

Ministerio de Salud
Instituto de Gestión
de Servicios de Salud
Instituto Nacional
de Ciencias
Neurológicas



N° 099 -2016-INCN-DG

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 29 de Marzo de 2016



VISTO:

El Informe N° 016-2016-INCN/OGC de la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad remitiendo el Proyecto de Guía de Práctica Clínico-Molecular para atención de Enfermedad de Huntington y Guía de Práctica Clínico-Molecular para la Atención de Distrofia Miotónica Tipo 1 para su aprobación.

I. TAGLE L.

CONSIDERANDO:

Que, mediante Informe N° 006-2016-INCN-DEIDAEADT, la Directora Ejecutiva de Investigación Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, remite el Informe N° 009-2016-INCN-NG del Servicio de Neurogenética, conteniendo la Guía de Práctica Clínico-Molecular para atención de Enfermedad de Huntington y Guía de Práctica Clínico-Molecular para al Atención de Distrofia Miotónica Tipo 1 para su aprobación;

Que, mediante el Informe N° 006-2016-OEPE-UO/INCN, la Unidad de Organización de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Ejecutivo, emite opinión sobre el proyecto de Guía de Práctica Clínico-Molecular para atención de la Enfermedad de Huntington y Guía de Práctica Clínico Molecular para la atención de la Distrofia Miotónica Tipo 1, informando que las guías propuestas cumplen con la estructura establecida en la "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud" aprobado mediante Resolución Ministerial N° 302-2015-MINSA;

Que, con la Nota Informativa N° 022-2016-OEPE/INCN, la Directora Ejecutiva de la Oficina de Planeamiento Estratégico del INCN, remite el Informe sobre la Guía de Práctica Clínico-Molecular para atención de la Enfermedad de Huntington y Guía de Práctica Clínico Molecular para la atención de la Distrofia Miotónica Tipo 1, para ser remitidos a la Oficina de Gestión de la Calidad;

Que, con el Informe N° 016-2016-INCN/OGC, la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, remite el Proyecto de Guía de Práctica Clínico-Molecular para atención de la Enfermedad de Huntington y Guía de Práctica Clínico Molecular para la atención de la Distrofia Miotónica Tipo 1, opinando por la aprobación de las Guías propuestas. Se aprecia que las Guías de Práctica Clínica puestas a consideración, guardan observancia a la normatividad contenida en la N° 117-MINSA/DGSP-V 01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", aprobada por Resolución Ministerial N° 302-2015-MINSA;



Estando a la opinión favorable emitida por el Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica mediante Informe N° 074 -2016-OAJ/INCN;

Con las visaciones de la Directora Adjunta, de la Directora Ejecutiva de la Oficina de Planeamiento Estratégico, de la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, de la Directora Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, y del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas;

De conformidad con el artículo 1° inc. 1.2.1 de la Ley 27444 "Ley del Procedimiento Administrativo General" y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, aprobado por la Resolución Ministerial N° 787-2006/MINSA;

SE RESUELVE:

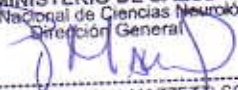
Artículo 1°.- Aprobar las Guías Técnicas de Procedimiento del Servicio de Neurogenética:

- 1) Guía de Práctica Clínico-Molecular para atención de la Enfermedad de Huntington.
- 2) Guía de Práctica Clínico Molecular para la atención de la Distrofia Miotónica Tipo 1.

Artículo 2°.- La Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, es responsable de la difusión, monitoreo, implementación, aplicación y supervisión de las referidas Guías en el ámbito de su competencia.

Artículo 3°.- Encargar a la Oficina de Comunicaciones la difusión y publicación de la presente Resolución Directoral, en la página web del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

Regístrese y Comuníquese,

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Dirección General

Med. Cir. PILAR ELENA MAZZETTI SOLER
Directora de Instituto Especializado (e)



I. TAGLE L.

PEMS/JFOD

Visaciones- copias

DG,
D. Adjunta
OEPE
DEA
DEIDAEADT
OGC
OAJ.



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto de Gestión de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas



GUÍA DE PROCEDIMIENTOS MÉDICOS



DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN DOCENCIA Y APOYO AL DIAGNÓSTICO EN NEUROPATOLOGÍA

SERVICIO DE NEUROGENÉTICA



L. rawb

Signature



Stamp with signature and text: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS, SERVICIO DE NEUROGENÉTICA, VARIANTE R. CORNEJO OLIVAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICO-MOLECULAR PARA ATENCIÓN DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1

1. FINALIDAD

Contribuir a mejorar la calidad de prestaciones de salud de la Distrofia Miotónica tipo 1, a través de una guía de práctica clínica, sustentada en evidencia científica actualizada, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los pacientes y familias con Distrofia Miotónica tipo 1, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos.

2. OBJETIVO

Normar la atención clínica y molecular de personas afectadas con Distrofia Miotónica tipo 1 en el Perú.

3. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Esta guía de práctica clínica será aplicada por los órganos desconcentrados del Instituto de Gestión de Servicios de Salud incluyendo al Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, las Direcciones Regionales de Salud, las Gerencias Regionales de Salud o las que hagan sus veces, y por los establecimientos de salud a su cargo, así como otros prestadores de servicios de salud públicos (Seguro Social de Salud, Sanidades de las Fuerzas Armadas y Policía Nacional del Perú, Gobiernos Regionales y Locales) y privados, según corresponda.

4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Nombre	:	DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1
Epónimo	:	ENFERMEDAD DE STEINERT
Sigla Internacional	:	DM1
Código CIE-10	:	G71.11
#OMIM	:	160900

5. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es una enfermedad neuromuscular, degenerativa, progresiva y de compromiso sistémico variable, destacando la afección cardiovascular, oftalmológica y endocrinológica. La DM1 se caracteriza por debilidad muscular proximal y distal con miotonía. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante con expresión variable y penetrancia incompleta. El cuadro clínico ha sido clasificado en tres fenotipos dependientes de la edad de inicio de la enfermedad: leve, clásico y congénito.

5.2. ETIOLOGÍA

La DM1 es causada por la expansión anormal de la repetición del triplete CTG (Citosina-Timina-Guanina) en la región 3' no codificante del gen de la proteína quinasa de la distrofia miotónica (*DMPK*) localizado en la región cromosómica 19q13 que codifica una proteína

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROLOGÍA

MARIO R. CORNEJO OLIVAS
C.M.P. 43604 R.N.E. 21700



I. TAGLE L.



P. MOZZETTI S

serina-treonina quinasa. Los tripletes CTG podrían ser inestables e incrementar o disminuir su tamaño entre padres e hijos. Usualmente el hijo(a) tiene un número de tripletes repetidos mayor que su progenitor (fenómeno de anticipación genética). Los infantes con afección congénita usualmente presentan la distrofia miotónica heredada de sus madres.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo patológico de la DM1 involucra el secuestro de factores de transcripción en la región repetida del ARN mensajero mutante de *DMPK* atrapado en el núcleo celular. Esto genera el procesamiento erróneo del ARNm de otros genes como el receptor de insulina (*INSR*) asociado al desarrollo de diabetes; el canal de cloro (*CLCN1*) asociado al desarrollo de mionía; Ca^{2+} ATPasa saco/endoplasmática (*SERCA1*) asociado al desarrollo de debilidad muscular, Troponina T cardíaca (*cTNT*) asociado al desarrollo de anomalías de la conducción cardíaca y la proteína Tau asociada a microtúbulos (MAPT) implicada en la degeneración neuronal; entre otros.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La enfermedad se presenta en todas las poblaciones alrededor del mundo, en todas las edades y sin predilección por el sexo. Se ha establecido una prevalencia de 5-10 /100 000 habitantes (según estudio en Gales). La prevalencia en EEUU es de 1/8000 habitantes con prevalencias similares en otras poblaciones occidentales. La incidencia de la DM1 varía entre diferentes poblaciones; para los japoneses se estima en 1/20.000, para caucásicos en 1/8.000 y llega a 1/475 en ciertas regiones de Canadá. Sin embargo, es extremadamente rara en africanos subsaharianos, en los cuales solamente se ha descrito una familia nigeriana afectada. En el Perú se han descrito casos en todos los departamentos del país.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente

Evitar exposición a drogas y contaminantes ambientales, podría disminuir la progresión de la enfermedad. Medicamentos como la atorvastatina contienen componentes que podrían incrementar la debilidad muscular.

5.5.2. Estilos de Vida

La obesidad y la inactividad parecen influir negativamente en el desarrollo de la enfermedad. La diabetes es una patología asociada a la DM1 por lo que la prevención de la obesidad es particularmente importante en individuos afectados por DM1. El consumo de tabaco, drogas y alcohol incrementan el riesgo de muerte en DM1 por incrementar el riesgo de presentar cuadros respiratorios como la neumonía y el fallo espiratorio crónico y enfermedades cardíacas.

5.5.3. Factores hereditarios

La DM1 tiene un patrón de herencia de tipo autosómico dominante. La descendencia de un individuo afectado, tiene 50% de probabilidad de heredar el alelo mutante. La DM1 tiene expresión variable y penetrancia incompleta (92%). En DM1, el fenómeno de anticipación se acentúa en la línea de herencia matrilineal.

6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OLIVAS
CMP: 43604 RNE: 21700



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

6.1.1 Signos y síntomas:

- DM1 leve: pueden presentar solo cataratas, miotonía leve o diabetes mellitus. Generalmente, la edad de inicio es mayor a 50 años.
- DM1 clásico: La edad de inicio es entre los 12 y 50 años.
 - **Músculo:** debilidad muscular distal que lleva a marcha con caída del pie y dificultad para tareas que requieran destreza fina en las manos. Debilidad facial y de los músculos elevadores de ambos párpados. Miotonía (relajación lentificada luego de contracción muscular normal) espontáneo a la percusión. Fatiga muscular.
 - **Corazón:** defectos de conducción de diverso grado que son causa de mortalidad temprana y se asocian a muerte súbita. Cardiomiopatía en menor frecuencia.
 - **Gastrointestinal:** disfagia, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal, diarrea. Disfunción del esfínter anal. Mayor ocurrencia de colelitiasis. Elevación de transaminasas.
 - **Cognición y cambios en SNC:** alteraciones cognitivas menores. Cambios de personalidad con formas evasivas, obsesivo-compulsivas y pasivo-agresivas. Hipersomnias y apnea del sueño. Diversos trastornos del sueño con somnolencia excesiva diurna como los más frecuentes.
 - **Nervio periférico:** neuropatía axonal periférica
 - **Ojos:** cataratas subcapsulares. Algunos casos cursan con oftalmoplejia.
 - **Endocrinológico:** hiperinsulinismo, disfunción tiroidea, diabetes mellitus, desregulación del calcio, atrofia testicular, anormalidades de la secreción de la hormona de crecimiento. Infertilidad.
 - **Ventilatorio:** debilidad de músculos respiratorios y alteración del control central, con disminución de la capacidad vital e hipoventilación alveolar
 - **Piel:** pilomatrixomas y epitelomas.
 - Sensibilidad incrementada a anestésicos generales, sedantes y bloqueadores neuromusculares
 - **Facies:** Frente amplia, calvicie, ptosis palpebral, atrofia temporal y de maseteros, boca entreabierta con labio inferior evertido.
 - **Riesgo de cáncer:** riesgo incrementado para cáncer de tiroides, melanoma coroidal, cáncer de próstata y testicular.
- DM1 congénita: Suele presentarse antes del primer año.
 - **Prenatal:** polihidramnios, disminución de movimientos fetales
 - **Postnatales:** debilidad generalizada, hipotonía, compromiso respiratorio.
 - **Lactantes:** labio superior en forma de V invertida, diplejía facial. Mortalidad de causa respiratoria es común.

INSTITUTO VENEZOLANO DE NEUROGENÉTICA
DR. MARIO R. CORNEJO OLIVERA
CMP. 25204 RNF



I. TAGLE L.

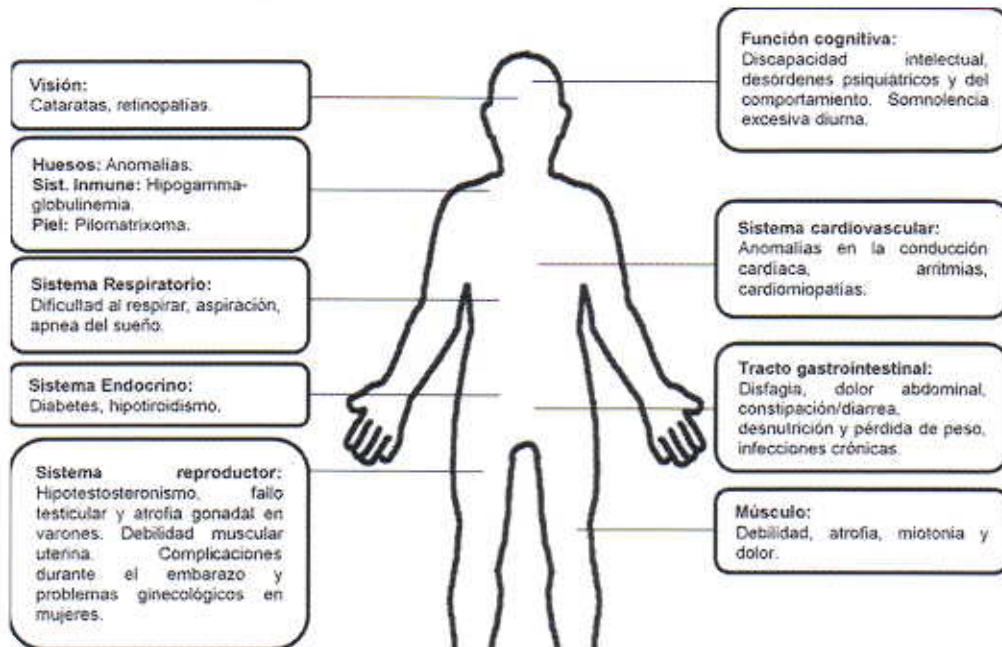
DR. M. ZETTI S.

- **Infantes:** mejoría gradual de función motora, hallazgos de DM1 clásico, discapacidad intelectual, disminución de agudeza visual, hiperopia, astigmatismo.

