



Artículo 1 -2018:

Neostigmina en el tratamiento de la Distrofia Muscular Progresiva: Estudio de 6 pacientes, 4 con seguimiento de 13 años

Recibido: 06/07/2018

Aceptado: 15/07/2018

¹ Dr. Martín Álvarez Rojas.

² Dra. Ana María Álvarez Alvarado

³ Dr. Max Barrantes Jiménez

- ¹ Caja Costarricense del Seguro Social.
- ² Médico Cirujano.
- ³ Médico Pediatra. Caja Costarricense de Seguro Social

Resumen

Estudio realizado durante 13 años, en seis pacientes con distrofia muscular. Dos de ellos asociados con neuropatía y cuatro con nervios sanos. El objetivo de la investigación es demostrar el uso de la neostigmina en el tratamiento de la distrofia muscular progresiva, como competidor reactivador y facilitador de la glicosilación de los receptores alfa distroglicano. Los 6 pacientes iniciaron con neostigmina de 3 a 5 tabletas al día. Con este tratamiento se mostró un aumento de la fuerza muscular en un mes. Cuatro de los pacientes experimentaron un aumento de fuerza muscular que se mantuvo por 13 años con una mejor calidad de vida e iguales oportunidades que un individuo saludable. La fisiopatología de la distrofia muscular progresiva es el bloqueo genético a la glicosilación de los receptores alfa distroglicano que produce debilidad muscular. La neostigmina es utilizada como inhibidor de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de la Miastenia Gravis (acción indirecta). La acción directa es competidor y desbloqueador del receptor, esto facilita la glicosilación, aumentando la fuerza muscular.

Abstract

This study was carried out for 13 years in six patients with muscular dystrophy. Two of them associated with neuropathy and four with healthy nerves. The objective of the research is to demonstrate that the use of Neostigmine in the treatment of progressive muscular dystrophy, as competitor, reactivator and facilitator of the glycosylation of alpha dystroglycan receptors. The six patients started taking from 3 to 5 tablets of Neostigmine a day. With this treatment an increase in muscle strength was shown in one month. Four of the patients experienced an increase in muscular strength which remained for 13 years in which they had a better quality of life and equal opportunities as a healthy individual. The physiopathology of progressive muscular dystrophy is the genetic block to the glycosylation of alpha dystroglycan receptors that produces muscle weakness. Neostigmine is used as an acetylcholinesterase inhibitor in the treatment of Myasthenia Gravis (indirect action). The direct action is competitor and unblocker of the receiver, this facilitates glycolization, increasing muscle strength.

Palabras clave

Neostigmina, distrofia muscular, complejo distroglicano, receptor, colinesterasa.

Introducción

La distrofia muscular es una enfermedad genética ligada al cromosoma X^(1,2). Un gran número de genes están implicados en esta enfermedad^(3, 4), los cuales codifican los componentes del complejo distrofinaglicoproteína (DGC) localizado en la unión neuromuscular^(5, 6). Además del músculo esquelético, el distroglicano se localiza en el corazón, el músculo liso, el cerebro y los nervios periféricos⁽⁷⁾.

La distrofia muscular (DMP) es una enfermedad causada por el bloqueo del receptor alfa distroglicano a la glicolización que tiene un papel central en el mantenimiento de la integridad de las fibras musculares⁽⁸⁻¹⁵⁾. El complejo distroglicano (CDG) está formado por varias proteínas y fue descubierto en 1987⁽¹⁶⁾. Está formado por la distrofina, los sarcoglicanos [α -SG, β -SG, SG- γ y δ -SG] (Ervasti y Campbell, 1991), sarcospan (Crosbie *et al.*, 1997) y la syntrophinas (Yang *et al.*, 1994). Además, varias proteínas extra e intracelulares están menos fuertemente asociadas con el DGC, tales como la sintasa del óxido nítrico [nNOS (Brennan *et al.*, 1995)], dystrobrevin (Grady *et al.*, 1999. ; Yoshida *et al.*, 2000) y laminina 2 (Henry y Campbell, 1996).

El β -distroglicano se conecta intracelularmente a la distrofina, que se une al citoesqueleto de actina y, extracelularmente, el α -distroglicano se une a varios ligandos extracelulares, incluyendo laminina, la agrina y perlecan (Bowe *et al.*, 1994. ; Campanelli *et al.*, 1994. ; Gee *et al.*, 1994.; Sugiyama *et al.*, 1994), y a las neurexinas del cerebro^(17, 18). El distroglicano por medio de su molécula alfa sirve como receptor a la glicolización para que se realice la unión a la laminina 2 de la matriz extracelular y, por medio de la distrofina intracelular, a la actina; por lo cual se realiza el trabajo de contracción y relajación de la miofibrila^(19, 20).

La hipoglicolización del alfa distroglicano produce pérdida de su masa molecular, desarticulando la unión con la laminina de la matriz extracelular, el DG está presente, pero no es funcional⁽²¹⁾, lo que se traduce en una inactividad de la miofibrila, inflamación, necrosis y fibrosis⁽²²⁾, que eleva los niveles de CPK^(23, 24). La restauración de la glicolización del receptor, aunque sea en forma parcial estabiliza el sarcolema durante una contracción⁽²⁵⁾ y podría disuadir eficazmente la progresión de la distroglinopatía y así proporcionar beneficios terapéuticos⁽²⁶⁾.

La unión entre el citoesqueleto y la matriz extracelular es crítica para mantener la integridad de las células musculares⁽²⁵⁾, dependiendo del porcentaje de hipoglicolización del complejo (CDG), así será la severidad de la distrofia. Un 50% de disminución no tiene manifestación clínica^(28, 29). La pérdida de nNOS en el músculo del paciente distrófico puede resultar en la regulación aberrante de la vasoconstricción adrenérgica sin dilatación vascular adecuada y del flujo de sangre posterior. Los músculos esqueléticos y cardíacos sufren necrosis focal. La pérdida de los niveles normales de óxido nítrico se ha demostrado que exacerba el daño y la inflamación de la membrana⁽³⁰⁾. Estos pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca; en la mayoría de las veces, es asintomática y solo se diagnostica por ecocardiograma mostrando una disminución de la fracción de eyección sistólica^(31, 32). Los virus pueden bloquear los receptores alfa distroglicano⁽³³⁾, lo que produce debilidad muscular, que facilita la entrada y replicación viral (Smith y Helenius, 2004 ; Coyne y Bergelson, 2006; Marsh y Helenius, 2006; Helenius, 2007).

Los estudios indican que la perturbación inducida por el virus de la expresión funcional de alfa-DG es reversible en un periodo. Existe una competencia entre virus y moléculas de la matriz extracelular (MEC) por el alfa-DG. Probablemente subyace la observación que la afinidad por el receptor es un determinante crucial de tropismo tisular y subsiguiente patogénesis^(34, 35).

El alfa-DG está concentrado en las uniones neuromusculares lo que indica que la reducción en su masa molecular después de la denervación debilita la unión del sarcolema con laminina⁽³⁶⁾, ya que el alfa-DG está regulado por la inervación⁽³⁷⁾, si hay nervio sano hay DG y hay unión a la laminina y por lo tanto contracción muscular.

La presente investigación se basó en el porqué de la mejoría de una paciente no incluida en la investigación, con distrofia muscular progresiva (DMP), que fue tratada con 5 tabletas de neostigmina por día, durante 18 años, aumentó su fuerza muscular (FM) y tuvo una vida normal: se detuvo el progreso de la enfermedad y tuvo siete hijos nacidos por partos vaginales. Actualmente, 34 años después, sigue en iguales condiciones.

El estudio se inició con seis pacientes diagnosticados con distrofia muscular progresiva por medio de electromiografía. De ellos, cuatro pacientes con nervios sanos y dos con neuropatía asociada. A todos se les dio neostigmina, en una cantidad de 3 a 5 pastillas al día según la edad. También se controló la FM una vez al mes en el primer año y cada tres meses los restantes 13 años. Esta acción estuvo basada en la hipótesis de que la neostigmina en su acción primaria es un competidor y desplazador del bloqueo de los de receptores⁽³⁸⁾, que facilitaría la glicolización del alfa distroglicano, lo que reestablece la unión del DG a la laminina de la matriz extracelular y, por medio de la distrofina, a la actina. Esta acción reiniciaría la movilización de la miofibrila con disminución de la inflamación y aumento de la fuerza muscular, lo que revierte el pronóstico y mejora la calidad de vida. Esto con base en que la clave para el desarrollo de terapias y tratamientos para las distrofias musculares radica en la comprensión de las funciones de las moléculas CDG.

Métodos

Autorización Biótica CENDEISSS-AB-2815-2017

Los datos se obtuvieron de las consultas médicas mensuales en el primer año y, cada 3 meses, los posteriores 12 años.

Se evaluó la fuerza muscular en cada consulta utilizando la Escala Británica de Cuantificación de Fuerza Muscular (EBCFM): 0: No mueve. 1: Contracción, pero no moviliza. 2: Moviliza, pero no contra la gravedad. 3: Moviliza contra la gravedad y no contra la resistencia 4: Moviliza contra la resistencia, pero no es normal. 5: Fuerza Muscular normal.

