

Recomendaciones por consenso para el cuidado de adultos con distrofia miotónica tipo I

Recomendaciones por consenso para el cuidado de adultos con distrofia miotónica tipo I

Índice

Síntomas potencialmente mortales	2
Cirugía, anestesia y control de dolor.....	2
Manejo respiratorio	4
Manejo cardiovascular.....	6
Manejo obstétrico y del embarazo	10
Síntomas graves	12
Debilidad del músculo esquelético y rehabilitación.....	12
Miotonía del músculo esquelético.....	14
Manejo ocular.....	16
Manejo gastrointestinal	18
Manejo neuropsiquiátrico	21
Manejo psicosocial	23
Somnolencia diurna excesiva	24
Endocrino y metabólico.....	26
Tumores	28
Consideraciones adicionales	29
Diagnóstico.....	29
Asesoría genética.....	31
Asesoramiento y manejo para el final de la vida	32
Apéndice 1: Resumen del proyecto y lista de autores	34
Apéndice 2: Listas de lectura	38
Cirugía, anestesia y dolor.....	38
Respiratorio	38
Cardiovascular.....	39
Embarazo y obstetricia	41
Debilidad del músculo esquelético y rehabilitación.....	42
Miotonía del músculo esquelético.....	44
Ocular.....	44
Gastrointestinal	46
Neuropsiquiátrico y psicosocial.....	46
Somnolencia diurna excesiva	47
Endocrino y metabólico.....	48
Tumores	50
Diagnóstico y asesoría genética	51
Asesoría y manejo para el final de la vida	52

Recomendaciones por consenso para el cuidado de adultos con distrofia miotónica tipo I

Debido a la naturaleza multisistémica de esta enfermedad, los estudios y rigurosa evidencia necesaria para conducir la creación de pautas basadas en la evidencia para el cuidado clínico de pacientes adultos con distrofia miotónica tipo 1 (DM1) no se encuentran disponibles para todos los síntomas y sistemas corporales afectados. Para poder mejorar y estandarizar el cuidado de este trastorno, más de 65 líderes clínicos en distrofia miotónica (DM) de Europa Occidental, el Reino Unido, Canadá y Estados Unidos se unieron al proceso de creación de las Recomendaciones por consenso para el cuidado de adultos con distrofia miotónica tipo I, el cual comenzó en la primavera del 2015 y concluyó en la primavera del 2017. El proyecto fue organizado y respaldado por la Fundación Distrofia Miotónica (MDF, por su siglas en inglés).

En el apéndice 1 se encuentra una lista completa de autores, así como una reseña del proceso. En el apéndice 2 se encuentra una lista completa de lecturas para cada una de las secciones de áreas de estudio. Dichos apéndices proporcionan las referencias de lectura en su título original en inglés.

La junta directiva de la Academia Americana de Neurología ratificó formalmente el valor de las Recomendaciones por consenso para el cuidado de adultos con distrofia miotónica tipo I como una herramienta educativa para neurólogos.

Para este documento se ha adoptado una Normativa de actualización que conducirá una revisión sistemática de literatura y seguimiento apropiado cada tres años. El personal de la Fundación Distrofia Miotónica proporcionará apoyo logístico y de empleados para el proceso de actualización.

La Guía de referencia rápida extrapolada de las Recomendaciones por consenso se encuentra en <https://www.myotonic.org/DM1-adultos-referencia> Para obtener mayor información, visite www.myotonic.org.

Sintomas potencialmente mortales

Cirugía, anestesia y control de dolor

Antecedentes

Los pacientes con DM1 tienen muchas más probabilidades que la población general de sufrir reacciones adversas a medicamentos utilizados para anestesia y analgesia y de interacciones con el sistema cardíaco, respiratorio, muscular y nervioso central en pacientes con DM1 que pueden llevar a una variedad de respuestas inadecuadas antes, durante y posterior a una cirugía. Algunos eventos adversos de gravedad han sido reportados incluso en pacientes que experimentaban síntomas generales leves de DM1.

1. Consulte la guía de referencia en inglés MDF's *Recomendaciones para el Manejo de la Anestesia en los Pacientes con Distrofia Miotónica* en <https://www.myotonic.org/anestesia>

Además, los trastornos cognitivos y de conducta requieren de una evaluación concienzuda y de manejo preoperatorio (dentro de lo posible), ya que estas manifestaciones, sumadas a la hipersomnia y la privación de sueño preoperatoria, pueden complicar el cuidado posoperatorio inmediato del paciente y la recuperación a largo plazo.

Los riesgos anestésicos, detallados en las pautas de anestesia MDF referenciadas anteriormente, son el resultado de efectos de DM que incluyen lo siguiente:

- Defectos de conducción cardíaca y arritmias posiblemente fatales
- Insuficiencia ventilatoria y poca protección de las vías respiratorias.
- Dismotilidad gastrointestinal que con frecuencia resulta en pseudoobstrucción y puede llevar a aspiración
- Respuestas erráticas a la succinilcolina (aunque DM1 no aumenta las reacciones de hipertermia maligna, este medicamento no debería ser usado en pacientes con DM1 debido al riesgo de espasmo de los músculos maseteros e hiperkalemia)
- Sensibilidad aumentada y prolongada a sedantes y analgésicos, resultando en serias complicaciones durante el periodo postanestésico. El riesgo de aspiración y de otras complicaciones post anestesia, incluyendo apnea retardada y falla respiratoria, se ve aumentado debido a los siguientes efectos inducidos por drogas:
 - a. Reducción en el nivel de consciencia
 - b. Debilidad ventilatoria exagerada
 - c. Disfunción faríngea con una reducción en la protección de las vías respiratorias
 - d. Dismotilidad gastrointestinal y posible pseudoobstrucción

Recomendaciones

1. Para mayor información acerca de procedimientos que requieren de anestesia, consulte la guía de referencia rápida en inglés MDF's *Recomendaciones para el Manejo de la Anestesia en los Pacientes con Distrofia Miotónica* disponible en <https://www.myotonic.org/DM1-adultos-referencia>
2. Monitoree durante la anestesia para verificar que no se susciten respuestas e interacciones inadecuadas en el sistema cardíaco, respiratorio, musculoesquelético y nervioso central antes, durante o posterior a la cirugía.
3. Monitoree para verificar que no se susciten eventos adversos de gravedad, incluso si los síntomas del paciente con DM1 son leves.
4. Monitoree con atención los trastornos cognitivos y de conducta preoperatoriamente (si es posible); estas manifestaciones sumadas a la hipersomnia y privación de sueño preoperatoria, pueden complicar el cuidado postoperatorio inmediato del paciente y la recuperación a largo plazo.
5. Nota: la mayoría de las complicaciones más graves ocurren en el periodo postanestésico.

Sintomas potencialmente mortales

Manejo respiratorio

Antecedente

Los pacientes con DM1 a menudo sufren de importantes problemas respiratorios que pueden resultar en debilidad muscular del diafragma, músculos abdominales e intercostales y de miotonía de estos músculos, lo que lleva a una fuerza ventilatoria precaria y resultando en disminución de oxígeno y niveles elevados de dióxido de carbono en la sangre. La insuficiencia respiratoria crónica es la causa principal de mortalidad y morbilidad en pacientes con DM1.

La somnolencia excesiva durante el día (EDS, por sus siglas en inglés) y la insuficiencia respiratoria son comunes en DM1 y ambas reducen de manera significativa la calidad de vida. Es posible que sus causas se superpongan, pero algunas fuentes creen que EDS en DM1 se debe mayormente al involucramiento del sistema nervioso central y que la insuficiencia respiratoria se debe en su mayoría a la debilidad de la musculatura respiratoria. Ahora bien, es posible que el flujo insuficiente de aire durante el sueño pueda contribuir al sueño interrumpido y a fatiga diurna excesiva, y que los factores del sistema nervioso central puedan contribuir a las dificultades respiratorias asociadas con DM1.

La debilidad de los músculos inspiratorios y espiratorios reduce la efectividad de la tos e impide la eliminación de secreciones, llevando a un riesgo aumentado de infecciones pulmonares y de aspiración de material hacia los pulmones. La debilidad de los músculos para tragar puede sumarse al riesgo de aspiración de comida y bebida, saliva, secreciones nasales y fluidos estomacales.

La anestesia general y los medicamentos intravenosos para el dolor, especialmente opiáceos, causan a menudo falla respiratoria en pacientes previamente clínicamente estables, destacando la necesidad de un manejo preoperatorio concienzudo de los pacientes con DM1.

Recomendaciones

Monitorear al inicio y de manera seriada

Qué buscar:

- a. Tos no productiva, infecciones pulmonares recurrentes, un valor de capacidad vital forzada de menos de 50% de los valores normales de predicción o un PIM menor que 60; si presenta alguna de estas características, evalúe cada 6 meses o con más frecuencia:
 - I. El historial y frecuencia de infecciones pulmonares
 - II. Frecuencia respiratoria, auscultación, evaluación de los movimientos de la pared torácica y el reclutamiento de los músculos abdominales (como componentes mínimos de un examen pulmonar)
 - III. Ortopnea, disnea, sueño precario, dolores de cabeza matinales, apnea, fatiga y ronquidos

Qué pruebas realizar:

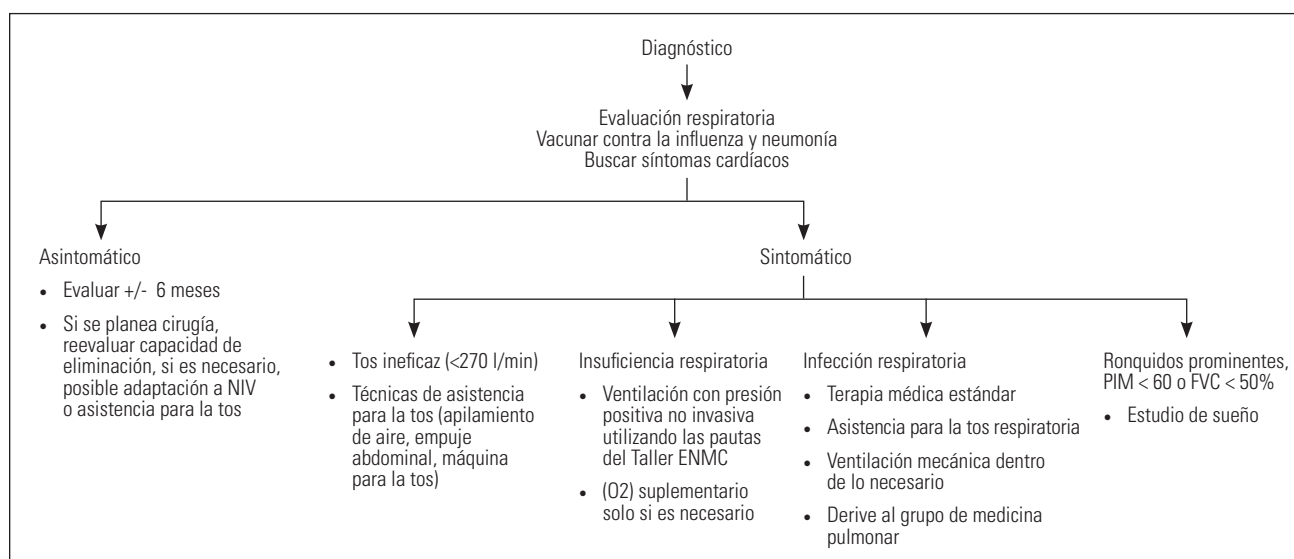
- a. Capacidad vital forzada (FVC, siglas en inglés) y volumen de espiración máximo en un segundo (FEV1, siglas en inglés) preferiblemente en posición sentada y supina; evaluación de fuerza de los músculos respiratorios mediante la presión inspiratoria máxima (PIM) y presión espiratoria máxima (PEM) en posición erecta y supina, oximetría nocturna; y flujo espiratorio pico de tos cada 6 meses.

- b. Ronquidos prominentes, sueño nocturno interrumpido, un valor de PIM de menos que 60 o un FVC de menos del 50% de lo predicho mediante un estudio de sueño u otra prueba respiratoria. En general el umbral para decidir un estudio de sueño en pacientes con DM1 debería ser bajo.
- c. Capacidad de eliminación y otras evaluaciones respiratorias antes de una cirugía; si es necesario, la adaptación a ventilación nocturna no invasiva o a dispositivos para ayudar a toser también deberían ocurrir previo a una intervención quirúrgica (consulte Cirugía, anestesia y control de dolor).

Cómo tratar:

- a. Vacunas contra la influenza y neumonía si no hay contraindicaciones. Los pacientes que sufren de infecciones respiratorias deberían ser tratados a la brevedad posible utilizando terapias médicas estándares, además de asistencia a la tos respiratoria y ventilación mecánica (dentro de lo necesario). Consulte a especialistas de terapia respiratoria y terapia pulmonar, si es necesario.
- b. Despeje de vías respiratorias y técnicas de reclutamiento de volumen pulmonar (e.j., retener el aliento, compresiones abdominales, chaleco e insuflador/exuflador mecánico) para pacientes con DM1 que padecen de tos no productiva (con un flujo pico de tos de menos de 270 litros/ minuto), y durante infecciones pulmonares y periodos perioperatorios (consulte Cirugía, anestesia y control de dolor).
- c. Ventilación con presión positiva no invasiva (NIV, por sus siglas en inglés) para tratar la insuficiencia respiratoria en pacientes con debilidad muscular respiratoria y trastornos respiratorios relacionados con el sueño. Algunos pacientes progresan y llegan a necesitar apoyo ventilatorio nocturno y ventilación de tiempo completo. La ventilación con presión positiva no invasiva debería ser administrada de acuerdo con los criterios definidos en el Taller de consenso respiratorio ENMC [European Neuromuscular Centre] (2014-07-21).
- d. Usar suplementación de oxígeno junto a la ventilación no invasiva con precaución (consulte Cirugía, anestesia y control de dolor).
- e. Uso profiláctico de dispositivos de alerta para emergencias médicas.

Fig. 1 Flujograma de recomendaciones para atención respiratoria



Sintomas potencialmente mortales

Manejo cardiovascular

Antecedentes

La patofisiología cardíaca relacionada con DM1, aunque afecta a todo el tejido miocárdico, aqueja preferencialmente el sistema de conducción cardíaca. Los defectos del sistema de conducción son progresivos, si bien asintomáticos en su inicio, aumentan el riesgo de arritmias sintomáticas.

Las presentaciones clínicas incluyen pre-síncope, síncope, palpitaciones, disnea, dolor de pecho o muerte súbita por paro cardíaco. La muerte cardíaca súbita es causa de muerte común en adultos con DM1, antecedida solo por insuficiencia respiratoria. La alta incidencia de muerte cardíaca súbita subyace la importancia de una evaluación cardíaca completa en función de estratificar el riesgo del paciente con DM1.

La evaluación de severidad de cuán afectado se encuentra el sistema de conducción cardíaca se realiza a través de pruebas cardiológicas que incluyen un electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG), monitoreo ambulatorio de ECG a largo plazo y, para pacientes de alto riesgo, un estudio electrofisiológico invasivo.

Los pacientes con DM1 se encuentran en riesgo de tanto bradiarritmias como de taquiarritmias. Puede implantarse un marcapasos en pacientes con DM1, ya sea para tratar bradiarritmias sintomáticas o profilácticamente en aquellos pacientes con un alto riesgo de bloqueo cardíaco completo.

Las taquiarritmias más comunes son fibrilación auricular y aleteo atrial, las cuales presentan un riesgo de embolismo cardíaco y accidente cerebrovascular. Los pacientes con DM1 también se encuentran en alto riesgo de taquiarritmias ventriculares (taquicardia o fibrilación), el cual es un mecanismo responsable por los paros cardíacos. Los desfibriladores cardioversores implantables (ICDs, por sus siglas en inglés) pueden ser instalados en pacientes con DM1 que hayan sobrevivido un episodio de taquiarritmia ventricular o, profilácticamente, en aquellos a un alto riesgo de taquiarritmia ventricular.

La muerte cardíaca súbita ha sido observada en pacientes con DM1 que usan marcapasos o ICDs, suscitando la pregunta de un mecanismo no relacionado a una arritmia para dicho fenómeno.

Algunos estudios de imágenes, incluidos ecocardiografía, tomografías computarizadas (TC), resonancias magnéticas (RM) e imágenes nucleares pueden ser utilizadas para evaluar el estado mecánico del corazón, incluyendo la función ventricular izquierda. Las anomalías asintomáticas son observadas en un número moderado de adultos con DM1 y son más comunes en aquellos con Enfermedad del sistema de conducción.

El desarrollo de una cardiomiopatía no isquémica dilatada es una ocurrencia poco frecuente pero reconocida en adultos con DM1. Una vez que se presenta una cardiomiopatía dilatada sintomática, la progresión es típicamente rápida, con insuficiencia cardíaca congestiva que resulta en muerte.