6.1.2 Interacción cronológica

Debido a la expresión variable de la enfermedad, existen casos con signos y síntomas aislados de la enfermedad, que disminuyen la sospecha diagnóstica. Algunos casos de DM1 pueden progresar a confinamiento en silla de ruedas luego de varias décadas. La debilidad y miotonia diafragmática puede llevar a complicaciones respiratorias en formas avanzadas de la enfermedad. Las causas más comunes de fallecimiento son neumonía/compromiso respiratorio, enfermedad cardiovascular, muerte súbita y neoplasias. La sobrevivencia de pacientes con DM1 a 15 años se puede reducir hasta en un 50%.

6.1.3 Gráficos, diagramas, fotografías



MINISTERIO DE SALUD
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OLIVERA
 C.M.P. 48804 R.N.E. 2177



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1 Criterios de Diagnóstico

Criterios Clínicos:

Los criterios clínicos mayores para sospechar DM1 son:

- Debilidad muscular proximal y distal. Escala de compromiso muscular para distrofia miotónica (MIRS), registro objetivo de debilidad muscular para DM1. (Anexo 2)
- Miotonía
- Cataratas subcapsulares

Criterio Molecular:

El análisis del número de repeticiones CTG en el gen *DMPK*, permite clasificar molecularmente el estado genético de un individuo en riesgo:

Correlación genotipo-fenotipo en la DM1				
Categoría	Características	Alelo	Número de repeticiones CTG	Estabilidad
Normal	Asintomática	Normal	5 a 37	Estable
		Premutado	37 a 49	Inestable
Leve	Asintomática / Cataratas	Penetrancia variable	50 a 100	Inestable
Clásica	Miotonía, debilidad muscular, cataratas; anomalías cardíacas, respiratorias, endocrinas y gonadales.	Penetrancia completa	> 150	Inestable
Juvenil	Miotonía, problemas cardíacos de inicio temprano y retardo mental.			Inestable
Congénita	Retardo mental, problemas respiratorios, parálisis facial, hipotonía y retraso del desarrollo motor.		> 500	Inestable

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CARRNEJO OLIVERA
CMP. 43674 RNE. 2177

Tomado y adaptado de www.omim.org/entry/160900



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

6.2.2 Diagnóstico diferencial

Miotonía clínica y eléctrica

- Distrofia miotónica tipo 2 (DM2), distrofia miotónica proximal.
- Miopatía de cuerpos de inclusión, miopatía miofibrilar hereditaria, distrofia muscular distal.
- Miotonía congénita.
- Síndrome Schwartz- Jampel.

Paramiotonía clínica y miotonía eléctrica.

- Parálisis periódica hiperkalemica.

Paramiotonía congénita.

- Miotonía eléctrica sin miotonía.
- Deficiencia de maltasa ácida.

Miotonía de causa raras

- Miopatía.
- Denervación.
- Hipotiroidismo inducido por drogas.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

Los exámenes de laboratorio en DM1 están en relación a los síntomas neuromusculares y la afectación sistémica de la enfermedad y como parte del trabajo diagnóstico diferencial y definitivo.

- CPK total
- Glucosa sérica y hemoglobina glicosilada, prueba de tolerancia a la glucosa
- Perfil hormonal: testosterona libre, TSH, T4 libre.
- Perfil lipídico
- Dosaje de vitamina B12
- Transaminasas

6.3.2. De Imágenes

La radiografía de tórax puede ser útil para detectar infecciones crónicas o recurrentes en DM1. La tomografía de tórax, de alta resolución, puede mostrar importantes anomalías pulmonares como fibrosis, bronquiectasias, engrosamiento pleural, en pacientes con debilidad muscular como DM1.

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

- **Electromiografía**, que evalúa el patrón miopático con presencia de miotonía en la gran mayoría de pacientes con DM1.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

- **Análisis molecular del número de repeticiones CTG del gen *DMPK*.** Provee el diagnóstico definitivo de DM1. En el Perú este estudio está disponible, como procedimiento de apoyo al diagnóstico en el Laboratorio de Neurogenética del Centro de Investigación Básica en Neurogenética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.
- **Consultas especializadas**
 - Evaluación cardiovascular completa regular como mínimo una vez por año, incluyendo examen físico cardiológico, Electrocardiograma, estudio de Holter de 24 horas si el paciente tuviera síntomas sugestivos de arritmia o síncope cardiogénico. Ecocardiografía. Estudios electrofisiológicos invasivos cuando se sospecha bloqueos de conducción severos.
 - Estudio de sueño, con polisomnografía
 - Evaluación nutricional.
 - Evaluación en Medicina Física y Rehabilitación.
 - Evaluación especializada en psiquiatría.
 - Consulta de asesoramiento genético.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVELES DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

En niños diagnosticados con DM1 congénito:

- Soporte ventilatorio y apoyo nutricional enteral o parenteral en centro de neonatología especializado según el caso.
- Examen neurológico y consulta genética basal
- Examen oftalmológico basal.
- Evaluación de hitos del desarrollo motor.
- Evaluación de habilidades cognitivas.
- Asesoramiento genético.

En adultos con DM1 clásico:

- Examen neurológico y genético basal y control regular (anexo 1).
- Examen oftalmológico basal para valoración de cataratas subcapsulares basal y control regular anual.
- Evaluación endocrinológica: que incluye función tiroidea, testosterona y determinación de glucosa sérica en ayunas. Basal y controles regulares.
- Evaluación cardiológica: ECG, monitoreo Holter, ecocardiograma basal y control regular anual
- Evaluación de fuerza muscular: escala de debilidad muscular MIRS.

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OLIVERA
CMP# 43604 RNE: 2171



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI B.

- Evaluación de habilidades cognitivas y valoración de somnolencia excesiva diurna (escala de Epworth).
- Orientación sobre riesgo anestésico a todos los pacientes previo a algún procedimiento quirúrgico que requiera anestesia general.
- Evaluación por Neumología, evaluación de volúmenes ventilatorios, y coordinación para entrenamiento muscular inspiratorio.
- Asesoramiento genético.
- Grupos de soporte de DM1: charlas informativas regulares, uso de carné de identificación.

6.4.2. Terapéutica

Debilidad muscular. No existe tratamiento específico para prevenir o revertir la debilidad muscular en DM1. Tratamiento sintomático incluye fisioterapia y terapia ocupacional, soportes para el tobillo y muslos para reducir la caída de los pies y mejorar la estabilidad de la marcha. Aditamentos para desplazamiento como andador, "scooter" o silla de ruedas para desplazarse a grandes distancias con seguridad. Entrenamiento físico de baja intensidad, con precaución de no causar estrés físico o cardíaco.

Dolor. Medicamentos de uso convencional pueden ser usados para tratar dolor en DM1.

Miotonía.

- Uso de guantes para mantener temperatura de las manos en ambientes fríos.
- Fármacos utilizados en tratamiento sintomático de la miotonía, algunos fármacos de acción a niveles de canales iónicos pueden mejorar la miotonía. Se puede utilizar drogas antiepilépticas como fenitoina, carbamacepina, lamotrigina entre otras.

Arritmias.

- El uso de marcapasos cardíaco implantable y dispositivos de desfibrilación pueden ser indicados dependientes de los resultados de los estudios electrofisiológicos invasivos. Debido al riesgo potencial de muerte súbita, y la rápida progresión de síntomas cardíacos en DM1, se debe considerar su uso en bloqueos AV de II y III grado según evaluación cardiológica.
- Fármacos antiarrítmicos se pueden utilizar para manejo de síntomas leves, a excepción de los antiarrítmicos de clase I que están contraindicados por sus efectos proarrítmicos.

Complicaciones respiratorias.

- Dispositivos de ventilación asistida no invasiva sobretodo nocturno pueden ser necesarios para mejorar síntomas relacionados a hipoventilación y apnea-hipopnea del sueño.
- Dispositivos manuales para tos asistida pueden reducir el riesgo de neumonía.
- La espirometría de incentivo puede ayudar a mejorar el aclaramiento de los pulmones.
- Los casos de DM1 congénito e infantil suelen requerir soportes ventilatoria continuo endotraqueal. Asimismo, se pueden beneficiar de evaluación de vía de alimentación y gastrostomía para proteger la vía aérea



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES
 CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS
 MARIO R. CORNEJO OLIVERA
 C.M.P. 335048 P.R.T. 41377

Complicaciones gastrointestinales

- Mexiliteno puede reducir la miotonia en músculos de la masticación, o en músculos esofágicos proximales o faríngeos responsables de la disfagia.
- Fármacos procinéticos como la metoclopramida, pueden reducir, en forma intermitente, los síntomas de hipomotilidad intestinal. Los fármacos procinéticos pueden también controlar diarrea asociada a sobrecrecimiento bacteriano causado por hipomotilidad y mala absorción.
- La colestiramina puede usarse en el manejo de diarrea, incontinencia y el dolor.
- Modificación de la consistencia de la dieta
- Apoyo de terapeuta de lenguaje para modificación de postura al deglutir.

Alimentación por gastrostomía para mantener nutrición y proteger la vía aérea.

Somnolencia excesiva diurna

- Agentes activadores como el modafinilo pueden ser usados para el tratamiento de la somnolencia excesiva diurna. Medicamentos estimulantes como metilfenitadina puede tratar hipersomnia y déficit de atención e hiperactividad coexistente.

Disfunción cognitiva,

- la evaluación neuropsicológica longitudinal puede identificar anomalías específicas y puede dirigir mejor los tratamientos y terapias respectivos.

Complicaciones endocrinas

- aspectos reproductivos, en casos de infertilidad, se puede considerar tecnologías reproductivas con donación o no de espermatozoides/óvulos.
- Resistencia a la insulina, el manejo incluye cambio en estilos de vida con ejercicio regular, dieta balanceada, remoción de la mayoría de azúcar de la dieta. Control farmacológico incluye uso de drogas hipoglucémicas o antihiperglucémicas.
- Complicaciones de la gestación: se recomienda cuidados obstétricos y perinatales intensivos para manejo de las complicaciones durante la gestación de un niño con DM1 congénito.

Complicaciones visuales

- Prevención de opacidades en cristalino, aunque no hay terapia preventiva probada para evitar progresión de opacidades en lentes oculares, se recomienda disminuir la exposición a rayos UV con el uso regular de lentes de sol.
- Remoción quirúrgica de las cataratas con implante de lente intraocular está indicado cuando el paciente tiene dificultades para sus actividades de vida diaria.

Blefaroplastia, cuando la ptosis palpebral es severa y genera obstrucción visual.

La siguiente tabla, resume algunos de los fármacos más utilizados en el tratamiento sintomático de la distrofia miotónica tipo 1.

FARMACO	presentación
FENITOINA	100mg
CARBAMACEPINA	200mg
MODAFINILO	200mg
VITAMINA B12	10000U
CIRUELAX JALEA	Jarabe 600gr
DIBROLAX	200mg
atorvastatina	20mg
gemfibrozilo	600mg



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

<i>glimepiride</i>	2mg
METFORMINA	850mg
INSULINA CRISTALINA	amp
LEVOTIROXINA	100
LEVOTIROXINA	50
TESTOSTERONA, decanoato de	50mg

6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento

- El uso de drogas antiepilépticas para el manejo de la miotonía, requiere vigilancia de efectos cardiovasculares y hematológicos asociados a estos fármacos.
- Entre los efectos secundarios más frecuentes del modafinilo se destaca: dolor de cabeza, mareo, insomnio, estreñimiento, diarrea boca seca, bochornos, sudoración, epistaxis. Los casos de sobredosis pueden cursar con agitación psicomotriz, confusión, alucinaciones, temblor, taquicardia, alteraciones gastrointestinales.

6.4.4. Signos de alarma

- Sincope, que podrían estar asociados a alteraciones del ritmo cardiaco. Ante este síntoma se debe realizar una evaluación cardiológica completa incluyendo estudios de Electrocardiografía, Holter y ecocardiografía.
- distres respiratoria. La debilidad muscular puede generar en casos severos, dificultad respiratoria de tipo restrictiva. Asimismo, la dificultad respiratoria y disnea pueden ser síntomas asociados a compromiso cardiovascular. En estos casos el paciente requiere evaluación cardiológica y neumológica completa.

6.4.5. Criterios de Alta

- El paciente hospitalizado será dado de alta cuando se haya terminado la evaluación clínica que motivó su internamiento.

6.4.6. Pronóstico

Los pacientes afectados con DM1, ocasionalmente llegan al punto del confinamiento en una silla de ruedas luego de varia décadas. La debilidad y la miotonía del diafragma así como la susceptibilidad a aspiraciones incrementan el riesgo de afección respiratoria, que son comunes en estadios avanzados de la enfermedad.

La causa más frecuente de fallecimiento de los casos con DM1 es por falla respiratoria y neurmoia, afección cardiovascular, muerte súbita/arritmia y neoplasias. La probabilidad acumulada de sobrevivencia a 15 años está calculada en 50% aproximadamente.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

Ministerio de Salud
 Dirección de Asesoría Jurídica
 División Nacional de Ciencias Administrativas
 MARIO R. CORNEJO OLIV
 CMP: 43504 RNE: 217

6.5. COMPLICACIONES

Cardiovasculares: muerte súbita, síncope y presíncope, defectos de conducción cardiaca, arritmias cardíacas, hipotensión, falla cardíaca congestiva.

Complicaciones gastrointestinales, dificultades para deglución, dolor abdominal dispepsia, balonamiento gástrico, colestasia y colelitiasis, incontinencia fecal.

Complicaciones del sistema nervioso: somnolencia excesiva diurna, cambios de comportamiento, alteraciones a nivel emocional y de socialización, neuropatía periférica.

Complicaciones endocrinas: atrofia testicular, infertilidad, complicaciones durante la gestación, resistencia a la insulina, alteraciones tiroideas.

Complicaciones del sistema inmune y tumores: hipogamaglobulinemia, tumores.

Complicaciones visuales: visión borrosa, retinopatía, ptosis palpebral, miotonia ocular, cataratas, hipotensión ocular.

Complicaciones anestésicas post-quirúrgicas.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

NIVEL I:

Establecimiento de salud que cuenta con la atención de un médico general y no tiene apoyo de exámenes auxiliares de laboratorio e imágenes para el diagnóstico. En este nivel de atención, se aplicarán las medidas generales de soporte y se hará referencia a un hospital de nivel II.

NIVEL II:

Establecimiento de Salud donde ya se puede contar con un médico especialista en Neurología. Este puede realizar el diagnóstico clínico inicial y debe ser referido a un centro de atención nivel III para diagnóstico definitivo. El tratamiento sintomático y la evaluación inicial de compromiso sistémico pueden realizarse en este nivel previo entrenamiento especializado en atención de DM1.

