandarse de generación en generación. Esto explicó la anticipación o el inicio de los síntomas a edades más tempranas en las generaciones sucesivas. Ya hemos mencionado que los pacientes con un inicio más temprano y grave son generalmente aquellos con el cambio más grande en el gen; éste era por lo tanto otro nexo entre el cambio genético, la enfermedad y una explicación de por qué es tan variable.

Todos estos descubrimientos resolvieron la mayoría de los dificultosos aspectos genéticos de la DM, pero una pista aún más importante fue el hallazgo de que la parte inestable del gen consistía en una serie de tripletes repetidos, bloques de tres moléculas químicas que construyen la secuencia de genes del ADN. Mientras que la mayoría de la población tenía menos de 30 de estos tripletes seguidos, los pacientes con DM tenían más de 50, normalmente varios cientos, y, en algunos niños gravemente afectados con una forma

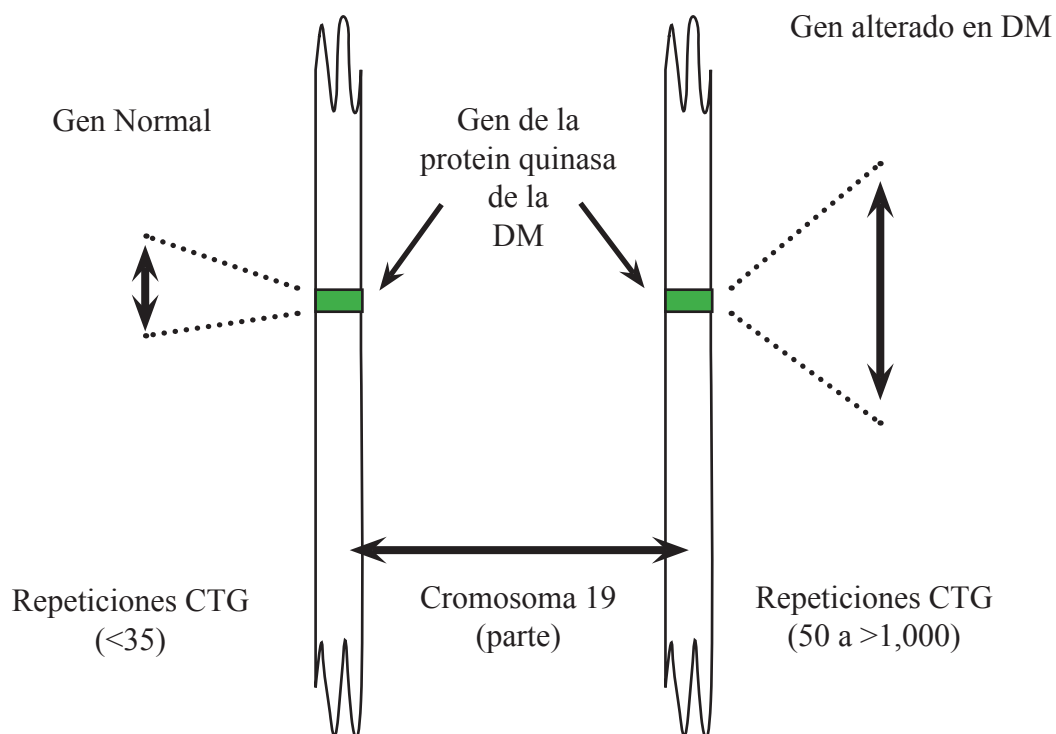


Figura 8.1 El cambio genético en la DM

congénita, varios miles. Este número de repeticiones podía por fin, ser cuantificado, lo que ahora forma la base de los test genéticos de la DM.

Las moléculas componentes de ese triplete son citosina (C), timina (T) y guanina (G) resultando el triplete CTG. La figura 8.1 muestra (de manera aproximada) la diferencia entre la situación normal y el agrandamiento o expansión en la DM.

Otras enfermedades genéticas como por ejemplo la enfermedad de Huntington o el retraso mental asociado al cromosoma X frágil, también se deben a la repetición de un triplete inestable, aunque estos trastornos tienen una naturaleza y sintomatología diferente a la DM.

Dos años después del descubrimiento del gen de la DM ya teníamos una explicación clara para la variabilidad, para la anticipación entre generaciones y un test genético preciso y fiable, aspectos todos ellos de suma importancia y de valor práctico para los pacientes y sus familias. Años más tarde se demostró que la mayoría de los pocos pacientes que no tenían la mutación en el cromosoma 19, mostraban otro cambio diferente, aunque en cierto modo similar, en el cromosoma 3. Estos eran los pacientes con DM tipo 2 (ver cap. 6), y el reconocimiento de este segundo gen nos ha llevado a importantes avances para entender la DM como un todo.

	Problemas Clínicos	Cambio en el gen (TIPO 1)
Generación 1	Inicio tardío. Cataratas y leves o ausentes problemas musculares.	 50 – 80 repeticiones
Generación 2	Forma clásica. Problemas musculares y de otro tipo con inicio en la edad temprana-media adulta.	 100 – 500 repeticiones
Generación 3	Forma congénita de DM	 >1000 repeticiones

Figura 8.2 Anticipación en DM (tipo1) (ver texto para explicación)

Pero ¿Cómo podrían ayudarnos estos descubrimientos a entender qué hace realmente el gen y cómo su cambio produce la DM? Esto ha resultado mucho más complejo y sólo ha sido resuelto muy recientemente. No se preocupe si las siguientes páginas son difíciles de entender, hasta hace muy poco tiempo era un área realmente compleja y de difícil comprensión para todos los que trabajamos en esta enfermedad.

Cuando los investigadores encuentran un gen, la primera cosa que se hace es determinar su secuencia exacta, es decir, su composición y orden de adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T) y que da lugar a la molécula de ADN que se encuentra en el núcleo de una célula. Al introducir la secuencia de un gen en un programa informático se puede predecir el tipo de proteína que ese gen fabrica, lo que puede indicar su probable función en el organismo. Al hacer esto con el gen de la DM, se sugirió que producía una proteína perteneciente a la familia de proteínas de las quinasas; que se conoció como la protein quinasa de la DM o DMPK.

Aunque esta revelación parecía prometedora, las propiedades de la DMPK resultaron no ser muy específicas y en ocasiones los resultados eran contradictorios ya que por ejemplo, mientras algunos investigadores encontraron niveles aumentados de esta proteína en pacientes con DM, otros los encontraron reducidos. Además en un primer momento no estaba claro si la proteína DMPK estaba alterada o no en pacientes con DM, si estaba presente sólo en el músculo o estaba en todo el organismo y si su ausencia o exceso podía explicar todas las características de la enfermedad. Solucionar este enigma costó varios años, y todavía no tenemos claros todos los aspectos. La Tabla 8.1 muestra cómo se puede examinar esta cuestión a diferentes niveles.

Tabla 8.1 ¿Qué falla en la DM? El defecto básico visto a diferentes niveles (ver también Fig 8.1)

El gen (ADN)	Expansión de una secuencia de triplete repetido en el cromosoma 19.
El mensajero intermediario ARN	Atrapado en el núcleo celular. También se une y afecta a otro tipos de ARN.
Las proteínas (los principales componentes de los tejidos del cuerpo)	Producción de varios tipos diferentes afectadas. (implicando músculo, corazón, y otros órganos).
El músculo (u otro órgano afectado)	Componentes clave de la proteína ausentes o deficientes. Daño secundario de otros factores.

Lo que parece definido en estos momentos es que la DMPK se encuentra solamente en músculo y corazón, y que su ausencia en un modelo animal no causa un daño muscular parecido a la DM, aunque se producen defectos en la conducción cardíaca. Así que la

conclusión ha de ser, que mientras que la mutación de la DM está definitivamente en el gen que produce la proteína DMPK, probablemente no se puedan explicar todos los aspectos clínicos de la enfermedad como una consecuencia del defecto único de esta proteína.

Un avance clave fue el estudio de ratones transgénicos, donde un gen humano normal o alterado ha sido introducido en el ADN del ratón, permitiendo a los investigadores estudiar los efectos de este gen en detalle. Introduciendo una secuencia repetida agrandada en ese ratón, hemos ganado una aproximación real a lo que ocurre en la DM. Este modelo debería ser también valioso a la hora de testar la seguridad y efectividad de los futuros tratamientos, como se verá en el Capítulo 11.

El ratón transgénico con la secuencia repetida tiene miotonía y daño muscular, que se parece al observado en el músculo de pacientes con DM. De igual manera, el efecto de la secuencia repetida parece no afectar sólo a la proteína DMPK, sino que afecta a una serie de proteínas importantes. La manera en la que esto sucede se puede ver en la Figura 8.3.

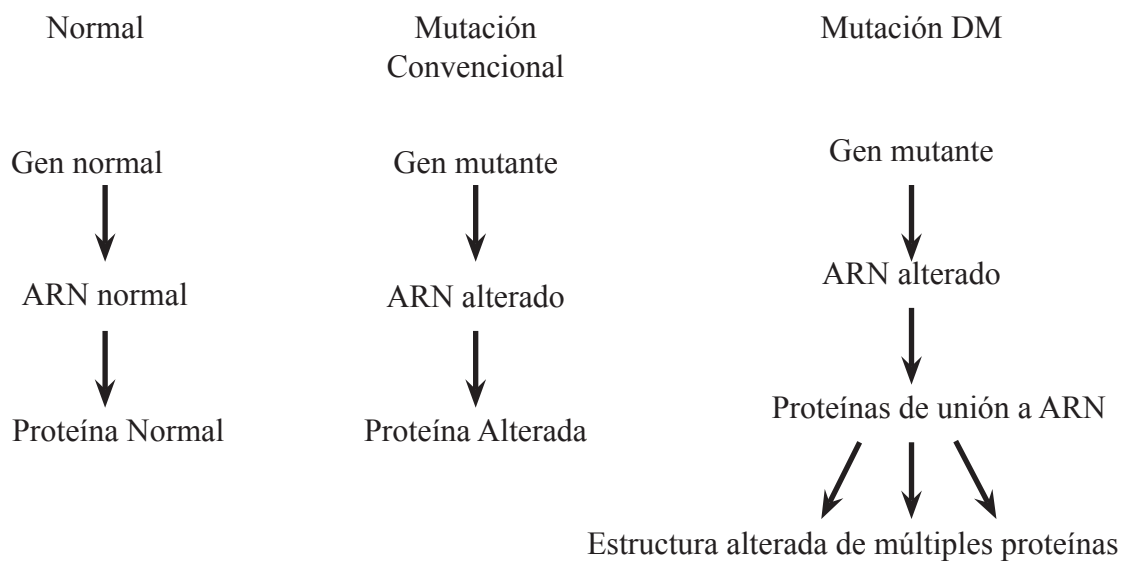


Figura 8.3 ARN tóxico y la mutación de la DM

La repetición del triplete en la molécula de ADN se convierte en una repetición comparable en la molécula intermediaria de ARN, que es directamente la responsable de formar proteínas. Las bases están ligeramente alteradas de modo que la repetición es ahora CUG, en lugar de CTG. Este ARN alterado está atrapado dentro del núcleo de las células, afectando a otros tipos de ARN, haciéndolos incapaces de producir proteínas de una manera normal. Este proceso no sólo afecta al músculo; algunas de las proteínas implicadas son importantes en el corazón, o en la síntesis de insulina y en otras funciones afectadas en la DM. Tal proceso

explicaría por qué están afectados tantos sistemas en la DM ya que estarían implicadas distintas proteínas, aunque se afecte un único gen. Este mecanismo de producción de un desorden de función ha sido confirmado gracias a la identificación del gen responsable de la DM tipo 2. Este gen está en un cromosoma distinto (cromosoma 3) y aunque no esté relacionado con el gen DMPK u otros cercanos a él, sí contiene una gran repetición (CCTG), lo que sugiere que al igual que en el tipo 1, es la mutación en sí misma la que es importante, más que el cromosoma concreto donde se ubica. Las similitudes y diferencias probablemente derivan de qué proteínas en particular son afectadas por el ARN que está atrapado en el núcleo.