Para cuantificar la disminución de la fuerza muscular (DFM) o los aumentos (AFM), la EBCFM de 1 a 5, se hizo la conversión de las unidades de AFM o DFM a porcentajes en el periodo durante todas las consultas. Por cada unidad que descienda (DFM) o aumente (AFM) el porcentaje hará lo mismo a una relación de 1= 20%; de esta manera, FM 5 = 100%, FM 4= 80%, FM 3= 60%, FM 2= 40%, FM 1= 20%.

La evaluación se realizó en los siguientes grupos musculares: hombro derecho (HD) hombro izquierdo (HI), brazo derecho (BD) brazo izquierdo (BI) antebrazo derecho (AD) antebrazo izquierdo (AI), mano derecha (MD), mano izquierda (MI) muslo derecho (MD), muslo izquierdo (MI), pierna

derecha (PD) y la pierna izquierda (PI). También se determinó la fuerza muscular inicial (FMI) antes del tratamiento y en cada consulta, cada mes durante el primer año y cada 3 meses los restantes 12 años, para determinar los AFM o las DFM y asignándoles el porcentaje correspondiente.

También fue determinado el AFM en relación con la FMI por paciente. Se promedió entre los cuatro pacientes y se estableció el promedio de normalidad de fuerza muscular (PNFM) a los 12 meses y a los 13 años, con relación a la fuerza muscular inicial (FMI) y se calcularon los porcentajes por medio de la varianza de porcentajes (dato actual menos dato anterior dividido entre el dato anterior) +A2 (B2-A2) /A2.

Asimismo, en cada consulta se valoró el signo de Gowers, el cual, es positivo cuando el paciente, al acucillarse y levantarse, necesita de apoyo de los brazos y negativo cuando no lo necesita.

También se analizó la calidad de vida (CV) según la Organización Mundial de la Salud, que la define como «la percepción del individuo de su posición en la vida, en el contexto cultural y sistemas de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, patrones y preocupaciones».

La propuesta por Schalock y Verdugo sugiere que la CV percibida por una persona se relaciona de forma significativa con tres dominios principales: la vida en el hogar y en la comunidad, la escuela o el trabajo, la salud y el bienestar⁽³⁹⁾. Para determinar la calidad de vida se tomó en cuenta la distancia que logra caminar sin cansarse en metros o km, las actividades que realiza en los centros educativos, subir escalera, correr, hacer compras, bailar, salir con amigos, visitar centros comerciales, la socialización se valora con la asistencia a fiestas, reuniones, colegio, juegos, además se determinaron los estados depresivos mediante el interrogatorio directo. En varias consultas fue controlada la fosfatasa alcalina. Como rutina, se realizaron la Proteína C Reactiva, VES pruebas de función hepática, CPK, ecocardiograma. Los efectos secundarios del medicamento se valoraron por medio de interrogatorio mensual y trimestral.

Resultados

Los seis pacientes con distrofia muscular progresiva (DMP) tenían control en CENARE (Centro Nacional de Rehabilitación Caja Costarricense del Seguro Social), con sus respectivas electromiografías diagnósticas. Dos pacientes, además de DMP, presentaban otra patología asociada: uno de ellos tenía parálisis cerebral infantil (PCI) con espasticidad y neuropatía. El otro paciente tenía asociada una polineuropatía mixta de 4 segmentos.

Los pacientes sin neuropatía respondieron al tratamiento con neostigmina, lo que hizo que al mes aumentara significativamente su fuerza muscular. Los otros dos pacientes que tenían patología del nervio asociado no respondieron; por esa razón, fueron excluidos del seguimiento después de tres meses.

■ Caso 1:

Femenina con 13 años de edad, AHF: hipertensión arterial, tiene un primo segundo con DM, APP (-). Los síntomas de la distrofia muscular los inició a los 9 años, 5 años de evolución, debilidad progresiva, electromiografía (+) por miopatía. Presenta una calidad de vida deteriorada: no puede subir escaleras, camina 100 metros y se cansa, no asiste a actividades sociales, se aísla, estudia en secundaria asistida por su madre y, constantemente, se deprime. Se inicia el tratamiento con 5 tabletas de neostigmina repartidas en el día cada 4 horas. Los resultados del primer año y en los restantes 12 años son los siguientes:

■ Cuadro 1. Determinación de FM en cada consulta médica del primer año según EBCFM

Consulta médica / Grupo muscular	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
HD	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
HI	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
BD	3	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
BI	3	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AD	3	4	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AI	3	4	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
MD	3	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
MI	3	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
MD	3	4	5	3	5	5	5	5	4	4	5	5	4
MI	3	4	5	4	5	5	5	5	4	4	5	5	4
PD	3	4	4	3	4	5	5	4	4	4	4	4	4
PI	3	4	4	3	4	5	5	5	3	4	4	4	4
% PNFM1	66,6	90	96,6	78,3	96,6	100	100	98,3	91,6	93,3	96,6	96,6	93,3
% AFM		35,1	7,3	-18,9	18,9	3,5	0	1,7	-6,8	1,9	3,5	0	-3,4
				virus					virus				virus
Gowers	+	.	.	1+	-	-	-	-	+	-	-	-	+

PNFM1 66-6% al mes, PNFM 90 % (AFM 35,7%), mes 12 PNFM 93,3% (AFM 40.1 %) PDFM 9.7%. Fuente: expediente clínico.

■ **Gráfico 1** Promedio de fuerza muscular según nº de consultas, 2002



■ **Cuadro 2** Promedio de fuerza muscular por grupo muscular por año con tratamiento neostigmina

Grupo musc	2002 %AFM	2003 %AFM	2004 %AFM	2005 %AFM	2006 %AFM	2007 %AFM	2008 %AFM	2009 %AFM	2010 %AFM	2011 %AFM	2012 %AFM	2013 %AFM	2014 %AFM
HD	100	100	100	100	100	95	100	100	100	100	100	100	100
HI	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
BD	98,2	100	100	100	100	95	100	100	100	100	100	100	100
BI	98,2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
AD	96,6	100	100	100	100	95	100	100	100	100	100	100	100
AI	96,6	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
MD	98,2	96	100	100	100	95	100	100	100	100	100	100	96
MI	98,2	96	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96
MD	96,6	88	100	100	100	95	100	95	100	100	93.2	100	92
MI	91,6	90	100	100	100	90	100	95	100	100	93.2	95	92
PD	90	76	95	93,2	100	85	90	85	80	95	96.6	95	84
PI	81,6	74	85	93,2	100	95	80	85	80	95	93.2	95	84
PFM%	95,4	93.3	98.3	98.8	100	95,4	97.5	96.6	96.6	99,1	98	98,7	95,3

PFNM = 2002= 95.4%, 2003= 93.3%, 2004= 98.3%, 2005=98.8%, 2006= 100%, 2007=95.4%, 2008=97.5% 2009= 96.6%, 2010=96.6%, 2011= 99.1%, 2012= 98%, 2013= 98.7%, 2014= 95.3%. **Fuente:** Expediente clínico.

■ **Cuadro 3** Recopilación del promedio de FM durante 13 años

Grupo muscular	% FMI	% PNFMI al mes	% PNFMI en 12 meses	% PNAFMI en los 13 años
HD	100	100	100	99.6
HI	100	100	100	100
BD	60	100	100	99.6
BI	60	100	100	100
AD	60	80	100	96.6
AI	60	80	100	100
MD	60	100	100	98.9
MI	60	100	100	99.3
MD	60	80	100	97.1
MI	60	80	100	96.5
PD	60	80	80	88.8
PI	60	80	80	87.6
%PNFMI	66.6	90	96.6	97
% AFM		35.1	45	45,6
Gowers	+	-	-	-

PFMI 66.6%, PNFMI al mes 90%, (AFM 35,1%), PNFMI al año 96,6% (AFM 45%,) Gowers (-), los 13 años PNFMI 97% (AFM 45,6%) a Gowers (-), PDFMI al año 8,17% Gowers (+), a los 13 años PDFMI 6% Gowers (+). **Fuente:** Expediente clínico

El PNFMI es de un 66-6%. Al iniciar el tratamiento con neostigmina con 5 pastillas por día, se obtuvo un PNFMI de 90% con un AFM del 35.1%, en el primer mes. Al año, el PNFMI fue de un 96,6%, que corresponde AFM 45 %. A los 13 años, el PNFMI fue de un 97% con un AFM del 45.6%.

En el primer año se presentaron 4 DFM con un PDFMI de un 9.7%. Se mantuvo un PDFMI de un 6% en los 13 años, acompañándose de Gowers (+), al aumentar la FM el Gowers (-).

El AFM produce cambios en el estilo y calidad de vida. El paciente no necesita apoyo para levantarse, sube las escaleras del colegio y camina sin cansarse, sube cuevas con facilidad, baila y se siente eufórica, disminuye su estado de depresión con una mejoría notable de su estado de ánimo, asiste a actividades sociales con amigas. El efecto del medicamento dura 3 a 4 horas. A los 30 días la paciente camina 1.5 Km y su calidad de vida mejora en un 100%. En las consultas 4-9-13 se presentaron las DFM, a pesar de tratamiento. En la exploración física solamente se encontró una faringitis viral asociada y mialgias leves. En ambos casos, se continuó con el tratamiento. A los ocho días siguientes volvió a aumentar la fuerza muscular, conforme el cuadro viral fue desapareciendo.