Recomendaciones

En general:

- a. Inste el uso de dispositivos de alerta para emergencias médicas.

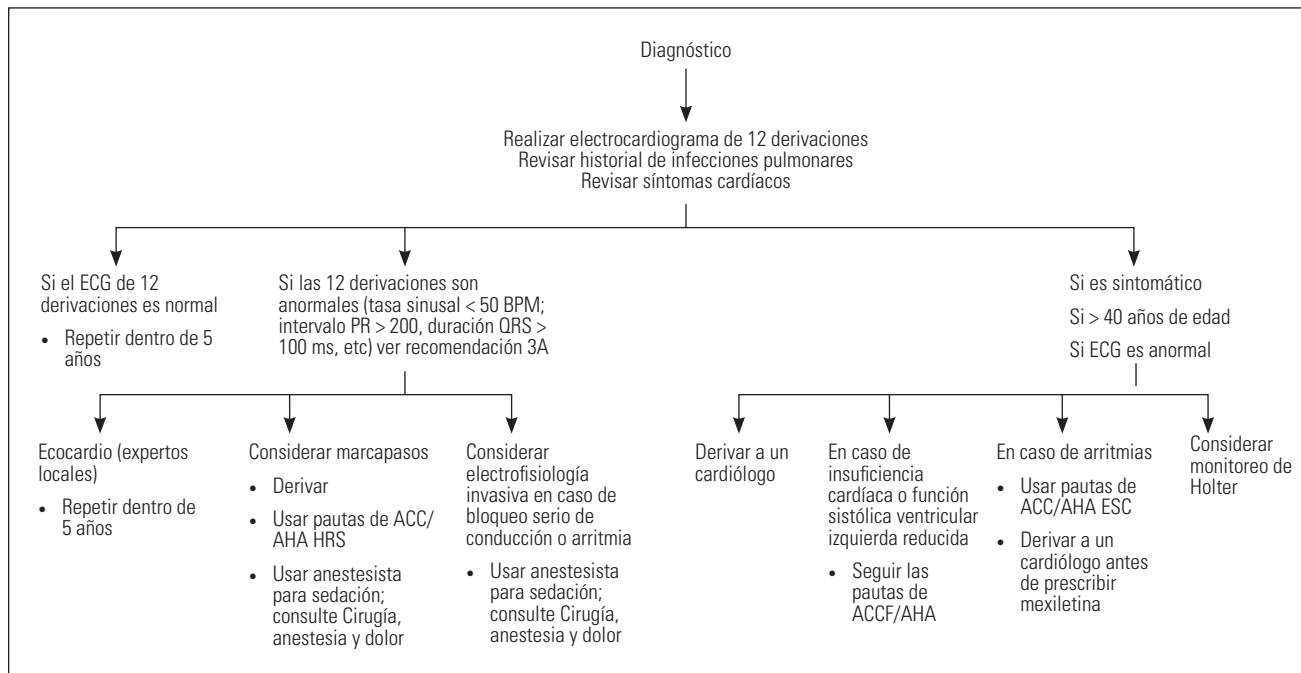
Qué buscar:

- a. Palpitaciones, pre-síncope, síncope, disnea y dolor de pecho; en caso de ser observado, dirija al paciente a atención médica inmediata.
- b. Arritmias incluyendo bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco, fibrilación y aleteo auricular y taquicardia ventricular. Evaluar y tratar utilizando las pautas del ACC (American College of Cardiology)/ AHA (American Heart Association)/ESC (European Society of Cardiology) para el Manejo de pacientes con arritmia ventricular y la prevención de muerte cardíaca súbita (*Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death*, consulte <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949478>)
- a. Cambio de síntomas, imágenes cardíacas anormales, ECG anormal en todos los pacientes con DM1; el examen debería ser llevado a cabo por un cardiólogo o electrofisiólogo con conocimientos sobre manifestaciones cardíacas en DM

Qué pruebas realizar:

- a. Los síntomas a través de un ECG de 12 derivaciones debería ser realizado al recibir una diagnóstico de DM1; llevar a cabo durante el diagnóstico y aproximadamente de manera anual a continuación
- b. Las anomalías de impulso o conducción en un ECG de 12 derivaciones estándar que incluye una tasa sinusal < 50 BPM, intervalo PR > 200 ms, duración QRS > 100 ms incluyendo un bloqueo de rama derecha o izquierda del haz, bloqueo fascicular izquierdo posterior o anterior, bloqueo AV de segundo o tercer grado, ondas Q anormales, taquicardia atrial, fibrilación o aleteo, y arritmias ventriculares, indican afectación cardíaca
- c. Insuficiencia cardíaca en la presencia de un ECG anormal que indica enfermedad de conducción o si se presentan otros síntomas que sugieren insuficiencia cardíaca; realice una ecocardiografía

Fig. 2 Flujograma de recomendaciones para atención cardíaca



Cómo tratar:

- a. Evaluaciones cardiológicas clínicas periódicas seriadas; las consultas cardiológicas son esenciales para los pacientes con electrocardiogramas anormales y/o síntomas cardíacos
- b. Considere un marcapasos profiláctico o ICD en un paciente con DM1 quien se estime en alto riesgo de paro cardíaco o muerte cardíaca súbita debido a anomalías detectadas a través de pruebas cardíacas invasivas o no invasivas, incluso en la ausencia de una indicación con base en las pautas establecidas
- c. Considere llevar a cabo imágenes cardíacas en pacientes con DM1 al momento de ser diagnosticados y cada tres a cinco años, incluso en la ausencia de síntomas o anomalías en las pruebas cardíacas
 - i. Las modalidades de imágenes cardíacas aparte de las ecocardiografías son alternativas razonables si los síntomas están siendo evaluados y recomendados por expertos locales
- d. Prueba de electrofisiología invasiva si existe la preocupación de un bloqueo serio de conducción o arritmia debido a anomalías detectadas a través de pruebas cardíacas no invasivas
- e. Terapias farmacológicas y de dispositivos apropiadas con base en las pautas de ACCF (American College of Cardiology Foundation)/AHA (American Heart Association) para el Manejo de insuficiencia cardíaca (*Guideline for the Management of Heart Failure*) (consulte <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>) si se presenta una insuficiencia cardíaca o una función sistólica ventricular izquierda reducida
- f. Un marcapasos de prevención primaria (profiláctico) o secundaria (sintomática) o ICD según las pautas de ACC (American College of Cardiology)/AHA (American Heart Association)/HRS (Heart Rhythm Society) para Terapia para anomalías de ritmo cardíaco a base de dispositivos (*Device-based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities*) (consulte <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498951>). Dicha asistencia debe ser bajo la supervisión de un cardiólogo y en coordinación con el médico de cuidados primarios del paciente y otros asesores dentro de lo necesario
 - i. La preferencia del paciente y su familia así como la evaluación de otros factores de riesgo que afecten la morbilidad y mortalidad deberían ser considerados en la decisión de implantar un marcapasos o ICD en un paciente con DM1
- g. Un monitoreo ambulatorio de Holter-ECG, ya sea a corto plazo (de 24 a 48 horas) o a largo plazo (de 30 días o más) para detectar mecanismos de arritmias en pacientes con síntomas cardíacos. Repita este monitoreo de manera periódica cada 3 a 5 años si lo indica el estado sintomático o si se observa un cambio en un ECG de 12 derivaciones seriado

Derive a:

- a. Un centro cardiológico con experiencia en atención de pacientes con DM1 que sufren de síntomas cardíacos, un ECG anual o bienal anormal indicativo de implicación cardíaca, y pacientes con DM1 de más de 40 años de edad sin una implicación cardíaca previa. No obstante, la derivación cardiológica para todos los pacientes con DM1 es razonable si es parte de un programa multidisciplinario o si los profesionales que proporcionan cuidados primarios desconocen el historial cardíaco, examen y evaluación de ECG
- b. Un profesional de anestesia, aparte del médico que hace el procedimiento, que se encargue del proceso de sedación y que monitorice los estudios de electrofisiología y el implante de marcapasos o ICD. Realice estos estudios cardíacos y la anestesia o sedación asociada dentro de un ambiente clínico que cuente con los recursos para una intubación endotraqueal y ventilación inmediata para estar completamente preparado para aquellos pacientes que desarrollen insuficiencia respiratoria o fallo respiratorio post sedación (consulte Cirugía, anestesia y control de dolor)
- c. Los expertos clínicos de DM que desarrollaron estas recomendaciones no llegaron a un consenso acerca del protocolo de prescripción y monitoreo del medicamento mexiletina

Los neurólogos expertos en atención de DM1 consideran que la mexiletina es un tratamiento eficaz para la miotonía en pacientes sin anomalías cardíacas, particularmente para pacientes con DM congénita o de síntomas de inicio en la infancia. Se recomienda obtener un ECG (electrocardiograma) antes de empezar tratamiento con Mexiletina, un segundo ECG de seguimiento dentro de 3 meses y monitoreo seriado

Los cardiólogos expertos en atención de DM1 notaron que la mexiletina es un antiarrítmico clase 1B que puede proporcionar alivio para la miotonía y a veces para la fibrilación auricular. Ellos recomiendan que el uso de cualquier antiarrítmico en un paciente con DM1 comience con un chequeo para eliminar anomalías estructurales o funcionales subyacentes que puedan complicar su uso. Además, recomiendan el monitoreo durante el inicio del medicamento y que un monitoreo relacionado con la mexiletina sea llevado a cabo por un cardiólogo experimentado en el tratamiento de pacientes con DM1

Para obtener mayor información, consulte las listas de lecturas Cardíaco y Miotonía en el apéndice 2.

Sintomas potencialmente mortales

Manejo de obstétrico y del embarazo

Antecedentes

Los efectos perjudiciales de la DM1 en los músculos tanto lisos como estriados pueden complicar el embarazo, trabajo de parto. A estas complicaciones maternas se suma la posibilidad que el recién nacido tenga DM1 de inicio congénito, con varias complicaciones neonatales, que incluye anomalías respiratorias y para tragar. Las mujeres con DM1 tienen una tasa promedio de aborto espontáneo y mortinato más alta, aunque la mayoría puede esperar tener un parto vaginal normal.

Las madres con DM1 tienen mayores probabilidades de experimentar:

- Embarazo ectópico
- Parto prematuro
- Trabajo de parto prolongado relacionado con la disfunción del músculo uterino y la debilidad del músculo esquelético
- Hemorragia posparto debido a contracciones uterinas inadecuadas o retención de placenta
- Sobredistensión uterina con polihidramnios (debido a la discapacidad del feto con DM1 congénito para tragar el líquido amniótico), lo cual puede llevar al trabajo de parto prematuro, contracciones uterinas inadecuadas durante la labor, ruptura prematura de las membranas o hemorragia posparto.
- Reacciones inadecuadas a analgesia o anestesia durante la labor y el parto
- Reserva ovárica disminuida con aparición tardía de hormona gonadotropina coriónica humana (hCG, por sus siglas en inglés) debido a la insuficiencia gonadal

Los recién nacidos con DM1 de origen congénito pueden sufrir de:

- Dificultades para tragar, llevando a polihidramnios durante el embarazo y mala alimentación al nacer, posiblemente con necesidad de alimentación por tubo
- Anomalías de los músculos respiratorios, posiblemente con necesidad de ventilación mecánica al nacer
- Bajo tono muscular y ausencia de movimientos fetales
- Presentación anormal
- Pie zambo
- Acumulación anormal de líquido corporal
- Dilatación de ventrículos cerebrales
- Artrogriposis

El diagnóstico genético preimplantacional puede permitir la implantación selectiva de embriones no afectados. El diagnóstico prenatal a través de una amniocentesis o muestra de vellosidades coriónicas puede permitir la terminación de un embarazo afectado. Puede además permitir la preparación del equipo obstétrico para el nacimiento de un bebé afectado por DM1 (consulte Asesoría genética).

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. El historial reproductivo del paciente y el historial personal y familiar relacionado con DM1, incluyendo síntomas de DM1 en este momento
- b. Fatiga que se presenta más rápido que la media durante la labor de parto y un riesgo aumentado de hemorragia posparto (HPP). Debería anticiparse una HPP particularmente donde ha habido una primera o segunda etapa de trabajo de parto prolongado, especialmente si ha habido polihidramnios.

Qué pruebas realizar:

- a. Un diagnóstico genético preimplantacional para determinar si el embrión se encuentra afectado o un diagnóstico prenatal genético para determinar si la expansión genética de DM1 se encuentra en el feto (consulte Asesoría genética)

Cómo tratar:

- a. Un obstetra de alto riesgo (especialista en medicina materno-fetal) para el cuidado prenatal y durante parto
- b. Los analgésicos o anestésicos sedantes deben ser usados con extrema cautela debido a los altos riesgos asociados con dichas drogas y DM1, particularmente durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre y durante el parto (consulte Cirugía, anestesia y control de dolor)
- c. Dispositivos de alerta para emergencias médicas
- d. Especialista pediátrico o neonatal durante el parto si la madre padece de DM1, debido al riesgo de una aparición congénita al ser heredado maternalmente
- e. Para neonatos que se sabe que tienen DM1 o se sospecha que puedan tenerlo, disponibilidad de cuidado intensivo neonatal, incluyendo una posible intubación para alimentación o apoyo ventilatorio

Derive a:

- a. Subespecialista pediátrico o neonatal, incluso si se sabe que el feto no está afectado por DM1
- b. Asesoría obstétrica antes de determinar si inducir la labor de parto
- c. Servicios de asesoría genética y servicios de planificación familiar

Síntomas graves

Debilidad del músculo esquelético y rehabilitación

Antecedentes

La debilidad del músculo esquelético es una de las características principales de DM1. La debilidad, la cual está asociada con un proceso distrófico, es bilateral y progresa a un ritmo relativamente lento, de 1 a 3 por ciento al año. Con el tiempo, impide la movilidad y las actividades de la vida diaria. En general, los músculos flexores se debilitan más que los extensores y los músculos distales se debilitan antes que los músculos proximales. La debilidad proximal significativa es usualmente una característica tardía de DM1, aunque algunos pacientes desarrollan una debilidad temprana de la cintura escapular y de la cadera. Los músculos abdominales y de la espalda también son afectados. Las anomalías óseas del cráneo crean rasgos faciales elongados y otros impactos, incluyendo anomalías en la mandíbula y el paladar. Algunas personas pueden requerir de una intervención quirúrgica (consulte Cirugía, anestesia y dolor).

Los efectos típicos de las apariciones adultas de DM1 en el músculo esquelético incluyen:

- Debilidad y atrofia de los músculos mandibulares y faciales, que conduce a un adelgazamiento del contorno facial y a la reducción de expresión facial
- Debilidad de los músculos faciales, del paladar y de la lengua, que produce trastornos del habla así como dificultades para masticar y tragar
- Debilidad de músculos de los párpados, que conduce a párpados caídos (ptosis)
- Debilidad de flexión del cuello, que causa dificultad para levantar la cabeza de una superficie
- Debilidad del extensor del cuello, que conduce a una postura de cabeza caída y dificultad para sostener la cabeza erguida
- Debilidad de erectores abdominales y de la columna
- Debilidad del diafragma y otros músculos respiratorios, causando síntomas respiratorios
- Debilidad de los músculos distales de las extremidades superiores, que interfiere con la destreza, escritura a mano y las actividades de la vida diaria
- Debilidad de los músculos dorsiflexores del pie, que conduce a la caída del tobillo y dificultades subsecuentes de equilibrio y para caminar
- Debilidad del músculo de la pantorrilla, causando dificultad para saltar, correr o pararse de puntillas
- Impactos sobre la capacidad de empleo y actividades cotidianas debido a la pérdida de ambulación

La combinación de músculos de la pantorrilla débiles y el pie caído puede conducir a inestabilidad de los tobillos, dificultad para mantenerse quieto, caídas frecuentes y dificultad para caminar y subir escaleras. A medida que los músculos proximales de la rodilla y las caderas son afectados, los pacientes experimentan una mayor dificultad para levantarse desde una posición sentada.