Estas investigaciones de cómo el gen cambia en la DM y cómo afecta a otras proteínas causando daño muscular y otros problemas, están progresando rápidamente, lo que nos acerca a disponer de dianas en las que probar tratamientos en un futuro no muy lejano. Si pensamos en los conocimientos que teníamos hace 15-20 años, hemos recorrido un gran camino. Con el apoyo y ánimo de todos, podemos continuar hasta llegar al punto de dar una ayuda real a los pacientes.

Si quiere conocer estos avances más en detalle le he dado algunas referencias de revistas científicas en la sección ‘Leer más’ al final de este libro.

9

Apoyo e información



Puntos clave

- ◆ Hay varios grupos de apoyo o asociaciones que le pueden ayudar a entender y hacer frente a la distrofia miotónica.
- ◆ Estos grupos pueden ayudar tanto a la persona que ha sido diagnosticada como a sus seres queridos.
- ◆ La característica esencial de los grupos de apoyo o asociaciones de pacientes es que están dirigidos “por” y “para” los pacientes y sus familiares.

Si usted ha leído este libro hasta este punto, sabrá que le hemos intentado explicar la distrofia miotónica y los síntomas, los aspectos genéticos e incluso sus causas. Pero no habrá encontrado mucha información sobre cómo abordar los diversos problemas que causa la distrofia miotónica, ni sobre la gestión general y el tratamiento de esta enfermedad. Los tres capítulos siguientes tratan de cubrir este campo, quizá uno de los más importantes para usted como paciente. Hemos escrito este capítulo sobre el apoyo y la información como un apartado separado del resto, ya que a menudo se descuida o se omite en las obras orientadas al personal médico. El apoyo puede provenir de una variedad de fuentes (cuadro 9.1) y a continuación explicaré brevemente cada una de ellas.

Tabla 9.1 Distrofia miotónica-Fuentes de apoyo

◆ Familia y amigos
◆ Grupos de apoyo
◆ Asociaciones que agrupan diferentes distrofias musculares
◆ Grupos de discapacitados
◆ Organismos de apoyo social

Apoyo de la familia y amigos

Esta es la forma más natural de apoyo que las personas con distrofia miotónica pueden recibir; de hecho, es tan natural que a menudo es olvidado o se da por sentado. Si todo el apoyo que ofrece la familia en el día a día y a lo largo de los años fuese eliminado de pronto, la sociedad rápidamente se colapsaría. Desafortunadamente, no todas las personas tienen este apoyo, o lo pueden perder debido a la muerte de los padres o de la pareja, o

por una separación o divorcio. Para algunas personas es muy difícil aceptar la ayuda o el apoyo, especialmente del conjunto de la familia más amplia o de amigos. Pero en general, la familia sigue siendo la principal fuente de apoyo para la mayoría de los pacientes.

Esto hace que sea aún más importante reconocer que los cuidadores y familiares también necesitan apoyo. Puede que se sientan amenazados por el riesgo de que ellos mismos sufran la enfermedad, por la pérdida de ingresos en la familia, o por estar vinculados a un paciente gravemente afectado sin la oportunidad de proporcionarle alivio. Es natural que la gente desee alcanzar sus propios objetivos en la vida sin que todo gire en torno a la enfermedad. A menudo es difícil resolver dicha situación, pero por lo menos ayuda a que uno sea reconocido. Espero también que este libro sirva de alguna ayuda para familiares y cuidadores al poner de manifiesto los problemas de la distrofia miotónica.

Puede ser especialmente difícil para los amigos permanecer al lado de alguien que tal vez no pueda unirse a ciertas actividades compartidas. Puede que no sepan cuándo es el momento oportuno para mencionar la distrofia miotónica porque teman ofender al afectado. Por ello, la adquisición de conocimientos sobre la enfermedad puede ayudar a los amigos más cercanos en dichas situaciones.

Grupos de apoyo

No tengo ninguna duda de que la información y el desarrollo de los grupos de apoyo han sido de gran importancia para muchas enfermedades, especialmente para aquellas que son menos frecuentes y reconocidas. La distrofia miotónica es un ejemplo excelente de ello, y me parece claro que al unirse a uno de estos grupos, la mayoría de los pacientes y sus familiares obtendrán un beneficio tan alto como el que les pueden ofrecer los médicos. Mi propia experiencia se basa en las actividades llevadas a cabo por los grupos del Reino Unido, pero se están desarrollando cada vez más grupos de apoyo similares en otros países. *¿Qué es lo que estos grupos de apoyo pueden ofrecer?*

Lo primero es la constatación de que uno ya no está solo, y que la distrofia miotónica es un problema que afecta a muchas otras personas y familias. Esto no sólo supondrá un alivio, sino a menudo una sorpresa, ya que la mayoría de las familias no habrán conocido otra familia afectada en su barrio o en su pueblo. Incluso si usted no hace nada más, el mero hecho de saber que es parte de un grupo más amplio de personas con la misma condición puede serle de gran ayuda.

Otro beneficio es el acceso a la información precisa y veraz. El grupo de apoyo es a menudo la primera fuente de información o al menos la primera fuente claramente relevante para usted. Esto sigue siendo válido incluso en la era de internet (ver más abajo), ya que la información que la gente recibe de la red puede resultar confusa o difícil de interpretar.

Otra de las ventajas de los grupos de apoyo es que ofrecen sugerencias prácticas para hacer frente a los problemas generales de la enfermedad tales como la movilidad y otras actividades diarias, o frente a problemas más específicos. Dado que en el caso de algunos de estos problemas las medidas médicas no pueden ser de gran ayuda, la experiencia individual de los pacientes y las familias en abordar dichos problemas puede ser especialmente útil. Esta ayuda viene dada a menudo como contribuciones o notas en los boletines o en las reuniones. El contacto personal en forma de reuniones grandes o más locales es una función importante de los grupos de apoyo. Una gran reunión anual a menudo se convierte en un agradable evento social en el calendario, y también puede dar lugar a una estrecha amistad entre dos personas. Naturalmente, algunas personas son más sociables que otras y puede ser molesto en un principio conocer a un grupo de gente que tenga su misma enfermedad, sobre todo si la manifiestan en un grado más importante que usted, pero en general mucha gente se beneficia enormemente de estas reuniones.

Una de las funciones más importantes de los grupos de apoyo es proporcionar una red de información sobre qué instituciones médicas y de otro tipo están disponibles en un área y promover su mejora. Si bien la acción de las asociaciones más grandes suele ser necesarias para impulsar los cambios que ocurren a nivel nacional, los grupos de apoyo son los que mejor posicionados están para informar sobre la experiencia personal de los pacientes y las familias en cuanto a qué clínicas y médicos son más expertos y amables en un área en particular. A menudo es posible que una o dos familias activas estimulen un verdadero interés entre los médicos y otros profesionales que carecían de él a causa de desconocimiento o por falta de información sobre la distrofia miotónica. Siempre es mejor adoptar un enfoque gradual y tener mucho tacto, y si uno cuenta con el respaldo y la información de un grupo de apoyo, la tarea será más fácil.

La característica esencial de los grupos de apoyo es que están dirigidos “por” y “para” los pacientes y sus familias. Puede que tengan a profesionales como asesores o que éstos ayuden de una manera específica, pero es importante que no dominen el grupo o interfieran en su funcionamiento. De la misma manera, los grupos de apoyo a menudo tienen muchos miembros deseosos de promover y participar en la investigación, pero es esencial que los investigadores no saquen indebidamente ventaja de ello. Dado que los grupos de apoyo tienen generalmente vínculos personales y son grupos de tamaño relativamente pequeño, se deduce que hay algunas funciones que son llevadas a cabo de una manera más eficiente por las organizaciones más grandes que cuentan con más infraestructura y apoyo administrativo. Es aquí donde las asociaciones que abarcan diferentes tipos de distrofias musculares juegan un papel particularmente importante.

Asociaciones que abarcan diferentes tipos de distrofias musculares

El apoyo que estas asociaciones pueden ofrecer a los pacientes de distrofia miotónica y sus familiares complementan las funciones de los grupos de apoyo. Por lo general suelen estar organizadas a escala nacional, y algunos de los ejemplos son la Asociación de Distrofia Muscular de América (Muscular Dystrophy Association), la Asociación Francesa contra las Miopatías (AFM, Francia), la Campaña de Distrofia Muscular (Reino Unido) y la Asociación de Enfermedades Neuromusculares en España (ASEM). Son especialmente importantes en países pequeños en los que hay pocas familias con cualquier tipo de distrofia muscular. Las páginas web y direcciones postales se detallan en el Apéndice 1. Como resultado de su mayor actividad en la recaudación profesional de fondos, obtienen mayores ingresos y por ello están en mejores condiciones que los grupos de apoyo para financiar la investigación, especialmente la investigación de laboratorio que tiene un elevado coste. Por lo general también suelen tener un comité científico independiente para garantizar que las solicitudes de subvenciones sean evaluadas de una manera profesional e independiente.

Generalmente la edición de literatura de apoyo como este libro también es posible a mayor escala que lo que los grupos de apoyo pueden manejar. Así, en el Reino Unido, En USA, Francia o España, podemos encontrar folletos útiles sobre la distrofia miotónica, así como información de ayuda general a personas discapacitadas. La financiación de cuidadores profesionales en diferentes regiones ha demostrado ser de gran valor como un enlace entre los pacientes y los servicios médicos.

La desventaja de estas asociaciones que abarcan distintos tipos de distrofias musculares es que necesitan cubrir una amplia gama de enfermedades muy diferentes, por lo tanto es difícil centrarse específicamente en una de ellas. Es por ello que tanto los grupos de apoyo como los organismos más grandes tienen funciones valiosas, diferentes y por ello complementarias.

Otros organismos útiles

A nivel internacional, es importante tener vínculos estrechos entre países, especialmente para ayudar a los países más pequeños o a aquellos que tienen servicios sanitarios menos desarrollados. La Alianza Europea de Asociaciones de Distrofia Muscular (EAMDA), que actúa como una federación, junto con el Centro Neuromuscular Europeo (ENMC, Naarden, Holanda), o el TREAT-NMD (Newcastle upon Tyne, Reino Unido) han sido muy útiles en la organización de pequeñas reuniones de grupos de expertos de distintas distrofias musculares, incluyendo la distrofia miotónica. Estos organismos internacionales también son cada vez más valiosos para ayudar a promover y estandarizar los ensayos clínicos de posibles nuevas terapias.

Cuando se trata de ejercer presiones políticas, una petición conjunta es también más eficaz que las peticiones aisladas por numerosas sociedades pequeñas. Por ejemplo, en el Reino Unido, el Grupo de Interés Genético (GIG), que representa a más de 100 asociaciones de enfermedades por separado, ha sido extremadamente eficaz en fomentar servicios para los trastornos genéticos, mientras que otra serie de grupos han tenido una dura lucha en cuestiones que son comunes a otras enfermedades como por ejemplo la movilidad, la accesibilidad y la educación.

Internet y la información

Dado que muchas familias (probablemente la mayoría en algunos países) tienen acceso a internet, éste se ha convertido en una poderosa herramienta para ayudar a los pacientes con distrofia miotónica. Desde un punto de vista práctico, permite hacer compras y adquirir una amplia gama de artículos fácilmente para aquellas personas cuya movilidad está limitada. Del mismo modo, se está convirtiendo en el principal proveedor de información sobre aspectos médicos de muchas enfermedades, incluyendo la distrofia miotónica. El Apéndice 1 ofrece algunas de las direcciones web más útiles.

La enorme cantidad de información que ofrece internet hoy en día significa que muy pocas personas se encuentran sin información alguna, pero el problema surge a la hora de seleccionarla y cómo saber cuál es precisa, apropiada y relevante para uno mismo. Un compañero ha descrito la situación como “*tratar de beber de una boca de incendios*”, uno puede ser arrollado por el volumen y la presión de la información que se encuentra.