La calidad de vida había mejorado en la paciente en un 100%. El comportamiento de la FM en los 12 años restantes fue semejante al primer año La paciente presenta los siguientes laboratorios: fosfatasa alcalina (FA): 335 U/L (65-300 U/L), PCR (-), ASO 200 U, FR (-), TGP 15.5U/L, TGO 20.5U/L. Un mes después la FA: 326 U/L y luego descendió a 185U/L. EKG y ECO normales No se reportan efectos secundarios del medicamento.

■ **Caso 2:**

Femenina de 18 años de edad. AHF: hipertensión arterial, distrofia muscular en una hermana y un hermano. APP: Distrofia muscular, edad de inicio de síntomas a los 10 años, 8 años de evolución con debilidad progresiva, electromiografía (+) por miopatía. Con calidad de vida deteriorada, presenta debilidad marcada, no puede ir de compras, no sube escaleras, camina 200 metros y se cansa, estudia en la universidad asistida por familiares, le cuesta relacionarse y no asiste a fiestas ni al cine. Se siente deprimida por no poder ir a los centros comerciales como sus amigas. Se inicia un tratamiento con neostigmina de 5 tabletas al día, repartidos en el día cada 3 o 4 horas. Los resultados del primer año son los siguientes:

■ **Cuadro 4.** Determinación de FM en cada consulta médica del primer año, según EBCFM

Consulta médica / Grupo muscular	1	2	3	4	5	6	7	8
HD	3	5	5	5	5	5	5	5
HI	4	5	5	5	5	5	5	5
BD	3	5	5	5	4	5	5	5
BI	3	5	5	5	4	5	5	5
AD	3	4	5	5	3	5	5	5
AI	3	5	5	5	3	5	5	5
MD	4	5	5	5	4	5	5	5
MI	4	5	5	5	4	5	5	5
MD	3	4	5	5	4	5	4	5
MI	3	4	4	5	4	5	4	5
PD	3	4	4	4	3	4	3	4
PI	3	4	4	4	3	4	3	5
% PNFMI	65	90	95	96,6	76,6	93,2	86,6	94,9
% AFM		38,5	5,6	1,7	-20,7	21,7	-7,1	9,6
					virus		virus	
Gowers	+	-	-	-	+	-	+	-

FMI= 65% al mes PNFMI 90% (AFM 38.5%), mes 12 PNFMI 94,9% (AFM, 46%) DFM mes 5, PNFMI 76.6- (DFM 20.7%), mes 7 PNFMI 86.6% DFM 7.1%. **Fuente:** Expediente clínico.

■ **Gráfico 2** Promedio de fuerza muscular



Fuente: Cuadro 4.

■ **Cuadro 5** Promedio de fuerza muscular por grupo muscular por año con tratamiento

Grupo musc	2002 %AFM	2003 %AFM	2004 %AFM	2005 %AFM	2006 %AFM	2007 %AFM	2008 %AFM	2009 %AFM	2010 %AFM	2011 %AFM	2012 %AFM	2013 %AFM	2014 %AFM
HD	100	100	100	100	100	95	100	95	100	100	100	100	100
HI	100	100	100	100	100	100	100	95	100	100	100	100	100
BD	97	100	100	100	100	100	100	95	100	100	100	100	100
BI	97	100	100	100	100	100	100	95	100	100	100	100	100
AD	91,4	100	100	100	100	100	93,2	95	100	100	100	100	100
AI	91,4	100	100	100	100	100	93,2	95	100	100	100	100	100
MD	97	100	100	100	100	100	100	95	100	100	100	100	100
MI	97	100	100	100	100	100	100	95	100	100	100	100	100
MD	91,4	96	86,6	100	100	100	86,6	95	95	100	93,2	100	100
MI	88,4	96	86,6	100	100	100	86,6	95	95	100	100	100	100
PD	74,2	80	66,6	80	95	100	80	85	90	95	93,2	100	90
PI	77	84	73,2	80	95	100	80	80	90	95	100	100	90
PFM%	91,8	96,3	92,6	96,6	99,1	99,5	93,3	92,9	97,5	99,1	98,8	100	98,3

PNFM = 2002= 91.8%, 2003= 96.3%, 2004= 92.6%, 2005=96.6%, 2006= 99.1%, 2007=99.5%, 2008=93.3%, 2009= 92.9%, 2010=97.5%, 2011= 99.1%, 2012= 98.8%, 2013= 100%, 2014= 98.3%. PNFM en 13 años 97.1%. **Fuente:** Expediente clínico.

■ **Cuadro 6** Recopilación del promedio de FM en los 13 años

Grupo muscular	% FMI	% PNFM al mes	% PNFM en 12 meses	% PNAFM en los 13 años
HD	60	100	100	99.2
HI	80	100	100	99.6
BD	60	100	100	99.6
BI	60	100	100	99.6
AD	60	80	100	99
AI	60	80	100	99

MD	80	100	100	99.6
MI	80	100	100	99.6
MD	60	80	100	99.3
MI	60	80	100	99.8
PD	60	80	80	87.2
PI	60	80	80	89.7
%PNFM	65	90	96.6	97.1
% AFM		38.5	48.6	49.4
Gowers	+	-	-	-

PNFMI 65% Gowers (+), al mes PNFM 90% (AFM 38,5%) Gowers (-), al año PNFM 96,6% (AFM 48,6 %) Gowers (-), a los 13 años PNFM 97.1% (AFM 49,4 %), al año PDFM 13,9 % Gowers (+), a los 13 años PDFM 8,8% Gowers (+). **Fuente:** Cuadro 4- 6

El PNFMI es de un 65% al iniciar el tratamiento de cinco pastillas por día de neostigmina. Se obtuvo un PNFMI de 90% con un AFM del 38.5% en el primer mes. Al año, el PNFMI fue de un 96,6% que corresponde AFM 48,6%. A los 13 años de tratamiento, el PNFMI fue de un 97.1% con un AFM del 49.4%. Durante el primer año se presentaron dos DFM con un PDFM de un 13.9%. Se mantuvo un PDFM en los 13 años de un 8.8% con Gowers (+), al aumentar la FM el Gowers (-).

El AFM produce cambios en el estilo y calidad de vida: el paciente no necesita apoyo para levantarse, sube escaleras, camina 1 Km sin cansarse, sube cuestas con facilidad y se siente eufórica al disminuir su estado de depresión, asiste a actividades sociales con amigas. El efecto del medicamento dura de 3 a 4 horas. A los 30 días la paciente camina, no necesita apoyo para levantarse puede salir de compras a centros comerciales, su calidad de vida mejora en un 100%. En las dos consultas (la tercera y la séptima) del primer año hay DFM, a pesar de tratamiento. En la exploración física, solamente se encuentra una faringitis viral asociada y mialgias leves. En ambos casos se continuó con el tratamiento, a los ocho días siguientes, volvió a aumentar la fuerza muscular conforme el cuadro viral fue desapareciendo. El comportamiento de la FM en los 12 años restantes fue similar al primer año. En los últimos meses la calidad de vida había mejorado en la paciente en un 100%. La paciente presenta los siguientes laboratorios: fosfatasa alcalina (FA): 147U/L (65-300 U/L), PCR (-), pruebas de función hepáticas normales. EKG normal ECO normal. No se reportan efectos secundarios del medicamento.

■ **Caso 3:**

Masculino 15 años, AHF: HTA, con distrofia muscular en sus dos hermanas. APP: distrofia muscular con inicio de síntomas a la edad de 11 años, con 4 años de evolución de debilidad progresiva severa. Es el más afectado de los cuatro pacientes, electromiografía (+) por miopatía. Presenta una calidad de vida muy deteriorada: no puede ir de compras, no sube

escaleras, camina 20 metros y se cansa, estudia secundaria asistida por familiares, desertó del colegio, no desea usar silla de ruedas, le cuesta relacionarse y no asiste a fiestas ni al cine, no tiene amigos se aísla en su casa, cursa con una depresión moderada y alto grado de rebeldía. Inicia tratamiento con 5 tabletas de neostigmina al día, repartidas cada 3 o 4 horas durante el día. Los resultados del primer año son los siguientes:

■ **Cuadro 7** Determinación de FM en cada consulta médica del primer año, según EBCFM

Consulta médica / Grupo muscular	Consulta médica					
	1	2	3	4	5	6
HD	4	5	5	5	5	5
HI	4	5	5	5	5	5
BD	3	5	5	4	4	4
BI	3	5	5	4	4	4
AD	3	4	4	4	5	4
AI	3	4	4	4	5	4
MD	4	5	5	5	5	5
MI	4	5	5	5	5	5
MD	2	4	5	4	5	4
MI	2	4	4	3	4	4
PD	2	4	4	3	4	4
PI	2	4	4	3	4	3
% PNFMI	60	90	93,3	83,3	93,3	86,3
% AFM		50	3,7	-10,7	10,7	-7,2
				virus		virus
Gowers	+	.	.	+	-	+

FMI= 60% Gowers + al mes PNFMI 90% (AFM 50%) Gowers- mes 12, PNFMI 86.6% (AFM 44, 6 %), PNFMI en los 12 meses 92,2 % (AFM 53,7%) (DFM-10,7%), PNFMI 89.24% (DFM 8,95%).
Fuente: Expediente clínico.