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. Dificultades para hablar y tragar
- b. Dificultad con la movilidad y el equilibrio, y caídas
- c. Impactos en las actividades cotidianas, incluyendo el cuidado personal
- d. Impactos en las actividades del hogar, escuela, trabajo y en la comunidad
- e. Necesidad de uso de dispositivos de asistencia o modificaciones en el hogar, la escuela o en el trabajo
- f. Evalúe anualmente a través de atención médica primaria o especialistas apropiados, que incluye fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, terapeutas de lenguaje, dietistas/nutricionistas, trabajadores sociales, enfermeros/enfermeras especializadas, psiquiatras y ortopedistas, para monitorear síntomas

Cómo tratar:

- a. Ejercicios aeróbicos y de resistencia moderados o de baja intensidad, minimizando las actividades sedentarias, dentro de lo posible. Considere una evaluación cardíaca antes de comenzar una nueva rutina de ejercicios
- b. Dispositivos de asistencia y adaptación como órtesis, aparatos ortopédicos, bastones, andadores, férulas de mano, etc.
- c. Modificaciones para el hogar y el ambiente según sea necesario

Derive a:

- a. Especialista de rehabilitación apropiado para recomendaciones individuales

Síntomas graves

Miotonía del músculo esquelético

Antecedentes

Miotonía – contracción muscular sostenida y dificultad para relajar los músculos – es un sello distintivo de DM1 y es un aspecto de la enfermedad que la distingue de otras formas de distrofia muscular. Afecta a casi el cien por ciento de los pacientes con DM1 con síntomas de inicio en la adultez. Aunque no es el aspecto más deshabilitante de la enfermedad, la miotonía puede contribuir a la rigidez y dolor muscular, agarre prolongado de la mano, dificultades para hablar y tragar y problemas gastrointestinales.

La miotonía en DM1 es más prominente en los músculos del antebrazo y los dedos de la mano, donde causa el agarre sostenido (“bloqueo del agarre”). A veces afecta la lengua y los músculos mandibulares, resultando en dificultad para hablar y tragar. La dificultad para tragar puede ser causada por la miotonía de los músculos faciales, de la lengua, músculos de la mandíbula, del esófago y la garganta y la miotonía de los músculos respiratorios puede conducir a una disminución de la fuerza respiratoria y bajos niveles de oxígeno.

La miotonía de los músculos oculares clínicamente detectable no es característica de la miotonía relacionada con DM, aunque se encuentra presente en otras formas de miotonía genética.

La miotonía de agarre puede ser observada pidiendo que el paciente relaje la mano después de sostener el agarre; los músculos de la mano típicamente demorarán algunos segundos o más en relajarse por completo. La miotonía de percusión puede ser demostrada a través de la percusión de músculos específicos (usualmente de los músculos eminencia tenar o de los extensores de la muñeca en el antebrazo) con un martillo de reflejo tendinosos el cual produce una contracción sostenida, generalmente por varios segundos o más. La miotonía eléctrica también puede ser demostrada a través de descargas espontáneas anormales de la fibra muscular detectadas en un electromiograma con aguja (EMG, por sus siglas en inglés).

La miotonía asociada con DM1 comúnmente empeora en el tiempo frío y se hace más pronunciada después del descanso. Su mejoría a través de la actividad muscular se conoce como fenómeno de “calentamiento”. La miotonía que se presenta en DM1 con síntomas que comienzan en la adultez generalmente declina a medida que la debilidad aumenta.

Los medicamentos que afectan los canales de iones, como la mexiletina, han proporcionado un tratamiento de beneficio significativo para algunos pacientes con DM1 que experimentan miotonía. Consulte “Cómo tratar” más adelante para obtener más información.

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. Un aumento en el tiempo de relajación después del agarre o percusión y dificultades relacionadas con actividades cotidianas

Cómo tratar:

- a. La mexiletina se recomienda con frecuencia para el tratamiento de la miotonía. Los expertos clínicos de DM1 quienes han desarrollado estas recomendaciones no llegaron a un consenso en el protocolo de prescripción y monitoreo de la mexiletina

Los neurólogos expertos en cuidado de DM1 consideran la mexiletina como un tratamiento eficaz para la miotonía en pacientes sin anomalías cardíacas, particularmente en pacientes con manifestación de síntomas congénitos o en la infancia. Su recomendación respecto a la mexiletina y cardiología incluye la obtención de un ECG (electrocardiograma) previo al uso, un segundo ECG de seguimiento dentro de 3 meses y un monitoreo seriado. Además, recomiendan que la mexiletina sea ingerida con alimentos para evitar dispepsia y "sensaciones de mareo" pasajero asociados con el tratamiento de mexiletina. Los alimentos extienden aumento en el tiempo de relajación absorción y reducen el nivel máximo en la sangre

Los cardiólogos expertos en cuidado de DM1 notaron que la mexiletina es un antiarrítmico 1B que puede proporcionar alivio para la miotonía y a veces para la fibrilación auricular. Ellos recomiendan que el uso de cualquier antiarrítmico en un paciente con DM1 comience con un chequeo para descartar subyacentes estructurales o anormalidades funcionales que pueden complicar su uso. Además, recomiendan el monitoreo durante el inicio del medicamento y que se conduzca un monitoreo relacionado con la mexiletina realizado por un cardiólogo experimentado en el tratamiento de pacientes con DM1

Para obtener más información consulte las listas de lectura Cardíaco y Miotonía en el apéndice 2.

Síntomas graves

Manejo ocular

Antecedentes

Las manifestaciones oculares principales y clínicamente relevantes en DM1 pueden incluir lo siguiente: cataratas, ptosis palpebral y cierre incompleto de párpados, anomalías en el movimiento del ojo, cambios retinianos y presión intraocular baja.

Las discapacidades visuales en pacientes con DM1 a menudo son causadas por cataratas. Las opacidades iridiscentes subcapsulares posteriores del cristalino son altamente sugestivas de DM1 o DM2, aunque no son diagnósticas. Las cataratas en DM1 pueden progresar más rápidamente que las cataratas usuales y, por lo tanto, pacientes con DM1 pueden presentar cataratas que aparecen de manera temprana. Las cataratas antes de los 55 años o un historial familiar de cataratas prematuras sugieren un diagnóstico de DM1 o DM2 en pacientes con síntomas musculares.

A través de una oftalmoscopia, las cataratas asociadas con DM son no específicas y aparecen como opacidades de puntos (como lunares). A través de un examen con lámpara de hendidura, presentan una iridiscente apariencia multicolor y se ubican en la cápsula posterior del cristalino. Las opacidades iridiscentes subcapsulares posteriores del cristalino representan una fase inicial de formación de cataratas en DM. Solo son detectables a través de un examen con lámpara de hendidura y se encuentran por lo general en pacientes que no han desarrollado síntomas visuales.

El deslumbramiento y borrosidad de la visión se desarrolla a medida que las opacidades progresan hacia cataratas estrelladas y eventualmente a cataratas maduras, las cuales pueden ser indistinguibles de los tipos de cataratas más comunes. Puede llevarse a cabo una cirugía en pacientes con DM1 para remover cataratas, pero es preferible el uso de anestesia local de modo que se puedan evitar complicaciones asociadas con la anestesia general en dichos pacientes (consulte Cirugía, anestesia y control de dolor).

La ptosis palpebral bilateral es una característica frecuente de DM1. En casos de gravedad, puede obstruir la visión y puede requerir de intervención quirúrgica o no quirúrgica. La debilidad de los músculos de cierre de párpados también es un problema común y puede causar daño en la córnea.

Los movimientos anormales del ojo pueden ocurrir en DM1. La ralentización sacádica está bien documentada, pero el impacto clínico es mínimo. Se piensa que algunos de los factores contribuyentes son la miotonía de los músculos extraoculares y/o anomalías del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés). El nistagmo de rebote puede ser observado y puede ser causa de una disfunción del sistema nervioso central. Sin embargo, estas anomalías del movimiento del ojo rara vez causan trastornos visuales.

Los cambios retinianos también son anomalías bien documentadas que pueden ocurrir en DM1. Los cambios retinianos pueden incluir degeneración pigmentaria de la retina, membrana epirretiniana y fibroplasia epirretiniana. Los efectos clínicos de los cambios retinianos están poco estudiados, y presentan reportes contradictorios acerca de sus efectos en la agudeza visual.

La presión intraocular disminuida puede ocurrir y puede ser causa de anomalías de la córnea.

Recomendaciones

Qué buscar:

- Síntomas de cataratas y otras manifestaciones oculares en DM1. Advierta a los pacientes sobre medidas de seguridad para ajustarse a cambios en los niveles de luz, precauciones para conducir en el sol y en la noche relacionado con los efectos de las cataratas y cómo proteger la córnea, especialmente si duermen con los ojos parcialmente abiertos debido a la debilidad de los músculos para cerrar los párpados

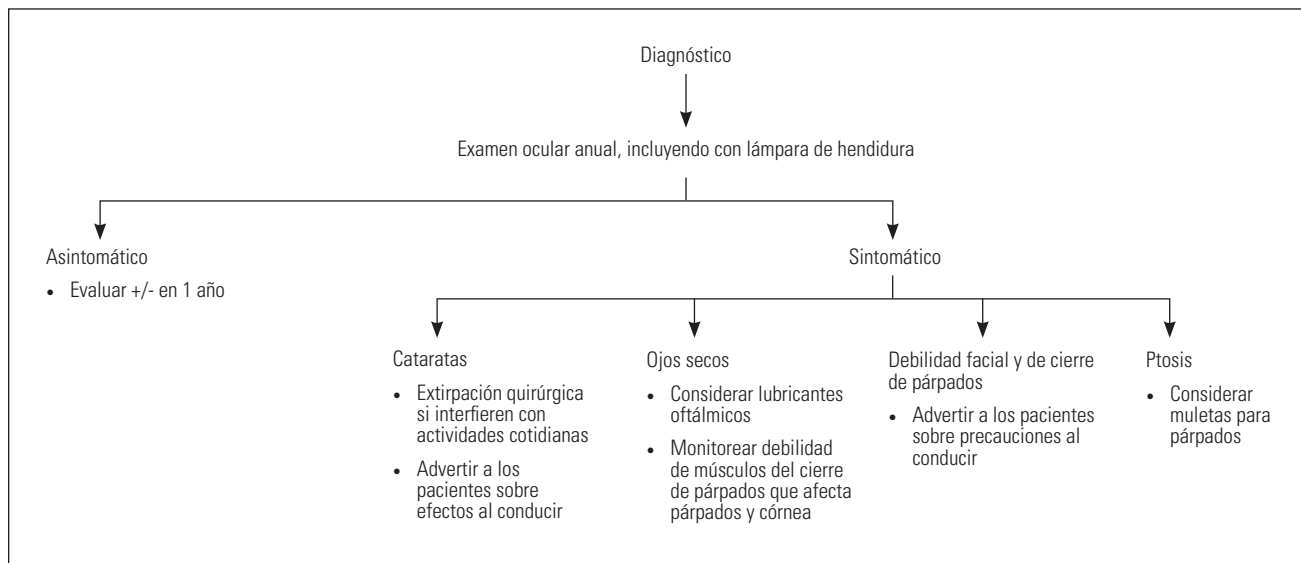
Qué pruebas realizar:

- Manifestaciones oculares de DM1 a través de un examen con lámpara de hendidura como parte de un examen ocular anual
- Ptosis palpebral; si la ptosis se agrava e interfiere con la visión, puede justificarse una intervención como "muletas" para párpados que pueden ser insertadas en anteojos. Intente con muletas como remedio para la ptosis antes de considerar cirugía de párpados, debido a los riesgos de la anestesia así como debilidad del cierre ocular concomitante

Derive a:

- Cirujano oftalmólogo si las cataratas interfieren con la capacidad de satisfacer las necesidades del diario vivir y cuando se indica la extirpación quirúrgica del cristalino opaco con un implantación de lentes intraoculares. Asegure que el paciente con DM1 y el equipo quirúrgico tengan claros los riesgos de la anestesia y que la eficacia a largo plazo y los efectos secundarios de la cirugía sean examinados concienzudamente con el paciente, su familia y otros proveedores de atención médica (consulte Cirugía, anestesia y control de dolor)
- Oftalmólogo para un seguimiento regular relacionado con la debilidad del cierre de párpados. Pueden considerarse lubricantes oftálmicos para ojos secos

Fig. 3 DM: Flujograma de recomendaciones para atención ocular



Síntomas graves

Manejo gastrointestinal

Antecedentes

Ya que tanto los músculos lisos como esqueléticos se encuentran involucrados en DM1, la disfunción en el tracto gastrointestinal (GI, por sus siglas en inglés) entero es un trastorno común. La debilidad y miotonía de los músculos lisos ocurre. Dentro de los problemas comunes se encuentran: disfagia, aspiración, dolor abdominal e hinchazón, especialmente después de las comidas, vaciado gástrico lento, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, diarrea y síntomas de "intestino irritable"; cálculos biliares, dilatación del colon, lo cual puede resultar en impactación fecal, megacolon e incluso perforación del intestino; e incontinencia anal. Los síntomas GI no solo son sorprendentemente comunes en DM1, sino que además pueden ser la característica clínica inicial o dominante. No obstante, estos síntomas pueden ser subestimados o ignorados por los pacientes.

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. Problemas para masticar o tragar, babeo, reflujo gastroesofágico, sensación de llenura, dolor abdominal, frecuencia y características de evacuaciones intestinales, diarrea e incontinencia fecal. Debe elaborarse un historial minucioso para diferenciar disfagia orofaríngea de disfagia esofágica. La disfagia esofágica a veces causa dolor de pecho debido al reflujo ácido estomacal. La aspiración de alimentos y la neumonía resultante son una de las principales causas de muerte en pacientes con DM1
- b. La pérdida o aumento involuntario de peso; disfonía o disfagia que puede indicar debilidad de los músculos faríngeos; tos frecuente y bronconeumopatías recurrentes que pueden indicar aspiración; dolor abdominal en palpación (generalmente o en el área de la vesícula); e hinchazón abdominal durante exámenes físicos rutinarios
- c. Para aquellos pacientes sintomáticos, el examen físico también puede incluir un examen rectal para detectar estreñimiento, incluyendo un espasmo del esfínter anal y defecación disínergica

Qué pruebas realizar:

- a. Síntomas abdominales agudos:
 - i. Pseudoobstrucción además de obstrucción mecánica
 - ii. Si se considera una obstrucción intestinal aguda, una enterografía CT o enterografía MR puede distinguir la pseudoobstrucción de una emergencia quirúrgica por obstrucción real (mecánica).
 - iii. En pacientes con dolor abdominal agudo, se debe excluir una colecistitis
 - iv. Los pacientes sin obstrucción mecánica deberían ser tratados de manera conservadora por pseudoobstrucción y/o colelitiasis
 - v. Radiografías abdominales para evaluar gas o heces intestinales anormales, o aire abdominal libre

- b. Cantidades anormales de hidrógeno con la prueba de glucosa a través del aliento. Es anormal en pacientes con intolerancia a la lactosa y en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano en el intestino
- c. Signos de gas o heces intestinales anormales o aire abdominal libre en un estudio de radiografía abdominal
- d. Movimientos sinérgicos, debilidad oral y/o faríngea, o aspiración utilizando un estudio de deglución estándar o una evaluación de deglución de bario modificada consultando con un terapeuta del lenguaje
- e. Anomalías estomacales, intestino delgado, intestino grueso o anatomía de la vesícula con un ultrasonido abdominal o imágenes de resonancia magnética (MRI)
- f. Función esofágica inferior y reflujo, vaciado gástrico y anatomía del intestino delgado y función utilizando una evaluación radiográfica del tracto gastrointestinal superior con bario
- g. Debilidad o contracción desordenada del esófago, esfínter gastroesofágico, estómago, intestino delgado, recto o esfínter anal utilizando manometría o pruebas de motilidad funcional en pacientes que no responden a la terapia
- h. Estructura o función anormal de la faringe, esófago, estómago, intestino delgado o intestino grueso utilizando una endoscopia
- i. Colestasis o afección hepática usando pruebas de sangre específicas (fosfatasa alcalina sérica y la elevación de la bilirrubina se correlaciona con la colestasis en DM). Medir niveles de GGT ya que las elevaciones de AST y ALT pueden ser causa de la enfermedad del músculo esquelético debido a DM1. Colectomía es una de las razones más comunes para que un paciente con DM1 reciba anestesia general y agentes bloqueadores neuromusculares; si se necesita anestesia general para realizar este procedimiento, debe tomar extremas precauciones de cuidado (consulte Cirugía, anestesia y control de dolor)

Se debe considerar una derivación precoz para una consulta con un gastroenterólogo para pacientes con síntomas refractarios. Las pruebas que requieren de anestesia o sedación deben ser administradas con precaución (consulte Cirugía, anestesia y control de dolor)

Cómo tratar:

Tratamientos no farmacológicos para síntomas gastrointestinales:

- a. Dieta alta en fibra (15 a 20 gramos diarios) para pacientes con diarrea o estreñimiento como primera respuesta. La ingestión de fibra debería ser aumentada y asimismo la ingesta de agua, a excepción de bebidas altas en cafeína y fructosa
- b. Consulta de nutrición para pacientes con disfagia, pérdida o aumento de peso, para evaluar la adecuación nutricional
- c. Derivación para terapia de disfagia, que incluye estrategias compensatorias y modificaciones dietarias, para pacientes con disfagia orofaríngea

Posible tratamiento farmacológico para síntomas gastrointestinales:

- a. Loperamida (Imodium), con precaución, para la diarrea

- b. Laxantes suaves (vea más adelante) para el estreñimiento. Los aceites deben ser evitados. Si un paciente no responde a las recomendaciones de primera o segunda línea que se encuentran a continuación, debería considerarse la derivación a un especialista gastrointestinal para realizar una manometría anal
 - i. Recomendaciones de terapia de primera línea: polietilenglicol (Miralax), senna (Ex-Lax, Senokot), docusate (Colace) o lactulosa (Cholac)
 - ii. Recomendaciones de terapia de segunda línea: bisacodilo (Dulcolax, Correctol), lubiprostona (Amitiza) o linaclotida (Linzess)
 - iii. Metoclopramida (Reglan) puede ser usada para reducir los síntomas de gastroparesia, pseudoobstrucción y reflujo gástrico. El uso a largo plazo no es recomendado ya que esta droga puede causar discinesia tardía
 - iv. Si se encuentra sobrecrecimiento bacteriano en una prueba del aliento, tratar con antibióticos puede reducir la diarrea
- c. La alimentación enteral (intubación para alimentación) puede ser necesaria en pacientes con disfagia severa, por ejemplo, disfagia que causa pérdida de peso o neumonía recurrente. La intubación para alimentación no es comúnmente necesaria en pacientes con DM1
- d. Regímenes con probióticos (muchos se encuentran por venta libre) debe intentarse bajo supervisión médica

Debe recomendar enfáticamente a los pacientes con DM1 que sigan las pautas que aplican a la población general para los exámenes de cáncer de colon; los estudios epidemiológicos han demostrado un índice más elevado de malignidad de este cáncer en pacientes con DM1.