NIVEL III:

En este nivel de atención se realiza la atención y evaluación especializada de las personas afectadas y sus familias, el diagnóstico con análisis genético, estudios de imágenes y de laboratorio en caso sea necesario ampliar diagnóstico diferencial y tratamiento sintomático y de control de compromiso sistémico. El asesoramiento genético debe realizarse en este nivel de atención. Los pacientes pueden ser contrareferidos a centros de atención de nivel II que cuenten con médico neurólogo y especialidades médicas que evalúen compromiso sistémico previamente capacitados en atención de pacientes con DM1.

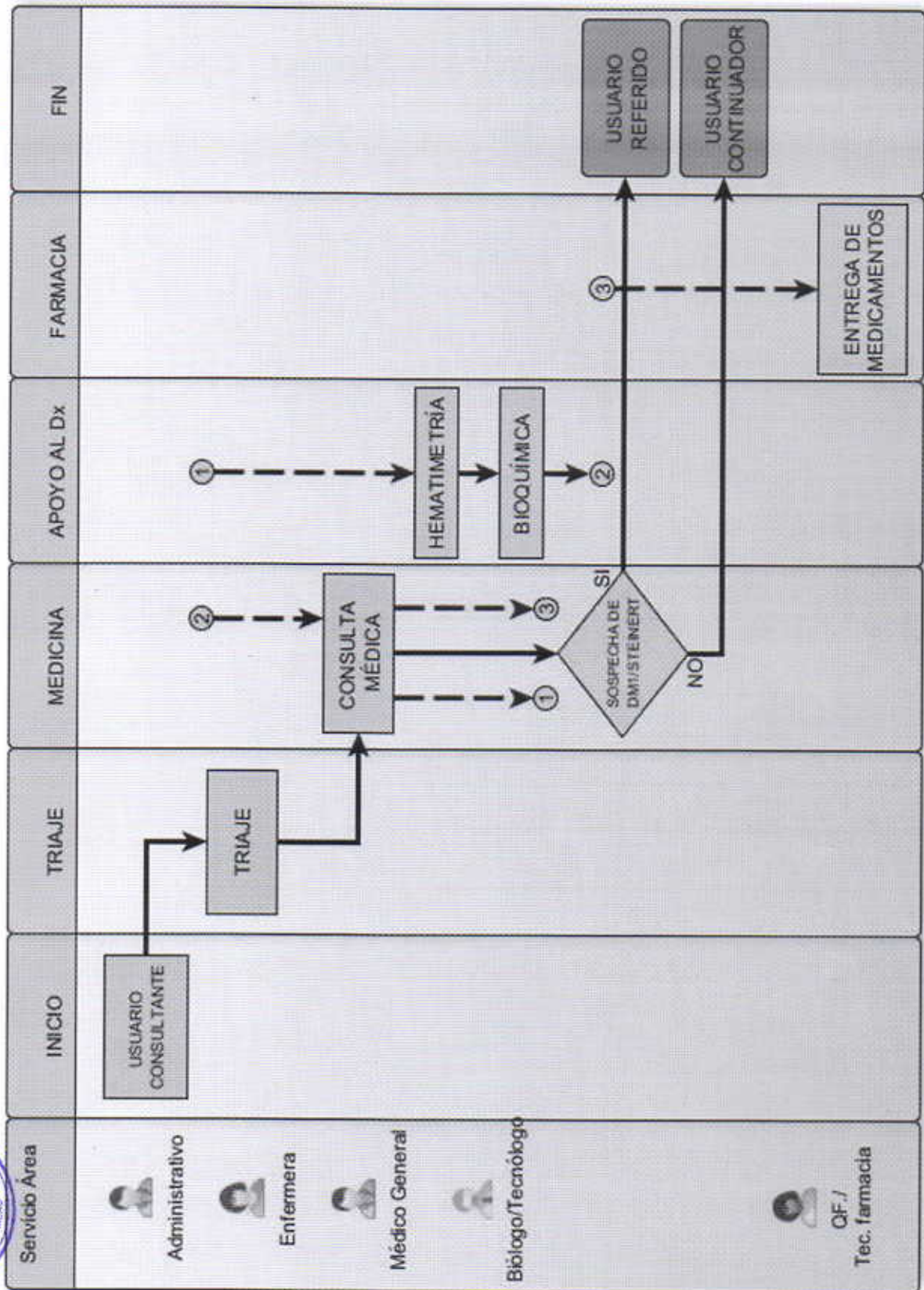
MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROLOGÍA

MARIO R. CORNEJO O.
-MP. 43604 RNF-



6.7. FLUXOGRAMA

Stethert Nivel 1

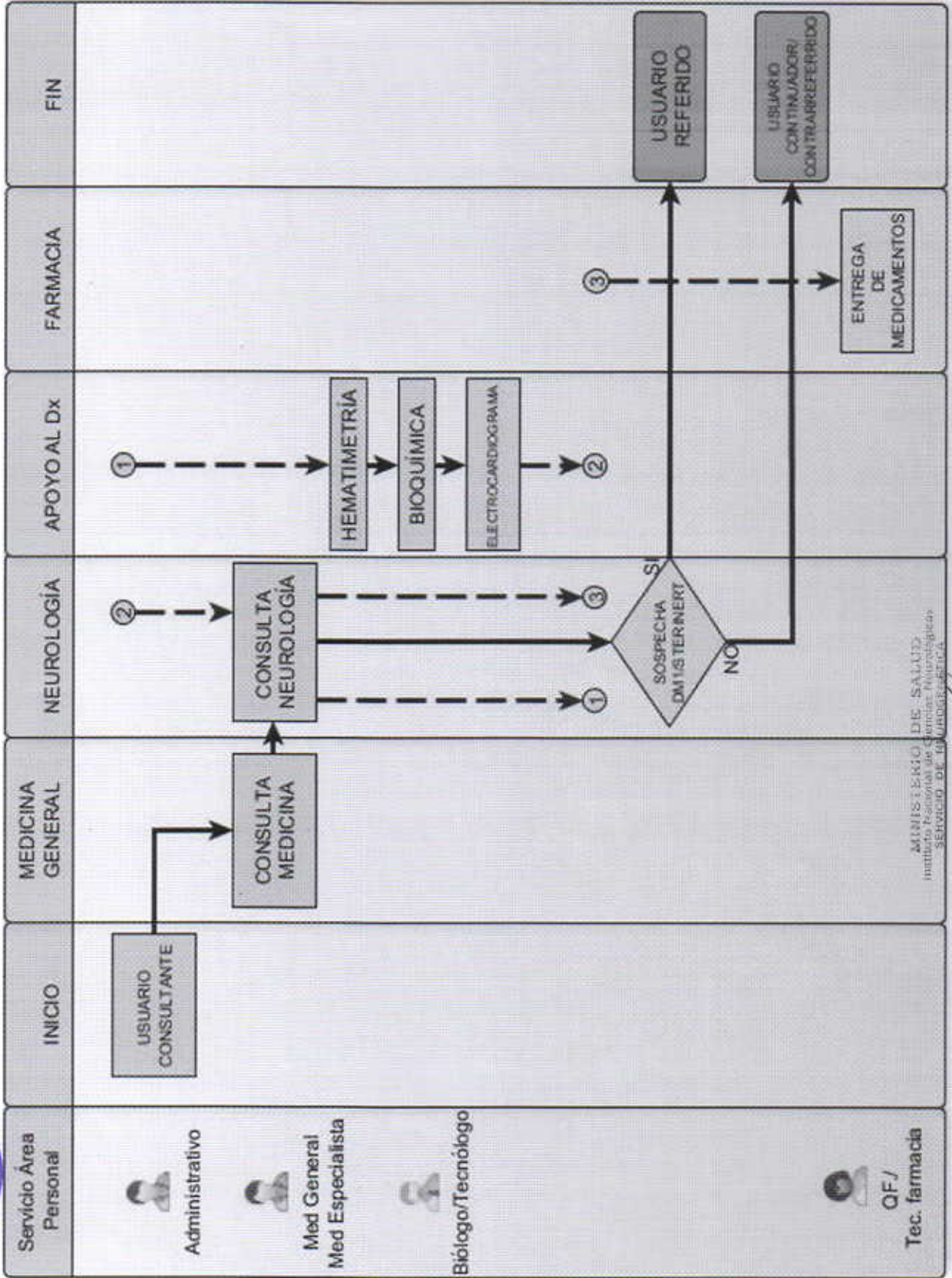


I. TAGLE L.

P. MAZZETTI S

TO 44
 de Ciencias Neurológicas
 DIRECCIÓN NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS
 ARIO R. CORNEJO OLIV
 MP: 43604 RINEL 217

Steinert Nivel 2



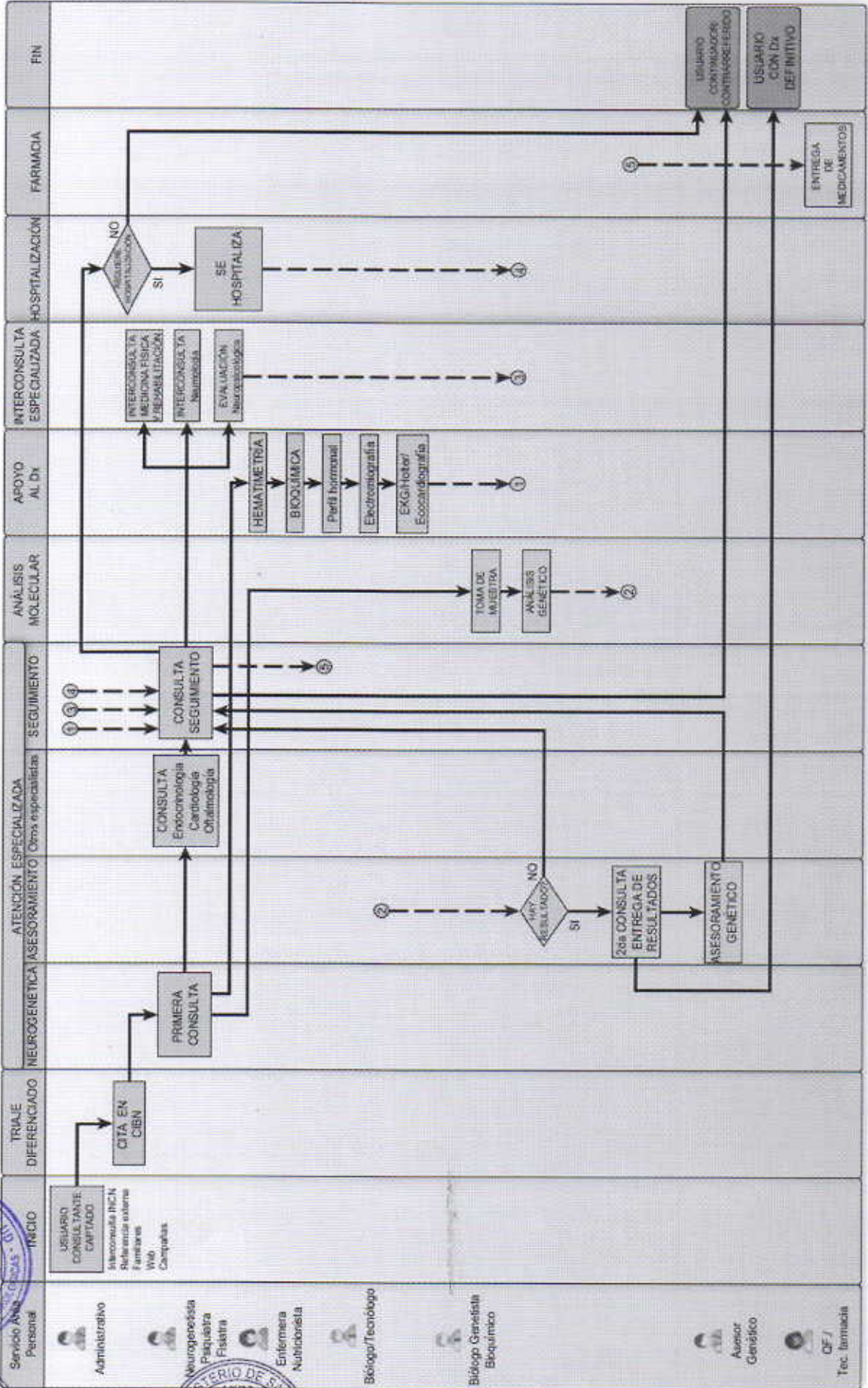
MINISTERIO DE SALUD
Instituto Peruviano de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE DIAGNÓSTICA

ARIO R. CORNEJO OLIV
#P: 43604 RNE: 2170



I. TAGLE L.

P. MAZZETTI S.



MINISTERIO DE SALUD
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 SERVICIO DE NEUROGENÉTICA
 MARIO R. COBNEJO OLIVAS
 CMP: 43604 RNE-21709

7. ANEXOS

FORMATO GUIA PARA ATENCIÓN CLINICO-MOLECULAR DE Distrofia Miotónica TIPO 1 (STEINERT)

Paciente:
 Edad:
 Nº Historia Clínica:
 Diagnóstico: D/C Enfermedad de Steinert
 Fecha: de del 2015
 Consultor o Evaluador:
 Acompañantes:

DATOS PERSONALES		DETALLE
Sexo		masculino () femenino ()
Estado civil		soltero () casado () conviviente () Otro:
Fecha Nacimiento		
Lugar de Nacimiento:	Distrito:	
	Provincia:	
	Departamento:	
Dirección		
Procedencia (últimos 6 meses)		
DNI		
Teléfono fijo		
Teléfono celular		
Grado de Instrucción		Primaria () Secundaria () Superior () especial () ninguno () Completo () Incompleto () N° de Años de estudio:
Tipo de ocupación		Actual : Anterior:
Desempeño laboral Normal (3), empleo completo o hace todo Reducido (2) incompleto con menos de lo esperado para capacidad prevista, tiempo parcial Poco (1) por horas, con ayuda importante No empleado (0) o no puede hacer		
Religión		
Médico tratante/solicitante		

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROGENÉTICAS
 SERVICIO DE NEUROGENÉTICA
 DR. R. CORNEJO OLIVERA

ANTECEDENTES FISIOLÓGICOS	Si () No () Descripción:
Perinatales	
Desarrollo	
Regimen Catamenial	
Gestaciones	