Al utilizar dicho material usted tiene que recordar que no se filtra, ni se comprueba, ni se censura, por lo que puede o no ser exacta. Es importante ser muy cauteloso al mostrar información sobre usted mismo en internet, ya que estará accesible a todo el mundo. Del mismo modo, mientras que los grupos informales de conversación pueden ser muy valiosos para las personas que tienen problemas de movilidad, que viven en zonas remotas, o que son tímidos en los encuentros cara a cara de los grupos de apoyo, usted debe tener cuidado en cómo usarlos.

En conclusión, hoy en día hay disponible una gran cantidad de apoyo e información para usted y su familia. Gran parte de dicha información es clara y valiosa, y hay muchas personas amables y bien informadas que le pueden ayudar. Usted ya no debería sentirse solo, y, utilizando este apoyo de una manera prudente, podrá beneficiarse de él, y podrá también ayudar a otros que estén en una situación similar.

10

Asistencia y Tratamiento



Puntos Clave

- ◆ Aunque no hay tratamientos específicos para la distrofia miotónica, hay muchas cosas que pueden hacerse en el manejo y el tratamiento de algunos aspectos específicos de la distrofia miotónica y que pueden serle de gran ayuda.
- ◆ Cada caso de distrofia miotónica es diferente y los pacientes necesitan diferentes enfoques en función de sus problemas particulares y de su edad.
- ◆ La información contenida en este capítulo se puede utilizar si se reúnen los médicos o los profesionales para discutir el manejo de los síntomas.
- ◆ Es muy importante mantenerse siempre saludable y activo en general, pero las actividades muy extenuantes pueden ser más dañinas que beneficiosas.
- ◆ Examine su entorno, analice cómo es su hogar y su lugar de trabajo, para ver cómo se pueden modificar para ayudarle.

Muchas personas con distrofia miotónica que acaban de ser diagnosticadas y han preguntado qué tratamiento deben tomar, se han sentido desalentadas al escuchar “*nada*”. Si bien esto es cierto en la actualidad en lo que respecta a un tratamiento médico que cambie radicalmente el curso de la enfermedad, no es así en cuanto a las medidas que pueden ser útiles, incluso para salvar vidas, en muchos aspectos de la enfermedad. Los síntomas específicos también pueden ser tratados a medida que surjan. En el capítulo 11 se examinan las perspectivas para el tratamiento definitivo o curativo, pero en este capítulo nos ocuparemos de lo que se puede hacer aquí y ahora, a lo que todos los pacientes con distrofia miotónica deben tener acceso.

En muchos puntos de este libro hemos hecho hincapié en la variabilidad clínica de la distrofia miotónica, lo que significa que los pacientes son diferentes y necesitan diferentes enfoques de acuerdo a la gravedad de sus problemas particulares y también a su edad. Dado que la edad marca una diferencia considerable, hemos considerado el manejo de los adultos y los niños por separado, aunque hay un considerable solapamiento. Hemos resumido gran parte de la información en tablas; puede ser útil fotocopiar algunas de ellas para llevarlas con usted a reuniones con médicos o profesionales.

Síntomas Musculares

Véase la Tabla 10.1. En la actualidad la rigidez muscular debida a la miotonía es el único síntoma muscular que puede requerir y responder a un tratamiento farmacológico específico, que es necesario en una minoría de personas. Recuerde que la miotonía le acompañará durante muchos años, y que a pesar de que los efectos secundarios son poco frecuentes, pueden ocurrir durante un largo período de tiempo. El fármaco más utilizado ahora es mexiletine, pero algunos pacientes prefieren continuar con los medicamentos antiguos, como la fenitoína, la quinina o la procainamida. Las dosis las determinará su médico. La mayoría de estos medicamentos pueden tener un efecto depresor sobre el funcionamiento del corazón (a pesar de ser utilizados también para el tratamiento de problemas del corazón), así que si usted tiene una afectación cardíaca, lo mejor es evitar su uso o hacerlo solamente bajo una estrecha supervisión. La fenitoína en exceso puede causar inestabilidad, incluso puede dañar al feto durante el embarazo, así que si usted está embarazada, o tiene probabilidades de quedarse embarazada, lo mejor es evitar todos los medicamentos para la miotonía.

La debilidad muscular no se trata en la actualidad con ningún fármaco, pero se espera que en el futuro esta situación cambie. Es importante advertir que no es recomendable usar medicamentos que han sido idóneos para otras enfermedades musculares con la esperanza de que podrían ayudarle en su caso. Es poco probable que lo hagan e incluso es posible que le puedan causar daño. Esta indicación se aplica por ejemplo a los esteroides, altas dosis de vitaminas y minerales, y a los remedios tradicionales a base de hierbas y otros compuestos que en ocasiones ni son especificados. Recuerde que los medicamentos “naturales” como la foxbloína pueden ser tan tóxicos como los artificiales.

Tabla 10.1 Tratamiento de los síntomas musculares en la distrofia miotónica

Rigidez muscular (miotonía)	Fármacos sólo si los síntomas son molestos (ver texto)
Debilidad en piernas y pies	Férulas, tablillas de plástico
Debilidad en el cuello	Collarín, reposa cabezas en coche y sillas
Párpados caídos	Gafas elevadoras, raramente cirugía
Debilidad generalizada	Silla de ruedas (accionada, para uso en exteriores)

La dieta ya ha sido mencionada en el capítulo 3 en términos de evitar el exceso de peso, pero no hay evidencias de qué factores de una dieta especial puedan mejorar la fuerza muscular. En general, una dieta nutritiva es recomendable y no tiene mucho sentido gastar dinero extra en dietas especiales con la esperanza de que vayan a mejorar sus músculos.

El ejercicio es a menudo cuestionado, y también se ha mencionado anteriormente. Sin duda,

es importante para mantenerse sano en general y móvil, pero las actividades extenuantes, tales como correr distancias largas o levantar pesas, es probable sean más dañinas que beneficiosas aunque existe poca evidencia objetiva al respecto. La natación es muy útil para muchas personas ya que el agua soporta el peso de cada uno. No trate de perder peso mediante el aumento de ejercicio como una alternativa a la reducción de su consumo de calorías – es una estrategia que rara vez tiene éxito .

Si usted no puede hacer que sus músculos sean más fuertes, puede al menos, mediante una planificación cuidadosa, aprovechar al máximo sus posibilidades. Algunas medidas son de sentido común, pero es sorprendente la frecuencia con la que no se utilizan. En términos de movilidad general, las necesidades de los pacientes de distrofia miotónica son hasta cierto punto similares a los de otros pacientes con problemas musculares y es mejor que sean evaluadas por un experto en esta área, un terapeuta ocupacional que trabaje en estrecha colaboración con un fisioterapeuta. Actualmente estos expertos desarrollan su trabajo en centros donde las necesidades pueden ser evaluadas con la ayuda de una amplia gama de aparatos y de ayudas. Es importante que todos los involucrados sepan que por lo general, la distrofia miotónica causa problemas de movilidad en mayor medida a través de la debilidad de las extremidades inferiores y de los pies, que a través de la participación de los grandes músculos que sirven de soporte del peso corporal.

La conducción de vehículos es de particular importancia si su debilidad muscular le impide caminar distancias largas y el transporte público es deficiente. Usted debe pensar cuidadosamente si su vehículo necesita adaptarse; antes de cambiarlo, trate de obtener asesoramiento sobre el modelo más adecuado para usted. Asimismo, recuerde que la debilidad de los músculos del cuello hace que sea especialmente importante contar con un apoyo para la cabeza, y que ésto se aplica igualmente tanto a los pasajeros como al conductor.

La debilidad de algún músculo en particular también puede mejorarse. La caída del pie, un problema común debido a la debilidad de los tobillos, puede corregirse mediante el uso de férulas de plástico moldeado que caben dentro de los zapatos y que no se ven. Un collarín blando, como el que usan las personas con problemas de cuello, puede ser útil, especialmente si el dolor de cuello o dolor de cabeza están asociados con la debilidad del mismo. La caída de los párpados puede ser corregida con las gafas especiales.

Aparatos en casa

Para ayudar a su debilidad muscular no debería limitarse a las adaptaciones que tienen que ver con su propio cuerpo, sino que usted debe también evaluar su entorno, para ver cómo puede ser adaptado para ayudarlo. Esto significa principalmente su casa, pero su lugar de trabajo también es importante. Las adaptaciones para evitar lesiones son claramente las

más importantes y se han mencionado ya, pero estos cambios también sirven para evitar sobrecargas musculares, y ayudarán a que usted descanse. Los cambios más importantes de este tipo necesitan la planificación y asesoramiento de expertos; la experiencia y habilidad de un terapeuta ocupacional o un centro especializado le será muy útil. Es necesario pensar y planificar con suficiente antelación, no sólo una vez que han aparecido los problemas.

Por último, si su debilidad es grave y su movilidad es cada vez más restringida, es importante considerar el uso de una silla de ruedas, en particular para uso al aire libre o en terrenos desconocidos. Las personas inicialmente son reticentes incluso a pensar en esta posibilidad, a pesar de haber tenido que dejar de hacer muchas de las actividades que más les gustaban. Una silla de ruedas, especialmente una con motor, podría permitir que sigan haciendo aquello que les gustaba e incluso les mantendría relativamente independientes. Por lo general, una vez que las personas ven por sí mismas el bien que les puede hacer el uso de una silla de ruedas, es más fácil aceptarla. Para la mayoría de los pacientes con distrofia miotónica el uso de la silla de ruedas no va a ser esencial, pero su uso no debe ser desestimado.

Problemas Médicos

Ya hemos insistido en que los diversos problemas médicos que pueden estar asociados a la distrofia miotónica para algunas personas puede ser tan o incluso más problemáticos, que la debilidad muscular, y que si no se reconocen y se tratan, puede ser peligrosos, incluso para aquellos sin síntomas musculares graves. Es vital que estos aspectos generales se evalúen de manera regular por los neurólogos. La Tabla 10.2 resume los problemas médicos más importantes que pueden necesitar atención y tratamiento, y son mencionados con más detalle en el capítulo 4, por lo que aquí sólo realizaremos unos breves comentarios.

Problemas de corazón

El tratamiento requerido dependerá del tipo de alteración del ritmo cardíaco y es estudiado por un cardiólogo. Si la medicación no restaura o mantiene un ritmo regular y siguen presentes las arritmias, puede ser necesario un tratamiento de shock eléctrico (cardioversión) o la implantación de un desfibrilador, mientras que para las alteraciones en la conducción del impulso cardíaco, puede ser necesario implantar un marcapasos. Existe un debate no resuelto sobre si el marcapasos debe implantarse antes de que los problemas de la conducción provoquen síntomas (mareos, síncope) o esperar a que éstos se produzcan. Aunque estos procedimientos le pueden parecer alarmantes, usted debe recordar que frecuentemente se utilizan en pacientes muy ancianos o débiles, con muy buenos resultados, y que en todo caso, sólo será necesario su uso en una minoría de personas con distrofia miotónica.

Tabla 10.2 Gestión y tratamiento de problemas médicos

<i>Corazón</i>	<i>Realizar ecocardiogramas regularmente u otras exploraciones (Holter-ECG) si son necesarias. Administrar fármacos para los trastornos del ritmo. Marcapasos/desfibrilador</i>
<i>Pulmón</i>	<i>Evitar que los alimentos o los líquidos vayan a los pulmones. Instaurar una antibioterapia precoz en las infecciones. Valorar la necesidad de ventilación nocturna.</i>
<i>Problemas intestinales</i>	<i>Usar fármacos antiespasmódicos para tratar el dolor abdominal y los síntomas del cólon irritable</i>
<i>Somnolencia</i>	<i>Descartar problemas ventilatorios. El uso de agentes específicos como el modafinilo puede ser útil</i>
<i>Diabetes</i>	<i>Indicar una dieta hipocalórica. La insulinoterapia no suele ser necesaria</i>
<i>Cataratas</i>	<i>Se pueden extraer quirúrgicamente con muy buenos resultados</i>

Problemas respiratorios

Se debe ajustar la dieta y tener en cuenta que es mejor no dormir en posición totalmente plana para evitar que los alimentos suban desde el estómago, así como no cenar demasiado tarde.