■ **Gráfico 3** Promedio de fuerza muscular



■ **Cuadro 8** Promedio de fuerza muscular por grupo muscular por año con tratamiento

Grupo musc	2002 %AFM	2003 %AFM	2004 %AFM	2005 %AFM	2006 %AFM	2007 %AFM	2008 %AFM	2009 %AFM	2010 %AFM	2011 %AFM	2012 %AFM	2013 %AFM	2014 %AFM
HD	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
HI	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
BD	88	85	80	86	100	80	90	100	95	100	100	100	100
BI	88	85	80	92	100	80	90	100	95	100	100	100	100
AD	84	85	80	72	80	80	80	100	90	100	100	100	100
AI	84	85	80	80	90	80	80	100	90	100	100	100	100
MD	100	95	80	100	90	100	90	100	100	100	100	100	100
MI	100	95	80	100	90	100	90	100	100	95	100	100	100
MD	92	95	60	92	80	80	80	100	95	90	100	100	90
MI	88	90	60	92	80	80	80	100	95	90	92	100	90
PD	76	80	60	60	60	60	70	80	70	75	100	100	80
PI	72	75	60	60	50	60	70	80	70	75	92	100	80
PFM%	89.3	89.1	76.6	86.1	85	83.3	85.0	96.6	91.6	93.7	98.6	100	95

PFNM = 2002= 89.3%, 2003= 89.1%, 2004= 76.6%, 2005=86.1%, 2006= 85.0%, 2007=83.3%, 2008=85.0% 2009= 96.6%, 2010=91.6%, 2011= 93.7%, 2012= 98.6%, 2013= 100%, 2014= 95.0%. **Fuente** expediente clínico.

■ **Cuadro 9** Recopilación del promedio de FM en los 13 años.

Grupo muscular	% FMI	% PNFMI al mes	% PNFMI en 12 meses	% PNAFMI en los 13 años
HD	80	100	100	100
HI	80	100	100	100
BD	60	100	88	93.5
BI	60	100	88	94.
AD	60	80	84	89.7
AI	60	80	84	91.1
MD	80	100	100	96.5
MI	80	100	100	96,1
MD	40	80	92	89.3
MI	40	80	88	88.3
PD	40	80	76	75.2
PI	40	80	72	74.7
%PNFMI	60	90	89-3	90.7
% AFM		50	48,8	51, 2
Gowers	+	-	-	-

PNFMI 60% Gowers (+), al mes PNFMI 90 % (AFM 50 %) Gowers (-), al año PNFMI 89.3 % (AFM 48.8%) Gowers (-), los 13 años PNFMI 90,7% (PAFMI 51,2 %) al año PDFMI 8,9 % Gowers (+), a los 13 años PDFMI 8.7% Gowers (+). **Fuente:** Cuadro 8.

El PNFMI es de un 60% al iniciar el tratamiento de 5 pastillas de neostigmina por día. Se obtuvo un PNFMI 90% con un AFM del 50% durante el primer mes. Al año, el PNFMI fue de un 89.3%, que corresponde AFM 48,8% y, a los 13 años, el PNFMI fue de un 90.7%, con un AFM del 51,2%. En el primer año se presentaron dos DFM con PDFMI de un 8,9% y en los 13 años 8.7%, acompañado de Gowers (+). al aumentar la FM, el Gowers (-).

En las dos consultas (la cuarta y la sexta) del primer año, hay DFM a pesar de tratamiento. El AFM produce cambios en el estilo y calidad de vida al paciente: no necesita apoyo para levantarse, sube las escaleras del colegio y camina 300 metros sin cansarse usa la bicicleta estacionaria por 10 minutos al día, sube cuestas pequeñas. A los 8 meses de tratamiento vuelve al colegio, recibe amigos en su casa, socializa, disminuye su depresión, asiste a actividades sociales con amigos y aprende a tocar guitarra, vive una vida normal, se supera, ingresa a la universidad: ahora es profesional y contrajo matrimonio este año. Su calidad de vida ha mejorado en un 100%. El efecto del medicamento dura de 3 a 4 horas.

En las dos DFM, en la exploración física solamente se encontró una faringitis viral asociada y mialgias leves. En ambos casos, se continuó con el tratamiento. A los diez días siguientes, volvió a aumentar la fuerza muscular conforme el cuadro viral fue desapareciendo. En los últimos meses, la calidad de vida había mejorado en la paciente en un 100%. El comportamiento de la FM en los 12 años restantes fue muy parecido al primer año.

El paciente presenta los siguientes laboratorios: fosfatasa alcalina (FA): 335 U/L (65-300 U/L), PCR (-), ASO 200 U, FR (-), TGP 15.5U/L, TGO 20.5U/L. CPK negativas EKG normal ecocardiograma normal. Un mes después la FA: 326 U/L; luego, descendió a 185U/L. No se reportan efectos secundarios del medicamento.

■ **Caso 4:**

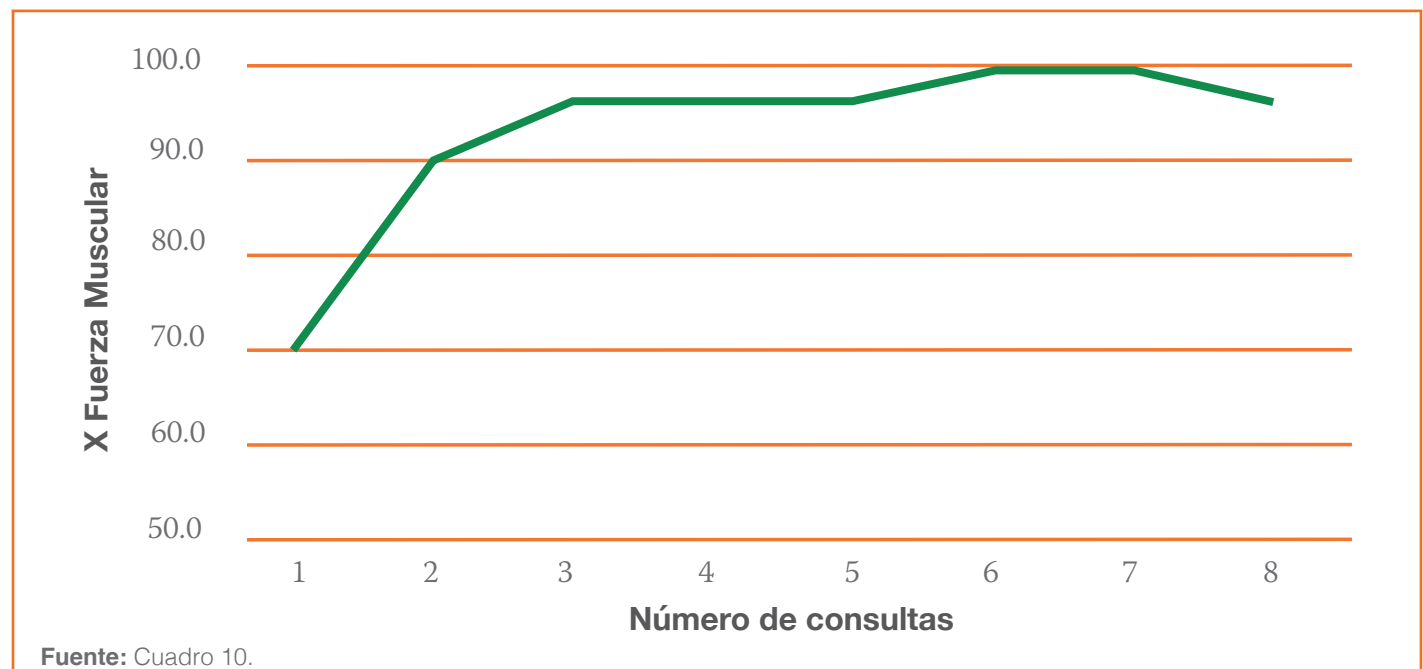
Femenina de 8 años, AHF. Hipertensión arterial, distrofia muscular en 1 hermana y 1 hermano. APP: distrofia muscular, la edad de inicio de síntomas es a los 7 años, con un año de evolución de debilidad progresiva leve, electromiografía positiva por miopatía. Paciente con debilidad leve aparente y pocas secuelas manifiestas, probablemente, por la corta evolución del cuadro. La debilidad es mayor a nivel de brazos y manos. No hay historia de depresión. Se cansa al caminar 400 metros aproximadamente, le cuesta subir escaleras, no puede correr. Asiste a la escuela, socializa, tiene amigos, la calidad de vida no se nota deteriorada. Inicia tratamiento con 3 tabletas de neostigmina al día, repartidos durante el día cada 8 horas, según requerimientos. Los resultados del primer año son los siguientes:

■ **Cuadro 10.** Determinación de FM en cada consulta médica del primer año, según EBCFM

Consulta médica	1	2	3	4	5	6	7	8
Grupo muscular	4	5	5	5	5	5	5	5
HI	4	5	5	5	5	5	5	5
BD	3	4	5	5	5	5	5	5
BI	3	4	5	5	5	5	5	5
AD	3	4	5	5	5	5	5	5
AI	3	4	5	5	5	5	5	5
MD	4	5	5	5	5	5	5	5
MI	4	5	5	5	5	5	5	5
MD	4	5	5	5	5	5	5	5
MI	4	5	5	5	5	5	5	5
PD	4	5	5	5	5	5	5	5
PI	3	4	4	4	5	5	5	4
% PNFMI	70	90	96,6	96,6	100	100	100	96,6
% AFM		28,6	7,3	0	3,5	0	0	-3,5
								virus
Gowers	+	-	-	-	-	-	-	+

FMI= 70% al mes PNFMI 90% (AFM 28,6%), mes 12 PNFMI 96.6% (38 %), al año PNFMI 97.1 AFM38.7% (DFM 3.5%). **Fuente:** Expediente clínico.