ANTECEDENTES PATOLOGICOS		SI () NO () INICIAL () DESCRIPCIÓN:
Cardiovasculares	HTA	
	Dislipidemias	
	Arritmias	
	Otros	
Respiratorios	Asma	
	TBC	
	Otros	
Endocrino	Diabetes Mellitus	
	Alteración tiroidea	
	Otros	
Digestivos		
Genito-urinarios		
Infecciones importantes		
Cirugías		
Alergias	Medicamentos	
	Alimentos:	
Hábitos nocivos	Tabaco:	
	Alcohol:	
	Otros:	
Respuesta inadecuada a la anestesia general		
Alt. Durante la gestación.		
Desarrollo Psicomotor (Retraso del lenguaje, Dificultades para el aprendizaje)		
Embarazos previos (Antecedentes de polihidramnios, inmadurez fetal, retención placentaria, placenta previa, muerte neonatal Alteraciones uterinas)		
Alteraciones de ciclo menstrual		
Infertilidad		
Litiasis vesicular		
Medicación actual		
Casos de Distrofia Muscular en la familia (Énfasis en el primer caso familiar)		
Cuidador principal		
Otros		

MINISTERIO DE SALUD
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CABREJO OLIVERA
 "IMP. 4/ACTM PALE 01/11"

ANTECEDENTES FAMILIARES	NOMBRE COMPLETO	EDAD	LUGAR DE NACIMIENTO	¿AFECTADO?	EDAD INICIO	OBSERVACIONES (ENFERMEDADES CRÓNICAS U OTROS)
Padre						
Abuelo paterno						
Abuela paterna						
Madre						
Abuelo materno						



I. TAGLE L.



B. MAZZETTI S.

Abuela materna						
HERMANOS DE PADRE Y MADRE						
OTROS HERMANOS						
Paternos						
Maternos						
Cónyuge						
HUJOS						
OTROS FAMILIARES						
ORIGEN						

RELATO	
Edad de inicio	
Manifestación de inicio (paciente)	
Manifestación de inicio (familiares)	
Año del primer diagnóstico	
Curso de la enfermedad	

SÍNTOMAS	PRESENTE SI - NO	EDAD DE INICIO
Debilidad distal		
Debilidad proximal		
Hipertonía, sensación de rigidez		
Miotonía, mano prendida		
Dificultades en marcha, arrastre, caídas		
Edad de inicio de debilidad en	Cuello	
	Cara	
	Mano: empuñar, abrir latas	
	Caminar puntas y talones	
	Levantarse del suelo	
	Levantarse de la silla	
Subir escaleras		
Problemas para hablar con claridad		
Problemas para deglutir		
Dificultad para masticar		
Dolor muscular		
Dificultad para levantar la cabeza de la cama		
Dificultad para respirar		

MINISTERIO DE SALUD
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO P. CORTIJO OLIVERA
 CMP: 43604 INF: 213



I. TAGLE L.

P. MAZZETTI S.

Trastornos del sueño		
Dificultades actuales para el aprendizaje		
Sincope/desmayo		
Palpitaciones		
Otros síntomas cardiovasculares		
Síntomas gastrointestinales		
Somnolencia diurna		
Apatía		
Impotencia		
Otros		

EXAMEN FISICO GENERAL	PRESENTE SI - NO
Calvicie	
Facies alargada	
Luxación temporomandibular	
Paladar alargado y excavado	
Atrofia facial (mejillas hundidas)	
Boca entreabierta	
Pliegues de la lengua	
Protrusión del labio inferior	
Miotonía (por acción de manos y miotonía a la percusión, miotonía por acción ocular)	
Otros	

EXAMEN NEUROLOGICO	SI - NO - NE (NO EVALUADO) - DESCRIPCIÓN
Ataxia / alteraciones cerebelosas	
Alteraciones de movimiento ocular	Movimientos sacádicos
	Movimientos de seguimiento
	Oftalmoparesia / plejía
	Otros
Ptosis palpebral	
Disfagia	
Disartria	
Piramidalismo	Hiperreflexia
	Espasticidad
	Babinski
	Otros
Hiporreflexia/Arreflexia	
Amiotrofias	
Alteraciones sensitivas	Termo-algésica
	Hipo/Apalestesia
	Otros
Pérdida de agudeza visual	
Atrofia óptica	

INSTITUCIÓN NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS
 SERVICIO DE NEUROFISIOLOGIA

MARIO R. CORNEJO OLIVERA
 C.M.F. 43604 R.N.E. 2177



I. TAGLE L.

P. MAZZETTI S

Movimientos involuntarios (SI = especificar)		
Rigidez y/o bradicinesia (SI = especificar)		
Alteraciones cognitivas		
Disautonomías		
Crisis epilépticas (SI = especificar tipo)		
Polineuropatía		
Otros hallazgos		
Escalas de valoración cognitiva	Puntaje MMSE	
	Puntaje MoCA	
	Otros	
Otros		

FUERZA MUSCULAR		
Llenar cada en cada uno de los segmentos estudiados utilizando la clasificación de (0-5/5) de fuerza muscular.	DERECHA	IZQUIERDA
CUELLO		
Extensión		
Flexión		
Rotación		
ALTERACION DE LA FUERZA MUSCULAR MMSS:		
Elevación del hombro		
Abducción del brazo		
Aducción del brazo		
Extensión del antebrazo		
Flexión del antebrazo		
Dorsiflexión de la muñeca (flexión dorsal)		
Palmiflexión de la muñeca (flexión palmar)		
Fuerza de la empuñadura		
ALTERACION DE LA FUERZA MUSCULAR MMII:		
Abducción del muslo		
Aducción del muslo		
Flexión del pierna		
Extensión de la pierna		
Dorsiflexión del pie		
Flexión plantar		

MINISTERIO DE SALUD
 INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROPSICOLÓGICAS
 SERVICIO DE NEUROFISIOLÓGICA

MARIO R. CORNEJO OLIVERA
 C.M.P. 1754 - R.N.E. 2124

COMPROMISO SISTÉMICO		
SISTEMA	ÓRGANO/COMPROMISO	AFECTACIÓN SI - NO - NE (No evaluado)
Músculo liso	Disfagia	
	Tiempo para deglutir 100ml de agua	
	Dolor abdominal	
	Estreñimiento	



I. TAGLE L.

P. MAZZETTI S.

	Incontinencia fecal	
Cardiovascular	Bloqueo AV	
	Arritmia (flutter auricular)	
	Cardiomiopatía	
	valvulopatías	
	Hipotensión Arterial	
	Cianosis distal	
ECG	Intervalo PR	
	QRS largo	
	Bloqueo de rama	
	Frecuencia cardiaca	
Respiratorio	Hipoventilación	
	Neumopatía	
	Capacidad vital forzada (de pie y sentada)	
	Capacidad vital forzada (supino)	
Sistema endocrino	Atrofia testicular	
	Hipotiroidismo	
	Diabetes resistente a la insulina	
	Hipogonadismo	
Ojo	Cataratas	
	Degeneración retinal	
	Enoftalmos	
	Blefaritis	
	Lesiones corneales	
	Miotonía extraocular, Blefaroespasmio	
	Diplopia	
	Debilidad extraocular	
Oído	Hipoacusia	
Sistema esquelético	Hiperostosis craneal	
	Aumento de senos paranasales	
	Talipes (pie equinovaro)	
	Escoliosis	
Piel	Epitelioma calcificado o Pilomatrixoma	
Distrofia miotónica congénita	Debilidad facial bilateral	
	Hipotonía generalizada	
	Retraso en el desarrollo psicomotor	
	Distres respiratorio neonatal al nacer	
	Dificultades de alimentación	
	Talipes	
	Polihidramnios en 3er Trimestre	

ESCALAS	PUNTAJE
Escala de sueño de EPWORTH (ANEXO 1)	
Escala de Debilidad Muscular MIRS (ANEXO 2)	

BUENOS AIRES, ARGENTINA
 INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS
 SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OLIVA
 C.M.P. 43604 B.A.P.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

Levantarse de la silla sin apoyo de los brazos (puntaje funcional)	
Test funcionales (tiempo de recostado a parado y de sentado aparado) en segundos	

EXAMENES AUXILIARES	COMENTARIO
N° Muestra ADN	
Código de familia	
Consentimiento	
Tipo de muestra	
Tomografía cerebral	
RM cerebral (atrofia cortical, lesiones en sustancia blanca).	
Evaluación Neuropsicológica	
Interconsulta Cardiología	
Interconsulta Endocrinología	
Interconsulta Oftalmología	
Interconsulta Otorrinolaringología	
Electromiografía	
Glucosa	
Test de tolerancia oral a la glucosa (Normal/anormal)	
Hemoglobina glicosilada (HbA1C)	
Perfil Tiroideo : T4 libre y TSH	
Vitamina B12	
Testosterona	
Creatinfosfoquinasa	
Gamma-globulinemia	
Biopsia muscular	
Otros	

Calle F33, Barrio EPB, SVA, C. E.
 Instituto Nacional de Neurología y Neurofisiología
 SEINNEP - NEUROLOGÍA Y NEUROFISIOLOGÍA

MARIO R. CORNEJO OLIVERA
 CMP# 43604 RNT 760

ESTADO FUNCIONAL		
OCUPACIÓN Y OTRAS ACTIVIDADES VIDA DIARIA	SI -NO - DESCRIPCIÓN	EDAD DE INICIO
¿Esta enfermedad afecta su desempeño laboral?		
Pérdida de empleo por DM1		
Modificación de empleo para acomodarse		
Jubilación temprana		
Jubilación por discapacidad		
Vestirse solo/a		
Realizar actividades de aseo por si solo/a		
USO DE DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA	SI -NO - DESCRIPCIÓN	EDAD DE INICIO
Uso de ortésis del pie		
Uso de bastón		
Uso de andador		
Uso de silla de ruedas		
• Para distancia largas		
• Frecuentemente		
• Siempre		
Uso de CPAP/BIPAP		
Uso de ventilador		
Uso de marcapaso		
Otro		



I, TAGLE L.



P. M. ZETTES

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA	CIE10	Marcar (x) según corresponda
DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1	G71.11	
MIOTONIA CONGENITA	G71.12	
OTROS DESORDENES MIOTONICOS ESPECIFICADOS	G71.19	

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA: D/C DISTROFIA MIOTÓNICA O ENFERMEDAD DE STEINERT (G71.11)

COMENTARIO:

Se explica a la persona afectada y sus familiares, las características de la enfermedad de Steinert, el componente hereditario dominante y el riesgo de anticipación en las generaciones sucesivas; Asimismo, se explica el compromiso en otros sistemas y los riesgos concomitantes la necesidad de control médico regular.

ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH				
SITUACIÓN	0: NUNCA se queda dormido	1: ESCASA probabilidad de quedarse dormido	2. MODERADA probabilidad de quedarse dormido	3. ALTA probabilidad de quedarse dormido
Sentado leyendo.				
Mirando TV.				
Sentado o inactivo en un lugar público.				
Como pasajero en un carro durante una hora de marcha continua.				
Acostado descansando en la tarde.				
Sentado y conversando con alguien.				
Sentado tranquilo, después de un almuerzo sin alcohol.				
En un carro, mientras se detiene unos minutos en una congestión de tráfico.				

MINISTERIO DE SALUD
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 Servicio de NEUROGENÉTICA

MARIO P. OLIVERA
 F.M.P. 3604 R.N.E. 217

ESCALA DE DEBILIDAD MUSCULAR (MIRS) EN DISTROFÍA MIOTÓNICA

GRADO	DESCRIPCIÓN
1	No debilidad muscular.
2	Signos mínimos: miotonía, debilidad mandibular y temporal, debilidad facial, debilidad de músculos flexores, ptosis, lenguaje nasal, no debilidad distal excepto debilidad digital de flexores aislada.
3	Debilidad distal: no debilidad proximal excepto debilidad aislada de extensores del codo.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

4	Leve a moderada debilidad proximal.
5	Debilidad proximal severa (Modified medical Research Council $\leq 3/5$).

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica
 Instituto de Genética y Neogenética
 Dr. MARIO R. CORNEJO OLIVERA
 C.M.P. 43604 R.N.E. 217



I. TAGLE L.



R. MAZZETTI S.

ANEXO 2

FORMATO GUÍA PARA ASESORAMIENTO GENÉTICO EN DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1

Paciente :
Edad :
Historia :
Diagnóstico :

Tipo de Orientación : Individual () ; Pareja () ; Familiar ()

La paciente antes mencionada acude a orientación sobre enfermedad de Steinert, en compañía de _____ familiares.

Introducción sobre las enfermedades genéticas y raras, destacándose la frecuencia escasa y la falta de conocimiento por parte de la población y de los profesionales de la salud, la importancia de entrenarse y asumir responsabilidad para difundir la información y evitar que los miembros de la familia se pongan en riesgo. Se discute la presentación de la enfermedad de Steinert en nuestro país y el número probable de casos, la desinformación entre afectados y personal de salud y los riesgos.

Se explica las características de la enfermedad de Steinert:

- Cuadro clínico:
 - Miopatía diferente, global con predominio distal y con miotonía (contracción muscular anormalmente sostenida).
 - Compromiso muscular craneal y miocárdico.
 - Compromiso de otras estructuras:
 - Calvicie
 - Cataratas
 - Arritmia cardíaca, bloqueos
 - Litiasis vesicular
 - Problemas hormonales: diabetes, hipotiroidismo, hipogonadismo
 - Problemas de apnea del sueño y somnolencia diurna
- Forma de herencia: Esta enfermedad se hereda de padres a hijos, generalmente es uno de los padres (hombre o mujer) quien tiene el gen cambiado o mutado. La enfermedad se presenta cuando se hereda un solo gen de uno de los padres afectados. A esta herencia se le llama autosómica dominante y la enfermedad se puede presentar tanto en hombres como en mujeres y transmitirse tanto a hombres como a mujeres.
- Características del gen: se explica la existencia de un triplete repetido en el gen, como el triplete crece de generación en generación y lo que ello significa desde el punto de vista de la anticipación. Se explica la posibilidad de que la enfermedad se "adelante" de generación en generación, con edades de inicio cada vez más menores y cuadros clínicos más evidentes y precoces, pudiendo existir formas juveniles, infantiles e inclusive congénitas. Se explica el incremento del riesgo con transmisión del gen a través de una mujer afectada, ya que el triplete crece mucho más.
- Se discute la posibilidad de portadores aparentemente asintomáticos u oligosintomáticos, ya que en algunas personas puede expresarse el gen de una forma poco evidente y sin embargo, existir riesgo de bloqueo de conducción o problemas hormonales.
- Edad de inicio: la enfermedad generalmente comienza entre los 30 y 50 años, pero pueden haber personas afectadas que empiezan la enfermedad desde la infancia temprana o en edades avanzadas.