Si la causa es la debilidad de los músculos respiratorios durante el sueño, puede ser útil el uso de un dispositivo que regule y estimule la ventilación nocturna. Es importante que cualquier bronquitis o infección de garganta sea tratada de inmediato para evitar que la infección pase a los pulmones, algo que es más probable que ocurra si la tos es débil. Una vez más, un fisioterapeuta puede enseñarle qué ejercicios respiratorios debe realizar para mantener el tórax bien ventilado. Una simple medición de la función pulmonar debe de ser considerada siempre como parte de la atención regular en la distrofia miotónica.

Problemas intestinales y dolor abdominal

Estos pueden ser tratados con varios medicamentos que relajan el músculo de la pared intestinal. Una dieta rica en fibra puede ser útil y, si el estreñimiento ya está siendo tratado médicamente, es importante evitar la parafina líquida, ya que puede ser especialmente dañina si por accidente se aspira a los pulmones.

Somnolencia diurna

Este es un síntoma preocupante para el cual hay ensayos actualmente en curso usando varios medicamentos, por lo que vale la pena indagar sobre el resultado de los mismos. El modafinilo es el tratamiento más analizado, y a pesar de que no ayuda a todo el mundo, vale la pena probarlo si el problema es significativo.

Diabetes

La diabetes se produce sólo en una pequeña proporción de pacientes con distrofia miotónica y con frecuencia es del tipo que no requiere insulina. Si está presente, un control más

exhaustivo de la glucemia es más necesario que en otros diabéticos, porque las consecuencias negativas de la diabetes pueden agravar la situación de la distrofia.

Cataratas

Las cataratas se pueden solucionar quirúrgicamente con excelentes resultados, incluso en aquellos pacientes que presentan un mal estado de salud o que son de edad avanzada.

Por supuesto, hay otras muchas complicaciones en la distrofia miotónica y que no hemos mencionado aquí porque son poco frecuentes; en general, el tratamiento de las mismas no se diferencia mucho del que se aplicaría a pacientes sin distrofia miotónica. Sin embargo, siempre es importante que quien esté tratando el problema en particular, sepa que usted tiene distrofia miotónica.

Cirugía y anestesia

Si usted tiene distrofia miotónica, no hay razón por la que a usted no se le pueda someter a una cirugía, pero debe hacerse con mucha precaución, y siempre sabiendo que usted padece distrofia miotónica. Hay varios puntos que tanto usted como su doctor deben considerar:

1. **¿Necesita realmente esa cirugía?** Debe considerar si produciría un gran cambio en su vida, si no hay otras alternativas y si la cirugía está realmente bien indicada. ¿Son los síntomas (p.ej. dolor abdominal) debidos a su distrofia miotónica? Si realmente necesita cirugía, entonces la siguiente pregunta es:
2. **¿Dónde debería realizarse la cirugía?** La respuesta es simple: en un hospital que cuente con instalaciones adecuadas, incluyendo una unidad de cuidados intensivos, por si aparecen complicaciones. Esto se aplica especialmente a los procedimientos relativamente simples, que pueden ser llevados a cabo en lugares privados o de otro tipo sin tal apoyo, que se podrían realizar sin problemas en personas sanas, pero no en pacientes con distrofia miotónica.
3. **El cirujano y anestesista deben tener conocimiento de su enfermedad con antelación.** Deben conocer los potenciales peligros para poder planificar las eventuales complicaciones y de los procedimientos necesarios para evitarlas.
4. **¿Qué hay que hacer antes, durante y después de la operación?** Puede variar en función del tipo de operación y anestesia, así que es imprudente seguir unas normas fijas. Hemos incluido en el Anexo 2 el protocolo que siguen los anestesistas y otros colegas en nuestro centro; aunque es muy técnico, usted podría dar una copia a los involucrados.
5. **Cirugía de urgencia.** Si usted tiene un accidente de coche u otra emergencia, no hay tiempo para planificar nada de lo mencionado anteriormente, pero si lleva una tarjeta o un brazalete que especifique que usted padece de distrofia miotónica, esto servirá de aviso a quien le atienda en el hospital.

Parto

Los problemas en el parto han sido mencionados en el Capítulo 7 pero si usted tiene distrofia miotónica y está embarazada, es importante saber que tanto la cesárea como la anestesia son posibles, así que es esencial para usted y su bebé que vayan a un hospital que esté dotado con los medios necesarios.

Cuidados generales

Aunque a menudo será necesaria la valoración de un especialista concreto para tratar problemas específicos como las cataratas o las complicaciones cardíacas, es más fácil y más efectivo una valoración coordinada y global de sus problemas.

Por lo tanto, es fundamental que la persona que coordine al resto de especialistas sea una persona con experiencia en la enfermedad y en su manejo, que habitualmente en España es un neurólogo.

Las enfermeras serán también con frecuencia las profesionales más idóneas para el asesoramiento de terapias ocupacionales y posibles beneficios sociales. Es importante que el personal de la consulta especializada esté familiarizado con usted y los problemas de su enfermedad. Muchos médicos que le vean estarán interesados en su enfermedad, con la que probablemente no se habrán encontrado anteriormente. Recuerde que nadie mejor que su médico de referencia (neurólogo) o su médico de cabecera para saber a quién recomendarle.

En el ámbito de la atención hospitalaria, debería tener acceso a una unidad especializada en enfermedades neuromusculares, que atienda periódicamente un número considerable de pacientes con distrofia miotónica; Desgraciadamente, hay muy pocas unidades de estas características, pero son el mejor lugar para que su enfermedad sea evaluada periódicamente y para preguntar sobre los nuevos avances.

Lo ideal sería tener un médico de cabecera interesado en su enfermedad, y realizar visitas periódicas (por ejemplo, una vez al año) a la unidad de neuromuscular.

A pesar de que todavía no existe un tratamiento que ralentice la enfermedad, hay mucho por hacer en el manejo y tratamiento de algunos aspectos específicos de la distrofia miotónica que pueden ayudarle enormemente. Algunos de los puntos mencionados requieren ayuda médica, pero ayudará mucho a ello su tenacidad, su paciencia y su cooperación con el personal sanitario. Lo sugerido en este capítulo le ayudará a mantenerse en la mejor condición posible para que cuando exista un tratamiento para la distrofia miotónica, pueda aprovecharlo.

11

El futuro – hacia la prevención efectiva y la cura de la distrofia miotónica



Puntos Clave

- ◆ En el momento actual esto no existe un tratamiento médico probado que disminuya o retrase los síntomas de la distrofia miotónica o que prevenga su comienzo en los portadores.
- ◆ A pesar de que la lectura de esta última afirmación puede resultarle desalentadora, es importante partir desde dicha base antes de empezar a indagar cómo y por qué puede cambiar esta situación.
- ◆ A lo largo de este libro hemos descrito cómo pueden hacerse ciertas cosas que ayuden en áreas particulares de su enfermedad a pesar de la ausencia de tratamientos específicos.
- ◆ Estas son medidas provisionales y sintomáticas hasta encontrar un tratamiento que pueda alterar el curso de la enfermedad. Los avances de los últimos años nos hacen ser optimistas y en este capítulo, le vamos a indicar cuáles de estos avances pueden ser los más relevantes en un futuro.

En el momento de escribir este libro no existe un tratamiento que haya probado ser capaz de influenciar la tasa de deterioro general de la enfermedad o que pueda prevenir la aparición de síntomas en aquellos que son portadores de la mutación genética. Este podría ser un comienzo muy descorazonador para lo que es el capítulo más importante de este libro, pero prefiero ser honesto desde el principio antes de analizar el porqué de esta situación y cómo es probable que cambie. Ya he explicado previamente que hay muchas cosas que pueden hacerse en algunos aspectos de la enfermedad, aún en ausencia de un tratamiento específico, pero son medidas provisionales que deben tomarse a la espera de que dispongamos de algo realmente efectivo capaz de alterar el curso de la enfermedad. Yo soy en este momento más optimista de lo que lo he sido nunca en los últimos 30 años de dedicación a la distrofia miotónica, por lo que en este capítulo trataré de explicar porqué y en qué áreas, preveo que se produzcan avances que le puedan ayudar con mayor probabilidad.

Investigación sobre la fisiopatología de la enfermedad

En el capítulo 8 se dió una idea generalizada de dónde nos encontramos en estos momentos aunque es fácil olvidar, que hasta 1992 no se tenía ni la más remota idea sobre la naturaleza genética del cambio subyacente en la distrofia miotónica. Ha sido en los últimos 8-10 años cuando hemos empezado a relacionar este cambio genético con la generación del daño al músculo y a los otros sistemas corporales.

Estos hallazgos tan relevantes no podrían haber ocurrido sin la investigación, mucha de ella desarrollada en los laboratorios, pero también con la investigación clínica con gente como usted y su familia. Muchas de las investigaciones han obtenido resultados frustrantes y desalentadores, pero lo que nos ha impulsado a seguir adelante es intentar comprender por qué y cómo suceden las cosas con la esperanza final de conseguir un tratamiento efectivo. Si bien es cierto que el descubrimiento del gen DMPK y la expansión del triplete CTG en el año 1992 fue todo un hito, sólo la perseverancia y el trabajo duro nos permitirá comprender todos los aspectos de la enfermedad y poder descubrir un tratamiento dirigido lo más efectivo posible. En mi opinión es bastante improbable que surja un tratamiento sin entender en profundidad todos los aspectos que ocurren en la enfermedad aunque hay personas que reivindican tratamientos sin una base científica robusta y levantando por lo tanto falsas esperanzas en los pacientes. Aunque ha habido intentos de tratamiento en base a los hallazgos de otras distrofias musculares, ninguno ha sido realizado tras estudios rigurosos y muchos pacientes y familias se han sentido decepcionados.

A pesar de que los ensayos en otras distrofias no son superponibles, la investigación básica y clínica en otras enfermedades musculares puede darnos algunas claves de lo que ocurre en la distrofia miotónica por lo que es importante que todos aquellos que estén implicados en la investigación de las enfermedades musculares se mantengan en contacto e intercambien ideas.

¿Qué avances en la investigación pueden ser más efectivos en el tratamiento?

Partiendo de la base de que quien escribe este texto es un clínico y no un investigador básico, y aunque es posible que me equivoque, compartiré mis percepciones y pensamientos sobre los avances que pueden ser más efectivos para lograr un tratamiento.

Corrección del gen defectuoso

Desde el momento que sabemos que existe un defecto genético nos preguntamos si es posible corregirlo. Como hemos visto, prácticamente todos los pacientes con distrofia miotónica tienen el mismo cambio genético, una expansión o agrandamiento de una secuencia de tripletes en una parte específica de un gen. En términos muy genéricos también

sabemos que a mayor tamaño de dicha expansión, mayor gravedad de los síntomas así que, ¿Podemos cambiar esto de alguna forma? Esta corrección puede ocurrir espontáneamente en algunas familias, ya que se ha documentado que algunas personas que heredan la copia anormal del gen de un progenitor afecto, pueden estar prácticamente sanas. La explicación en este fenómeno está en que la secuencia de repetición agrandada disminuye hasta un tamaño normal en lugar de haber aumentado al pasar de una generación a otra (fenómeno de contracción). ¿Podría hacerse algo similar en un paciente? Con toda la publicidad que se le da a las posibilidades de las terapias génicas podría parecer que sería posible hacerlo, pero desafortunadamente en mi opinión, esto no lo es por una serie de razones; en primer lugar, a no ser que el cambio fuese hecho en un embrión a una edad muy temprana, no habría forma de corregir dicha alteración en todo el organismo en edades más tardías. Por otro lado, como hemos visto, todas las evidencias sugieren que no es la falta del gen normal la que origina el problema. De hecho todas la personas con distrofia miotónica tienen otra copia normal del gen, que no les protege de desarrollar la enfermedad por lo que soy bastante escéptico de que alguna forma de terapia génica con esta orientación, vaya a ayudar significativamente.