Síntomas graves

Manejo neuropsiquiátrico

Antecedentes

Deficiencias cognitivas específicas son vistas con frecuencia en la manifestación de DM1 en la adultez y también han sido vistas en el comienzo tardío de DM1, pero son más leves que aquellas observadas en DM1 con comienzo congénito o durante la infancia. Además de la alteración en la función cerebral que se piensa es causada por la mutación genética de DM1, otras contribuciones provienen de patrones alterados del sueño o anomalías hormonales u otras anomalías sistémicas vistas en el trastorno.

En DM1 con síntomas de inicio en la adultez, trastornos cognitivos y de comportamiento pueden incluir déficits de inteligencia, función ejecutiva, construcción visual-espacial, capacidad aritmética y atención, aunque el alcance y el grado de implicación varían entre pacientes. La falta de función ejecutiva puede conducir a una gran dificultad en la planificación y organización de la vida, afectando áreas como el pago de cuentas, mantener citas y organizar horarios. El coeficiente intelectual bajo parece ser un problema en DM1 congénita y juvenil aunque el límite entre los reales comienzos en la adultez y comienzos juveniles tardíos pueden ser difíciles de establecer.

Además de las deficiencias cognitivas, las características de personalidad como ansiedad, comportamiento evasivo, apatía, falta de iniciativa e inactividad han sido usadas para describir pacientes con DM1. Algunos estudios reportan altos puntajes en escalas de depresión en DM1. No obstante, la depresión y apatía pueden ser confundidas con otros aspectos de DM1, como somnolencia, fatiga y una apariencia facial inexpresiva debido a la debilidad de los músculos faciales.

El flujo sanguíneo reducido en el lóbulo frontal y temporal del cerebro, volúmen cerebral reducido en comparación con los controles de la misma edad y anomalías de señal T2 elevadas en la sustancia blanca cerebral han sido encontradas en pacientes con DM1, aunque su relación con anomalías cognitivas y de comportamiento no está clara. Además, los estudios han mostrado un patrón único y anormal de expresión de la isoforma tau en cerebros humanos afectados por DM1.

Los aspectos cognitivos y de personalidad de DM1 se mantienen relativamente sin caracterización, pero pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida para el paciente y su familia. Los familiares y cuidadores de los pacientes con DM1, así como los pacientes mismos, deben tener claro que DM1 también es un “trastorno cerebral” y que el razonamiento y comportamiento pueden ser afectados. Los aspectos cognitivos y de personalidad de DM1 se superponen de manera considerable con déficits en funcionamiento psicosocial (consulte Consideraciones psicosociales).

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. Dificultad para organizar y planificar, apatía

Qué pruebas realizar:

- a. Salud mental del paciente a través de información de personas cercanas y familiares permitida por los reglamentos de privacidad, ya que los pacientes con DM1 pueden tener poca perspectiva acerca de su cognición y comportamiento

- b. Problemas psiquiátricos o conductuales y cambios cognitivos como parte del examen anual del paciente. Se recomienda una evaluación neuropsicológica basal, con pruebas adicionales dictadas por el curso clínico del paciente

Cómo tratar:

- a. Psicoestimulantes si la apatía está asociada con un nivel de discapacidad o fatiga o somnolencia excesiva durante el día (consulte Somnolencia diurna excesiva)

Derive a:

- a. Un profesional de salud mental (psicólogo o psiquiatra) cuando la impresión de diagnóstico incluye anomalías psiquiátricas o de comportamiento, si es factible, para un posible tratamiento como medicamentos, apoyo de parejas o familiar o terapia cognitivo-conductual

Síntomas graves

Manejo psicosocial

Antecedentes

Los complejos aspectos físicos, cognitivos y de personalidad de DM1 pueden interferir seriamente con el trabajo, educación académica, recreación y con la vida social y familiar. Las condiciones socioeconómicas de pacientes afectados con DM1 y sus familias a menudo se ven afectadas debido a una educación deficiente (relacionada con la discapacidad cognitiva), limitadas oportunidades laborales, bajos niveles de energía, somnolencia diurna, discapacidad visual, debilidad muscular, la posibilidad de que más de una persona en la familia tenga necesidades especiales por causa de DM1, y el uso de drogas o alcohol para manejar el estrés y el insomnio.

Los pacientes con DM1 pueden tener dificultades con muchas actividades cotidianas, incluyendo aquellas relacionadas con la higiene personal, la mantención del hogar, preparación de comidas, organización y formulación de horarios y conducir un vehículo. Es posible que los hijos de padres que sufren de DM1 no reciban un apoyo emocional o intelectual óptimo y pueden a veces carecer incluso de un cuidado rutinario, lo cual puede ser particularmente grave si los niños mismos padecen de DM1. Los pacientes con DM1 son vulnerables al aislamiento social. Los cuidadores pueden experimentar una carga incrementada por el comportamiento evasivo, la renegociación de roles y responsabilidades y la complicada naturaleza del equipo de atención médica típico de DM. Es común ver aislamiento y cuidadores que se retiran.

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. Problemas con circunstancias sociales del paciente y su familia, con especial atención a la posibilidad de negligencia infantil, gran necesidad económica, conducir un vehículo de manera riesgosa o un hogar inseguro o insalubre, pérdida de vivienda y/o abuso. Dada la alta prevalencia de problemas cognitivos y/o emocionales y conductuales, además de la discapacidad física en DM1, el equipo médico y profesional que atiende a pacientes con DM1 debe proporcionar derivados para los servicios sociales apropiados, incluyendo atención de relevo para cuidadores

Derive a:

- a. Grupos locales de apoyo y organizaciones locales e internacionales de abogacía, como MDF (consulte <http://www.myotonic.org>)

Síntomas graves

Somnolencia diurna excesiva

Antecedentes

Se estima que la somnolencia diurna excesiva (EDS, por sus siglas en inglés) afecta a por lo menos 39 por ciento de los pacientes con DM1, y que a menudo tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente y su familia. EDS puede incluso ser el síntoma principal y presente en el comienzo de DM1 en adultos.

Contrario a la fatiga generalizada que también es común en DM, la hipersomnia causa que los pacientes duerman de manera frecuente y, a menudo poco predecible, a lo largo del día, incluso cuando la duración del sueño durante la noche ha sido normal o más extensa de lo normal.

EDS en DM1 puede resultar de uno o más mecanismos distintos, incluyendo anomalías de comportamiento, con un horario de sueño errático y poca higiene del sueño; la debilidad de los músculos respiratorios que resulta en hipoventilación relacionada con el sueño y un sueño no restaurador; obstrucción de las vías respiratorias debido a debilidad faríngea y apnea obstructiva del sueño; hipoventilación alveolar causada por el sistema nervioso central (CNS); e hipersomnia causada por el sistema nervioso central debido a mecanismos de despertar alterados. Su respuesta positiva al medicamento psicoestimulante modafinil (Provigil) en algunos estudios, sugiere a algunos expertos que el despertar alterado puede ser la causa más común de EDS en DM1.

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. Consumo de alcohol y cafeína, medicamentos y hábitos de sueño y su posible contribución a la somnolencia diurna. Si se sospecha que los malos hábitos de sueño, consumo de alcohol y cafeína o efectos secundarios de medicamentos son causas de EDS, dichos factores deben ser abordados dentro de lo posible

Qué pruebas realizar:

- a. EDS a través de la escala de somnolencia de Epworth o alguna escala o cuestionario similar como por ejemplo las preguntas en el MDFToolkit (<https://www.myotonic.org/toolkits-publications>); prescriba una polisomnografía si es necesario
- b. Debilidad muscular respiratoria que contribuye a EDS en pacientes con DM1 (consulte Aspectos respiratorios)
- c. Síntomas respiratorios, apnea del sueño e hipersomnia central durante una evaluación del sueño para detectar EDS

Cómo tratar:

- a. Puede ser considerada la ventilación con presión positiva no invasiva si se cree que la somnolencia de un paciente con DM1 está relacionada con una hipoventilación diurna o nocturna o apnea del sueño. Los pacientes deberían ser derivados a un neumólogo con experiencia en enfermedades neuromusculares para que determine si la ventilación asistida es necesaria (consulte Aspectos respiratorios)
- b. Terapia estimulante con el psicoestimulante modafinil (Provigil) puede ser considerada si se sospecha la presencia de hipersomnia central

Derive a:

- a. Terapia cognitivo-conductual (CBT) o entrenamiento personalizado para reducir la fatiga o somnolencia
- b. Especialista del sueño y/o neumólogo para pacientes aquejados con EDS o que obtienen un puntaje positivo en la escala de ESS u otras escalas de somnolencia

Síntomas graves

Endocrino y metabólico

Antecedentes

Las anomalías endocrinas y metabólicas en pacientes con distrofia miotónica tipo 1 (DM1) se encuentran bien documentadas. Los pacientes con DM1 estudiados a lo largo de los últimos 50 años sufren con frecuencia de hiperinsulinemia al ingerir glucosa, muestran valores de glucosa y hemoglobina glicosilada (HbA1c) típicos de prediabetes o de intolerancia a la glucosa, y tienen resistencia a la insulina específica a los tejidos (músculo > grasa > hígado) debido al empalme defectuoso del receptor de insulina en estos tejidos. Los profesionales clínicos pueden anticipar que la frecuencia de diabetes tipo 1 o tipo 2 en pacientes con DM1 será comparable a aquella vista en la población general.

Los investigadores han reportado una incidencia aumentada de disfunciones gonadales, en la tiroides y paratiroides en pacientes con DM1, junto a niveles sanguíneos anormales de algunas hormonas suprarrenales. Anormalidades en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario puede ser parte de las anomalías endocrinas, particularmente en aquellas que involucran la regulación de niveles hormonales tiroideos, suprarrenales y gonadales.

La insuficiencia gonadal en DM1 contribuye a problemas de disfunción eréctil, infertilidad masculina con oligo y azoospermia, y en mujeres, una reserva ovárica disminuída con una aparición retardada de hormona gonadotropina coriónica humana (hCG, por sus siglas en inglés). Las mujeres con DM1 podrían experimentar una disminución de fertilidad, aborto espontáneo y mortinato, y es posible que tengan un índice relativamente más alto de menstruaciones excesivamente dolorosas e irregulares que la población general. Sin embargo, no todos los pacientes con DM1 experimentan infertilidad, y las mujeres de edad fértil deberían consultar con un ginecólogo obstetra o médico de cuidado primario sobre métodos anticonceptivos para evitar embarazos no deseados.

Los reportes clínicos e históricos acerca de alopecia en DM1 son comunes, pero bien controlados, faltan estudios longitudinales que utilicen controles pareados por edad y sexo.

La evidencia indica que las alteraciones de enzimas hepáticas se encuentran presentes en muchos pacientes con DM1. Estas alteraciones generalmente no son progresivas. Se desconoce si representan un efecto primario de DM1 en células hepáticas o si son consecuencia de trastornos metabólicos, estasis biliar o hígado graso. Es probable que la resistencia a la insulina sea el principal factor contribuyente a observaciones de hígado graso e hiperlipidemia, aunque se necesita mayor investigación. El estasis biliar no se encuentra bien estudiado, pero es posible que se relacione a miotonía de músculo liso, debilidad o alteraciones en la circulación enterohepática.

Existe algo de evidencia que sugiere la posibilidad de que haya una regulación anormal del sistema renina-angiotensina y niveles de 25 hidroxivitamina D [25(OH) D], dehidroepiandrosterona (DHEA), interleucina 6 (IL6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF alpha) y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) en DM1. Las funciones de la médula suprarrenal también pueden ser alteradas dentro del pequeño número de pacientes con DM1 que sufren de arritmias cardíacas, las cuales se sospecha son facilitadas por hiperpotasemia.

La homeostasis del calcio es anormal en algunos pacientes con DM1. Esta perturbación en la homeostasis parece tener un número de probables factores contribuyentes, incluyendo la disfunción paratiroidea, bajos niveles de vitamina D y deficiencia nutricional. No está claro el impacto clínico de las alteraciones en la homeostasis del calcio.

Recomendaciones

Qué buscar:

- Menstruación irregular o dolorosa en mujeres con DM1 y derive a un especialista en obstetricia y ginecología según sea apropiado
- Historial reproductivo, fertilidad/infertilidad y planificación familiar en hombres y mujeres con DM1; derive a un profesional de consejería genética u otro especialista según indicaciones
- Disfunción eréctil en hombres con DM1; si se presenta, considere más exámenes y medicamentos para tratarla, pero tenga precaución con los posibles efectos secundarios cardíacos producto de medicamentos para disfunción eréctil (consulte Cardiovascular)

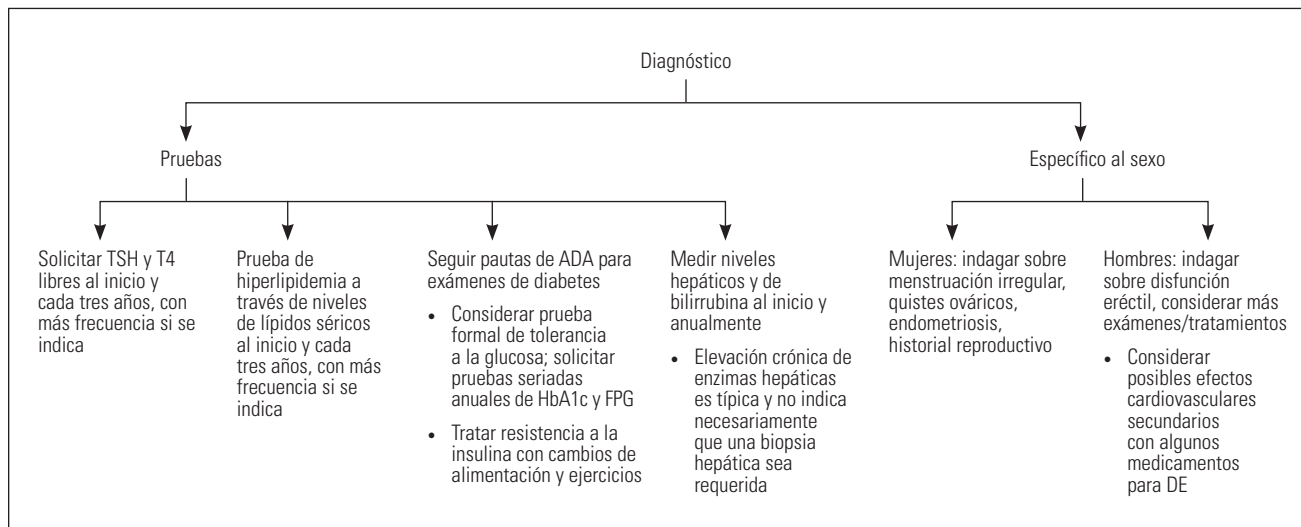
Qué pruebas realizar:

- Enzimas hepáticas y niveles de bilirrubina al inicio y seguido de manera anual. Es común ver una elevación crónica de enzimas hepáticas en pacientes con DM y no indica necesariamente que una biopsia hepática sea requerida
- Disfunción tiroidea en pacientes con DM1; medir la hormona estimulante del tiroides (TSH) y los niveles de T4 libres al inicio y cada tres años. Un monitoreo con mayor frecuencia es necesario si se sospecha de disfunción tiroidea
- Hiperlipidemia a través de exámenes de niveles de lípidos séricos al inicio y cada tres años, pruebas con mayor frecuencia si se desarrolla hiperlipidemia. Ya que el impacto de estatinas en la salud de pacientes con DM1 es incierto, el equipo clínico debería monitorear los impactos relacionados con los músculos de manera concienzuda si se utilizan estos medicamentos para reducir lípidos

Cómo tratar:

- Minoxidil (Rogaine) para pérdida de cabello asociada con DM1
- Cambios en el estilo de vida relacionados con alimentación y ejercicios y uso apropiado de medicamentos para normalizar la glucosa en la sangre y los niveles de insulina para el tratamiento de resistencia a la insulina. Los médicos tratando pacientes con DM1 deberían seguir los criterios de la Asociación Americana de la Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) en <http://www.diabetes.org> para encontrar información respecto a pruebas orales de tolerancia a la glucosa, y solicitar mediciones anuales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas

Flujograma de recomendaciones endocrino y metabólicas de DM



Síntomas graves

Tumores

Antecedentes

Estudios epidemiológicos recientes que comparan el riesgo de tumores malignos en pacientes con DM1 y la población general han mostrado que los pacientes con DM1 se encuentran a mayor riesgo de sufrir algunos cánceres, especialmente aquellos que se suscitan en los ovarios, el colon, endometrio, cerebro y glándula tiroidea. Los estudios han demostrado que el cáncer es una distante tercera causa de muerte en pacientes con DM1, siguiendo complicaciones respiratorias y cardiovasculares.