■ **Gráfico 4** Promedio de fuerza muscular



■ **Cuadro 11** promedio de fuerza muscular por grupo muscular por año con neostigmina

Grupo musc	2002 %AFM	2003 %AFM	2004 %AFM	2005 %AFM	2006 %AFM	2007 %AFM	2008 %AFM	2009 %AFM	2010 %AFM	2011 %AFM	2012 %AFM	2013 %AFM	2014 %AFM
HD	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
HI	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
BD	97	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
BI	97	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
AD	97	96	100	100	100	100	100	100	95	100	100	100	100
AI	97	95	100	100	100	100	100	100	95	100	100	100	100
MD	100	100	100	100	100	100	100	100	95	100	100	100	100
MI	100	100	100	100	100	100	100	100	95	100	100	100	100
MD	100	100	100	100	100	100	100	100	95	92	100	100	100
MI	100	100	100	100	100	100	100	100	95	92	100	100	100
PD	85.6	88	86	92	92	100	100	80	80	80	100	100	100
PI	85.6	88	80	86	86	92	100	80	80	80	100	100	100
PFM	96.6	97.1	97.1	98.1	98.1	99.3	100	96.6	94.1	95.3	100	100	100

PNFM = 2002= 98.6%, 2003= 97.2%, 2004= 97.1%, 2005=98.1%, 2006= 98.1%, 2007=99.3%, 2008=100% 2009= 96.6%, 2010=94.1%, 2011= 95.3%, 2012= 100%, 2013= 100%, 2014= 100%. **Fuente:** Expediente clínico.

■ **Cuadro 12** Recopilación del promedio de FM en los 13 años.

Grupo muscular	% FMI	% PNFM al mes	% PNFM en 12 meses	% PNAFM en los 13 años
HD	80	100	100	100
HI	80	100	100	100
BD	60	80	97.1	100
BI	60	80	97.1	100
AD	60	80	97.1	99.3
AI	60	80	97.1	99.2
MD	80	100	100	99.6

MI	80	100	100	99.6
MD	80	100	100	99.0
MI	80	100	100	99.0
PD	60	80	84	90.6
PI	60	80	84	90.1
%PNFM	70	90	96.3	98
% AFM		28,6	37.6	40
Gowers	+	-	-	-

PNFMI 70%, Gowers (+), PNFM al mes 90%(AFM 28,6%) Gowers (-) al año PNFM 96, 3%(AFM 37,6%), Gowers (-), a los 13 años PNFM 98%, (PAFM 40%) Gowers (-) al año PDFM 3.5 % Gowers (+) a los 13 años PDFM 5, 6 % Gowers (+).**Fuente:** Cuadro 11.

El PNFMI es de un 70% al iniciar el tratamiento con 3 pastillas por día de neostigmina. Se obtuvo un PNFMI 90% con un AFM del 28.6% en el primer mes. Al año el PNFMI fue de un 96.3% que corresponde AFM 37.6% y a los 13 años el PNFMI fue de un 97.8%, con un AFM del 39.7%.

En el primer año se presentó una DFM con un PDFM de un 3,5% y, en los 13 años, 5.6%, acompañado de Gowers (+) al aumentar la FM, el Gowers (-), solo se presentó en la consulta número ocho. El AFM produce cambios en el estilo y calidad de vida: el paciente no necesita apoyo para levantarse, mejora su calidad de vida, corre, juega asiste a educación física, realiza las actividades de la escuela como cualquier niña sana, brinca, baila, mejora su calidad de vida en un 100%. El efecto del medicamento dura de 3 a 4 horas. La FM disminuye, a pesar de tratamiento. Durante la exploración física solamente se encuentra una faringitis viral asociada y mialgias leves. En ambos casos, se continuó con el tratamiento. A los ocho días siguientes volvió a aumentar la fuerza muscular conforme el cuadro viral fue desapareciendo. En los últimos meses la calidad de vida había mejorado en un 100%. Actualmente es estudiante universitaria y su vida es normal. El comportamiento de la FM en los 12 años restantes fue muy parecido al primer año. La paciente presenta los siguientes laboratorios: Fosfatasa Alcalina (FA): 335 U/L (65-300 U/L), PCR (-), ASO 200 U, FR (-), TGP 15.5U/L, TGO 20.5U/L. CPK negativas, EKG normal, ecocardiograma normal. Un mes después la FA: 326 U/L y luego descendió a 185U/L No se reportan efectos secundarios del medicamento.

■ **Caso 5:**

Femenina de 55 años, AHF: HTA 1 APP: distrofia muscular. La edad de inicio de síntomas se da a los 42 años, con 13 años de evolución con debilidad progresiva leve, electromiografía positiva por miopatía y polineuropatía de 4 segmentos. Presenta debilidad marcada, usa bastón, no puede subir escaleras, va de compras por periodos cortos, se cansa con caminar 200 metros, no hay depresión de fondo, ha aceptado bien su enfermedad y es optimista. Presenta Gowers (+) y calidad de vida no deteriorada. Se inicia tratamiento con 5 tabletas de neostigmina al día, repartidos en el día cada 3 o 4 horas Los resultados son los siguientes:

■ **Cuadro 13** Determinación de FM en cada consulta médica del primer año según EBCFM

Grupo muscular	% FMI	% PNFMI 1 mes	% PNFMI 2 meses	% PNAFMI 3 meses
HD	4	4	4	4
HI	4	4	4	4
BD	4	4	4	4
BI	4	4	4	4
AD	4	4	4	4
AI	4	4	4	4
MD	4	4	4	4
MI	4	4	4	4
MD	4	4	4	4
MI	4	4	4	4
PD	3	3	3	3
PI	3	3	3	3
%PNFMI	76,6	76,6	76,6	76,6
% AFM		0	0	0
Gowers	+	+	+	+

AFM al mes 0%. AFM total 0%, PNFMI 76.6%.

Fuente: Expediente clínico.

En esta paciente no se presentaron aumentos en la fuerza muscular al mes ni en los tres meses posteriores al inicio del tratamiento con neostigmina, con una dosis de 5 pastillas. No hubo ningún cambio en la fuerza muscular; por lo que se decide suspender tratamiento al no haber respuesta. La calidad de vida se mantuvo en iguales condiciones. Presentó los siguientes laboratorios: bilirrubinas y transaminasas son normales fosfatasa alcalina PCR (-). CPK negativos hemograma EKG normal. No se le pudo realizar Ecocardiograma.

■ **Caso 6:**

Masculino de 10 años 6 meses. AHF: DM (+) HTA (+), APN parto por cesárea, con un peso de 3000 g. APP: se diagnosticó parálisis cerebral de predominio espástico con deslizamiento de tendón de Aquiles bilateral. Hiperlordosis. En 1998 se diagnostica por electromiografía con signo de Gowers (+) una pseudohipertrofia de gemelos y debilidad proximal en los 4 segmentos. En 1999 la electromiografía reporta miopatía y se cataloga como DMP Duchenne. Actualmente cursa con trastornos de conducta y fue tratado en neurología por hipoxia cerebral, se moviliza en silla de ruedas. Tiene comportamiento muy agresivo, con una calidad de vida deteriorada, está aislado sin amigos. Se inicia tratamiento con neostigmina 4 tabletas al día repartidas cada 3 o 4 horas durante el día. Los resultados son los siguientes:

■ **Cuadro 14** Determinación de FM en cada consulta médica del primer año según EBCFM

Grupo muscular	% FMI	% PNFMI 1 mes	% PNFMI 2 meses	% PNAFMI 3 meses
HD	3	3	3	3
HI	2	2	2	2
BD	2	2	2	2
BI	3	3	3	3
AD	2	2	2	2
AI	3	3	3	3
MD	2	2	2	2
MI	2	2	2	2
MD	2	2	2	2
MI	2	2	2	2
PD	2	2	2	2
PI	1	1	1	1
%PNFMI	43,3	43,3	43,3	43,3
% AFM		0	0	0
Gowers	+	+	+	+

AFM Promedio al mes 0%, FM promedio de normalidad 43,3%. No hay A FM. **Fuente:** Expediente clínico.