Cambiar el ARN

Esta aproximación es quizá la más prometedora y la que podría aproximarnos bastante al tratamiento efectivo. Como hemos visto en el capítulo 8, el ARN es el intermediario químico entre el gen (compuesto por una molécula de ADN) y las proteínas resultantes, que controlan actualmente las funciones del organismo. Una de las consecuencias de la repetición de la secuencia expandida es que ésta parece afectar a la producción de las moléculas de ARN que quedan retenidas en el núcleo de la célula. Estos ARNs retenidos producen proteínas clave para mantener la función normal del músculo, del corazón y de otros sistemas. Si fuese posible detener este proceso, es posible que los distintos tipos de ARN salieran del núcleo y produjesen normalmente las diferentes proteínas. Esta novedosa aproximación está siendo investigada por varios grupos y por ejemplo se están estudiando modelos animales donde se ha introducido una secuencia de repetición expandida, para estudiar qué sucede con el ARN atrapado y cómo puede éste modificarse. Será necesario terminar estos experimentos en animales antes de iniciar este proceso en los pacientes.

Tratamiento a nivel de la proteína

Ya hemos visto que a diferencia de otras enfermedades genéticas, en la distrofia miotónica no hay una única proteína defectuosa que puede ser reemplazada por otra de alguna forma. Ahora que se están descubriendo cuáles son las proteínas implicadas, probablemente será posible identificar cuál/es de ellas están relacionadas con el daño muscular, cardíaco, u ocular para centrarse en lograr que estas realicen su función. Es posible que esta aproximación sea más fácil de implementar que las terapias centradas en el ARN y que sean una de las aproximaciones terapéuticas emergentes en los próximos 5 años.

Investigación animal

Aunque sería deseable evitar la investigación animal, es necesario admitir que para muchas líneas de investigación, incluyendo las más importantes, la investigación animal sigue siendo esencial. Esto sucede especialmente con los modelos animales “transgénicos”, donde es posible introducir el cambio genético de una enfermedad propia de humanos, como por ejemplo la distrofia miotónica, en el animal (normalmente un ratón) y estudiar sus efectos. Como cabe suponer, hacer estos experimentos en humanos voluntarios no es ético porque podría no ser seguro y por ello, el realizar estas pruebas en modelos animales modificados genéticamente ha permitido realizar grandes avances en la investigación. Estos modelos animales serán también sumamente importantes cuando haya que probar los efectos de los nuevos tratamientos, tanto para saber si funcionan o no, como para detectar efectos secundarios. Sin embargo, es necesario saber que la investigación genética ha evitado mucha experimentación animal. Debido a que nuestra estructura genética es tan similar a la de todo organismo vivo, muchas investigaciones básicas en distrofia miotónica se han realizado en organismos simples como levaduras. Del mismo modo también es posible estudiar las células humanas en cultivos celulares. Sin embargo, sería erróneo concluir que es posible evitar ya la experimentación animal y es necesario que esto sea reconocido por todas las personas que deseen mejorar en el conocimiento de la enfermedad para lograr un tratamiento efectivo.

Ensayos de nuevos fármacos

Una vez que se logre tener una evidencia razonable sobre los hechos que suceden en la distrofia miotónica y se identifique una diana terapéutica, es muy importante recordar que en medicina es necesario pasar diferentes fases o ensayos para que un tratamiento que actúe sobre esas dianas sea aceptado como efectivo y pueda usarse en pacientes. Este periodo lleva mucho tiempo, consume muchos recursos económicos y en no pocas ocasiones se obtienen resultados negativos, pero es la mejor y única manera para evitar resultados aparentemente positivos por azar o unos efectos dañinos inesperados. Hemos resumido alguno de los puntos principales de dichos ensayos en la Tabla 11.1. El proceso es complejo y no inmediato y parte de una evidencia razonable, validada científicamente por lo que no es responsable solicitar la realización de un ensayo basado en una intuición o porque haya una respuesta ocasional a un fármaco en un único paciente. Un ensayo tiene que ser metodológicamente riguroso, contar con una base científicamente sólida y suele necesitar millones de euros para llevarse a cabo.

Obviamente la seguridad es vital y una de las normas más elementales y antiguas de la Medicina es “*primum non nocere*” que se traduce como “primero no causar daño”. Puede ser que el fármaco que se está ensayando se haya empleado en otras enfermedades y se conozca que sea seguro, pero si es completamente nuevo será obligatorio probarlo primero en animales y luego en pacientes. Una vez que se ha alcanzado el nivel de un ensayo

adecuado, es cuando uno tiene que pensar cuidadosamente cuáles son los objetivos y cómo medir el efecto del fármaco. Si el objetivo es mejorar la debilidad muscular, no habrá que evaluar la miotonía. Como la distrofia miotónica es una enfermedad progresiva será necesario un periodo largo de tiempo para ver los cambios, especialmente si el efecto esperado es evitar que progrese la debilidad muscular más que mejorarla.

Tabla 11.1 Ensayos clínicos para los nuevos tratamientos: algunas cuestiones esenciales

◆ <i>¿Es adecuada la evidencia procedente de la investigación básica?</i>
◆ <i>¿Qué sabemos sobre la seguridad a partir de los estudios en animales y humanos?</i>
◆ <i>¿Cómo podemos evaluar el impacto del tratamiento?</i>
◆ <i>¿Cuántos pacientes es necesario incluir en los estudios? ¿En un único centro o en muchos?</i>
◆ <i>¿Cómo se constituirá el grupo de control?</i>
◆ <i>En relación a los resultados ¿Cómo analizaremos si el beneficio es significativo?</i>

Para ello también influye el número de participantes del estudio; a menudo es necesario un mayor número de pacientes y que para ello los estudios se realicen en varios centros de manera simultánea (ensayos multicéntricos). Casi siempre es indispensable la ayuda de un equipo estadístico que analice si los resultados son significativos o no y para analizar los resultados en un momento intermedio del ensayo para saber si hay que parar el ensayo porque ya se han alcanzado conclusiones, sean estas positivas o negativas (no tendría sentido seguir gastando tiempo y dinero) o porque aparecen efectos indeseables que aconsejen su paralización.

Casi todos los ensayos necesitan una comparación con un grupo control de personas que no estén recibiendo el tratamiento para saber si los beneficios se derivan directamente del tratamiento. La única forma de conocer el efecto real es que un grupo reciba un tratamiento “placebo” o otro tratamiento diferente al que queremos probar y que ni el paciente ni el médico que le administran el tratamiento sepan realmente quién está tomando el placebo y quién el tratamiento a ensayar hasta que se abran los códigos (este diseño se conoce con el nombre de doble-ciego). Los ensayos con fármacos en distrofia miotónica no sólo pueden ir dirigidos a mejorar la debilidad muscular o detener la enfermedad, sino que pueden centrarse en otros síntomas más concretos como el insomnio o los síntomas abdominales, aunque estos tratamientos no afecten a los problemas generales de la enfermedad.

Preparándonos para los ensayos ahora

Como hemos remarcado anteriormente, desde que un investigador descubre un agente prometedor es necesario realizar ciertas comprobaciones e investigaciones en un proceso que es costoso, tanto en tiempo como en dinero, que no se ponen a punto de la noche a

la mañana. Es fundamental tener una buena base científica y tener clínicos orientados a la investigación, que participen el mayor número de pacientes y de otros hospitales (en muchas ocasiones de otros países) y que todo se haga de la misma manera, reglada y protocolizada.

Desgraciadamente es muy difícil convencer a cualquier agencia financiadora para que muestre interés en financiar el desarrollo de una sustancia que todavía no está disponible para estudiar sus efectos. Aunque se hayan establecido redes informales, éstas sólo funcionarán bien si hay una serie de clínicos que estén adecuadamente financiados y coordinados, cosa que en Europa sucede gracias a la existencia de grupos de trabajo internacionales muy involucrados. Uno de los aspectos que más nos motivan en la investigación en distrofia miotónica es la cooperación con otros grupos de investigación. Esta cooperación ha sido fundamental para lograr todos los avances que se han conseguido y para preparar las investigaciones futuras. El número de científicos que trabajan en distrofia miotónica ha aumentado considerablemente en los últimos años y los nexos entre ellos son cada vez más fuertes. Desde que los contactos y uniones son internacionales, cualquier avance realizado en una parte del mundo tendrá un impacto inmediato en otros países, como lo fue la disponibilidad gratuita del test genético cuando se descubrió.

El objetivo final es encontrar un tratamiento efectivo para la enfermedad. Si continúa existiendo un soporte económico para la investigación, los numerosos científicos y clínicos que están trabajando en distrofia miotónica continuarán realizando progresos que tendrán un efecto real en el curso de la enfermedad.

12

Conclusiones

Es posible que al final de este libro muchas cosas no hayan quedado suficientemente claras o no se hayan expuesto. También es probable que muchos lectores hayan buscado en este texto algo que no podemos ofrecer por el momento, la promesa de un tratamiento efectivo en un futuro inmediato.

A pesar de todo, espero que al menos a alguno de los lectores, este pequeño libro le haya dado una visión más clara de su enfermedad y le haya ofrecido sugerencias prácticas para el día a día. Hemos intentado realizar una aproximación realista y optimista, estando firmemente convencidos de que gracias a las últimas investigaciones hay esperanzas muy reales de acercarnos a una solución, mayores de las que nunca ha habido. Esperamos que este libro le haya dado soluciones prácticas que se pueden poner en práctica en cualquier lugar del mundo, incluso en aquellos con menores posibilidades de proporcionar cuidados médicos medio y que este libro sea un camino para mejorar las condiciones en esos lugares de forma que se acerquen a las de los lugares más afortunados.

El futuro no está sólo en las manos de los investigadores científicos, clínicos y otros profesionales, sino en sus propias manos como pacientes, grupos de apoyo y asociaciones; trabajando unidos incrementarán el ritmo del progreso científico, algo que ya ha sucedido desde que escribí la primera edición de este libro.

Para finalizar me gustaría decir que trabajar más de 40 años con pacientes y familiares con distrofia muscular ha sido un placer y un privilegio. A menudo he sido consciente de lo poco que he podido ayudar en ocasiones particulares, pero es una oportunidad, especialmente desde que me he jubilado de la práctica clínica, de plasmar este agradecimiento en forma de libro.

Apéndice 1

Grupos de apoyo y organizaciones

Argentina

Asociación Distrofia Muscular Argentina

Avda. Rivadavia 4951 PB Dto. 2

C1424CEE Capital Federal

Argentina

Tel: +54 11 15-3-593-9265

Email: admargentina@gmail.com

Web: www.adm.org.ar

Brasil

ABDIM – Associação Brasileira de Distrofia Muscular

Rua Engenheiro Teixeira Soares, 715 – Butana

CEP: 05505-030 – Sao Paulo – SP

Tel: (11) 3814-8562

Email: servicosocial@abdim.org.br

Web: www.abdim.org.br/

Canadá

The Marigold Foundation

7515 Flint Road SE, Calgary, Alberta, Canada, T2H 1G3

T 403.255.4648, F 403.230.9243

E-mail: admin@marigoldfoundation.org

Colombia

ACDM – Asociación Colombiana para la Distrofia Muscular

Calle 38 Sur No. 34 B – 48 – Interior 10 /

Barrio: Villa Mayor Antigua

Bogota D.C. – Colombia

Tel: 3142807184 // 3167870473

Email: acdm bogota@hotmail.com

Web: <http://asodistrofiacolombia.org.co>

Europa (general)**European Alliance of Muscular Dystrophy Associations (EAMDA)**

European Neuromuscular Centre (ENMC)

Este centro ayuda para organizar encuentros y protocolos de trabajo o investigación en diferentes trastornos neuromusculares, incluyendo la distrofia miotónica-

E-mail: eamda@hotmail.com

Treat-NMD. Neuromuscular Network

Institute of Genetic Medicine

University of Newcastle upon Tyne

International Centre for Life

Newcastle upon Tyne

NE1 3BZ

United Kingdom

T: +44 191 241 8605 Fax: +44 191 241 8770

E-mail: info@treat-nmd.eu

España**Federación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM)**

C/ Ter, nº20 Local 10

08006 Barcelona (España)

934 516 544

93 408 36 95

<http://www.asem-esp.org>

info@asem-esp.org

**FENEUME Federación de Asociaciones de Enfermos Neuromusculares de Euskadi)
formada a su vez por las asociaciones:**

- ARENE (Arabako Eritasun Neuromuskularren Elkarte)
- BENE (Bizkaiako Eritasun Neuromuskularren Elkarte)
- GENE (Gipuzkoako Eritasun Neuromuskularren Elkarte)

www.feneume.org

Direcciones:

Alava/Araba: ARENE (Asociación Alavesa de Enfermos Neuromusculares)

Pintor Vicente Abreu, 7 - oficina 8

01008 Vitoria - Gasteiz

Teléfono: 945 20 08 36

Correo Electrónico: arene.asociacion@euskalnet.net

Guipúzcoa/Gipuzkoa: GENE (Gipuzkoa Eritasun Neuromuskularren Elkarte)

Edificio Txara 1 Zarategi, 100

20015 Donostia - San Sebastián
Teléfono: 94 327 9897
Correo Electrónico: infogene@telefonica.net
Vizcaya/Bizkaia: BENE (Bizkaiaiko Eritasun Neuromuskularren Elkartea)
Centro Cívico Bidarte
Lehendakari Agirre, 42
48014 Bilbo - Bilbao
Teléfono: 94 448 01 55
Correo Electrónico: bene@euskalnet.net

Francia

Association Française contre les Myopathies (AFM)

1 Rue de l'Internacional, 1
BP59, 91002 Evry cedex
France
Tel: +33.1.69.47.28.28
Email: BLESPINASSE@afm.genethon.fr
Web: www.afm-france.org
Especialmente valiosa para gente que viva en Francia o en otro país franco parlante.