Los pacientes con DM1 se encuentran en un riesgo más alto que el promedio de desarrollar pilomatrixoma, un tumor cutáneo de los folículos pilosos que es poco frecuente y usualmente benigno, pero que ocasionalmente prueba ser maligno. Los pilomatrixomas se encuentran a menudo en la piel de la cabeza y las regiones del cuello pero pueden aparecer en otros lugares y pueden ser extirpados quirúrgicamente.

Recomendaciones

- a. Buscar rutinariamente evidencia de tumores cutáneos benignos y malignos, incluyendo pilomatrixomas, y derivar pacientes a cirujanos que puedan extirparlos de manera segura (consulte Cirugía, anestesia y control de dolor). Enseñe a los pacientes a detectar pilomatrixomas usando el tacto para sentir pequeños nudos duros bajo la piel e informe que estos se encuentran con más frecuencia en la cabeza, especialmente cerca de la línea del cabello y en el cuello, y algunos pueden ser encontrados en los brazos, piernas o torso
- b. Recomiende enfáticamente que los pacientes sigan las pautas de pruebas para el cáncer que aplican a la población general, como para el cáncer al colon, cáncer de mamas, testicular y cervical
- c. Evalúe nuevos síntomas sospechosos del sistema nervioso central, abdominopélvico y de tiroides y considere la posibilidad de cáncer cerebral, uterino, ovárico y de la glándula tiroidea

Consideraciones adicionales

Diagnóstico

Antecedentes

Diagnosticar el comienzo de distrofia miotónica tipo 1 (DM1) en adultos usualmente no es difícil, si se sospecha de la existencia de este trastorno. No obstante, el trayecto hacia el diagnóstico es frecuentemente complicado debido al amplio rango de sistemas involucrados, el número de distintos profesionales médicos que se consultan y la amplia variabilidad de gravedad de los signos y síntomas de la enfermedad. Puede llevar muchos años para que un paciente reciba un diagnóstico correcto de DM1.

Debe sospecharse de un diagnóstico de DM1 si un paciente presenta por lo menos tres de las siguientes características:

- Ptosis palpebral
- Debilidad distal, principalmente de los flexores de los dedos de las manos y las muñecas, sin contracturas
- Miotonía o “rigidez” muscular
- Cataratas preseniles, especialmente de tipo policromático

Debe sospecharse de un diagnóstico de DM1 en cualquier paciente que presente cualquiera de las características anteriores o un historial familiar y:

- Bloqueo cardíaco de primer grado
- Síndrome del intestino irritable (IBS, por sus siglas en inglés) o enzimas hepáticas elevadas
- Cálculos biliares a temprana edad
- Recuperación prolongada o paro respiratorio tras un anestésico
- Resistencia a la insulina o diabetes
- Hipogonadismo hipogonadotrófico
- Somnolencia diurna excesiva (EDS)
- Dificultad leve de aprendizaje

Si sospecha de DM1, puede ser realizado un diagnóstico definitivo a través de una prueba genética que muestre que el número de repeticiones CTG en la porción no traducida 3' del gen de proteína quinasa de la distrofia miotónica (DMPK) en el cromosoma 19 es elevada (> 50). Los números de repeticiones de CTG entre 37 y 50 son considerados “premutaciones”, las cuales son capaces de expandirse y llegar al rango de la enfermedad en generaciones subsecuentes.

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. Los síntomas enumerados anteriormente

Qué pruebas realizar:

- a. DM1 a través de pruebas genéticas moleculares como primera línea de investigación para cualquier paciente del que existan sospechas de DM1. La biopsia muscular ya no debe ser realizada como prueba de diagnóstico si existe una sospecha clínica clara de DM1. Se considera que los pacientes con más de 50 repeticiones de CTG en la región 3' no traducida del gen de proteína quinasa de la distrofia miotónica (DMPK) en el cromosoma 19 tienen DM1. Pueden ocurrir resultados negativos falsos de pruebas genéticas, incluso en una familia con un diagnóstico establecido de DM1; se recomienda la referencia a un experto
- b. Hallazgos físicos sospechosos para un diagnóstico de DM1 a través de un examen físico con énfasis particular en evaluaciones neuromusculares, cardiovasculares y respiratorias, y obtener un historial familiar de tres generaciones

Derive a:

- a. Asesoría genética (consulte Asesoría genética) para pacientes que exhiben signos clínicos que indican DM1, para miembros familiares en riesgo, para que puedan tomar una decisión con conocimiento sobre si proceder con pruebas genéticas. Dichas pruebas deberían ser realizadas a través de un laboratorio acreditado con experiencia en diagnósticos de DM1 (consulte genetests.org). Se estima que las personas con repeticiones de CTG entre 37 y 49 CTG tienen bajas probabilidades de desarrollar síntomas de DM1 detectables. Sin embargo, las "premutaciones" pueden expandirse y llegar al rango de la enfermedad en generaciones subsecuentes, particularmente si son transmitidas por hombres. Las personas identificadas deberían recibir acceso a asesoría genética (consulte Asesoría genética) para discutir su riesgo de transmisión de DM1
- b. Especialista de enfermedades neuromusculares, probablemente un neurólogo o genetista clínico con especial interés en enfermedades neuromusculares hereditarias, quien pueda facilitar una evaluación primaria integral del paciente, priorizando las derivaciones adicionales con síntomas específicos y proporcionando un manejo clínico continuado para la condición
- c. Cardiólogo si se detectan síntomas cardíacos de relevancia. Los pacientes con sospechas de tener un diagnóstico de DM1 deben ser advertidos inmediatamente acerca de los riesgos de la anestesia y sedación y deben ser evaluados por posibles complicaciones cardíacas (consulte Cardiovascular)

Consideraciones adicionales

Asesoría genética

Antecedentes

DM1 es causado por la expansión de una secuencia de repetición de CTG inestable en una porción de la región 3' no traducida pero transcrita del gen de proteína quinasa de la distrofia miotónica (DMPK) en el cromosoma 19q13.3.

El número normal de repeticiones de CTG en esta región es de 5 a 37. Los números de repeticiones mayores que 50 son considerados como diagnóstico de DM1. Ocasionalmente, algunos individuos son identificados como herederos de repeticiones de CTG de 37 a 49. Las repeticiones de esta magnitud pueden ser encontradas en las ramas laterales de una familia que se sabe sufre de DM1, particularmente en generaciones más antiguas o, en ocasiones, por azar en la población general. No se ha reportado hasta el momento que las personas con repeticiones de CTG de 37 a 49 desarrollen síntomas detectables de DM1. No obstante, tales "premutaciones" pueden expandirse y llegar al rango de la enfermedad en generaciones subsecuentes, particularmente si son transmitidas por hombres.

Aunque las pruebas de ADN para detectar DM1, incluyendo pruebas prenatales y presintomáticas, se encuentran ampliamente disponibles, existen muchos posibles obstáculos al interpretar los resultados para el paciente y su familia, haciendo que la asesoría genética sea un útil aspecto del proceso de diagnóstico.

El diagnóstico de DM1 en una persona de una familia tiene repercusiones para los otros miembros de la familia, suscitando preguntas sobre si la persona afectada debería informar a los familiares que no presentan síntomas y de ser así, si aquellos familiares deberían someterse a pruebas de detección. El diagnóstico de DM1 en una persona presintomática (incluyendo un niño) pueden tener implicaciones significativas para el monitoreo de la salud y la planificación familiar, pero puede además plantear la posibilidad de dificultad para obtener cobertura de seguro o enfrentarse a prejuicios en el lugar de trabajo.

Recomendaciones

- a. Considere una derivación de pacientes con DM1 a servicios de asesoría genética o a un neurólogo experto en DM1, aún si el paciente no desea tener niños
- b. Revise el pedigrí anualmente. La asesoría genética debería repetirse cuando nueva información o circunstancias cambian los riesgos para los familiares
- c. A través de asesoría genética para familias afectadas por DM1, discuta y exprese las complejidades de los patrones hereditarios observados en esta enfermedad, particularmente el riesgo de que una madre afectada mínimamente dé a luz un niño severamente afectado.
- d. Informe a mujeres y hombres afectados por DM1 de la posible dificultad para concebir y que la dificultad aumenta con la edad
- e. Ayude a los portadores de mutaciones a informar a sus parientes cercanos sobre la posibilidad de que ellos también hayan heredado los riesgos y repercusiones de DM1, incluso si ellos o sus niños no tienen síntomas en la actualidad

Consideraciones adicionales

Asesoría y manejo para el final de la vida

Antecedentes

El conocimiento de los patrones de progresión de la enfermedad y el potencial de cambios repentinos y significativos en los niveles de salud es de gran importancia para las personas con DM1. Es posible que las personas con DM1 se vean frente a grandes decisiones de cuidado médico, incluyendo opciones para mantener la vida, sin ninguna discusión previa acerca de estos posibles escenarios. Es importante ofrecer una guía anticipada para revisar qué opciones hay disponibles a medida que avanza su enfermedad. Deberían ser discutidas las opciones para mantener la nutrición a través de intubación para alimentación, asistir la función respiratoria a través de ventilación asistida (NIV y IV, por sus siglas en inglés), y prevenir arritmias cardíacas utilizando dispositivos implantados.

Para algunas personas con DM1, estas opciones pueden preceder el final de vida o situación de cuidado confortable por muchos años, mientras que para otras personas, estas opciones pueden ocurrir de manera inesperada debido a un acontecimiento potencialmente mortal o cambio en la expectativa de vida. Tener dichas discusiones al principio de la enfermedad y de manera intermitente a lo largo del curso del cuidado de la persona, permite que el paciente, sus cuidadores y equipo médico tengan un mejor conocimiento de las opciones disponibles y de cómo estas afectarán a cada persona involucrada. Reconocer el potencial de carga considerable para el cuidador y tener una conversación abierta al respecto también ayudará a la toma de decisiones.

Recomendaciones

Los médicos y otros profesionales médicos que atienden a pacientes con DM1 deberían tomar las siguientes medidas para proporcionar cuidado para el final de la vida y fomentar las voluntades anticipadas:

- a. Recomendar la introducción de cuidado paliativo al momento del diagnóstico y en intervalos regulares a continuación. El cuidado paliativo debería ser considerado como opción terapéutica en el proceso de atención para controlar síntomas, cuando sea necesario y no solo en las etapas finales de la enfermedad
- b. Presentar la toma de decisiones compartida a los pacientes, para que desarrollen su propio conocimiento sobre el pronóstico. Considere que las decisiones pueden cambiar a lo largo del proceso y que las opciones de cuidado para el final de la vida y de emergencia respiratoria deben volver a ser discutidas a medida que progresa la enfermedad puesto que los pacientes pueden cambiar de dirección al empeorar
- c. Documente el poder notarial duradero para la atención médica pronto después del diagnóstico
- d. Advierta a los pacientes que la ventilación no invasiva, la presencia de un marcapaso o marcapaso/desfibrilador y nutrición a través de un sonda de gastrostomía son partes aceptables del cuidado paliativo para pacientes con DM1. Es importante que los pacientes sepan que los síntomas de insuficiencia respiratoria pueden mejorar con una ventilación no invasiva y que esto puede mejorar su calidad de vida; el manejo de disfagia puede reducir el riesgo de neumonía de aspiración, causa de muerte principal para estos pacientes; los dispositivos de asistencia para la tos pueden jugar un importante papel en el manejo de secreción y pueden evitar la asfixia y reducir el riesgo de insuficiencia respiratoria aguda

- e. Tenga discusiones preliminares sobre voluntades anticipadas con todos los pacientes, especialmente antes de procedimientos quirúrgicos, de dar a luz, de ser introducidos a ventilación asistida, de tener una implantación de marcapasos o desfibrilador o si sufren cualquier tipo de empeoramiento médico. Las discusiones pueden incluir testamentos, documentos de poderes notariales u otro tipo de voluntades anticipadas por escrito
- f. Fomente el uso de herramientas de alerta para emergencias médicas
- g. Recomiende sesiones didácticas y relaciones profesionales continuas que involucren al equipo médico de cuidado paliativo y al equipo de hospicio dentro de las comunidades de los pacientes
- h. Reconozca y aborde la carga del cuidador y si esta persona tiene DM1, ofreciendo a los pacientes cuidado de relevo o medidas equivalentes para mejorar el apoyo familiar
- i. Aborde el dolor emocional normal del paciente y la familia, ya que las pérdidas físicas, relacionales y ocupacionales ocurren. Ofrezca apoyo de consejería si considera apropiado

Apéndice I:

Resumen del proyecto y lista de autores

Resumen

Las Recomendaciones por consenso para el cuidado de adultos con distrofia miotónica tipo I fue creado por un grupo de más de 65 profesionales clínicos internacionales expertos en el cuidado y tratamiento de personas que viven con distrofia miotónica tipo 1. El proyecto incluyó un comité directivo de 10 médicos y un grupo de trabajo de 58 profesionales clínicos, con apoyo adicional de la Dra. Julie Bolen, jefa de equipo, Epidemiología, y Natalie Street, científica de la salud para Trastornos Raros y Resultados Sanitarios, de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos. MDF en Oakland, California, proporcionó el apoyo de diseño, desarrollo, manejo y edición para el proyecto.

La Academia Americana de Neurología ratifica el valor de este comunicado como herramienta educativa para neurólogos.

Agradecimientos

Este proyecto, el cual mejorará de manera importante la información disponible para los profesionales clínicos que tratan a pacientes con DM y a familias que viven con esta enfermedad, no hubiera sido posible sin el incansable compromiso a largo plazo hecho por los profesionales internacionales involucrados en su desarrollo. Este proyecto agradece de forma especial al Dr. Tetsuo Ashizawa y al Dr. Richard Moxley III por su importante supervisión, orientación, edición y contenido adicional. También estamos profundamente agradecidos al Dr. Nicholas Johnson, Dr. Giovanni Meola, Dra. Shree Pandya y al Dr. Mark Rogers por su apoyo y comentarios adicionales, los cuales mejoraron el proceso de desarrollo del proyecto. En la página siguiente se encuentra una lista completa de autores.

Autores

A continuación se encuentra la lista de autores del grupo de trabajo quienes desarrollaron, refinaron y finalizaron el documento completo además de la Guía de referencia rápida durante un periodo de un año y medio. Nota: tanto los nombres de los profesionales como de las instituciones se han dejado intactos y sin traducción. Asimismo, los títulos de materiales y sus fechas de publicación se han mantenido en su idioma original.