Se explica los factores de riesgo hereditarios:

- Para cada gestación, el riesgo es de 50 % de heredar la enfermedad.

MINISTERIO DE SALUD
Servicio de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

DR. R. CORNEJO OLIVAS
C.I. 1.104.486 ENE: 2170



- Anticipación: se describe en esta entidad, la posibilidad de que la aparición del cuadro clínico sea a una edad cada vez menor través de las generaciones, por lo que se dice que de generación en generación la enfermedad se "adelanta". Esto es más probable cuando se hereda la enfermedad de la madre (de la mujer) que del padre.
- Dificultades en diagnóstico en casos poco claros clínicamente: como cualquier persona puede desarrollar las manifestaciones de la enfermedad por separado o juntas, sin tener historia familiar y por otras causas como alteraciones metabólicas (sales del cuerpo como el potasio), otras enfermedades hereditarias, etc, las pruebas moleculares nos ayudan a hacer un diagnóstico preciso, en especial si no hay historia familiar o las manifestaciones no coinciden con las de otros miembros de la familia.
- Portadores asintomáticos u oligosintomáticos: son miembros de la familia que han heredado el gen pero aún no tienen manifestaciones de la enfermedad. En el Servicio no hacemos diagnóstico de portadores de la enfermedad que aún no presentan síntomas porque no les podemos garantizar aún ni seguimiento ni apoyo a lo largo de los años por venir.

Se explica las alternativas de tratamiento y la influencia del ambiente y otras enfermedades sobre la expresión del gen con la mutación:

- En las sucesivas consultas con su neurólogo tratante, le explicarán los diferentes tratamientos que se utilizan para controlar las manifestaciones asociadas.
- Igualmente, es importante que la persona afectada mantenga las mejores condiciones de funcionamiento de su sistema nervioso, sus músculos y su organismo, para evitar que se añadan otros daños:
 - Control de hipertensión, colesterol y triglicéridos, diabetes, arritmias. Estas entidades, mal controladas y con medicación irregular, dañan el sistema nervioso y las vísceras y contribuyen a que la persona pierda sus facultades más rápidamente.
 - La desnutrición, el alcoholismo, el consumo de drogas, el no estudiar o mantenerse inactivo intelectualmente, contribuyen a que la enfermedad sea más evidente.
- El control de otras enfermedades en forma rápida es también importante. La sobrecarga del organismo con infecciones, traumatismos severos, o exposición a tóxicos y mantener descontrolados los riesgos ya descritos acentúa las manifestaciones o las hace aparecer antes.

Se responde a preguntas del paciente y grupo acompañante.

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OLIVERA
CMP: 43604 RAE: 9137



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

ANEXO N° 3

INFORMACIÓN RELEVANTE PARA EL ANÁLISIS GENÉTICO DE TRIPLETES CTG DEL GEN *DMPK* (diagnóstico molecular de DM1)

El diagnóstico molecular se realiza a personas (niños o adultos) con manifestaciones clínicas que sugieren la DM1. No se realiza este examen a menores de edad o adultos sin cuadro clínico.

De la información de contacto

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Servicio de Neurogenética

Laboratorio de Neurogenética

Jr. Ancash 1271, Lima 01

Teléfonos: 51-1-411 7779 (directo), 51-1-411 7700 (central telefónica).

Horario de atención para toma de muestras: lunes a viernes de 8:00 a.m. a 12:00 m.

De las condiciones de toma de muestra:

- No se requiere estar en ayunas.
- No se requiere suspender medicación que la persona esté tomando.
- Antes de la toma de muestra se requiere firmar un consentimiento, cuya copia se entrega al paciente.

Del análisis molecular:

- Se toman 20 ml de sangre total en dos tubos de 10ml de capacidad con sistema al vacío, con EDTA.
- El procesamiento de la muestra toma 8 semanas.
- El resultado se entrega directamente al paciente y familiar responsable en una consulta especial de asesoramiento genético.

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OLIVERA
CMP: 43604 RNE: 2172



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warner T, Hammans S. Practical Guide to Neurogenetics. Editorial Saunders. ELSEVIER. 2009.
2. Mankodi A. Myotonic disorders. Neurology India. Vol 56(3), 2008:298-304
3. Freitas G, Regiane V, Casan P. Entrenamiento muscular respiratorio domiciliario en la distrofia muscular miotónica. Arch Bronconeumol. 2006; 42(11):605-7
4. Sovari A, Kenneth, Farokhi F Cardiovascular Manifestations of Myotonic Dystrophy-1. *Cardiology in Review* • Vol 15(4) July/August 2007
5. F. Morales-Montero, P. Cuenca-Berger. Aspectos genéticos y moleculares de las enfermedades miotónicas. REV NEUROL 2004; 38 (7): 668-674
6. Darras B, Chad D. Myotonic dystrophy: Etiology, clinical features, and diagnosis. *UpToDate*® <http://www.uptodate.com> enero 2009.
7. Miller T. Differential diagnosis of myotonic disorders. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MYOTONIC DISORDERS. *Muscle Nerve* 37: 293-299, 2008
8. Clemenzi A, Bucci E, y col. Erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1 (DM1). *J Neurol* (2009) 256:657-659
9. Calderón P, Parra M, Rodríguez W, y col. Electroencefalografía convencional y cuantitativa en pacientes con distrofia miotónica de Steinert. REV NEUROL 2004; 39 (1): 12-17
10. Llamusi B, Artero R. Molecular Effects of the CTG Repeats in Mutant Dystrophin Myotonic Protein Kinase Gene. *Current Genomics*, 2008, 9, 509-516
11. J. Mathieu, H. Boivin, D. Meunier, M. Gaudreault and P. Bégin. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in Myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56:336-340
12. Chica-Urzola H, Escobar-Cordova F, Eslava -Schmalbach J. Validación de la Escala de Somnolencia de Epworth. *Rev Salud Publica* 9(4): 558-567, 2007.
13. Fatigue and daytime sleepiness in patients with myotonic dystrophy type 1: To lump or split?. Laberge L, Dauvilliers Y, Bégin P, y col. *Neuromuscular Disorders* 19 (2009) 397-402
14. Gagnon C., Chouinard MC, Kaberge L, Brisson D, Gaudet D, Lavoie M, Leclerc N, Mathieu J. Prevalence of lifestyle risk factors in myotonic dystrophy type 1. *Canadian Journal of neurological Sciences* 2013 Jan;40(1):42-7.
15. Barceló JM, Mahadevan MS, Tsilifidis C, Mackenzie AE, Komeluk RG. Intergenerational stability of the myotonic dystrophy protomutation. *Human Molecular Genetics* 1993 Jun;2(6):705-9.
16. H. G. Brunner, H. T. Brüggerwirth, W. Nillesen, G. Jansen, B. C. J. Hamel, R. L. E. Hoppe, C. E. M. de Die, C. J. Höweler, B. A. van Oost, B. Wieringa, H. H. Ropers, and H. J. M. Smeets. Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele site on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM). *Am J Hum Genet.* 1993 Nov; 53(5): 1016-1023.
17. Goldman A, Krause A, Ramsay M, Jenkins T. Founder effect and prevalence of myotonic dystrophy in South Africans: molecular studies. *Am J Hum Genet.* 1996 Aug;59(2):445-52.
18. Hsiao KM, Chen SS, Li SY, Chiang SY, Lin HM, Pan H, Huang CC, Kuo HC, Jou SB, Su CC, Ro LS, Liu CS, Lo MC, Chen CM, Lin CC. Epidemiological and genetic studies of myotonic dystrophy type 1 in Taiwan. *Neuroepidemiology.* 2003 Sep-Oct;22(5):283-9.

MILTONS BICHO DE SALES
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OLIVAR
CIMP: 43604 PNE: 2137



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICO-MOLECULAR PARA ATENCIÓN DE ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

1. FINALIDAD

Contribuir a mejorar la calidad de prestaciones de salud de la Enfermedad de Huntington, a través de una guía de práctica clínica, sustentada en evidencia científica actualizada, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los pacientes y familias con enfermedad de Huntington, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos.

2. OBJETIVO

Normar la atención clínica y molecular de personas afectadas con Enfermedad de Huntington en el Perú.

3. AMBITO DE APLICACIÓN

Esta guía de práctica clínica es de aplicación por los órganos desconcentrados del Instituto de Gestión de Servicios de Salud (IGSS) incluyendo al Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, las Direcciones Regionales de Salud, las Gerencias Regionales de Salud o las que hagan sus veces, y por los establecimientos de salud a su cargo, así como otros prestadores de servicios de salud públicos (Seguro Social de Salud, Sanidades de las Fuerzas Armadas y Policía Nacional del Perú, Gobiernos Regionales y Locales) y privados, según corresponda.

4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Nombre	:	ENFERMEDAD DE HUNTINGTON
Epónimo	:	COREA DE HUNTINGTON
Sigla Internacional	:	HD
Sigla Español	:	EH
Código CIE-10	:	G10
#OMIM	:	143100

5. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

La Enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de herencia autosómico dominante, caracterizada por movimientos involuntarios de tipo coreico, deterioro cognitivo y alteraciones del comportamiento; se presenta con más frecuencia entre la tercera y cuarta década de vida, con un tiempo de sobrevida promedio entre 15 a 18 años desde el inicio de los síntomas.

5.2. ETIOLOGÍA

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. OLIVAS
CMP: 43704 RNE: 2171



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

La EH es causada por un incremento anormal en el número de tripletes repetitivos CAG en el microsatélite inestable del primer exón del gen *HTT*, ubicado en el cromosoma 4p16.3, que codifica la proteína Huntingtina. El gen con un número anormal de repeticiones codifica una proteína mutante con un sector ininterrumpido de residuos de glutamina que alteran sus propiedades estructurales y bioquímicas.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La proteína Huntingtina se expresa en todas las células humanas, con altas concentraciones en el cerebro y en el testículo. El rol de la proteína nativa es aún poco conocido, así la patogénesis subyacente en la EH aún no han sido totalmente esclarecida. Los mecanismos que podrían explicar la enfermedad son:

- Haploinsuficiencia, el defecto genético genera una producción insuficiente de proteína necesaria para una función celular normal.
- Toxicidad de la proteína: el gen mutante de la EH confiere una función tóxica a la proteína, teoría apoyada por evidencia de mecanismos similares observados en otras enfermedades genéticas por expansión de poliglutamina, como algunas ataxias espinocerebelosas.

La EH aparece con 36 o más repeticiones de CAG, que equivale a 36 o más residuos de glutamina. Los hallazgos anatómopatológicos en EH incluyen: degeneración selectiva de las neuronas de los núcleos caudado y putaminal, con degeneración preferencial de las neuronas espinosas medias productoras de encefalina (vía indirecta de control de movimiento de los núcleos de la base), con preservación de las neuronas del cuerpo estriado y con presencia de inclusiones intraneuronales que contienen Huntingtina.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La enfermedad está distribuida en todo el mundo en igual proporción entre varones y mujeres. Tiene una prevalencia mundial de 1 a 9 por 100 000 habitantes, existe menor prevalencia en Japón, China, Finlandia y población negra del África. En el Perú, se han encontrado casos en todos los departamentos. Las provincias del sur de Lima y Arequipa han sido descritas como las regiones con mayor número de casos de EH en el país.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente

Evitar exposición a drogas y contaminantes ambientales, podría disminuir la progresión de la enfermedad. La L-dopa contiene componentes que podrían incrementar la corea.

5.5.2. Estilos de Vida

El hábito de fumar y consumo de alcohol parecen influir negativamente en la edad de inicio de la EH, así como en la progresión de la enfermedad. Los antioxidantes podrían tener un papel importante ya que el estrés oxidativo y la formación de radicales libres son considerados parte de la fisiopatología de esta enfermedad.

5.5.3. Factores hereditarios

La EH tiene un patrón de herencia de tipo autosómico dominante. La descendencia de un individuo con el alelo mutante, tiene 50% de probabilidad de heredar el alelo mutante. La EH presenta anticipación génica; esto es hay mayor severidad de la enfermedad o inicio más temprano de la enfermedad en sucesivas generaciones. Este fenómeno se explica por la inestabilidad del microsatélite que contiene los tripletes



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

CAG durante la espermatogénesis. En EH, el fenómeno de anticipación se acentúa en la línea de herencia patrilínea.

6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1 Signos y síntomas:

Los signos y síntomas de la enfermedad se agrupan en:

SIGNOS TEMPRANOS	SIGNOS INTERMEDIOS	SÍNTOMAS Y SIGNOS TARDÍOS
Agitación.	Corea generalizada.	Rigidez.
Irritabilidad.	Distonías en cara, cuello y espalda.	Bradiquinesia.
Apatía.	Movimientos anormales tipo coreico.	Movimiento coreico severo (menos común).
Ansiedad.	Trastorno del equilibrio y la marcha.	Excesiva pérdida de peso.
Desinhibición.	Problemas para ejecutar actividades manuales.	Postración.
Euforia.	Lentitud del movimiento voluntario y dificultad para iniciar el movimiento.	Problemas para la deglución, riesgo de asfixia.
Delusiones.	Discapacidad para el control de la velocidad y la fuerza del movimiento.	Incapacidad para cuidar de sí mismos.
Alucinaciones.	Lentitud en tiempo de reacción.	
Movimientos oculares anormales.	Debilidad general.	
Depresión.	Pérdida de peso.	
	Dificultad del lenguaje (disartria).	
	Terquedad.	

6.1.2 Interacción cronológica

Existe una fase pre sintomática, en la cual las personas podrían tener cambios sutiles en las habilidades motoras, cognitivas y de personalidad. La forma clásica de EH se caracteriza por movimientos involuntarios de tipo coreico que generalizan con la evolución de la enfermedad, alteraciones cognitivas de tipo subcortical y



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI

INSTITUTO GENERAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS
 MARIO R. CORNEJO OLIVERA
 CMP: 43604

trastornos de comportamiento. Existen formas infanto-juveniles (inicio antes de los 20 años) y también formas con inicio de la enfermedades después de los 50 años.