En este paciente se le inició una dosis de 3 tabletas de neostigmina al día. A los 30 días de tratamiento no había presentado ninguna mejoría clínica en la FM, por lo que se suspendió la neostigmina. Presentó los siguientes laboratorios: PCR (-) transaminasas y bilirrubinas (-) fosfatasa alcalina 250 U/L. CPK negativas.

De los seis pacientes, cuatro respondieron al tratamiento con neostigmina, tenían un PNFMI del 65,4% al mes el PNFMI fue de un 90% (AFM del 37,6%). Al año fue del 94,7% (AFM 46,4%) y a los 13 años fue de un 95,7 (AFM 48,6%). El PDFM al año fue 9.1%, y el PDFM en los 13 años fue 7.27%. El AFM mejoró su calidad de vida en un 100%, lo cual les facilitó la integración a las actividades de la vida diaria, la socialización, la participación en actividades y la igualdad de oportunidades de estudio. Se eliminó el aislamiento y la depresión desapareció.

Los cuatro pacientes de seguimiento actualmente son profesionales y estudiantes. En estos pacientes las electromiografías solo mostraron datos de miopatías. No mostraron datos de denervación o neuropatías asociadas. La DFM se asoció con faringitis virales, con poco o ninguna sintomatología clínica, detectada por la debilidad muscular súbita. En el primer episodio, los cuatro pacientes presentaron debilidad tanto en miembros superiores como inferiores y, posteriormente se reflejó con predominio en miembros inferiores. En los primeros años el PDFM fue mayor que en los últimos, lo que indica, probablemente, la estabilidad del receptor al medicamento. La FM se recupera en su totalidad de 8 a 10 días posteriores al cuadro viral, directamente proporcional a la convalecencia.

Estos pacientes eran menores de 19 años con un periodo de inicio de la enfermedad de 1 año a 8 años. Se observó que entre menos tiempo de evolución y menor edad de presentación tenga el paciente con DMP, la debilidad real determinada por la escala británica de cuantificación fuerza muscular (EBCFM) no corresponde a la sintomatología presentada por la paciente. Entre menor edad tenga, se asimila mejor la debilidad que en los pacientes de mayor edad, como sucedió con la niña de 8 años cuya PNFMI era de un 70%, sobre todo en brazos, antebrazos muslos y piernas. Su sintomatología era mínima, la DFM de un 3,4%, en esta paciente fue solo en un episodio. La FM no se vio tan afectada como en los otros pacientes.

Los dos pacientes que no respondieron a la neostigmina, la DMP estaban asociados con enfermedades del nervio, una con polineuropatía de los cuatro segmentos y signos de denervación. Lo mismo sucedió con el niño de 10 años, cuya DMP fue diagnosticada posterior al manejo neurológico por hipoxia cerebral, PCI y corrección del tendón de Aquiles bilateral por espasticidad. Estos dos pacientes no respondieron a la neostigmina. Ninguno de los 6 pacientes tratados manifestó efectos secundarios a la neostigmina durante el periodo de estudio.

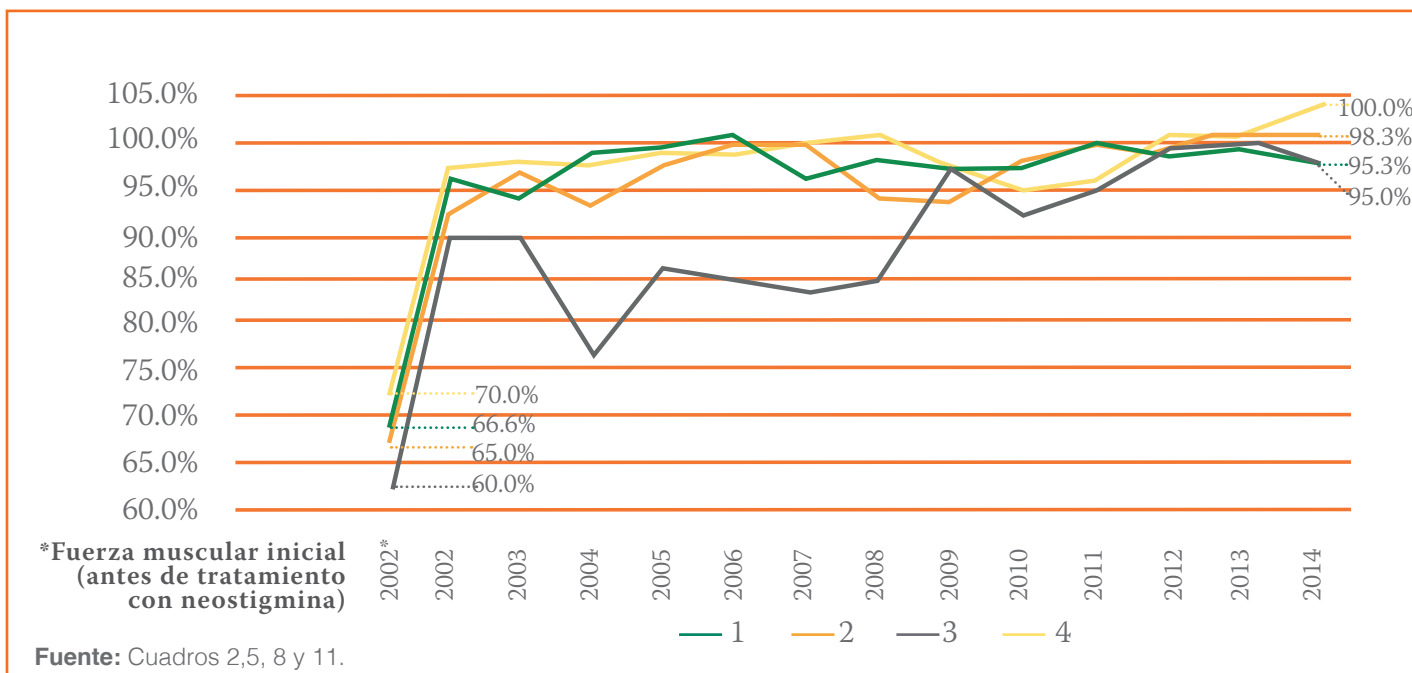
Los laboratorios especialmente las transaminasas, bilirrubinas fueron negativas en todos los pacientes, no así la fosfatasa alcalina que se mantuvo elevado por encima de 300 U/L en los pacientes más jóvenes de 8 y 13 años, al mes disminuyó la fosfatasa alcalina a niveles normales. La niña de 8 años presentó PCR + la cual se normalizó a los 30 días. Los hemogramas, orinas y glicemias fueron normales. La valoración de cardióloga fue normal. El eco con fracciones de eyección resultó normal.

■ Cuadro 15 Resumen de variaciones de FM en los 6 pacientes

Paciente	PNFMI	A FM 1 mes	A FM 1 año	PNFMF 13 años	PDFM 13 años
No 1	66.6%	90% (35,1%)	96,6% (45.%)	97% (45,6%)	6%
No 2	65 %	90% (38,5%)	96,6% (48,6%)	97.1% (49,4%)	8,8%
No 3	60%	90% (50%)	89,3% (48,8%)	90,7% (51,2%)	8.7 %
No 4	70%	90% (28,6%)	96,3% (37,6%)	98%. (40%)	5,6%
No 5	76%	0%	0%	0%	0%
No 6	43%	0%	0%	0%	0%
X	65.4%	37,6% PNFMI 90%	44.8 % PNFMI 94.7%	2	7.27 %

Fuente: Cuadros 2,5, 8 y 11.

■ Gráfico 5 PNFMI por paciente del 2002 al 2014



DISCUSIÓN

La distrofia muscular es un grupo de enfermedades genéticas que afectan el músculo esquelético y se caracterizan por una progresiva debilidad ^(40, 41).

Cuando los síntomas se manifiestan, tenemos un 40% de fibras musculares afectadas. Al inicio, la lesión se asocia con un problema inflamatorio que lleva a una lesión necrotizante por asociarse a infiltrados de neutrófilos, linfocitos, y macrófagos; luego, en etapas más avanzadas produce una retracción de la fibra muscular, atrofia y hasta desaparición, las fibras musculares vecinas se hipertrofian por un mecanismo compensador.

No está claro por qué unas fibras se dañan y otras no. El defecto en el mecanismo de contracción lleva a la necrosis y fibrosis de la fibra muscular ^(42, 43, 44). Las mutaciones de los genes de la proteína de complejo distroglicano producen la debilidad muscular ^(3, 10) y su severidad depende de la cantidad de distroglicano anormal ^(15, 44). El complejo distroglicano glicoproteína funcional evita que la fibra muscular se dañe al estirarse y contraerse ⁽⁴⁵⁾. El distroglicano como proteína de la membrana celular está distribuida sobre toda la fibra muscular y, especialmente, concentrada en la unión neuromuscular ⁽¹⁵⁾, une el citoesqueleto intracelular vía distrofina o utrofina, a la matriz extracelular compuesta por la laminina, agrina y perlecan, esta unión juega un papel fundamental como herramienta de manejo en la patogénesis de la DM. En el cerebro la matriz extracelular es deficiente en laminina, agrina y perlecan lo cual sugiere un sustrato diferente, que son las neurexinas, de las cuales depende la glicolización del distroglicano y es fundamental para las sinapsis y la migración neuronal, por lo que la DM se relaciona a problemas cognoscitivos ⁽⁴⁶⁾.