México

Enlace Distrofia Muscular Duchenne Becker, AC

Nogal #908
Col. Las Granjas C.P. 31160
Chihushua, Chih. Mexico
Tel: (614) 414-4400
Email: contacto@enlaceac.org
Web: <http://enlaceac.org>

Familiares y Amigos de Enfermos de la Neurona Motora, A.C.

Enrique Farman 164-B Col. Aviación Civil
C.P 15740 Mexico, D.F.
Tel: 5115-1285/ Fax 5115-1286
Web: <http://www.fyadenmac.org/>

Peru

ADM-Perú (Asociacion de Distrofia Muscular del Perú)

Av. Del Ejercito 660, Of. F Miraflores
Lima 18 Peru
Tel: (51 – 1) 2575503
Email: correo@adm-peru.org

Web: www.adm-peru.org/

Portugal

APN – Associação Portuguesa de Doentes Neuromusculares

Rua das Cruzes, n 580

4100-191 Porto, Portugal

Tel: +351 226 106 202

Fax: + 351 226 160 568

Email: info@apn.pt

Web: www.apn.pt

Puerto Rico

Asociacion de Distrofia Muscular de Puerto Rico

Ave. Ponce de Leon #431

Nacional Plaza Suite 705

Hato Rey, P.R. 00917

Tel: 787-751-4088

Fax: 787-250-4414

Email: info@prmda.org

Web: <http://prmda.org>

Reino Unido

Grupos de Apoyo a la Distrofia Miotónica (UK)

Es un grupo de apoyo específico para los pacientes y familiares de distrofia miotónica, que ofrece mucha información práctica y ayuda.

www.mdsguk.org

E-mail: Mdsg@tesco.net

Campana de la Distrofia Muscular (UK)

7-11 Prescott Place

London SW4 6BS

www.muscular-dystrophy.org/

E-mail: info@muscular-dystrophy.org

USA

Muscular Dystrophy Association of America (MDA)

3300 East Sunrise Drive, Tucson

AZ 85718-3208, USA

www.mdausa.org

www.mdausa.org/disease/de.html (página específica sobre distrofia miotónica)

Myotonic Dystrophy Foundation

1259 El Camino Real, Ste. 150

Menlo Park, CA 94025 USA

www.myotonic.org

www.community.myotonic.org (Chat comunitario para familias con distrofia miotónica)

-

Apéndice 2

Consideraciones anestésicas en distrofia miotónica

Basado en el 99th ENMC Workshop celebrado el 8-11/11/2001 en Naarden (Holanda) y reproducido por cortesía de los Doctores Mark T. Rogers y Paul Clyburn (Hospital Universitario de Gales, Cardiff)

http://pubget.com/paper/12117486/99th_ENMC_international_workshop_myotonic_dystrophy_present_management_future_therapy_9_11_November_2001_Naarden_The_Netherlands

La anestesia puede suponer un serio riesgo para el paciente de distrofia miotónica. La mayoría de las complicaciones pueden ser anticipadas y evitadas mediante una cuidadosa evaluación pre-operatoria, evitando ciertos medicamentos y con una buena gestión post-operatoria.

Consideraciones anestésicas

- i. miotonía
- ii. subluxación temporomandibular
- iii. arritmia cardíaca, fallo cardíaco (cardiomiopatía)
- iv. hipotensión
- v. depresión respiratoria
- vi. somnolencia – central y apnea del sueño obstructiva
- vii. dificultades al tragar
- viii. disfunción del esfínter cardíal
- ix. diabetes mellitus

¿Qué grupo de pacientes están en mayor riesgo?

- Sintomáticos, pero no diagnosticados (por lo tanto inesperados)
- Moderados y severamente afectados
- Pacientes embarazadas

Considerar métodos alternativos para reducir el riesgo

- Anestesia local
- Anestesia regional
 - Espinal
 - Epidural
 - Bloqueo del nervio
 - Anestesia regional intravenosa
- Laparoscopia

Principios anestésicos: pre-operatorios

- Buena evaluación pre-operatoria y estimulación
- Evitar sedantes en la medicación previa

Principios anestésicos: intra-operatorios

- Mínima inhalación anestésica para evitar tiritonas pre-operatorias
- Compresas calientes, líquidos calientes
- Evitar fluidos ricos en K⁺
- Evitar agentes bloqueantes de placa neuromuscular despolarizantes
- Usar bloqueantes de placa neuromuscular no despolarizantes y de corta actuación (ej., atracurio o vecuronio)
- Proteger las vías de ventilación y minimizar riesgos de aspiración, especialmente en las pacientes embarazadas

Principios anestésicos: analgesia y post-operatorio

- Analgesia
- Evitar o minimizar el uso de opioides (la autoadministración del paciente ha sido testada con resultados positivos) (No olvidar el potencial efecto en neonatos congénitamente afectados)
- Anestesia local intra-operativa
- Anestesia regional o epidural (incluye post-operatorio)
- TNS (neuroestimulación)
- Iniciar de manera protocolizada en la unidad de cuidados intensivos la fisioterapia respiratoria en el postoperatorio inmediato

Anticipar complicaciones potenciales

- Aspiración (ranitidina, presión cricoide durante intubación)
- Hemorragia post-parto

Un protocolo de anestesia sugerido

Basado en Bennun M, Goldstein B, Finkelstein Y, et al. Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy, Br J Anaesth 2000; 85: 407-9.

Preoperatorio

- Tests
- Hemograma
- Bioquímica
- Ecografía
- ECG
- Pruebas de función respiratoria
 - Sin medicación pre-anestésica

- En la sala de anestesia en posición supina medir capacidad vital (CV) y volumen corriente o Tidal
- Intubar para mantener el flujo aéreo

Monitorización Intraoperatoria

- i. ECG
- ii. Presión arterial no invasiva
- iii. Pulsioximetría
- iv. Capnógrafo
- v. Estimulador nervioso
- vi. Temperatura rectal

Inducción

- i. Fentanilo 0.05
- ii. Propofol 2.5 mg/kg
- iii. Atracurio 0.5 mg/kg

Mantenimiento

- i. N₂O 70%
- ii. Propofol 6mg/kg por h
- iii. Bolus de fentanilo
- iv. Atracurio incrementando 0.2 mg/kg
- v. Si disminución >20% en la presión arterial: 5 mg efedrina

Emergencias

- Evaluación de la fase de salida con la apertura de ojos, elevación de cabeza (la fuerza de mano está influida por el proceso de la enfermedad)
- Uso de agentes no-despolarizantes de corta acción que deberían obviar la necesidad para usar la anticolinesterasa.

Post-operatorio

- HDU
- Fisioterapia automática del pecho
- Evitar sedantes (hipnóticos u opioides)
- Prevenir y tratar infecciones vigorosamente las infecciones
- Monitorización de la saturación de oxígeno

Apéndice 3

Tarjeta de cuidados de la Distrofia Miotónica (cortesía del Dr Douglas Wilcox, Glasgow)

Disponible desde la Scottish Muscle Network

<http://www.smn.scot.nhs.uk/myotonicdystrophy.html> basado en información la desde los Centros de Escocia y Gales y el Grupo de Apoyo de la Distrofia Miotónica. LA hoja A4 puede ser impresa desde la web y archivada para que quepa en carteras de plástico (detalles también disponibles desde la dirección web arriba indicada)

Disponibles versiones específicas de cada región. Las siguientes tarjetas de recomendaciones han sido elaboradas por la Myotonic Dystrophy Foundation for patients in America.

Myotonic Dystrophy and how it could affect your health.

Personality changes are often the main problem reported by families and can include lack of motivation, inertia, stubbornness and liking a set routine. This can lead to relationship problems with family, friends and at school or work.

Tiredness is very common and sometimes can be extreme. Sleeping during the day increases with age and sleep at night is often poor.

Muscle weakness is very variable and can range from mild to severe. It particularly involves the face and eyelids, jaw, neck, forearms and hands, lower legs and feet. It can affect speech and give lack of facial expression. Handwriting may start well but become a scrawl after a few lines.

Myotonia is a difficulty in relaxing a muscle after it has been contracted, e.g. after gripping something, it might be difficult to let go.

Heart problems can cause abnormal rhythm of the heart which might require treatment. This can affect adults, even those without symptoms. Regular ECGs (heart tracings) of affected adults are advised to detect problems at an early stage.

Chest and breathing problems include chest infections. These may result from weakness of breathing muscles, including the diaphragm, or from food entering lungs as a result of choking. Inadequate breathing during the night might lead to disturbed sleep, snoring, difficulty waking, morning headaches and daytime sleepiness.

Digestive problems are common as the muscle throughout the digestive system may be affected. This may lead to: swallowing problems (which can also be a cause of food entering the lungs); pains in the bowels with constipation and diarrhea; soiling of underwear particularly when stressed or excited and occasionally enlargement of the large bowel. Gallstones, which can cause painful spasms after eating fatty food, can be a problem in myotonic dystrophy (even in young adults) and great care needs to be taken with any surgical treatment. Many patients have reported that medicines containing codeine cause severe constipation.

Eye problems include cataracts which cause blurring and dimming of vision. This may be the only problem caused by myotonic dystrophy, particularly in the first affected generation of a family. Droopy eyelids can cause a problem with reading and watching television. You should have regular checks at the optician and see a medical eye specialist if there is any concern.

Anaesthetics and surgery. Myotonic dystrophy can cause problems with your recovery after an operation when certain anaesthetic drugs are used. **Make sure the surgeon and anaesthetist know about your myotonic dystrophy before an operation.** They may wish to contact a specialist centre for advice. Carry this document or an Alert Card in your wallet or purse at all times, in case of an accident or emergency. **Anaesthetic guidelines are at: www.gla.ac.uk/muscle/dmnaesthesia.htm**

Other problems include: Diabetes, (ask to have your blood or urine sugar checked), male infertility; the muscle in the womb can be involved and lead to long difficult labour (possibly with bleeding afterward), and obstetric help may be required; the brain can be affected causing thinking and learning difficulty, especially when onset is in childhood.

Special difficulties in affected children: Muscle involvement can be more severe, especially when myotonic dystrophy is present at birth. Sometimes severely affected babies may live only a short time. However, if an affected baby survives infancy, parents and doctors are often surprised by the good progress the child subsequently makes but speech, educational and behaviour problems are common.

Inheritance: Other family members are frequently affected. It can affect and be passed on by both sexes, but affected mothers are more at risk of having a seriously affected baby than affected fathers. Genetic counselling is advised if genetic testing is being considered. Accurate genetic tests are possible for healthy people who are at risk of developing myotonic dystrophy because they have an affected relative and in early pregnancy where one parent is affected.