6.1.3 Gráficos, diagramas, fotografías

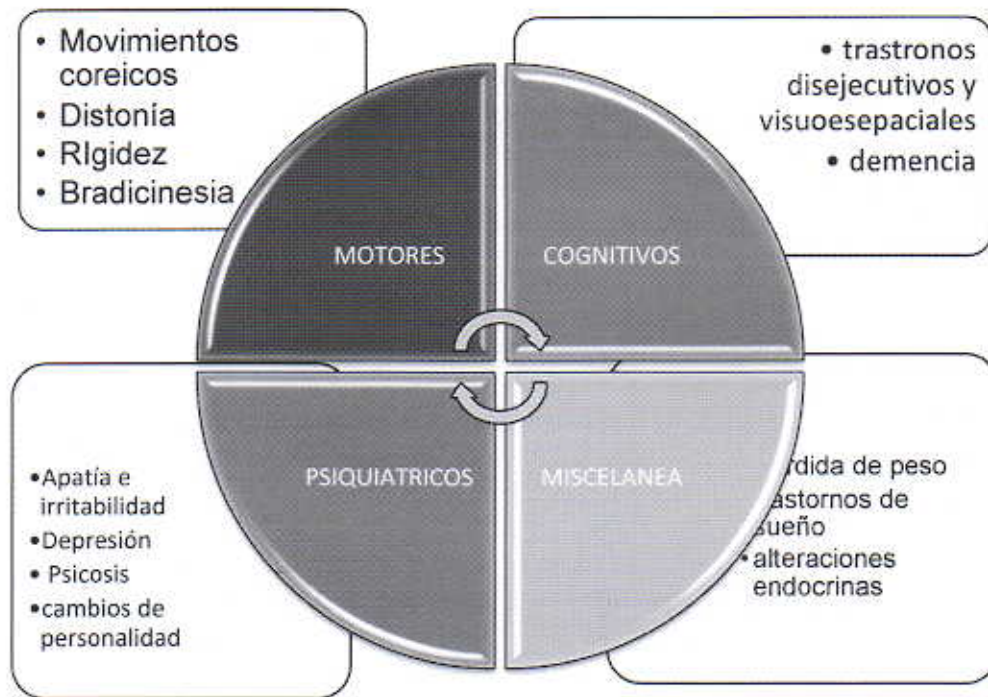


Grafico 01: cuadro clínico de EH

MINISTERIO DE SALUD
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 SERVICIO DE NEUROGENÉTICA
 MARIO R. CORNEJO OLIVERA
 C.M.P. 43604 R.N.E. 5°

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1 Criterios de Diagnóstico

Criterios Clínicos:

El diagnóstico y la edad de inicio de la enfermedad es determinada clínicamente basada en los signos motores.

Los criterios clínicos para sospechar EH son:

- Discapacidad motora progresiva con movimiento coreico
- Trastornos cognitivos con predominio de dificultades visuoespaciales, dificultades para organizar tareas, trastornos de memoria
- Trastornos del comportamiento como cambios en la personalidad o depresión.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

- Historia familiar con patrón autosómico dominante.
- Las formas infantiles y juveniles pueden debutar con trastornos del desarrollo psicomotor, ataxia, convulsiones y síndrome rígido-acinético.

Se recomienda el uso de la Escala unificada para evaluación de EH (UHDRS), disponible en: <http://www.huntington-study-group.org/Resources/UHDRS/tabid/67/Default.aspx>

Criterio Molecular:

El análisis del número de repeticiones CAG en el gen *HHT*, permite clasificar molecularmente el estado genético de un individuo en riesgo:

CLASIFICACIÓN ALELICA DE TRIPLETES CAG EN EH	
Nº repeticiones CAG	Descripción
≤26	Normal
27-35	Alelo intermedio, no están en riesgo de desarrollar los síntomas, pero debido a inestabilidad podrían tener riesgo de tener descendencia con alelo en rango patológico.
≥36	<i>Alelo que causa EH</i>
36 a 39	Penetrancia incompleta en riesgo para la enfermedad, pero puede no desarrollar los síntomas.
≥40	Penetrancia completa, desarrollan la enfermedad con gran certeza.

Adaptado y traducido de www.genereviews.org
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>)

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO C.M.
CMP: 43654 P.

6.2.2 Diagnóstico diferencial

- Enfermedad de Huntington like 1 (HDL1). Inicio temprano. Enfermedad priónica lentamente progresiva. Herencia Autosómico dominante (AD).
- Enfermedad de Huntington like 2 (HDL2). Clínicamente indistinguible de EH. La causa de la mutación es repetición anormal del triplete CAG en el gen *JPH3*.
- Corea-acantocitosis: Triada con corea, miopatía distal progresiva y acantocitos en sangre periférica
- Síndrome Neuroacantocitosis de Mcleod: alteración del sistema nervioso central, neuromuscular y hematológicas en varones.
- Ataxia espinocerebelosa 17: Corea, demencia y alteraciones psiquiátricas



- Atrofia dentorubropalidolusiana (DRPLA). Ataxia espinocerebelosa y corea.
- Corea hereditaria benigna: Trastorno AD, presenta corea sin demencia.
- Ataxias espinocerebelosas autosómico dominantes
- Enfermedad Creutzfeldt Jakob: Demencia rápidamente progresiva en meses.
- Enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano.
- Demencia familiar frontotemporal con parkinsonismo (FTDP-17).

En casos aislados sin historia familiar aparente considerar:

- Ataxia telangiectasia
- Neurodegeneración asociada a pantotenatokinasa,
- Lesch-Nyhan
- Epilepsia mioclónica progresiva

Otros en nuestra región:

- Corea de Sydenhan
- Enfermedad de Wilson
- Disquinesias por neurolépticos y levodopa
- Policitemia

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

Los exámenes de laboratorio en EH están en relación a la afectación sistémica de la enfermedad y como parte del trabajo diagnóstico diferencial y definitivo.

- Hemograma completo.
- Frotis en sangre periférica.
- Bioquímica básica: glucosa, urea, creatinina.
- Hemoglobina glicosilada.
- Perfil tiroideo.
- Anticuerpos antiestreptolisina si hay sospecha de Sydenhan

6.3.2. De Imágenes

La tomografía axial computada cerebral y la resonancia magnética nuclear, podría mostrar la atrofia a nivel del cuerpo estriado (Núcleo caudado y putamen) de la corteza cerebral, signo característico pero no patognomónico de la enfermedad.



6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

- **Análisis molecular del número de repeticiones CAG del gen *HTT*.** Es el diagnóstico estándar de oro y definitivo en EH. En el Perú este estudio está disponible, como procedimiento de apoyo al diagnóstico en el Laboratorio de Neurogenética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.
- **Consultas especializadas**
 - Consulta especializada de Neurología, de acuerdo a lo establecido para cada nivel de atención.
 - Consulta especializada en psiquiatría. Consulta prolongada de 60 minutos de duración para la primera consulta y de 30 minutos para las consultas de seguimiento. Todos los pacientes con EH deben tener al menos una consulta con esta especialidad.
 - Consulta especializada de Neurogenética, de 60 minutos de duración para la primera consulta empleando formatos estandarizados y 30 minutos de duración para las consultas de seguimiento.
 - Evaluación neuropsicológica. Todos los pacientes con EH deben tener al menos una consulta con esta especialidad.
 - Evaluación nutricional. Todos los pacientes con EH deben tener al menos una consulta anual con esta especialidad.
 - Evaluación en Medicina Física y Rehabilitación. Todos los pacientes con EH deben ser incorporados a un programa de rehabilitación física regular y supervisada.
 - Consulta especializada de endocrinología. Evaluación y manejo de complicaciones endocrinológicas incluyendo diabetes mellitus y trastornos tiroideos.
 - Consulta de asesoramiento genético, de 60 minutos de duración, disponible como consulta especializada en el Servicio de neurogenética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVELES DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Manejo ambulatorio:

La mayoría de casos de pacientes con enfermedad de Huntington pueden controlarse de manera ambulatoria. El paciente deberá ser controlado ambulatoriamente a intervalos no mayores a tres meses. La evolución y control de los síntomas de la enfermedad se realizan a través de:



- Consultas de seguimiento regular empleando formato de consulta semiestructurada (anexo 1), y aplicación de escalas de valoración clínica como la escala unificada para la enfermedad de Huntington (UHDRS),
- Manejo farmacológico de los síntomas motores y síntomas psiquiátricos de la enfermedad.
- Vigilancia nutricional incluyendo control regular del peso y evaluación de disfagia.
- Prevención y manejo de complicaciones.

Manejo en hospitalización:

Se hospitalizarán solo aquellos casos en los cuales se requiera cambiar la terapéutica, realizar exámenes auxiliares y evaluación clínica por un periodo prolongado o que presenten algún problema médico diferente a la enfermedad en mención.

Manejo en unidades críticas:

En casos de corea severa que no se controle farmacológicamente, podría requerirse el internamiento en una unidad de cuidados intensivos o cuando se presenta una complicación o intercurencia médica, distinta a la enfermedad de fondo que requiera ventilación asistida, monitorización cardíaca, evaluación del estado de conciencia, etc.

Medidas generales de soporte

- Dieta blanda y fraccionada. Dieta por sonda nasogástrica, sonda nasoyeyunal, o por gastrostomía para casos severos de disfagia.
- Uso de aditamentos para el desplazamiento, como bastones, andadores y sillas de ruedas, dependiendo del compromiso de la marcha.
- Medidas de protección para el paciente en el domicilio: camas con baranda, sillas con respaldar para ducha, barandas de soporte en escaleras.
- Terapia física y de rehabilitación para marcha y estabilidad postural
- Consejería y apoyo psicológico en todos los estadios de la enfermedad tanto a la persona afectada como a sus familiares.
- Asesoramiento genético.

INSTITUTO NACIONAL DE GENÉTICA Y NEUROLOGÍA
 SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OLMEDA
 C.M.P. 43604 P.F.E.



6.4.2. Terapéutica

Fármacos utilizados en tratamiento sintomático de la Enfermedad de Huntington

FARMACO	presentación	dosis promedio	frecuencia de dosis
Neurolépticos			
Haloperidol 2mg/ml	Gotas	4mg	3
Haloperidol 10mg	Tab	20mg	2
Decanoato de haloperidol 50mg	Amp	50mg	2
Quetiapina 25mg	Tab	50mg	2
Quetiapina 100mg	Tab	200mg	2
Clozapina 100mg	Tab	200mg	2
Olanzapina 10mg	Tab	20mg	2
Risperidona 2mg	Tab	6mg	2
clorpromazina 100mg	Tab	200mg	2
Depletors de dopamina			
Tetrabenazina 25mg	Tab	50mg	2
Benzodiacepinas			
Clonazepam 0.5mg	Tab	1mg	1
Clonazepam 2mg	Tab	2mg	1
Diazepam 10mg	Tab	1mg	2
Alprazolam 0.5mg			
Antidepresivos			
mirtazapina 30mg	Tab	30mg	1
Fluoxetina 20mg	Tab	20mg	1
Sertralina 50mg	Tab	50mg	1
Amitriptilina 25mg		25mg	1
Anticonvulsivantes/estabilizadores del ánimo			
Valproato de sodio 500mg		1000ng	2
Carbamazepina 200mg		400mg	2
Agonista dopaminérgico: manejo de Parkinsonismo en formas juveniles			
pramipexol 0.25mg, 1mg	tab	3mg	3
biperideno 2mg	tab	6mg	3

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO CORNEJO OLIVA
CMP 43604 RNE 01770

En fenotipos con predominio de rigidez y distonía, se ha sugerido el empleo de medicación que produzca relajación muscular. En las variantes con predominio de síntomas parkinsonianos, se ha sugerido el empleo de agonistas dopaminérgicos.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento

- Los antipsicóticos típicos, y en menor medida los atípicos, pueden desarrollar rigidez extrapiramidal y parkinsonismo y acatisia como efecto adverso.
- Algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la corea, como la tetrabenazina, pueden incrementar la frecuencia e intensidad de síntomas depresivos, incluso con mayor riesgo suicida.
- Los antidepressivos del grupo inhibidores de la recaptación de la serotonina, podrían generar síntomas gastrointestinales menores al inicio de tratamiento, otros efectos adversos incluyen síndrome serotoninérgico.
- Se ha descrito una mayor ocurrencia de síndrome metabólico en personas tratadas con ácido valproico.

6.4.4. Signos de alarma

- Corea severa
- Agitación psicomotora
- Pérdida de peso importante
- Depresión mayor con riesgo suicida
- Dificultad respiratoria
- Psicosis

6.4.5. Criterios de Alta

- El paciente hospitalizado será dado de alta cuando se haya terminado la evaluación clínica que motivó su internamiento.

6.4.6. Pronóstico

La EH es un trastorno degenerativo, que hasta el momento no tiene tratamiento curativo específico, sin tratamiento ni seguimiento regular, puede llevar al fallecimiento en promedio a los 15 años desde el inicio de los síntomas. El tratamiento sintomático y el seguimiento regular han modificado positivamente esta evolución mejorando la calidad de vida y tiempo de supervivencia de estos pacientes.

6.5. COMPLICACIONES

- En caso de pérdida de peso, es necesario apoyo nutricional regular incluyendo dieta hiperproteica, y fármacos estimuladores del apetito como el ácido valproico
- Los pacientes con EH tienen un riesgo incrementado de tener alteraciones hormonales sobre todo de hiperglicemia y diabetes tipo II así como trastornos tiroideos, por lo que se recomienda evaluación endocrinológica regular.



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

- En caso de dificultad ventilatoria, se procederá al manejo de vía aérea y soporte ventilatorio con aporte externo de oxígeno suficiente para garantizar adecuada oxigenación de los tejidos.
- Si existen problemas de deglución significativos, se colocará sonda respectiva u otras medidas de alimentación enteral y parenteral dependiendo de la severidad de la disfagia.
- En casos de retención urinaria, se colocará la sonda respectiva.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

NIVEL I:

Establecimiento de salud que cuenta con la atención de un médico general y no tiene apoyo de exámenes auxiliares de laboratorio e imágenes para el diagnóstico. En este nivel de atención, se aplicarán las medidas generales de soporte y se hará referencia a un hospital de nivel II.