Ocular, enfermedades malignas y endocrino

Presidentes: **Tetsuo Ashizawa, M.D., Houston Methodist Neurological Institute & Richard Moxley, III, M.D., University of Rochester**

Guillaume Bassez, M.D., Ph.D., Institut de Myologie
Baziel van Engelen, M.D., Ph.D., Radboud University Medical Centre
Shahinaz M. Gadalla, M.D., Ph.D., National Institutes of Health
Todd Goodglick, M.D., Georgetown University Hospital / Medstar Washington Hospital Center
Chad Heatwole, M.D., University of Rochester
James Hilbert, M.S., University of Rochester
Jack Puymirat, M.D., Ph.D., CHUQ-site Enfant-Jésus
Cuixia Tian, M.D., Cincinnati Children's Hospital

Músculo esquelético, rehabilitación y habla

Presidentes: **Cynthia Gagnon, Ph.D., Université de Sherbrooke & Shree Pandya, D.P.T., University of Rochester**

Guillaume Bassez, M.D., Ph.D., Institut de Myologie
Edith Cup, Ph.D., Radboud University Medical Centre
Tina Duong, M.P.T., Ph.D., Stanford University
Kate Eichinger, D.P.T., University of Rochester
Marie Kierkegaard, Ph.D., Karolinska Institutet
Wilma J. Koopman, N.P., Ph.D., Western University of Canada
Daphne Maas, P.T., M.Sc., Radboud University Medical Centre
Laurie Sterling, M.S., Houston Methodist Hospital
Shannan Venance, M.D., Ph.D., London Health Services Centre, University Hospital

Cardíaco

Presidente: **William J. Groh, M.D., MPH, Medical University of South Carolina**

Deepak Bhakta, M.D., Indiana University
Denis Duboc, M.D., Cochin Hospital, Paris-Descartes University
Saman Nazarian, M.D., Ph.D., University of Pennsylvania
Subha Raman, M.D., Ohio State University
Gordon Tomaselli, M.D., Albert Einstein College of Medicine

Neuropsiquiatría y sistema nervioso central

Presidente: **Giovanni Meola, M.D., University of Milan**

Nathalie Angeard, Ph.D., Institut de Myologie
Marco Bozzali, M.D., University of Sussex
Baziel van Engelen, M.D., Ph.D., Radboud University Medical Centre
Anne-Berit Ekstrom, M.D., Queen Silvia Children's Hospital
Bruno Eymard, M.D., Institut de Myologie
Benjamin Gallais, Ph.D., Cégep de Jonquiére
David Moser, Ph.D., University of Iowa

Peg Nopoulos, M.D., University of Iowa
Louis Richer, Ph.D., Université du Québec à Chicoutimi
Chris Turner, M.D., Ph.D., National Hospital for Neurology and Neurosurgery
Stefan Winblad, Ph.D., University of Gothenburg

Diagnóstico, obstetricia y ginecología y manejo familiar

Presidente: [Mark T. Rogers, M.D., University Hospital of Wales](#)

Janice L.B. Byrne, M.D., University of Utah
Craig Campbell, M.D., University of Western Ontario
John W. Day, M.D., Ph.D., Stanford University
Katherine D. Mathews, M.D., University of Iowa
Darren G. Monckton, Ph.D., University of Glasgow
Richard Petty, M.D., NHS Greater Glasgow and Clyde, Southern General Hospital
Janel Phetteplace, M.S., University of Iowa
Benedikt Schooser, M.D., Ludwig-Maximilians-University

Respiratorio, somnolencia diurna excesiva y anestesia

Presidente: [Ericka Simpson, M.D., Houston Methodist Neurological Institute](#)

Belen Esparis, M.D., Mount Sinai Medical Center
Marla Ferschl, M.D., University of California, San Francisco
Venessa Holland, M.D., MPH, Houston Methodist Neurological Institute
Elisa De Mattia, P.T., Fondazione Serena
Valeria Sansone, M.D., Ph.D., University of Milan
Aparajitha Verma, M.D., Houston Methodist Neurological Institute

Cuidado paliativo y consejería y manejo para el final de la vida

Presidente: [Laurie Gutmann, M.D., University of Iowa](#)

Ann Broderick, M.D., M.S., Iowa City VA Medical Center
Elisabetta Roma, M.D., Fondazione Serena
Jacinda Sampson, M.D., Ph.D., Stanford University
Caren Trujillo, R.N., M.S.N., University of Utah

Gastrointestinal, miotonía y dolor

Presidente: [Nicholas E. Johnson, M.D., Virginia Commonwealth University](#)

Kiera N. Berggren, M.A., M.S., University of Utah
Kari Lane, R.D., University of Utah
Ami Mankodi, M.D., NINDS, National Institutes of Health
Linda Nguyen, M.D., Stanford University
Jacinda Sampson, M.D., Ph.D., Stanford University
Jeffrey Statland, M.D., University of Kansas Medical Center
S. H. Subramony, M.D., University of Florida

Los jefes del equipo de la Fundación Distrofia Miotónica son: Molly White, Paul Formaker y Pam Lewis. Margaret Wahl, R.N., agregados de información de MDFToolkit y otros recursos para coordinar el documento de Texto único de procedimientos.

Metodología del proyecto

Para agilizar los plazos del proyecto y reducir los costos, MDF desarrolló una metodología personalizada para crear consenso para el proyecto. La metodología fue creada mezclando el Texto único de procedimientos y la técnica del grupo nominal.

El Texto único de procedimientos, el cual emplea el uso de un documento único como punto de partida para incorporar los aportes y contribuciones de las partes interesadas, comenzó la labor para construir consenso. Margaret Wahl, R.N., coordinó el documento inicial usando las siguientes publicaciones como material de fuente:

- a) Myotonic Dystrophy Foundation. MDF Toolkit. April 15, 2015 (Toolkit, 2015)
- b) Thornton, C. Myotonic dystrophy, Neurologic Clinics. Aug 2014 (Thornton, 2014)
- c) Gagnon, C., et al. Integrated care pathway tool for DM1. 2015 (Gagnon, 2015)
- d) Turner, C., and D. Hilton-Jones. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies (review), Current Opinion in Neurology, Oct 2014 (Turner & Hilton-Jones, 2014)
- e) Day, J., Ferschl, M, Gropper, M, Moxley, R., Practical Suggestions for the Anesthetic Management of a Myotonic Dystrophy Patient, 2015 revision

El comité directivo revisó y aprobó el documento único, el cual fue entonces distribuido al grupo de trabajo. El grupo de trabajo fue dividido en 8 subcomités de área de estudio abordando 20 síntomas o áreas específicas de la enfermedad. Los integrantes del subcomité de área de estudio revisaron y luego refinaron el texto a través de varias rondas editoriales coordinadas por MDF, llegando a la creación de un borrador final para la consideración y debate del grupo. La labor de creación del Texto único de procedimientos comenzó en el otoño 2015 con un reunión de lanzamiento en la Conferencia anual 2015 de MDF en Washington, DC, y concluyó en abril del 2016.

El Texto único de procedimientos fue seguido por la implementación de una cumbre de proyecto de dos días que involucró la técnica del grupo nominal. 53 de los 66 integrantes del grupo de trabajo se reunieron en Miami, Florida, EE.UU en junio del 2016 para sostener los debates finales de los subcomités de áreas de estudio individuales y tomar las decisiones. Moderadores profesionales dirigieron cada uno de los debates de los subcomités. Como resultado de estos debates dirigidos se desarrollaron las últimas ediciones las cuales fueron compiladas en un documento actualizado que luego fue compartido con el grupo de trabajo completo.

Los integrantes del grupo de trabajo se reunieron a continuación de manera presencial en una reunión dirigida por un moderador experimentado para recolectar las ediciones finales, clasificar las contribuciones y sugerencias y generar un borrador final. En la reunión del grupo de trabajo completo, el moderador dirigió una mesa redonda sobre cada revisión o edición creada en la discusión del subcomité y los integrantes del grupo de trabajo ofrecieron comentarios. Todas las ediciones fueron agregadas y luego cada integrante del grupo de trabajo calificó de manera privada cada edición propuesta utilizando una escala de 1 a 5. Las calificaciones más altas permanecieron y las más bajas fueron eliminadas.

La cumbre de junio condujo a rondas de refinamiento adicionales durante el otoño 2016, y el documento fue finalizado para su publicación en el verano 2017. En aquel momento también fue creada una guía de referencia rápida así como flujogramas para mejorar el acceso y la legibilidad.

Apéndice 2:

Listas de lectura

Cirugía, anestesia y dolor

1. Mathieu J, Allard P, et al: Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* 1997; 49:1646-1650.
2. Barash PG, et al. *Clinical Anesthesia*. 4th edition. pgs. 32-34, 493-494, 1997.
3. Catena V, et al. Anesthesia and myotonic dystrophy (Steinert's syndrome). The role of intravenous anesthesia with propofol, cis-atracurium, and remifentanyl. A case report. *Minerva Anesthesiol.* 2007 Sept; 73(9) 475-9.
4. Bennum M, Goldstein B, et al. Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy. *Br J of Anaesth* 2007; 85(3):407-9.
5. Groh WJ, Groh MR, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type I. *N Engl J Med* 2008; 358:2688-97.
6. Payne B, Ashizawa T. Practical recommendation for surgery and anesthesia in myotonic dystrophy and Recommendations for surgery and anesthesia (previous version). MDF. Aug 2006. 7 Jan 2009. <<https://www.myotonic.org/toolkits-publications>>
7. Aquilina A, Groves J. A combined technique utilizing regional anesthesia and target-controlled sedation in a patient with myotonic dystrophy. *Anaesthesia* 2002; 57:385.
8. Veyckemans F, Scholtes J. Myotonic dystrophies type 1 and 2: anesthetic care. *Ped Anesth* 2013; 23: 794-803.
9. Kinney MAO, Harrison BA. Propofol-induced myotonia in myotonic dystrophy. *Anesth Analg* 2009; 83:665-6.
10. Weingarten TN, Hofer RE, Milone M, Sprung J. Anesthesia and myotonic dystrophy type 2: a case series. *Can J Anesth* 2010; 57: 248-55

Respiratorio

1. Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Køber L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol.* 2012;160:82-88.
2. Bégin R, Bureau MA, Lupien L, Bernier JP, Lemieux B. Pathogenesis of respiratory insufficiency in myotonic dystrophy: the mechanical factors. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Mar;125(3):312-8.
3. Anita K. Simonds. Chronic hypoventilation and its management. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 325–332
4. Sansone VA, Gagnon C; participants of the 207th ENMC Workshop. 207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: management and implications for research, 27-29 June 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2015 May;25(5):432-42
5. S Ward, M Chatwin, S Heather, A K Simonds. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients

with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60:1019-1024

6. Nitz J, Burke B. A study of the facilitation of respiration in myotonic dystrophy. *Physiotherapy Research International* 2002;7:228–238.
7. Nugent AM, Smith IE, Shneerson JM. Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy. *Chest*. 2002 Feb;121(2):459-64.
8. Laberge L , Gagnon C, Dauvilliers Y. Daytime Sleepiness and Myotonic Dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2013) 13:340.
9. Kang S.W., Bach J.R. Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79(3):222–7.
10. Kaminska M, Browman F, Trojan DA, Genge A, Benedetti A, Petrof B.J. Feasibility of Lung Volume Recruitment in Early Neuromuscular Weakness: A Comparison Between Amyotrophic Lateral Sclerosis, Myotonic Dystrophy, and Postpolio Syndrome. *PM R*. 2015 Jul;7(7):677-84. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.04.001. Epub 2015 Apr 3.
11. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J*. 2002 Aug;20(2):480-7.
12. Benditt JO. Novel uses of noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2009 Feb;54(2):212-19; discussion 219-22.
13. Giorgio Coccagna, Madga Mantovani, Claudio Parchi, Filippo Mironi, and Elio Lugaresi. Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1975, 38,977-984.
14. AJ Finnimore, RV Jackson, A Morton, E Lynch. Sleep hypoxia in myotonic dystrophy and its correlation with awake respiratory function. *Thorax* 1994;49:66-70.
15. Joshua Benditt and Louis J. Boitano. Pulmonary Issues in Patients with Chronic Neuromuscular Disease. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, Iss 10, 1046-1055, May 15, 2013.
16. Paul Begin, Jean Mathieu, Jose Almirall, Alejandro Grassino. Relationship Between Chronic Hypercapnia and Inspiratory Muscle Weakness in Myotonic Dystrophy. *American J of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 156, No. 1: Jul 01, 1997.

Cardiovascular

1. Fernande Freyermuth, Frédérique Rau, Yosuke Kokunai, Thomas Linke, Nicolas Charlet, et al. "Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy." *Nature Communication*
2. Wahbi K, Meune C, Porcher R, Bécane HM, Duboc D, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA*. 2012 Mar 28;307(12):1292-301.
3. Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 6;40(9):1645-52.
4. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Pascuzzi RM, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2688-97. doi: 10.1056/NEJMoa062800.

5. Bhakta D, Groh MR, Shen C, Pascuzzi RM, Groh WJ. Increased mortality with left ventricular systolic dysfunction and heart failure in adults with myotonic dystrophy type 1. *Am Heart J*. 2010 Dec;160(6):1137-41, 1141.
6. Reeves WC, Griggs R, Nanda NC, Thomson K, Gramiak R. Echocardiographic evaluation of cardiac abnormalities in Duchenne's dystrophy and myotonic muscular dystrophy. *Archives of Neurology* 1980;37:273-277.
7. Forsberg H, Olofsson BO, Andersson S, Backman C, Henriksson A. Echocardiographic features of myotonic dystrophy. *American Journal of Noninvasive Cardiology* 1989;3:354-358.
8. Tokgozoglul LS, Ashizawa T, Pacifico A, Armstrong RM, Epstein HF, Zoghbi WA. Cardiac involvement in a large kindred with myotonic dystrophy. Quantitative assessment and relation to size of CTG repeat expansion. *JAMA* 1995;274:813-819.
9. Child JS, Perloff JK. Myocardial myotonia in myotonic muscular dystrophy. *American Heart Journal* 1995;129:982-990.
10. Dahlbom K, Ahlstrom G, Barany M, Kihlgren A, Gunnarsson LG. Muscular dystrophy in adults: a five-year follow-up. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine* 1999;31:178-184.
11. Olofsson BO, Forsberg H, Andersson S, Bjerle P, Henriksson A, Wedin I. Electrocardiographic findings in myotonic dystrophy. *Br Heart J* 1988;59:47-52.
12. Breton R, Mathieu J. Usefulness of clinical and electrocardiographic data for predicting adverse cardiac events in patients with myotonic dystrophy. *Canadian Journal of Cardiology* 2009;25:e23-27.
13. Morner S, Lindqvist P, Mellberg C, et al. Profound cardiac conduction delay predicts mortality in myotonic dystrophy type 1. *Journal of Internal Medicine* 2010;268:59-65.
14. Flachenecker P, Schneider C, Cursiefen S, Ricker K, Toyka KV, Reiners K. Assessment of cardiovascular autonomic function in myotonic dystrophy type 2 (DM2/PROMM). *Neuromuscular Disorders* 2003;13:289-293.
15. Groh WJ. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2011 Jan 25;76(4):409; author reply 409.
16. Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Køber L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol*. 2012;160:82-88.
17. Otten RF, Scherschel JA, Lopshire JC, Bhakta D, Pascuzzi RM, Groh WJ. Arrhythmia exacerbation after sodium channel blockade in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*. 2009 Nov;40(5):901-2.
18. Lazarus A, Varin J, Ounnoughene Z, Radvanyi H, Duboc D, et al. Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation*. 1999 Mar 2;99(8):1041-6.
19. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, Varin J, Duboc D, et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1939-41. Review.
20. Wahbi K, Algalarrondo V, Bécane HM, Fressart V, Duboc D, et al. Brugada syndrome and abnormal splicing of SCN5A in myotonic dystrophy type 1. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:635-643.
21. Lazarus A, Varin J, Jauvert G, Alonso C, Duboc D. Relationship between cardiac arrhythmias and sleep apnoea in permanently paced patients with type I myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord*.