En la DMP el distroglicano está presente, pero carece de glicolización del receptor, que proporciona la adherencia del distroglicano a la matriz extracelular para realizar el trabajo de contracción y relajación de la fibra muscular. Si no hay glicolización, no habrá adherencia del distroglicano y por lo tanto no se podrá realizar el trabajo ⁽⁷⁾. La ausencia de trabajo en la fibra muscular iniciará con el proceso inflamatorio ⁽⁴²⁾ que altera primariamente las composiciones lipídicas de la membrana celular. La composición lipídica de la membrana celular es un factor determinante para su correcta funcionalidad, pequeños cambios en su

composición de fosfolípidos, de los ácidos grasos que forman parte de ellos, o en la proporción del colesterol comparten disfunciones en la membrana que producen estados patológicos como procesos de exitotoxicidad por anoxia, trauma o enfermedades neurodegenerativas ⁽⁴⁷⁾.

El defecto en el procesamiento de una única proteína que da integridad estructural a las células musculares produce varias formas de distrofias musculares ⁽⁴⁸⁾. Los defectos enzimáticos responsables del procesamiento del distroglicano producen DMP, afectando, además de la fibra muscular, el aprendizaje, la memoria, el cerebro y los ojos ⁽⁴⁹⁾. En las DM se presenta alteración del complejo distrofina glicoproteína, que es un complejo oligomérico del sarcolema de la fibra muscular. La ausencia de la distrofina tiende a dañar el sarcolema que produce un defecto en la contracción que lleva a la necrosis celular ⁽⁷⁾. La fibra muscular se contrae y se estira por la unión del citoesqueleto intracelular a la matriz extracelular por medio de la glicolización del alfa distroglicano. Si no hay glicolización no hay unión y, por ende, no hay contracción ⁽⁴⁹⁾.

Al preguntarnos por qué estos cuatro pacientes con DMP a los que se le indicó neostigmina, AFM de un PNFM del 65,4% antes de tratamiento, aumentó al mes a un PNFM del 90% (AFM 37,6%), y en un año a un PNFM de un 94,7% (AFM 44,8%), se mantuvo en los 13 años con un PNFM 95,7% (AFM 46,5%), con PDFM del 7,27% relacionado con cuadros virales asociados. Entonces, se analiza lo siguiente:

La neostigmina es un carbamato cuaternario anticolinesterasas (acción indirecta) reversible. Posee estructura similar a la acetilcolina, con la que entra en competición frente a la colinesterasa (competición de sustrato). Por su semejanza, también posee acciones colinérgicas directas ^(38, 50); además, de las indirectas. También, evita la destrucción enzimática rápida del acetil colina al inhibir la acción de la colinesterasa liberadas por las fibras colinérgicas y permite que ella ejerza sus acciones en forma potente y prolongada (acción indirecta). Esto es válido para todas las anticolinesterasas que no actúan directamente sino a través de los efectos acetil colina, la neostigmina; además, posee una acción directa por su semejanza de la estructura química con la acetilcolina.

Como la acetilcolina provoca la despolarización de la placa motora terminal y de la tubocurarina, pero las drogas análogas se oponen a ese efecto, por competición es fácil de comprender que la neostigmina, al impedir la destrucción de la acetilcolina, permite una acumulación de esta última en cantidad suficiente como para competir con drogas curarizantes y antagonizarlas. Además, por su acción directa, la neostigmina desplaza a dichas drogas bloqueantes neuromusculares de los receptores de la placa motora (competición y desplazamiento).

La neostigmina tiene su acción indirecta al inhibir el acetyl colinesterasa, que es una función específica del tratamiento de miastenia graves, como siempre se le ha conocido, pero, además, tiene una función directa con dos acciones i) por estructura química semejante a la acetilcolina tiene acción acetilcolina, ii) es competidor y desplazador de drogas en los receptores ⁽³⁸⁾.

La neostigmina provocó un AFM en los cuatro pacientes de un 37,6% en el primer mes, a 44,8% al año y se mantuvo en un 46,5% por 13 años. Esto se debe a que el medicamento por competencia, desbloqueo, reactiva los receptores alfa-distroglicano a la glicolización, por consiguiente, produce la unión del citoesqueleto de la actina a la matriz extracelular; de manera que reinicia el trabajo de contracción y relajación de la miofibra y disminuye el proceso inflamatorio de las células en diferentes etapas de lesión.

El concepto de reactivación del receptor por desbloqueo genético que facilita la glicolización del alfa distroglicano es la clave para que la neostigmina provocara el AFM en los cuatro pacientes. Los cuadros virales simples como faringitis, a veces asintomáticos, DFM significativamente, ya que la afinidad del virus bloquea transitoriamente por varios días el receptor alfa distroglicano activado por la neostigmina. Al continuar con el tratamiento la fuerza muscular retorna a la normalidad de 8 a 10 días. Las investigaciones recientes han demostrado que el Virus de la Coriomeningitis Linfocítica (VCML) interrumpe la unión del distroglicano a la matriz extracelular bloqueando la glicolización y produce debilidad.

El distroglicano tiene un receptor para el VCML y el Lassa fever virus (LFV). Esta subunidad es una molécula altamente versátil que provoca el anclaje entre el distroglicano y la MEC ^(38,3). Estos virus que producen efectos bioquímicos en el receptor y, por lo tanto, en la adherencia a la MEC, clínicamente

se manifiesta por debilidad. Esto se lleva a cabo por competencia del virus, por el receptor alfa-distroglicano bloqueando la glicolización ⁽⁵¹⁾, que causa tropismo y patología potencial ⁽³⁾.

El estudio demostró que también otros virus como el de la gripe corriente tienen afinidad por el receptor alfa distroglicano y produce su bloqueo.

Los dos pacientes que no respondieron al tratamiento se debieron a que cursaban con patología de nervio asociada como polineuropatía y denervación. Esto era de esperarse ya que el distroglicano está disminuido en los músculos que no están inervados ⁽¹⁵⁾.

La regulación del distroglicano por el nervio y su afinidad incrementada hacia la laminina favorecen la glicolización de la proteína. En los casos de denervación disminuye esta afinidad. La denervación altera el metabolismo del músculo esquelético por alteración del área sináptica; por ejemplo, la biosíntesis de receptores de acetilcolina (AChRs) (Brookes and Hall, 1975, Devreotes and Fambrough, 1976; Linden and Fambrough, 1979; Merlín *et al.*, 1984), acetilcolinesterasa (Weimberg and Hall, 1979; Lomo and Stater, 1980) ⁽⁵²⁾ y la asociación proteína-distrofina (Brial *et al.*, 1996; Mitsui *et al.*, 1996).

Las proteínas son incrementadas rápidamente después de la denervación, producen cambios que conllevan a una atrofia muscular, similar a la degeneración que se observa en la DM ⁽¹⁵⁾. Esto nos sugiere la hipótesis que las DMP presentan un defecto primario en la placa neuromuscular (Bradley, 1974). Los cultivos primarios de diferenciación mioblastica, donde no había nervio, el distroglicano nunca llegó a la madurez funcional, lo que confirma que el distroglicano altamente glicocilado depende de la innervación ⁽¹⁵⁾.

La neostigmina solo funciona en aquellos pacientes que mantienen el nervio íntegro. De ahí la importancia de iniciar el tratamiento inmediatamente después del diagnóstico, lo más precozmente posible. La neostigmina al activar las fibras musculares y al ponerlas a trabajar evita los procesos inflamatorios y detiene el progreso de la enfermedad. En todo el estudio a las dosis dadas nunca se observaron efectos secundarios en los pacientes. Al mejorar la fuerza muscular mejora todo: el ánimo, la calidad de vida, la depresión y, sobre todo, se les dio la oportunidad de reintegrarse a la sociedad con otras perspectivas.

CONCLUSIÓN

La fibra muscular normal realiza el trabajo de contracción y relajación siempre y cuando presente el nervio sano; ya que, la innervación regula la concentración de distroglicano ⁽¹⁵⁻¹⁾. El nervio es el transportador del impulso nervioso que libera la acetilcolina en la placa neuromuscular. Esta activa los receptores acetilcolina, bajo la supervisión de una enzima acetil colinesterasa que regula la cantidad de acetilcolina de la placa para producir un solo impulso, una sola contracción, y no muchas, son las que podrían desencadenar una respuesta tipo tétano.