NIVEL II:

Establecimiento de Salud donde ya se puede contar con un médico especialista en Neurología. Este puede realizar el diagnóstico clínico inicial y debe ser referido a un centro de atención nivel III para diagnóstico definitivo. El tratamiento sintomático puede realizarse en este nivel previo entrenamiento especializado en atención de EH.

NIVEL III:

En este nivel de atención se realiza la atención y evaluación especializada de las personas afectadas y sus familias, el diagnóstico con análisis genético, estudios de imágenes y de laboratorio en caso sea necesario ampliar diagnóstico diferencial y tratamiento sintomático. El asesoramiento genético debe realizarse en este nivel de atención. Los pacientes pueden ser contrareferidos a centros de atención de nivel II que cuenten con médico neurólogo previamente capacitado en atención de pacientes con EH.



I. TAGLE L.

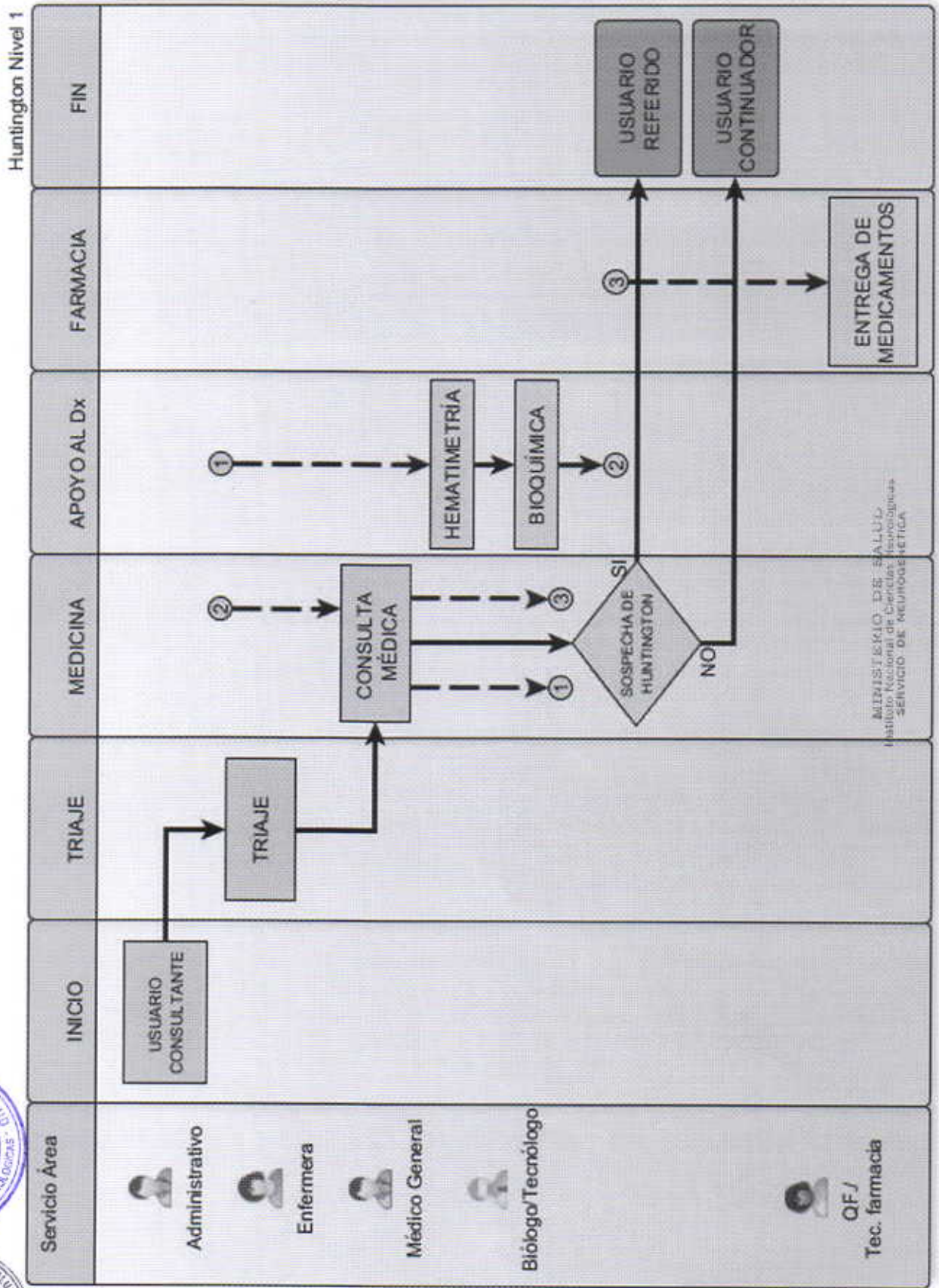


P. MAZZE

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS
 DIVISIÓN DE ASesorÍA MÉDICA Y NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OLIVERA
 CMP: 43604 RNE: 71700

6.7. FLUXOGRAMA



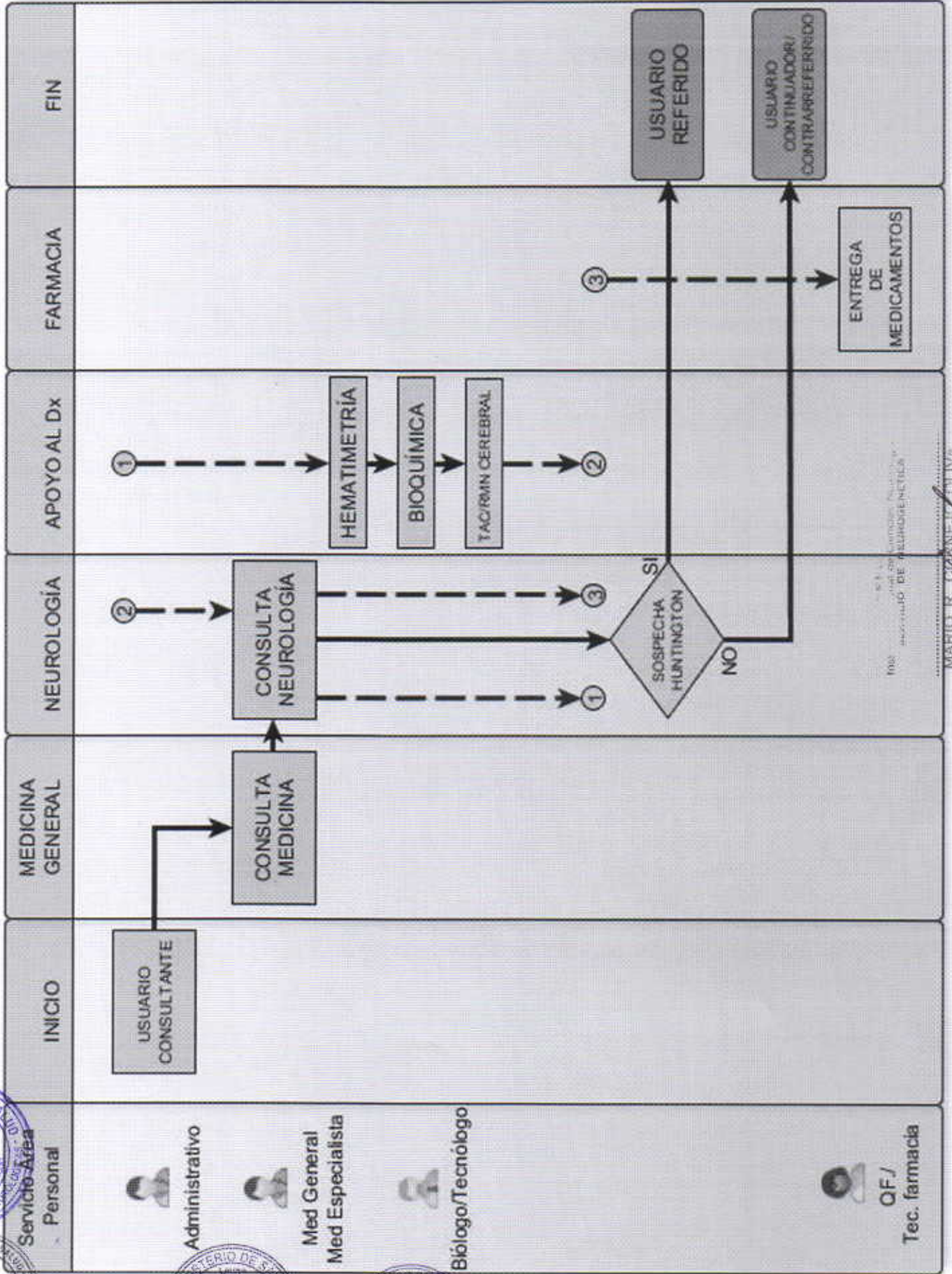
MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OLIVAS
CMP: 43554

I. TAGLE L.

P. MAZZE

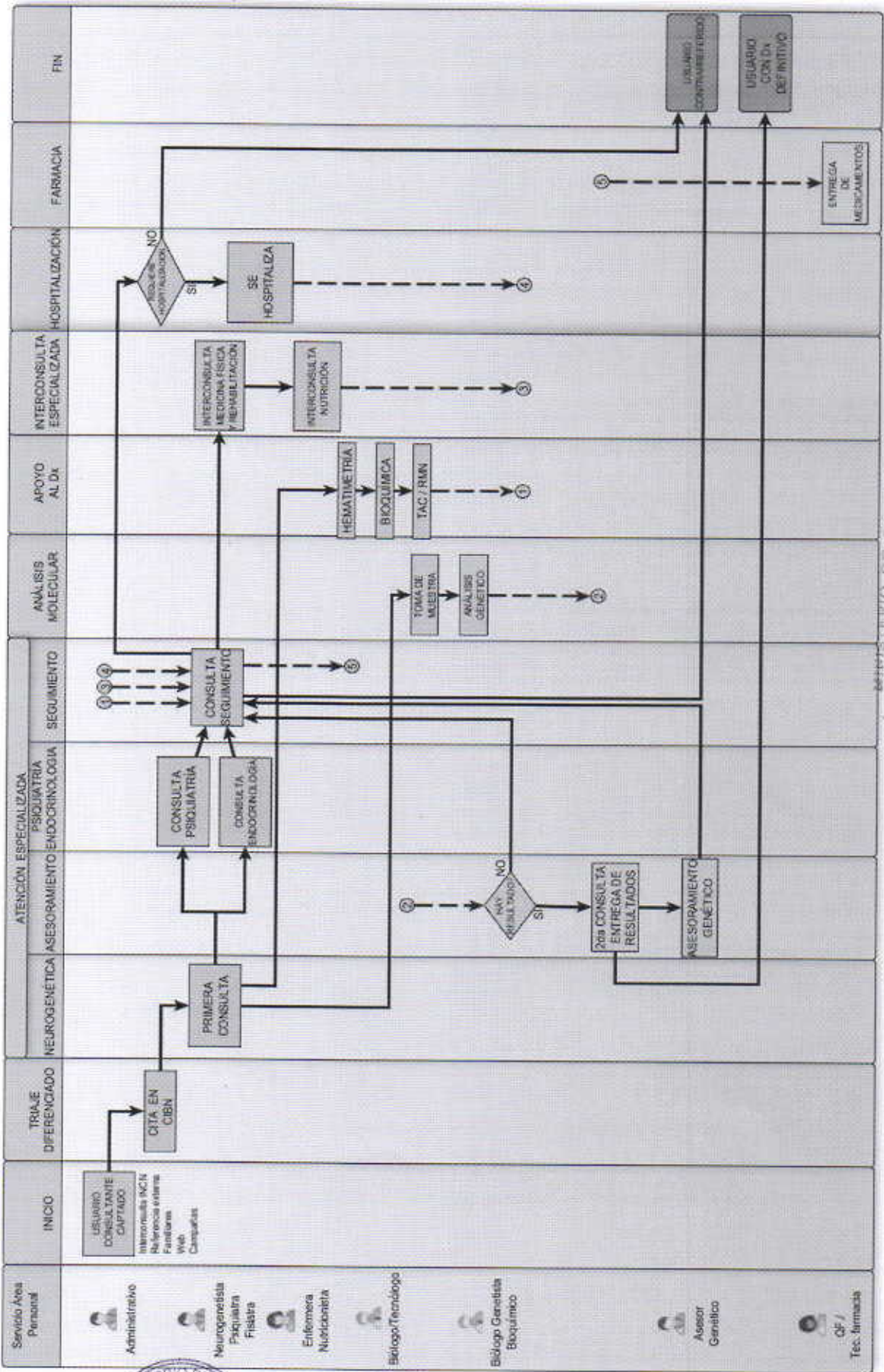
Huntington Nivel 2



INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
INSTITUTO VENEZOLANO DE NEUROLOGÍA

MARIO R. CORNETT SOLIV
CMP: 4366





I. TAGLE L.

P. MAZZETTI S.

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. *Mario R. Oliva* OLIVA
CMB. 07.02. PNE. 01.709

7. ANEXOS

Anexo 1 FORMATO GUÍA DE ATENCIÓN CLINICO-MOLECULAR EN ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (Utilizado en el Centro de Investigación Básica en Neurogenética del INCN)

Paciente :
 Edad : años
 Historia Clínica :
 Diagnóstico : d/c Enfermedad de Huntington
 Fecha :
 Consultor o Evaluador :
 Acompañantes :

Datos Personales		Detalle
Sexo		masculino () femenino ()
Estado civil		soltero () casado () conviviente () Otro:
Fecha Nacimiento		
Lugar de Nacimiento:	Distrito:	
	Provincia:	
	Departamento:	
Dirección		
Procedencia (últimos 6 meses)		
DNI		
Teléfono fijo		
Teléfono celular		
Correo electrónico		-
Grado de Instrucción		ninguno () primaria() secundaria() superior() especial () completo (incompleto () Nº. años de estudio: años
Tipo de ocupación		Anterior Actual
Desempeño laboral Normal (3), empleo completo o hace todo Reducido (2) incompleto con menos de lo esperado para capacidad prevista, tiempo parcial Poco (1) por horas, con ayuda importante No empleado (0) o no puede hacer		
Religión		
Médico tratante/solicitante		

ANTECEDENTES PERSONALES FISIOLÓGICOS		Sí () No () Descripción:
Perinatales		
Desarrollo		
Régimen catamenial		
Gestación		
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS		Sí () No () Descripción:
Cardiovasculares	HTA:	
	Dislipidemias:	

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROGENÉTICAS
 SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OLIVERA
 C.M.P. 12604 P.O.F. 4. 700