Note: it is very unlikely one person would develop all these problems.

The bearer of this card has **MYOTONIC DYSTROPHY**, a neuromuscular condition that may cause the following:

- A. muscle weakness and stiffness.
- B. extreme tiredness.
- C. speech difficulties.
- D. Adverse reaction to commonly used anaesthetic agents.
- E. Abnormal heart rhythm.

MEDICAL ALERT

Fold 2

Further Information

Scottish Muscle Network:

Coordinator: Dr Alison Wilcox
Tel: 0141 201 0365
Email: A.Wilcox@clinmed.gla.ac.uk

Myotonic Dystrophy Support Group:
a self help group, willing to provide support to families affected by Myotonic Dystrophy.

Tel: 0115 987 0080
Email: mdsg@tesco.net
Web: www.mdsduk.org

Muscular Dystrophy Campaign:
a charity funding medical research and support, including Family Care Officers, for people with neuromuscular conditions.

Tel: 0207 720 8055
Email: info@muscular-dystrophy.org
Web: www.muscular-dystrophy.org

Scottish Muscle Network:
information, regional and updated versions of the Card at: www.gla.ac.uk/muscle/dm.htm
Card enquiries and suggestions to: D.e.wilcox@clinmed.gla.ac.uk

Personal Details

Name

DoB

Address

Phone

Emergency Contact

Name

Address

Phone

Version 10.02 : 06/06/02

CARE CARD



MYOTONIC DYSTROPHY

Lecturas Complementarias

General

Emery, E.A.H. (2008) Muscular dystrophy. The facts, 3rd edn. Oxford University Press, Oxford.

Este libro escrito con gran claridad e incluido en la misma serie que el presente en su versión original, trata sobre todo de la distrofia de Duchenne, pero contiene detalles generales sobre otras enfermedades musculares. El libro proporciona también una lista muy completa de organizaciones de pacientes relacionadas con las enfermedades neuromusculares que puede ser útil para los pacientes de países sin una organización específica para la distrofia miotónica

Harper, P.S. (2001) Myotonic dystrophy, 3rd edn. Saunders, London.

Aunque se trata de un libro escrito para profesionales, algunos pacientes lo han encontrado útil. No obstante, se trata de un libro costoso económicamente y podría ser más apropiado que lo comprase su médico o el hospital.

Harper, P.S., van Engelen, B., Eynard, B., et al. (ed.) (2004) Myotonic dystrophy: present management, future therapy. Oxford University Press, Oxford.

Harpin, P. (2000) Muscular dystrophy. Adaptations manual. Muscular Dystrophy Campaign, London.

Este libro aporta detalles sobre gran cantidad de ayudas, de las cuales muchas pueden ser útiles para las personas afectadas por una distrofia miotónica, sobre todo aquellos que tienen una afectación muscular pronunciada. Está disponible también en CD.

Iwakita, H. (2000) Myotonic dystrophy. Igaku-Shoin, Tokyo.

Este libro, escrito en japonés, es útil para los pacientes y médicos que residen en Japón

Jennekens, F., De Die-Smulders, C., Busch, H., et al. (2001) Myotone dystrofie. Elsevier, Amsterdam.

Este libro, escrito en holandés, es útil para los pacientes y médicos residentes en Holanda y parte de Bélgica.

Karpati, G., Griggs, R.C., and Hilton-Jones, D. (ed.) (2001) **Disorders of voluntary muscle**, 7th edn. Cambridge University Press, Cambridge.

Primeras Descripciones

Batten FE & Gibb HP. (1909) Myotonia atrophica. *Brain* **32**, 187–205.

Steinert H. (1909) Myopathologische Beiträge 1. über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. *Dtsch. Z. Nervenheilkd.* **37**, 58–104.

Vanier, T.M. (1960) Dystrophia myotonica in childhood. *BMJ* **2**, 1284–8.

Músculo liso

Brunner HG, Hamel BGC, Rieu, P, et al. (1992) Intestinal pseudo-obstruction in myotonic dystrophy. *J Med Genet* **29**, 791–3.

Goldberg HI & Sheft DJ. (1972) Esophageal and colon changes in myotonia dystrophica. *Gastroenterology* **63**, 134–9.

Ronnbloom A, Forsberg, H, & Danielsson A. (1996) Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol* **31**, 654–7.

Corazón, pulmón y problemas anestésicos

Aldridge LM. (1985) Anaesthetic problems in myotonic dystrophy—a case report and review of the Aberdeen experience comprising 48 general anaesthetics in a further 16 patients. *Br J Anaesth* **57**, 1119–30.

Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, et al. (2004) Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology* **63**, 1939–41.

Gilmartin JJ, Cooper BG, Griffiths CJ, et al. (1991) Breathing during sleep in patients with myotonic dystrophy and non-myotonic respiratory muscle weakness. *Q J Med* **78**, 21–31.

GrohWJ, Groh MR, Saha C, et al. (2008) Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* **358**, 2688–97.

Kaminsky P, Brembilla-Perrot B, Pruna L, Poussel M, Chenuel B (2011) Age, conduction defects and restrictive lung disease independently predict cardiac events and death in myotonic dystrophy. *Int J Cardiol* 2013; 162:172-178.

Lazarus A, Varin J, Ounnoughene Z, et al. (1999) Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of ADN mutation in myotonic dystrophy. *Circulation* **99**, 1041–6.

Mathieu J, Allard P, Gobeil G, et al. (1997) Anaesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* **49**, 646–50.

Phillips MF & Harper PS. (1997) Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc. Res.* **33**, 13–22.

Somnolencia y problemas relacionados

Dauvilliers YA, Laberge L (2012) Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep Med Rev* **16**: 539-45.

Phillips MF, Steer HM, Soldan JR, et al. (1999) Daytime somnolence in myotonic dystrophy. *J Neurol* **246**, 275–82.

Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, et al. (1998) Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* **64**, 510–15.

Talbot K, Stradling J, Crosby J, et al. (2003) Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromusc Disord* **13**, 357–64.

Wintzen AR, Lammers GJ, & Van Dijk JG. (2007) Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy?: a double blind placebo-controlled crossover study. *J Neurol* **254**, 26–8.

Hormonas

Morrone A, Pegoraro E, Angelini C, et al. (1997) ARN metabolism in myotonic dystrophy: patient muscle shows decreased insulin receptor ARN and protein consistent with abnormal insulin resistance. *J Clin Invest* **99**, 1691–8.

Vázquez JA, Piniés JA, Martual P, et al. (1990) Hypothalamic–pituitary testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy. *J Endocrinol Invest* **13**, 375–9.

Verpoest W, de Rademaeker M, Sermon K, et al. (2008) Real and expected delivery rates of patients with myotonic dystrophy undergoing intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* **23**, 1654–60.

Distrofia miotónica en la infancia

De Die-Smulders C. (2000) Long-term clinical and genetic studies in myotonic dystrophy.

Thesis, University of Maastricht.

Hageman AT, Gabreels FJ, Liem KD, et al. (1993) Congenital myotonic dystrophy: a report on thirteen cases and a review of the literature. *J Neurol Sci* **115**, 95–101.

Sjogreen L, Engvall M, Ekstrom AB, et al. (2007) Orofacial dysfunction in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol* **49**, 18–22.

Distrofia miotónica Tipo 2

Day JW, Roelofs R, Leroy B, et al. (1999) Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2). *Neuromusc Disord* **9**, 19–27.

Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, et al. (2003) Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* **60**, 657–64.

Liquori C, Ricker K, Moseley ML, et al. (2001) Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* **293**, 864–7.

Liquori C, Ikeda Y, Weatherspoon M, et al. (2003) Myotonic dystrophy type 2: human founder haplotype and evolutionary conservation of the repeat tract. *Am J Hum Genet* **73**, 849–62.

Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, et al. (1994) Proximal myotonic myopathy; a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness and cataracts. *Neurology* **44**, 1448–52.

Udd B, Meola G, Krahe R, et al. (2006) 140th ENMC International Workshop: Myotonic dystrophy BM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management. *Neuromusc Disord.* **16**, 403–13.

Aspectos genéticos

Fokstuen S, Myring J, Evans C, et al. (2001) Presymptomatic testing in myotonic dystrophy: genetic counselling approaches. *J Med Genet* **38**, 846–50.

Harper PS, Harley HG, Reardon W, et al. (1992) Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. *Am J Hum Genet* **51**, 10–16.

Harper PS. (2004) Practical genetic counselling. Butterworth-Heinemann, Oxford. The first part of this book covers the general aspects of genetic counselling and related areas.

Höweler CJ, Busch HFM, Geraedts JPM, et al. (1989) Anticipation in myotonic dystrophy:

fact or fiction? *Brain* **112**, 779–97.

Kakourou G, Dhanjal S, Mamas T, et al. (2008) Preimplantation genetic diagnosis for myotonic dystrophy type 1 in the UK. *Neuromusc Disord* **18**, 131–6.

Martorell L, Cobo AM, Baiget M, et al. (2007) Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. *Prenat Diagn* **27**, 68–72.

Mathieu J, De Braekeleer M, & Prévost C. (1990) Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology* **40**, 839–42.

Salehi LB, Bonifazi E, Stasio ED, et al. (2007) Risk prediction for clinical phenotype in myotonic dystrophy type 1: data from 2,650 patients. *Genet Test* **11**, 84–90.

Aspectos sociales

Gagnon C, Mathieu J, & Noreau L. (2007) Life habits in myotonic dystrophy type 1. *J Rehabil Med* **39**, 560–6.

Gagnon C, Mathieu J, Jean S, et al. (2008) Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch Phys Med Rehabil* **89**, 1246–55.

Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, Veillette S, Bégin P, Breton R, Jean S, Brisson D, Gaudet D, Mathieu J; DMI Expert Panel (2010) Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* **20**: 847-51.

Mathieu J, De Braekeleer M, Prévost C, et al. (1992) Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular disability in an isolated population with presumed homogeneous mutation. *Neurology* **42**, 203–8.

Prevost C, Veillette S, & Perron M. (2004) Psychosocial impact of predictive testing for myotonic dystrophy type 1. *Am J Med Genet* **126**, 68–77.

Investigación Básica

Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. (1992) Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* **68**, 799–808.

Cho DH & Tapscott SJ. (2007) Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochim Biophys Acta* **1772**, 195–204.

Day JW & Ranum LP. (2005) Genetics and molecular pathologies of the myotonic dystrophies. *Curr Neurol Neurosci Rep* **5**, 55.

Day JW & Ranum LP. (2005) ARN pathogenesis of the myotonic dystrophies. *Neuromusc Disord* **15**, 5–16.

Mankodi A, Logigian E, Callahan L, et al. (2000) Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat. *Science* **289**, 1769–73.

Orengo JP, Chambon P, Metzger D, et al. (2008) 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 USA* **105**, 2646–51.

Osborne RJ & Thornton CA. (2006) ARN-dominant diseases. *Hum. Mol. Genet.* **15**, 162–9.

Sobczak K, Wheeler TM, Wang W, Thornton CA (2012) RNA Interference Targeting CUG Repeats in a Mouse Model of Myotonic Dystrophy. *Mol Ther* doi: 10.1038/mt.2012.222.

Wheeler TM, Leger AJ, Pandey SK, MacLeod AR, Nakamori M, Cheng SH, Wentworth BM, Bennett CF, Thornton CA (2012) Targeting nuclear RNA for in vivo correction of myotonic dystrophy. *Nature* **488**: 111-5.