Embarazo y obstetricia

1. Amicucci, P, Gennarelli, M., Novelli, G., & Dallapiccola, B. (2000). Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from maternal plasma. *Clinical Chemistry*, 46(2), 301-302. PMID: 10657396.
2. Rudnik-Schöneborn, S., & Zerres, K. (2004). Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 114(1), 44-53. PMID: 15099870.
3. Arulkumaran S, Rauff M, Ingemarsson I, Gibb DM, Ratnam SS. Uterine activity in myotonia dystrophica. Case report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986 Jun;93(6):634-6. PMID: 3755353
4. Boyle R. Antenatal and preoperative genetic and clinical assessment in myotonic dystrophy. *Anaesth Intensive Care*. 1999 Jun;27(3):301-6. PMID: 10389568
5. Erikson A, Forsberg H, Drugge U, Holmgren G. Outcome of pregnancy in women with myotonic dystrophy and analysis of CTG gene expansion. *Acta Paediatr*. 1995 Apr;84(4):416-8. PMID: 7795352
6. Esplin MS, Hallam S, Farrington PF, Nelson L, Byrne J, Ward K. Myotonic dystrophy is a significant cause of idiopathic polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):974-7. PMID: 9790382
7. Fall LH, Young WW, Power JA, Faulkner CS 2nd, Hettleman BD, Robb JF. Severe congestive heart failure and cardiomyopathy as a complication of myotonic dystrophy in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1990 Sep;76(3 Pt 2):481-5. PMID: 2381631
8. Fossen D, Gjerstad L. Obstetric complications as the first sign of myotonic dystrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65(6):667-8. PMID: 3799165
9. Nasu K, Sugano T, Yoshimatsu J, Narahara H. Rhabdomyolysis caused by tocolysis with oral ritodrine hydrochloride in a pregnant patient with myotonic dystrophy. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;61(1):53-5. PMID: 16192734
10. Nazir MA, Dillon WP, McPherson EW. Myotonic dystrophy in pregnancy. Prenatal, neonatal and maternal considerations. *J Reprod Med*. 1984 Mar;29(3):168-72. PMID: 6726694
11. Owen PM, Chu C. Emergency caesarean section in a patient with myotonic dystrophy: a case of failed postoperative extubation in a patient with mild disease. *Anaesth Intensive Care*. 2011 Mar;39(2):293-8. PMID: 21485681
12. Rudnik-Schöneborn S and de Die-Smulders C. Pregnancy and perinatal problems in myotonic dystrophy. In: *Myotonic Dystrophy, present management, future therapy* Eds: Harper PS, van Engelen B, Eymard B, Wilcox DE Oxford University Press 2004
13. Rudnik-Schöneborn S, Nicholson GA, Morgan G, Röhrig D, Zerres K. Different patterns of obstetric complications in myotonic dystrophy in relation to the disease status of the fetus. *Am J Med Genet*. 1998 Dec 4;80(4):314-21. PMID: 9856556
14. Rudnik-Schöneborn S, Röhrig D, Zerres K. Increased risk for abnormal placentation in women affected by myotonic dystrophy. *J Perinat Med*. 1998;26(3):192-5. PMID: 9773377
15. Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Mar;29(3):284-8. PMID: 17238150

Debilidad del músculo esquelético y rehabilitación

1. Raymond, K., L. P. Auger, M. F. Cormier, C. Vachon, S. St-Onge, J. Mathieu and C. Gagnon (2015). "Assessing upper extremity capacity as a potential indicator of needs for rehabilitation services in people with myotonic dystrophy type 1." *Neuromuscul Disord* Jun;25(6):522-9.
2. Petitclerc E, Hebert LJ, Desrosiers J, Gagnon C. Lower limb muscle impairment in myotonic dystrophy type 1: the need for better guidelines. *Muscle Nerve* 2015;51:473-8.
3. Morihara R, Hishikawa N, Yamashita T, Deguchi K, Kurata T, Abe K. Selective disappearance of medial back muscles in a case of myotonic dystrophy type 1. *Journal of the Neurological Sciences* 2015;353:185-6.
4. Hammarén E, Lindberg C, Kjellby-Wendt G. Effects of a balance exercise programme in myotonic dystrophy type 1: A pilot study. *European Journal of Physiotherapy* 2015;17:123-31 9p.
5. Hammaren E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C. Muscle force, balance and falls in muscular impaired individuals with myotonic dystrophy type 1: a five-year prospective cohort study. *Neuromuscul Disord* 2015;25:141-8.
6. Geirdal AØ, Lund-Petersen I, Heiberg A. Understanding the experience of Myotonic Dystrophy. Mixed method study. *Journal of Genetic Counseling* 2015;24:169-78.
7. Smith AE, McMullen K, Jensen MP, Carter GT, Molton IR. Symptom burden in persons with myotonic and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:387-95.
8. Khoshbakht R, Soltanzadeh A, Zamani B, et al. Correlation between distribution of muscle weakness, electrophysiological findings and CTG expansion in myotonic dystrophy. *J Clin Neurosci* 2014;21:1123-6.
9. Hammaren E, Kjellby-Wendt G, Kowalski J, Lindberg C. Factors of importance for dynamic balance impairment and frequency of falls in individuals with myotonic dystrophy type 1 - a cross-sectional study - including reference values of Timed Up & Go, 10m walk and step test. *Neuromuscul Disord* 2014;24:207-15.
10. Brady LI, MacNeil LG, Tarnopolsky MA. Impact of habitual exercise on the strength of individuals with myotonic dystrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:739-46; quiz 47-8.
11. Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen, II, Lindeman E, van Engelen BG, Geurts AC. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003907.
12. Peric S, Stojanovic VR, Basta I, et al. Influence of multisystemic affection on health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:270-5.
13. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, et al. Prevalence of lifestyle risk factors in myotonic dystrophy type 1. *Can J Neurol Sci* 2013;40:42-7.
14. Aldehag A, Jonsson H, Lindblad J, Kottorp A, Ansved T, Kierkegaard M. Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1--a randomised controlled cross-over pilot study. *Disabil Rehabil* 2013;35:1798-807.
15. Mizuno T, Komaki H, Sasaki M, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Japanese muscular dystrophy patients. *Brain Dev* 2012;34:756-62.

16. Hammarén E, Ohlsson JA, Lindberg C, Kjellby-Wendt G. Reliability of static and dynamic balance tests in subjects with myotonic dystrophy type 1. *Advances in Physiotherapy* 2012;14:48-54 7p.
17. Galli M, Cimolin V, Crugnola V, et al. Gait pattern in myotonic dystrophy (Steinert disease): a kinematic, kinetic and EMG evaluation using 3D gait analysis. *J Neurol Sci* 2012;314:83-7.
18. Boerio D, Lefaucheur JP, Bassez G, Hogrel JY. Central and peripheral components of exercise-related fatigability in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand* 2012;125:38-46.
19. Sjogreen L, Lohmander A, Kiliaridis S. Exploring quantitative methods for evaluation of lip function. *J Oral Rehabil* 2011;38:410-22.
20. LaDonna KA, Koopman WJ, Venance SL. Myotonic dystrophy (DM1) and dysphagia: the need for dysphagia management guidelines and an assessment tool. *Can J Neurosci Nurs* 2011;33:42-6.
21. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Holmqvist LW, Tollback A. Functioning and disability in adults with myotonic dystrophy type 1. *Disabil Rehabil* 2011;33:1826-36.
22. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Edstrom L, Widen Holmqvist L, Tollback A. Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled pilot study. *J Rehabil Med* 2011;43:695-702.
23. Missaoui B, Rakotovo E, Bendaya S, et al. Posture and gait abilities in patients with myotonic dystrophy (Steinert disease). Evaluation on the short-term of a rehabilitation program. *Ann Phys Rehabil Med* 2010;53:387-98.
24. Minis MA, Kalkman JS, Akkermans RP, et al. Employment status of patients with neuromuscular diseases in relation to personal factors, fatigue and health status: a secondary analysis. *J Rehabil Med* 2010;42:60-5.
25. Gagnon C, Chouinard MC, Lavoie M, Champagne F. Analysis of the nursing role in the care of patients with neuromuscular disorders. *Can J Neurosci Nurs* 2010;32:22-9.
26. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, et al. Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2010;20:847-51.
27. Umemoto G, Nakamura H, Oya Y, Kikuta T. Masticatory dysfunction in patients with myotonic dystrophy (type 1): a 5-year follow-up. *Spec Care Dentist* 2009;29:210-4.
28. Minis MA, Heerkens Y, Engels J, Oostendorp R, van Engelen B. Classification of employment factors according to the International Classification of Functioning, Disability and Health in patients with neuromuscular diseases: a systematic review. *Disabil Rehabil* 2009;31:2150-63.
29. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Widen Holmqvist L, Tollback A. Perceived functioning and disability in adults with myotonic dystrophy type 1: a survey according to the International Classification of Functioning, Disability and Health. *J Rehabil Med* 2009;41:512-20.
30. Chouinard MC, Gagnon C, Laberge L, et al. The potential of disease management for neuromuscular hereditary disorders. *Rehabil Nurs* 2009;34:118-26.
31. Gagnon C, Mathieu J, Jean S, et al. Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1246-55. Balasubramaniam R, Sollecito TP, Stoopler ET. Oral health considerations in muscular dystrophies. *Spec Care Dentist* 2008;28:243-53.

32. Aldehag AS, Jonsson H, Littorin S, Ansved T. Reliability of hand function testing instruments in patients with muscular dystrophies. *International Journal of Therapy & Rehabilitation* 2008;15:211-8 8p.
33. Kierkegaard M, Tollback A. Reliability and feasibility of the six minute walk test in subjects with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2007;17:943-9.
34. Gagnon C, Noreau L, Moxley RT, et al. Towards an integrative approach to the management of myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:800-6.
35. Gagnon C, Mathieu J, Noreau L. Life habits in myotonic dystrophy type 1. *J Rehabil Med* 2007;39:560-6.
36. de Swart BJ, van Engelen BG, Maassen BA. Warming up improves speech production in patients with adult onset myotonic dystrophy. *J Commun Disord* 2007;40:185-95.
37. Cup EH, Pieterse AJ, Ten Broek-Pastoor JM, et al. Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1452-64.
38. Wiles CM, Busse ME, Sampson CM, Rogers MT, Fenton-May J, van Deursen R. Falls and stumbles in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:393-6.
39. Whittaker RG, Ferenczi E, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: practical issues relating to assessment of strength. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1282-3.
40. Trenell MI, Thompson CH, Sue CM. Exercise and myotonic dystrophy: a 31P magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging case study. *Ann Neurol* 2006;59:871-2.
41. Berard C, Payan C, Fermanian J, Girardot F. [A motor function measurement scale for neuromuscular diseases - description and validation study]. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:485-93.

Miotonía del músculo esquelético

1. Heatwole C, Bode R, Johnson N, et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology*. 2012;79(4):348-357. doi:10.1212/WNL.0b013e318260cbe6.
2. de Swart BJ, van Engelen BG, Maassen BA. Warming up improves speech production in patients with adult onset myotonic dystrophy. *J Commun Disord*. 2007;40(3):185-195. doi:10.1016/j.jcomdis.2006.06.005.
3. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2010;74(18):1441-1448. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dc1a3a.

Ocular

1. Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Basta I, Dobricic V, Ralic V, Kacar A, Peric M, Novakovic I. Variability of multisystemic features in myotonic dystrophy type 1--lessons from Serbian registry. *Neurol Res*. 2015 Nov;37(11):939-44. doi:10.1179/1743132815Y.0000000068. Epub 2015 Jul 17. PubMed PMID: 26184384.

2. Gattey D, Zhu AY, Stagner A, Terry MA, Jun AS. Fuchs endothelial corneal dystrophy in patients with myotonic dystrophy: a case series. *Cornea*. 2014 Jan;33(1):96-8. doi: 10.1097/ICO.000000000000018. PubMed PMID: 24270677; PubMed Central PMCID: PMC3898337.
3. Velazquez-Martin JP, Pavlin CJ, Simpson ER. Association between uveal melanoma and myotonic dystrophy: a series of 3 cases. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Feb;131(2):246-9. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.581. PubMed PMID: 23411896.
4. Rosa N, Lanza M, Borrelli M, De Bernardo M, Palladino A, Di Gregorio MG, Pascotto F, Politano L. Low intraocular pressure resulting from ciliary body detachment in patients with myotonic dystrophy. *Ophthalmology*. 2011 Feb;118(2):260-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.06.020. PubMed PMID: 20801513.
5. Rosa N, Lanza M, Borrelli M, Filosa ML, De Bernardo M, Ventriglia VM, Cecio MR, Politano L. Corneal thickness and endothelial cell characteristics in patients with myotonic dystrophy. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):223-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.003. Epub 2009 Dec 6. PubMed PMID: 19969362.
6. Ajroud-Driss S, Sufit R, Siddique T, Hain TC. Oculomotor involvement in myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve*. 2008 Oct;38(4):1326-9. doi:10.1002/mus.21113. PubMed PMID: 18785188.
7. Osanai R, Kinoshita M, Hirose K. Eye movement disorders in myotonic dystrophy type 1. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2007 Dec;(559):78-84. doi:10.1080/03655230701597192. PubMed PMID: 18340575.
8. Bollinger KE, Kattouf V, Arthur B, Weiss AH, Kivlin J, Kerr N, West CE, Kipp M, Traboulsi EI. Hypermetropia and esotropia in myotonic dystrophy. *J AAPOS*. 2008 Feb;12(1):69-71. Epub 2007 Oct 29. PubMed PMID: 18029209.
9. Baig KM, Discepolo M. Recurrent capsular opacification after Nd:YAG laser treatment in myotonic dystrophy. *Can J Ophthalmol*. 2007 Jun;42(3):489-90. PubMed PMID: 17508060.
10. Verhagen WI, Huygen PL. Abnormalities of ocular motility in myotonic dystrophy. *Brain*. 1997 Oct;120 (Pt 10):1907-9. PubMed PMID: 9365380. 50:
11. Giordano M, Comoli AM, De Angelis MS, Mutani R, Sebastiani F, Richiardi PM. Reassessment of the specificity of lens opacities in myotonic dystrophy. *Ophthalmic Res*. 1996;28(4):224-9. PubMed PMID: 8878185.
12. Cobo AM, Poza JJ, Blanco A, López de Munain A, Saénz A, Azpitarte M, Marchessi J, Martí Massó JF. Frequency of myotonic dystrophy gene carriers in cataract patients. *J Med Genet*. 1996 Mar;33(3):221-3. PMID: 8728695
13. Kidd A, Turnpenny P, Kelly K, Clark C, Church W, Hutchinson C, Dean JC, Haites NE. Ascertainment of myotonic dystrophy through cataract by selective screening. *J Med Genet*. 1995 Jul;32(7):519-23. PMID: 7562963
14. Kimizuka Y, Kiyosawa M, Tamai M, Takase S. Retinal changes in myotonic dystrophy. Clinical and follow-up evaluation. *Retina*. 1993;13(2):129-35. PubMed PMID: 8337494.
15. ter Bruggen JP, van Meel GJ, Paridaens AD, Tijssen CC, van Norren D. Foveal photopigment kinetics--abnormality: an early sign in myotonic dystrophy? *Br J Ophthalmol*. 1992 Oct;76(10):594-7. PubMed PMID: 1420041; PubMed Central PMCID:PMC505228.

Gastrointestinal

1. Brunner HG, Hamel BC, Rieu P, Höweler CJ, Peters FT. Intestinal pseudo-obstruction in myotonic dystrophy. *J Med Genet.* 1992;29(11):791-793. (GI)
2. Pilz W, Baijens LWJ, Kremer B. Oropharyngeal dysphagia in myotonic dystrophy type 1: a systematic review. *Dysphagia.* 2014;29(3):319-331. doi:10.1007/s00455-013-9510-9.
3. Tarnopolsky MA, Pearce E, Matteliano A, James C, Armstrong D. Bacterial overgrowth syndrome in myotonic muscular dystrophy is potentially treatable. *Muscle Nerve.* 2010;42(6):853-855. doi:10.1002/mus.21787.
4. Modolell I, Mearin F, Baudet JS, Gámez J, Cervera C, Malagelada JR. Pharyngo-esophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34(9):878-882. (GI)
5. Motlagh B, MacDonald JR, Tarnopolsky MA. Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2005;31(6):713-718. doi:10.1002/mus.20317. (GI)

Neuropsiquiátrico y psicosocial

1. Bosco G, Diamanti S, Meola G; DM-CNS Group. Workshop Report: consensus on biomarkers of cerebral involvement in myotonic dystrophy, 2-3 December 2014, Milan, Italy. *Neuromuscul Disord* 2015;25:813-23
2. Caillet-Boudin ML, Fernandez-Gomez FJ, Tran H, Dhaenens CM, Buee L, Sergeant N. Brain pathology in myotonic dystrophy: when Tauopathy meets spliceopathy and RNAopathy. *Front Mol Neurosci.* 2014 Jan 9;6:57. doi: 10.3389/fnmol.2013.00057. Review.
3. Gagnon C, Meola G, Hébert LJ, Laberge L, Leone M, Heatwole C. Report of the second Outcome Measures in Myotonic Dystrophy type 1 (OMMYD-2) international workshop San Sebastian, Spain, October 16, 2013. *Neuromuscul Disord.* 2015 Jul;25(7):603-16.
4. Gomes-Pereira M, Cooper TA, Gourdon G. Myotonic dystrophy mouse models: towards rational therapy development. *Trends Mol Med.* 2011;17(9):506-17.
5. Hernández-Hernández O, Guiraud-Dogan C, Sicot G, Huguet A, Gomes-Pereira M, et al. Myotonic dystrophy CTG expansion affects synaptic vesicle proteins, neurotransmission and mouse behaviour. *Brain.* 2013 Mar;136(Pt 3):957-70.
6. Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve.* 2007 Sep;36(3):294-306, Review.
7. Ono S, Kanda F, Takahashi K, Fukuoka Y, Jinnai K, Kurisaki H, Mitake S, Inagaki T, Nagao K. Neuronal loss in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy: a clinicopathological study. *Neurology.* 1996;46(1):228-31.
8. Serra L, Mancini M, Silvestri G, Petrucci A, Bozzali M, et al. Brain Connectomics' Modification to Clarify Motor and Nonmotor Features of Myotonic Dystrophy Type 1. *Neural Plast.* 2016;2016:2696085.
9. Serra L, Silvestri G, Petrucci A, Basile B, Bozzali M, et al. Abnormal functional brain connectivity and personality traits in myotonic dystrophy type 1. *JAMA Neurol.* 2014 May;71(5):603-11.
10. Winblad S, Samuelsson L, Lindberg C, Meola G. Cognition in myotonic dystrophy type 1: a 5-year follow-up study. *Eur J Neurol* 2016 Sep;23(9):1471-6.