I. TAGLE L.

P. MAZZETTI S.

	Otros:	
Respiratorios	Asma:	
	TBC:	
	Otros:	
Endocrino	DM:	
	Alt. Tiroidea:	
	Otros	
Digestivos		
Génitourinarios	Infección vaginal	
Infecciones importantes	Niega	
Cirugías	cesárea	
Alergias	Medicamentos:	
	Alimentos:	
Hábitos nocivos:	Tabaco:	
	Alcohol:	
	Otros:	
Medicación actual:		
Cuidador principal:		
Otros:		

ANTECEDENTES FAMILIARES	Nombre completo (APELLIDOS y nombres)	Edad	Lugar nacimiento	Afectado	EI	Obs
Padre						
Abuelo paterno						
Abuela paterna						
Madre						
Abuelo materno						
Abuela materna						
Hermanos de padre y madre						
Otros hermanos						
Paternos						
Maternos						
Conyuge						
Hijos						

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. *Rovinsky* OLIVERA
CMP: 43604 RNEC 2111



I. TAGLE L.



P MAZZETTI S

Otros familiares					

RELATO:		Detalle	
Edad y tipo de Inicio	Para el paciente: Edad	Motor() cognitivo() comportamiento () Detallar:	
	Para la familia Edad	Motor () cognitivo () comportamiento() Detallar:	
Evolución de la enfermedad:			
Fecha diagnóstico clínico (dd/mm/aaaa)			
Dx de laboratorio Si () No ()	Institución	Fecha (dd/mm/aaaa)	
		Alelo mayor	
		Alelo menor	
Fase pre-diagnóstica: Cambios sutiles de personalidad, cognición y motricidad		<i>Marcar SI/ NO, y detallar</i>	
• Irritabilidad, discusiones frecuentes			
• Desinhibición			
• Inquietud a predominio nocturno			
• Dificultades en el trabajo			
• Dificultad para tareas simultaneas			
• Manejo financiero			
• Olvidos leves			
• Ansiedad			
• Otros			
Fase diagnóstica: movimientos anormales		<i>Marcar SI/ NO, y detallar</i>	
• Movimientos anormales:			
○ Corea (lugar de inicio, progresión)			
○ Cambios frecuentes de posición			
○ Lentitud del movimiento			
○ Incoordinación:			
○ Inestabilidad para la marcha			
○ Disonia (localización):			
• Cognición que afecte desempeño:			
○ Olvidos hechos recientes			
○ Olvidos hechos remotos			
○ Distractibilidad			
○ Dificultad para organizar/planificar			
○ Dificultad para habilidades motoras			
○ Dificultad para comprensión			
○ Dificultad para expresión			
• Manifestaciones psiquiátricas			
○ Depresión			
○ Perseveración/comportamiento obsesivo			
○ Manía, hipomanía			
○ Psicosis (alucinaciones y/o delusiones)			
○ Irritabilidad			

MINIS. SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO A. CORNEJO OLIVAS
CMP 43604 PAE 2-767



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

<input type="checkbox"/> Comportamiento agresivo o violento	
<input type="checkbox"/> Apatía	
<input checked="" type="checkbox"/> Tendencia suicida	
<input type="checkbox"/> Ideas	
<input type="checkbox"/> Planes	
<input type="checkbox"/> Intento	
<input type="checkbox"/> Lo ha mencionado a alguien	
<input checked="" type="checkbox"/> Trastorno del sueño	
Fase avanzada:	<i>Marcar SI/NO, y detallar</i>
<input type="checkbox"/> Marcha dependiente	
<input type="checkbox"/> Corea severa	
<input type="checkbox"/> Lentificación de movimiento que afecte desplazamiento	
<input type="checkbox"/> Comprensión muy limitadas	
<input type="checkbox"/> Expresión muy limitada	
<input type="checkbox"/> Disfagia, atoros,	
<input type="checkbox"/> BNM por aspiración	
<input type="checkbox"/> Caídas	
<input type="checkbox"/> Adelgazamiento importante:	
<input type="checkbox"/> Dependencia	
Otros:	<i>Marcar SI/ NO, NO EVALUADO</i>
<input type="checkbox"/> Crisis convulsivas	
<input type="checkbox"/> Mioclonías	
<input type="checkbox"/> Arreflexia	
<input type="checkbox"/> Aumento de creatinquinasa,	
<input type="checkbox"/> Acantocitosis	
<input type="checkbox"/> Ingesta de neurolépticos	
<input type="checkbox"/> corea en gestación	
<input type="checkbox"/> hipertiroidismo	
<input type="checkbox"/> antecedente de enf. cerebro-vascular	
<input type="checkbox"/> alteraciones metabólicas, hiperglicemia	
<input type="checkbox"/> Antecedente de fiebre reumática	

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO CORNEJO OLIVAS
C.M.R. 43604 R.N.E. 2

EXAMEN NEUROLOGICO		Si () No () No evaluado () Descripción
Ataxia/alteraciones cerebelosas		
Alteraciones de movimientos oculares (sacádicos, seguimiento, oftalmoplejia)		
Nistagmo		
Retracción palpebral		
Disfagia		
Disartria		
Piramidalismo	Hiperreflexia	
	espasticidad	
	Babinski otros	
Arreflexia		
Fasciculaciones		
Atrofia/hipotrofia		
Alteraciones sensitivas		
Pérdida de agudeza visual		



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

Atrofia óptica	
Movimientos distónicos	
Movimientos coreicos	
Alteraciones cognitivas	
Rigidez	
Bradiquinesia	
Tembor de reposo	
Tembor postural	
Convulsiones	
Inestabilidad postural	
Alteraciones de la marcha	
Peso	
Índice de Masa Corporal (IMC)	
Otros hallazgos al examen	
MMSE	
MoCA	
UHRS motor	
Otras escalas	

EXAMENES AUXILIARES	COMENTARIO
Examen genético	
o N° de muestra	
o código de familia	
o Consentimiento	
o Tipo de muestra	
Tomografía cerebral	
RM cerebral	
Electroencefalografía	
Evaluación neurocognitiva	
Endocrinología	
Psiquiatría	
Oftalmología	
Otros Exámenes laboratorio:	
Exámenes especiales:	

IMPRESIÓN DIAGNOSTICA:

DIAGNÓSTICO	CIE10	MARCAR(X) según corresponda
Enfermedad de Huntington	G10	
Corea inducida por fármacos	G25.4	
Otras Coreas (detallar)	G25.5	

Se explica a los familiares de la persona afectada las características de la enfermedad de Huntington, el componente hereditario dominante y el riesgo de anticipación en las generaciones sucesivas; igualmente, se explica la existencia de medicación para control de síntomas y la necesidad de control regular por un médico para vigilar complicaciones como adelgazamiento y las referidas a postración.



I. TAGLE L.



D. MAZZETTI S.

INSTITUTO VENEZOLANO DE SALUD
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO CORNEJO OLIVERA
 CMP: 43604 R.N.C. 5.º

Anexo 2

FORMATO GUIA PARA ASESORAMIENTO GENÉTICO EN ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

(Utilizado en Servicio de Neurogenética-INCN)

Paciente :

Edad :

Historia :

Diagnóstico :

Tipo de asesoramiento : Individual (), Pareja (), Familiar ()

El paciente antes mencionado acude a orientación sobre enfermedad de Huntington, en compañía de ___ familiares (**detallar apellidos y nombres, grado de consanguinidad con el probando**)

Introducción sobre las enfermedades genéticas y denominadas raras, en la que se destaca la frecuencia escasa y la falta de conocimiento por parte de la población y de los profesionales de la salud sobre el tema, la importancia de entrenarse y asumir responsabilidad para difundir la información y evitar que los miembros de la familia se pongan en riesgo. Se discute la presentación de la enfermedad de Huntington en nuestro país y el número probable de casos, el efecto fundador y la presencia de la enfermedad en Cañete.

Explicación de las características de la enfermedad de Huntington:

- Cuadro clínico:
 - Movimientos involuntarios a predominio coreico aunque pueden haber otros movimientos como distonía o atetosis.
 - Trastorno de comportamiento: generalmente agitación e inclusive agresividad.
 - Problemas cognitivos con pérdida progresiva de las funciones intelectuales como la memoria, capacidad de reconocer a las personas, capacidad de usar los objetos, de tomar decisiones, etc.
- Forma de herencia: Esta enfermedad se hereda de padres a hijos, generalmente es uno de los padres (hombre o mujer) quien tiene el gen cambiado o mutado. La enfermedad se presenta cuando se hereda un solo gen de uno de los padres afectados. A esta herencia se le llama autosómica dominante y la enfermedad se puede presentar tanto en hombres como en mujeres.
- Estructuras del sistema nervioso afectadas: la enfermedad daña neuronas que se encuentran en la parte profunda del cerebro, llamada los ganglios basales, que controlan los movimientos del cuerpo. Con el paso del tiempo se afectan también otras estructuras tanto profundas como superficiales y poco a poco van añadiéndose otras manifestaciones.
- Se discute la posibilidad de portadores asintomáticos, debido a que, aunque muy poco frecuente, en algunas personas puede no expresarse el gen.

Edad de inicio: la enfermedad generalmente comienza entre los 30 y 50 años, pero puede haber personas afectadas que empiecen la enfermedad desde la infancia temprana o en edades avanzadas.

Se explica los factores hereditarios:

- Para cada gestación, el riesgo es de 50% de heredar la enfermedad.

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Genética Psicológica
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OLIVERA
CMP: 43604 PNF-0



I. TAGLE L.



P. MAZZE L.

- **Anticipación:** Se describe en esta entidad, la posibilidad de que la aparición del cuadro clínico sea a una edad cada vez menor, por lo que se explica que de generación en generación la enfermedad se "adelanta". Esto es más probable cuando se hereda la enfermedad del padre (varón) que de la madre. Ello explica que en algunas familias, de generación en generación los casos pueden presentarse a una edad más temprana.
- **Dificultades en diagnosticar casos pocos claros clínicamente:** Como cualquier persona puede desarrollar las manifestaciones de la enfermedad por separado o juntas, sin tener historia familiar y por otras causas como infecciones, intoxicaciones, otras enfermedades hereditarias, etc., las pruebas moleculares nos ayudan hacer un diagnóstico preciso, en especial si no hay historia familiar o las manifestaciones no coinciden con las de otros miembros de la familia.
- **Portadores asintomáticos:** Son miembros de la familia que han heredado el gen pero aún no tienen manifestaciones de la enfermedad. En el Servicio no hacemos diagnóstico de portadores de la enfermedad que aún no presenten síntomas porque no se les puede garantizar aún el seguimiento ni apoyo a lo largo de los años por venir.

Se explica las alternativas de tratamiento y la influencia del ambiente y otras enfermedades sobre la expresión del gen con la mutación:

- En las sucesivas consultas con su neurólogo tratante, le explicarán los diferentes tratamientos que se utilizan para controlar los movimientos involuntarios y los cambios en el comportamiento: tranquilizantes menores (clonacepam y alprazolam u otros) y tranquilizantes mayores (haloperidol, clorpromacina, risperidona, quetiapina u otro).
- Igualmente, es importante que la persona afectada mantenga las mejores condiciones de funcionamiento de su sistema nervioso y su organismo, para evitar que se añadan otros daños:
 - Control de hipertensión, colesterol y triglicéridos, diabetes, arritmias. Estas entidades mal controladas y con medicación irregular dañan el sistema nervioso y contribuyen a que la persona pierda sus facultades más rápidamente.
 - La desnutrición, el alcoholismo, el consumo de drogas, el no estudiar o mantenerse inactivo intelectualmente, contribuyen a la aparición de la enfermedad antes de tiempo y a que progrese más rápidamente.
- El control de otras enfermedades en forma rápida es también importante. La sobrecarga del organismo con infecciones, traumatismos severos o exposición a tóxicos acentúan las manifestaciones o las hace aparecer tempranamente.

Se responde a preguntas del paciente y grupo acompañante.

MINISTERIO DE SALUD - COLOMBIA
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORMEJO OLIVÉ
 CMP: 48604 PNF



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

ANEXO N° 3

INFORMACIÓN RELEVANTE PARA EL ANALISIS GENÉTICO DE TRIPLETES CAG DEL GEN *HTT* (diagnóstico de EH)

Se hace diagnóstico molecular a las personas (niños o adultos) con manifestaciones clínicas que sugieren enfermedad de Huntington. No se realiza este examen a menores de edad o adultos sin cuadro clínico.

De la información de contacto

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Centro de Investigación Básica en Neurogenética

Laboratorio de Neurogenética

Jr. Ancash 1271, Lima 01, Lima, Perú

Teléfonos: 51-1-411 7779 (directo), 51-1-411 7700 (central telefónica).

Horario de atención para toma de muestras: lunes a viernes de 8:00 a.m. a 12:00 m.

De las condiciones de toma de muestra:

- No se requiere estar en ayunas.
- No se requiere suspender medicación que la persona esté tomando.
- Antes de la toma de muestra se requiere firmar un consentimiento, cuya copia se entrega al paciente.

Del análisis molecular:

- Se toman 20 ml de sangre total en dos tubos de 10ml de capacidad con sistema al vacío, con EDTA.
- El procesamiento de la muestra toma 8 semanas.
- El resultado se entrega directamente al paciente y familiar responsable en una consulta especial de asesoramiento genético.

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO O'H
CMP-43704



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armstrong MJ, Miyasaki JM. Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 8 de julio de 2012;79(6):597-603.
2. Losekoot M, Belzen MJ van, Seneca S, Bauer P, Stenhouse SAR, Barton DE. EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(5):480-6.
3. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. *Neurology*. agosto de 1994;44(8):1533-6.
4. Quarrell OWJ, Nance MA, Nopoulos P, Paulsen JS, Smith JA, Squitieri F. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag* [Internet]. 1 de junio de 2013 [citado 24 de diciembre de 2015];3(3). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.offcampus.lib.washington.edu/pmc/articles/PMC3883192/>
5. Videnovic A. Treatment of Huntington Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 16 de febrero de 2013;15(4):424-38.
6. Paneque M, Sequeiros J, Skirton H. Quality assessment of genetic counseling process in the context of presymptomatic testing for late-onset disorders: a thematic analysis of three review articles. *Genet Test Mol Biomark*. enero de 2012;16(1):36-45.

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
SERVICIO DE NEUROGENÉTICA

MARIO R. CORNEJO OJEDA
CMR-43604



L. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.