Índice

- Adenina 56
- ADN 54, 56, 57, 73, 91,
- Adolescencia 30 - 31, 48
- Alianza Europea de Asociaciones de distrofia muscular 62
- Amigos, apoyo de familiares 59 - 60, 80
- Amniocentesis 49
- Análisis de sangre 12
- Anestesia 83, 84
- Animales transgénicos 56 - 57, 74
- Anticipación 55
- Apoyo e información vi, 59, 60, 61, 62, 63
 - Asociaciones 59, 62, 79,
 - Familia y amigos 59 - 60, 80
 - Grupos de apoyo 59 - 60, 78, 81
 - Internet 63
- Apoyo familiar 59 - 60, 80
 - Asociación Americana de Distrofia Muscular (MDA) iii, 62, 79, 81
 - Asociación Francesa contra las Miopatías (AFM) iii, 62
 - Federación de Asociaciones de Enfermos Neuromusculares de Euskadi (FENEUME) 79
 - Federación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM) 62, 79
- ARN 6, 56, 57, 73, 91, 94
- Aspectos familiares y riesgos genéticos vi, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 95, 96, 101
 - Abuelos y otros familiares mayores 37, 48
 - Diagnóstico genético preimplantacional 50, 95, 97
 - Familiares sanos, riesgos para 42 -44
 - Herencia, hijos nacidos de padres afectos 39
 - Pruebas en embarazo 48 - 50
 - Pruebas en niños 47
 - Pruebas genéticas 11, 28, 37, 42 - 45
 - Pruebas presintomáticas 45 - 47
- Atención y tratamiento 24
 - Cataratas 6, 19, 22, 33, 42, 45, 48, 69, 70
 - Cirugía y anestesia 69
 - Diabetes 68
 - Dolor 19, 21
 - Parto 49, 70
 - Problemas abdominales e intestinales 21 - 22 68
 - Problemas cardíacos 33
 - Problemas médicos 31, 35

- Problemas pulmonares 68
- Sida y aplicaciones en casa 66
- Síntomas musculares 7, 11, 31, 65, 67
- Somnolencia 4, 19, 22, 68, 91
- Autosómico dominante 39, 40
- Ayudas y aparatos en casa 66

- Batten, William 2
- Biopsia 12
- Bronquitis 68

- Caída del pie 66
- Campaña de distrofia muscular (UK) 62, 81
- Características clínicas 9, 45
- Cataratas 4, 6, 19, 22, 33, 42, 45, 48, 55, 68, 69, 70
 - Distrofia miotónica tipo 2 iii, vi, 2, 3, 6, 9, 19, 32, 33, 34, 35, 36 45
 - Causas 8, 12, 26, 52, 53, 59
- CCTG 58
- Centro Neuromuscular Europeo (ENMC, Naarden , Holanda) 62
- Centros para personas discapacitadas 66
- Cesárea 70
- Cirugía 69
- Citosina 55 - 56
- Clínicas especializadas en enfermedades neuromusculares 24
- Comer/alimentar 27
- Condiciones laborales 17
- Conducir 4, 26, 30, 35, 46, 49, 51, 64, 74
- Consultas especializadas en enfermedades neuromusculares 51
- Contacto personal 61
- Contracturas articulares 27
- Creatina quinasa 54, 56
- Cromosoma X frágil 56
- Cromosomas 6, 32, 53, 55-56, 58
- CUG 57
- Cuidadores 60, 62
- Cura 5, 71 - 76
 - ver también* prevención y cura

- Debilidad muscular 7, 8, 10 - 14, 19, 65 - 67, 75
 - Aspectos familiares y riesgos genéticos vi, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
 - Bebés 26 - 28
 - Efectos de la, 10
 - Empeoramiento 71
 - Patrón 4

- Perspectiva 14, 18, 37
- Problemas de movilidad 66
- Sobrepeso 16
- Desarrollo muscular pobre 27
- Deseos personales 28
- Desmayos 67
 - ver también* síncope
- Deterioro 1, 3, 14, 30, 71
- Diabetes 68
- Diagnóstico 28, 45, 50
 - Distrofia muscular congénita 50
- Diagnóstico genético preimplantacional 50
- Diarrea 22
- Dieta 16, 22, 65, 68
- Dificultad para tragar 21
- Dificultades en el lenguaje 29, 68
- Discapacidad mental 29 - 31
- Distrofia miotónica tipo 1 2, 3, 6
- Debilidad de los músculos 11
 - Genes 52 - 53, 54, 55 - 56
 - Herencia 5, 38 - 41
 - Prevalencia 15
 - Problemas de salud 14 - 15
 - Problemas en la infancia 27 - 28
 - Pruebas genéticas 44
 - Síntomas musculares vi, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13
- Distrofia miotónica tipo 2 iii, vi, 2, 3, 6, 9, 19, 32, 33, 34, 35, 36 45
- Distrofia muscular 3
- Distrofia muscular congénita 2 - 3
- DMPK 37, 38, 56, 57, 58, 72, 94
- Dolor abdominal 19, 21
 - ver también* estreñimiento
- Dolor de cabeza 27
- Edad de aparición 4, 10 - 11, 15 - 17, 23, 65
 - Distrofia miotónica 33
 - ver también* comienzo temprano; comienzo en la infancia; congénito
 - Factores agravantes 16 - 17
 - Trastorno de comienzo tardío 45 - 46, 54
- Efectos más amplios 42
- Ejercicio 17, 66
- Electrocardiograma (ECG, EKG) 19, 30
- Electromiograma 12
- Embarazo 17, 23, 27, 48, 49, 50, 65

Parto 49, 70
Pruebas 11, 12, 44, 84
Enfermedad de Huntington 54 -55
Enfermedad de Thomsen *ver también* miotonía congénita
Estadísticos 75 - 76
Esteroides 65
Estreñimiento 19, 22, 30, 68
Evitación de lesiones 16 - 17
Examen físico 46, 48
Explicación de distrofia miotónica 1 - 6
 Información histórica 1
 Nombre, razón 1 - 3
 Problemas 2 - 5
Expresión facial, falta de 29

Factores de mejoría 16 - 17
Familiares sanos, riesgos para 37 - 51, 58
Fenitoína 65
Fertilización in Vitro 50
Fertilidad, reducida 23
Fisioterapia 85
Flacidez 29

Genes 52 - 53, 54, 55 - 56
 Distrofia miotónica tipo 2 2, 3, 6, 9, 19, 32, 33, 34, 35, 36 45
Genes, triplete 53, 73
Genética *ver también* aspectos familiares y riesgos genéticos
Grupo de apoyo distrofia miotónica 69
 ver también apoyo familiar
Grupo de músculos afectados 10
Grupos de interés genético 63
Grupos de control 75
Guanina 56

Herencia 5, 38 - 41
 Distrofia miotónica tipo 1 2, 3, 6
 Distrofia miotónica tipo 2 2, 3, 6, 9, 19, 32, 33, 34, 35, 36 45
 Patrón de herencia
Hidramnios 49, 98
Hipotonía 27
Historia de la enfermedad 10 - 11
Historia de los síntomas 42
Historial familiar 11, 28, 42 - 43

Impotencia 23

- Incontinencia fecal 22, 30, 68
- Inestabilidad 10
- Infancia 23, 31
- Infección de garganta 68
- Infección respiratoria 20, 27, 68
- Información 62 - 63
- Inicio temprano 53
- Inmovilidad 17
- Internet 63
- Investigación 10 - 13
 - Animales transgénicos 56 - 57, 74
- Investigación animal 74
 - ver también* animales trasgénicos
- Investigaciones 11- 12

- Lengua 29, 68

- Mandíbula 21, 29
 - ver también* masticación
- Masticación 18, 21
- Mexiletine 65
- Minerales 65
- Miopatía miotónica proximal *ver* distrofia miotónica tipo 2
- Miotonía congénita (Enfermedad de Thomsen) 2 - 3, 5 - 6, 9
- Mirando al futuro 14 - 17
 - Factores agravantes y de mejora 16 - 17
 - Patrones familiares 15
- Modafanilo 23, 68
- Modelos familiares 16
- Movilidad 66, 67
 - Distrofia miotónica tipo 2 iii, vi, 2, 3, 6, 9, 19, 32, 33, 34, 35, 36 45
- Muestra de vellosidad coriónica 50
- Músculos anales 30
- Músculos respiratorios 27
- Mutación 57

- Niños 25 - 31
 - Distrofia miotónica tipo 1 2, 3, 6
 - Nacido de un padre afecto 41
 - Pruebas diagnósticas 44 - 45
- Nuevos tratamientos 74 - 76

- Palpitaciones 20
- Párpado caído 19, 22
 - ver también* ptosis

- Parto 49, 70
- Pérdida de músculo 27
- Peso 17, 66
- Polihidramnios 27
 - ver también* hidramnios
- Prevención y cura 71 - 76
 - ARN 6, 56, 57, 58, 73, 91, 94
 - Ensayos 74, 75
 - Investigación animal 56 - 57, 74
 - Proteína 57
 - Terapia del nivel de genes 72 - 73
- Problemas 19, 21, 22, 23, 55, 67, 68
 - Problemas de corazón 67
 - Distrofia miotónica tipo 1 2, 3, 6
 - Problemas de cuello 65 - 66
 - Problemas de salud 19
 - Problemas ginecológicos 23
 - Problemas hormonales 23
 - Problemas intestinales 21 - 22, 68
 - ver también* músculos anales; estreñimiento; diarrea
 - Problemas médicos 67 - 70
 - Problemas menstruales 23
 - Problemas oculares 22
 - ver también* cataratas; párpados caídos
 - Problemas pulmonares 68
 - Problemas respiratorios 68
- Procainamida 65
- PROMM 32, 33
 - ver también* distrofia miotónica tipo 2 y miopatía miotónica proximal
- Proteína 57
 - Kinasa 12, 56
- Pruebas en niños 47 - 48
- Pruebas genéticas 44
 - Distrofia miotónica tipo 2 iii, vi, 2, 3, 6, 9, 19, 32, 33, 34, 35, 36 45
- Pruebas genética de diagnóstico 44 - 45
- Prueba presintomática 45
- Pruebas 44
 - Biopsia muscular 12 - 13
 - Diagnóstico genético 50
 - Eléctrico *ver* electrocardiograma; electromiograma
 - Embarazo 48 - 49
 - Genética 28, 33, 34, 44 - 45
 - Músculo 10, 90
 - Niños 47 - 48
 - Preimplantación 45

- Prenatal 45, 93
- Pruebas en embarazo 48 - 50
- Pruebas musculares 12
- Pruebas preimplantación 45
- Pruebas prenatales 48 - 49
- Sangre 12, 53

- Ptosis 8, 10, 22
- Puntos de vista éticos 28, 48
- Puntos de vista religiosos 28, 48

- Quinina 65

- Rayos X 21
- Referencias históricas 5, 6
- Remedios con hierbas 65
- Remedios tradicionales 65
- Respiración artificial 27 - 28
- Ricker, Kenneth 32, 92
- Riesgo 41 - 42, 49
 - 50% 37, 39, 40, 41, 46
 - ver también* aspectos familiares y riesgos genéticos
- Rigidez 41 - 42, 49
 - Aspectos familiares y riesgos genéticos 42 - 43
 - Perspectiva 14

- Salud, control sobre la, 18
- Secuencia 56
- Sillas de ruedas 66 - 67
- Sin diagnóstico 8, 9
- Síntomas musculares vi, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13
 - Debilidad, efectos de 10 - 11
 - Diagnóstico 7 - 12
 - Distrofia miotónica tipo 1 2, 3, 6
 - Investigaciones 11 - 13
- Somnolencia 4, 19, 22, 68, 91
- Steinert, Hans 2
- Sugerencias prácticas 60

- Talipes 26
- Tarjeta de aviso / brazalete 69
- Tarjeta sanitaria 87 - 88
- Terapia a nivel del gen 73
- Terapia ocupacional 66 - 67, 70
- Thomsen, Julius 5

Timidina 56

Trastornos de inicio tardío 45 - 46, 56

Tratamiento iii, vi, 5, 16, 21, 24 - 25, 29, 52 - 53, 59, 64 - 77

ver también atención y tratamiento

Vitaminas 65

Versión inglesa de Myotonic Dystrophy – The Facts, Segunda Edición, por Peter S. Harper, publicada en versión de bolsillo por Oxford University Press en 2009.

Versión de bolsillo (sólo en Inglés) disponible para su adquisición en

<http://ukcatalogue.oup.com/product/9780199571970.do#UbaKZjkSZdY>

Traducción al español en 2012 con permiso del autor