11. Gallais B, Montreuil M, Gargiulo M, Eymard B, Gagnon C, Laberge L. Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol.* 2015;15:148.
12. Gallais B, Gagnon C, Mathieu J, Richer L. Cognitive Decline over Time in Adults with Myotonic Dystrophy Type 1: A 9-year Longitudinal Study. *Neuromuscular Disorders.* doi:2016.10.1016/j.nmd.2016.10.003.
13. Bertrand, J.-A., Jean, S., Laberge, L., Gagnon, C., Mathieu, J., Gagnon, J.-F., & Richer, L. (2015). Psychological characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(1), 49-58. doi: 10.1111/ane.12356.
14. Jean, S., Richer, L., Laberge, L., & Mathieu, J. (2014). Comparisons of intellectual capacities between mild and classic adult-onset phenotypes of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 186. doi: 10.1186/s13023-014-0186-5.

Somnolencia diurna excesiva

1. MacDonald JR et al. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1876-80.
2. Luc Laberge et al. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. *J. Sleep Res.* (2004) 13, 95–100.
3. Lam, Erek et al. Restless legs syndrome and daytime sleepiness are prominent in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2013;81:157–164.
4. Annane D, Moore DH, Miller RG. Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
5. Romigi, M et al. Sleep-Wake Cycle and Daytime Sleepiness in the Myotonic Dystrophies. *Journal of Neurodegenerative Diseases* Volume 2013.
6. Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 2003;13:357–364.
7. MacDonald JR et al. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1876-1880.
8. Orlikowski D, Chevret S, Quera-Salva MA, et al. Modafinil for the treatment of hypersomnia associated with myotonic muscular dystrophy in adults: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week trial. *Clinical Therapeutics* 2009;31:1765–1773.
9. Di Costanzo A, Mottola A, Toriello A, Di Iorio G, Tedeschi G, Bonavita V. Does abnormal neuronal excitability exist in myotonic dystrophy? II. Effects of the antiarrhythmic drug hydroquinidine on apathy and hypersomnia. *Neurological Sciences* 2000;21:81–86.
10. Laberge L, Gagnon C, Dauvilliers Y. Daytime sleepiness and myotonic dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Apr;13(4):340.
11. FGA van der Meche, J M Bogaard, J C M van der Sluys, R J Schimsheimer, CCM Ververs, HFM Busch. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994; 57:626-628.

Endocrino y metabólico

Resistencia a la insulina

1. Harper PS, Myotonic Dystrophy, ed. Harper P S. 2001, London: W.B. Saunders Company.
2. Dahlqvist JR, Orngreen MC, Witting N, Vissing J. Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* 2015;22:116-22.
3. Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, et al. A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *Journal of the neurological sciences* 2009;276:60-5.
4. Moxley RT, Corbett AJ, Minaker KL, Rowe JW. Whole body insulin resistance in myotonic dystrophy. *Ann Neurol* 1984;15:157-62.
5. Moxley RT, Griggs RC, Forbes GB, Goldblatt D, Donohoe K. Influence of muscle wasting on oral glucose tolerance testing. *Clinical science (London, England : 1979)* 1983;64:601-9.
6. Moxley RT, 3rd, Griggs RC, Goldblatt D, VanGelder V, Herr BE, Thiel R. Decreased insulin sensitivity of forearm muscle in myotonic dystrophy. *The Journal of clinical investigation* 1978;62:857-67.

Tiroides y paratiroides

1. LeFevre ML, Force USPST. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;162:641-50.
2. Orngreen MC, Arlien-Soborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *Journal of neurology* 2012;259:912-920.
3. Steinbeck KS, Carter JN. Thyroid abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982;17:449-56.
4. Passeri E, Bugiardini E, Sansone VA, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. *J Neurol Sci* 2013;331:132-5.

Insuficiencia gonadal

1. Peric S, Nisic T, Milicev M, et al. Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Acta Myol* 2013;32:106-9.
2. Srebnik N, Margalioth EJ, Rabinowitz R, et al. Ovarian reserve and PGD treatment outcome in women with myotonic dystrophy. *Reproductive biomedicine online* 2014;29:94-101.
3. Feyereisen E, Amar A, Kerbrat V, et al. Myotonic dystrophy: does it affect ovarian follicular status and responsiveness to controlled ovarian stimulation? *Human reproduction (Oxford, England)* 2006;21:175-82.
4. Passeri E, Bugiardini E, Sansone VA, et al. Gonadal failure is associated with visceral adiposity in myotonic dystrophies. *European journal of clinical investigation* 2015;45:702-10.
5. Awater C, Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2012;162:153-159.
6. Rudnik-Schoneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:44-53.

Alopecia

1. Finsterer J, Fellingner J. Alopecia as a prominent feature of myotonic dystrophy type 1. *Rev Invest Clin* 2011;63:322-4.

Alteraciones de las enzimas hepáticas

1. Heatwole CR, Miller J, Martens B, Moxley RT, 3rd. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1. *Archives of Neurology* 2006;63:1149-1153.
2. Shieh K, Gilchrist JM, Promrat K. Frequency and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2010;41:197-201.
3. Franzini M, Fornaciari I, Siciliano G, et al. Serum gamma-glutamyltransferase fractions in myotonic dystrophy type I: differences with healthy subjects and patients with liver disease. *Clin Biochem* 2010;43:1246-8.
4. Achiron A, Barak Y, Magal N, et al. Abnormal liver test results in myotonic dystrophy. *Journal of clinical gastroenterology* 1998;26:292-5.

Dehidroepiandrosterona, vitamina D e IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina 1)

1. Sugino M, Ohsawa N, Ito T, et al. A pilot study of dehydroepiandrosterone sulfate in myotonic dystrophy. *Neurology* 1998;51:586-589.
2. Penisson-Besnier I, Devillers M, Porcher R, et al. Dehydroepiandrosterone for myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2008;71:407-12.
3. Carter JN, Steinbeck KS. Reduced adrenal androgens in patients with myotonic dystrophy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1985;60:611-614.
4. Terracciano C, Rastelli E, Morello M, et al. Vitamin D deficiency in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 2013;260:2330-4.
5. Heatwole CR, Eichinger KJ, Friedman DI, et al. Open-label trial of recombinant human insulin-like growth factor 1/recombinant human insulin-like growth factor binding protein 3 in myotonic dystrophy type 1. *Archives of Neurology* 2011;68:37-44.
6. Vlachopapadopoulou E, Zachwieja JJ, Gertner JM, et al. Metabolic and clinical response to recombinant human insulin-like growth factor I in myotonic dystrophy--a clinical research center study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995;80:3715-3723.
7. Screening for impaired glucose tolerance and type 2 diabetes
8. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-9. American Diabetes A. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl:S8-S16.

Tumores

1. Bianchi ML, Leoncini E, Masciullo M, Modoni A, Silvestri G, et al. Increased risk of tumor in DM1 is not related to exposure to common lifestyle risk factors. *Journal of neurology*. 2016. Epub 2016/01/08. doi: 10.1007/s00415-015-8006-y. PubMed PMID: 26739382.
2. Zampetti A, Silvestri G, Manco S, Khamis K, Feliciani C, et al. Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and other skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(1):85-91. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.jaad.2014.09.038. PubMed PMID: 25440959.
3. Gadalla SM, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Bjorkholm M, Landgren O, Greene MH. Brain tumors in patients with myotonic dystrophy: a population-based study. *European journal of neurology*. 2015. Epub 2015/10/29. doi: 10.1111/ene.12886. PubMed PMID: 26508558.
4. Lund M, Diaz LJ, Gortz S, Feenstra B, Duno M, Juncker I, Eiberg H, Vissing J, Wohlfahrt J, Melbye M. Risk of cancer in relatives of patients with myotonic dystrophy: a population-based cohort study. *European journal of neurology*. 2014;21(9):1192-7. Epub 2014/05/20. doi: 10.1111/ene.12466. PubMed PMID: 24838088.
5. Velazquez-Martin JP, Pavlin CJ, Simpson ER. Association between uveal melanoma and myotonic dystrophy: a series of 3 cases. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(2):246-9. Epub 2013/02/16. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.581. PubMed PMID: 23411896.
6. Gadalla SM, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Bjorkholm M, Hilbert JE, Moxley RT, 3rd, Landgren O, Greene MH. Quantifying cancer absolute risk and cancer mortality in the presence of competing events after a myotonic dystrophy diagnosis. *PloS one*. 2013;8(11):e79851. Epub 2013/11/16. doi: 10.1371/journal.pone.0079851. PubMed PMID: 24236163; PMCID: Pmc3827449.
7. Win AK, Perattur PG, Pulido JS, Pulido CM, Lindor NM. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clinic proceedings*. 2012;87(2):130-5. Epub 2012/01/13. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.09.005. PubMed PMID: 22237010; PMCID: Pmc3498332.
8. Das M, Moxley RT, 3rd, Hilbert JE, Martens WB, Letren L, Greene MH, Gadalla SM. Correlates of tumor development in patients with myotonic dystrophy. *Journal of neurology*. 2012;259(10):2161-6. Epub 2012/05/24. doi: 10.1007/s00415-012-6476-8. PubMed PMID: 22619053; PMCID: Pmc3469723.
9. Gadalla SM, Lund M, Pfeiffer RM, Gortz S, Greene MH, et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *Jama*. 2011;306(22):2480-6. Epub 2011/12/15. doi: 10.1001/jama.2011.1796. PubMed PMID: 22166607; PMCID: Pmc3286183.
10. Mueller CM, Hilbert JE, Martens W, Thornton CA, Moxley RT, 3rd, Greene MH. Hypothesis: neoplasms in myotonic dystrophy. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(10):2009-20. Epub 2009/07/31. doi: 10.1007/s10552-009-9395-y. PubMed PMID: 19642006; PMCID: Pmc3110730.
11. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*. 1999;52(8):1658-62. Epub 1999/05/20. PubMed PMID: 10331695.
12. Jinnai K, Sugio T, Mitani M, Hashimoto K, Takahashi K. Elongation of (CTG)_n repeats in myotonic dystrophy protein kinase gene in tumors associated with myotonic dystrophy patients. *Muscle & nerve*. 1999;22(9):1271-4. Epub 1999/08/24. PubMed PMID: 10454725.
13. Geh JL, Moss AL. Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy: a familial association. *British journal of plastic surgery*. 1999;52(2):143-5. Epub 1999/08/06. doi: 10.1054/bjps.1998.3036. PubMed PMID: 10434894.

14. Julian CG, Bowers PW. A clinical review of 209 pilomatricomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998;39(2 Pt 1):191-5. Epub 1998/08/15. PubMed PMID: 9704827.
15. Fernández-Torrón R, García-Puga M, Emparanza JI, Maneiro M, López de Munain A, et al. Cancer risk in DM1 is sex-related and linked to miRNA-200/141 downregulation. *Neurology* 2016;87(12):1250-7.

Diagnóstico y asesoría genética

1. Ashizawa, T., Dubel, J. R., & Harati, Y. (1993). Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy. *Neurology*, 43(12), 2674–2678.
2. Ashizawa, T., Dubel, J. R., Dunne, P.W., Dunne, C. J., Fu, Y. H., Pizzuti, A., et al. (1992). Anticipation in myotonic dystrophy. II. Complex relationships between clinical findings and structure of the GCT repeat. *Neurology*, 42(10), 1877–1883.
3. Ashizawa, T., Dunne, C. J., Dubel, J. R., Perryman, M. B., Epstein, H. F., Boerwinkle, E., & Hejtmancik, J. F. (1992b). Anticipation in myotonic dystrophy. I. Statistical verification based on clinical and haplotype findings. *Neurology*, 42(10), 1871–1877.
4. Awater C, Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;162(2):153-9. Epub 2012/03/31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.02.020. PubMed PMID: 22459654.
5. Braidia, C., Stefanatos, R. K. A., Adam, B., Mahajan, N., Smeets, H. J. M., Niel, F., et al. (2010). Variant CCG and GGC repeats within the CTG expansion dramatically modify mutational dynamics and likely contribute toward unusual symptoms in some myotonic dystrophy type 1 patients. *Human Molecular Genetics*, 19(8), 1399–1412. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddq015>
6. Harley, H. G., Rundle, S. A., MacMillan, J. C., Myring, J., Brook, J. D., Crow, S., et al. (1993). Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *American Journal of Human Genetics*, 52(6), 1164–1174.
7. Martorell L, Cobo AM, Baiget M, Naudo M, Poza JJ, Parra J. Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. *Prenat Diagn*. 2007;27(1):68-72. Epub 2006/12/13. doi: 10.1002/pd.1627. PubMed PMID: 17154336.
8. Martorell, L., Monckton, D. G., Sanchez, A., Lopez De Munain, A., & Baiget, M. (2001). Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. *Neurology*, 56(3), 328–335.
9. Monckton, D. G., Wong, L. J., Ashizawa, T., & Caskey, C. T. (1995). Somatic mosaicism, germline expansions, germline reversions and intergenerational reductions in myotonic dystrophy males: small pool PCR analyses. *Human Molecular Genetics*, 4(1), 1–8.
10. Morales, F., Couto, J. M., Higham, C. F., Hogg, G., Cuenca, P., Braidia, C., et al. (2012). Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. *Human Molecular Genetics*, 21(16), 3558–3567. <http://doi.org/10.1093/hmg/dds185>
11. Thornton, C. A., Johnson, K., & Moxley, R. T. (1994). Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes. *Annals of Neurology*, 35(1), 104–107. <http://doi.org/10.1002/ana.410350116>

12. Wong, L. J., Ashizawa, T., Monckton, D. G., Caskey, C. T., & Richards, C. S. (1995). Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. *American Journal of Human Genetics*, 56(1), 114–122.
13. Verpoest W, De Rademaeker M, Sermon K, De Rycke M, Liebaers I, et al. Real and expected delivery rates of patients with myotonic dystrophy undergoing intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 2008 Jul;23(7):1654-60. PMID: 18408243
14. Verpoest W, Seneca S, De Rademaeker M, Sermon K, Liebaers I, et al. The reproductive outcome of female patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1) undergoing PGD is not affected by the size of the expanded CTG repeat tract. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Jun;27(6):327-33. PMID: 20221684

Consejería y manejo para el final de la vida

1. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver burden: a clinical review. *JAMA* 2014; 311(10):1052-9
2. Arias R, Andrews J, Pandya S, Petit K. Palliative care services in families of males with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2011; 44:93-101
3. Carter GT, Joyce NC, Abresch AL, Smith AE, VandeKeift GK. Using palliative care in progressive neuromuscular disease to maximize quality of life. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012; 23:903-9
4. Clark JK, Fasciano K. Young adult palliative care: challenges and opportunities. *Am J Hospice Pall Med* 2015; 32(1):101-11
5. Dallara A, Meret A, Saroyan J. Mapping the literature: palliative care within adult and child neurology. *J Child Neuro* 2014;29(12): 1728-38
6. Lampert R, Hayes DL, Annas GJ, Farley MA, et al. HRS expert consensus statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs) in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Heart Rhythm* 2010;7(7):1008-26
7. Merluzzi TV, Philip EJ, Vachon DO, Heitzmann CA. Assessment of self-efficacy for caregiving: the critical role of self-care in caregiver stress and burden. *Palliative and Supportive Care* 2011; 9:15 – 24
8. Nolan MT, Hughes MT, Kub J, Terry PB, et al. Development and validation of the family decision-making self-efficacy scale. *Palliat Support Care* 2009; 7(3):315-26
9. Tripodoro VA, De Vito EL. What does end stage in neuromuscular diseases mean? Key approach-based transitions. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; 9:361-8
10. Vaszar LT, Weinacker AB, Henig NR, Raffin TA. Ethical issues in the long-term management of progressive degenerative neuromuscular diseases. *Seminars Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 23(3):307- 314
11. Weidner NJ. Care plan for the patient with muscular dystrophy. *Pediatric Annals* 2005; 34 (7):547-52



www.myotonic.org/DM1-adultos

La misión de Myotonic Dystrophy Foundation es mejorar la calidad de vida de las personas viviendo con distrofia miotónica y acelerar la investigación centrada en tratamientos y una cura.



**Myotonic
Dystrophy**
FOUNDATION

663 Thirteenth Street, Suite 100, Oakland, California 94612 U.S.A.
415.800.7777 | info@myotonic.org | www.myotonic.org