Los receptores en la placa deben estar libres para que la acetilcolina realice su función ⁽³⁸⁾. A nivel de la membrana postsináptica se concentra la mayor cantidad de distroglicano ⁽¹⁵⁾ (Evasty et al., 1990), proteína necesaria para unir el citoesqueleto celular a la matriz extracelular, siempre y cuando, los receptores de glicolización estén libres para ello ⁽⁴⁹⁾. Esto sucede ya que existe una integridad de la membrana en la constitución de fosfolípidos ⁽⁴⁷⁾. El músculo se contrae porque recibió el impulso nervioso, mediado por la acetilcolina y activando los receptores de la placa neuromuscular que encuentra el receptor alfa distroglicano glicosilado. Esto produce el puente de apoyo entre la actina y la matriz extracelular ⁽¹⁹⁾ para que se produzca la contracción y la relajación de la fibra muscular. Esta unión a la matriz extracelular se realiza por medio de la laminina 2 y el receptor alfa distroglicano glicosilado.

La DMP es una enfermedad genética ⁽³⁵⁾ que produce debilidad muscular progresiva ⁽⁵¹³⁾ por la deficiencia en la glicosilación del alfa distroglicano. Los receptores para el azúcar no la reconocen por el bloqueo genético ⁽³²⁾ y, por lo tanto, no hay adhesión o abrojo de la fibra muscular a la matriz extracelular, no hay apoyo para realizar el trabajo y aparece debilidad manifiesta en el paciente. La fibra muscular se inactiva provocando la migración de leucocitos, macrófagos, que inician un proceso inflamatorio y alteran la estructura de integridad fosfolípida de la membrana celular que lleva a la necrosis y fibrosis de miofibra ⁽¹⁹⁻²²⁾.

Al preguntarnos por qué a estos cuatro pacientes con DMP se les indicó neostigmina AFM de un PFMI del 65,4% antes de tratamiento y, luego, se mantuvo durante los 13 años con un PNFMI 95,7% (AFM 46,5%), con PDFMI del 7,27% relacionado con cuadros virales asociados, se revertió en los primeros 10 días.

Lo que indicó que el medicamento se estabiliza en el receptor con el tiempo. Lo hace menos afín al virus y no afecta tanto la FM. Además, tenían nervios íntegros y, de uno a ocho años de evolución, mejoraron la calidad de vida en un 100%.

La respuesta es que el efecto directo de la neostigmina actúa sobre el sustrato, activa el receptor —por ser un competidor y activador por excelencia de receptores—. Además, tiene por su estructura un efecto funcional acetilcolina ⁽⁴⁷⁾, la FM mejoró porque la neostigmina, en su efecto primario, se une al receptor alfa distroglicano por competencia y desplazamiento; al igual que lo hace con el receptor de acetilcolina en la miastenia graves (desbloqueo inmunológico), en DM lo reactiva (desbloqueo genético) y facilita por medio de él la glicosilación, produce la unión inmediata de la miofibra a la matriz extracelular por medio de la laminina 2. Esto logra producir el trabajo de contracción y relajación, por consiguiente, se disminuye por actividad muscular el proceso inflamatorio y, por ende, la progresión de la enfermedad. Todo esto siempre que exista integridad funcional del nervio.

Las fibras musculares con un proceso inflamatorio activo que no haya llegado a la fibrosis, mediante trabajo disminuyen la inflamación, son recuperables y son responsable del AFM de un 44,8% en un año y de un 46,5% en los 13 años.

Los dos pacientes que no respondieron a la neostigmina presentaban patologías del nervio, polineuropatía y signos de denervación, que disminuye considerablemente la concentración de distroglicano postsináptico; por lo tanto, no se realiza la glicosilación del alfa distroglicano ni la adhesión del citoesqueleto celular a la matriz extracelular, por lo que no hay AFM.

La respuesta al medicamento fue excelente. Se debe iniciar el tratamiento lo más temprano posible una vez diagnosticada la DMP, porque la activación de las fibras musculares frena el proceso inflamatorio y detiene la progresión de la enfermedad. Su dosis va de 3 tabletas en los pacientes menores de diez años, con ajustes de las dosis, según los requerimientos individuales, hasta 5 tabletas por día, según la respuesta clínica. No se manifestaron efectos secundarios en los seis pacientes estudiados.

Referencias

1. Holt K.H. Crosbie R. H. Venzke, D.P Campbell K.P. Lett. Biosynthesis of dystroglycan: processing of a precursor propeptide. FEBS 18 de febrero de 2000, 468(1):79-83.
2. Fernández-Mayoralas M San Antonio-Arce V Campos-Castelló J. Diagnóstico precoz de la distrofia muscular de Duchenne mediante screening neonatal no selectivo. REV NEUROL. 2002, 35 -36.
3. Yoshida Moriguchi T Campbell, K.P 2 Matriglycan a novel polysaccharide that links dystroglycan to the basement membrane. Glycobiology, 2015 jul; 25(7): 702-713.
4. Saunier, M Bönemann C.G. Durbeej M. Allamand, V 212th ENMC International Workshop: Animal models of congenital muscular dystrophies, Naarden, The Netherlands, 29–31 May 2015, on Behalf of the CMD Animal Model Consortium neuromuscul Diosord. 2016 Mar: 26(3): 252-259.
5. Cohn R. D Campbell K P. Molecular basis of muscular dystrophies. Muscle Nerve. 2000, october; 23 (10): 1456-1471.
6. Lévi S Grady R M Henry, M. D.; Campbell, K.P et al Sanes J R. Craig, A.M. Dystroglycan is selectively associated with inhibitory GABAergic synapses but is dispensable for their differentiation J Neurosci. 2002 Jun 1; 22(11):4274-4285.
7. Michele D E. Campbell K. P. Dystrophin-glycoprotein complex: post-translational processing and dystroglycan function. J Biol Chem. 2003 May 2; 278(18):15457-15460.
8. Barresi R Campbell K P. Dystroglycan: from biosynthesis to pathogenesis of human disease. Cell Sci; 119 2006, January; 15, J: 199-207
9. Rinsho, S Pathomechanism and therapeutic strategy of Fukuyama congenital muscular dystrophy and related disorders. Review Japanese 2009 Nov; 49(11); 859-862.
10. Cohn R. D Campbell K. P Molecular basis of muscular dystrophies. Muscle Nerve 2000 October; 23 (10):1456-1471.
11. Rojek JM, Spiropoulou CF, Campbell KP, Kunz S. Old World and clade C New World arenaviruses mimic the molecular mechanism of receptor recognition used by alpha-dystroglycan's host-derived ligands. Virol. J. 2007 Jun; 81(11): 5685-5695.
12. Live D Wells L Boons G J. Dissecting the molecular basis of the role of the O-mannosylation pathway in disease: α -dystroglycan and forms of muscular dystrophy. Chembiochem 2013, dec 16; 14(18): 2392-2402. .
13. Deyst, K Bowe, M Leszyk J Fallon J. The α -Dystroglycan- β -Dystroglycan Complex Membrane Organization and Relationship To An Agrin Receptor J Biol Chem. 27 de October 1995; 270 (43):25956-25959.
14. Schachter H Vajsar J Zhang W. The role of defective glycosylation in congenital muscular dystrophy. Glycoconj J. 2004; 20(5):291-300.
15. Leschziner AMoukhles H.Lindenbaum M et al. Neural regulation of alpha-dystroglycan biosynthesis and glycosylation in skeletal muscle. Neurochem, 2000; Jan, 74 (1): 70-78
16. Teijeira-Bautista, S García-García D Teijeiro-Ferreira A Fernández Hojas R. Fernández-Rodríguez J.M. Navarro-Fdez, C. Distrofinopatías, distrofia muscular congénita y distrofias de cinturas: clasificación actualizada. Rev. Neurol, 1998; 26 (154): 1021-1026
17. Barresi R Campbell K. Dystroglycan from biosynthesis to pathogenesis of human disease. J Cell Sci. 2006 Jan 15; 119(Pt. 2):199-207.
18. Grady R. Zhou H Cunningham J M Henry M. D Campbell K.P Sanes J R. Maturation and maintenance of the neuromuscular synapse: genetic evidence for roles of the dystrophin-glycoprotein complex. Neuron. 2000 Feb; 25(2): 279-293
19. Durbeej M Campbell, K P. Biochemical Characterization of the Epithelial Dystroglycan Complex. Journal of Biological Chemistry, 1999 September 10; Vol: 274, No. 37, 26609–26616.
20. Williamson R.A. Henry M D. Daniels, K. J et al. Dystroglycan is essential for early embryonic development: disruption of Reichert's membrane in Dag1-null mice. Hum Mol Genet. 1997 Jun; 6(6):831-41.
21. Roig M Fargas Gratacós M Roma J. Papel de la matriz extracelular en la distrofia muscular ligada al cromosoma X: estudio inmunohistoquímico. Rev Neurol. 1998; 26 (154): 895-904;
22. Matsumura K Campbell, K. P Deficiency of dystrophin-associated proteins: a common

mechanism leading to muscle cell necrosis in severe childhood muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 1993 Mar; 3(2): 109-118.

23. Wang R Urso M L Zambraski E J Rader E.P Campbell, K.P Liang B T. Adenosine A(3) receptor stimulation induces protection of skeletal muscle from eccentric exercise-mediated injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010 Jul; 299(1): 259-267.

24. Montejo Y. Técnicas diagnósticas descritas en el estudio de la distrofia muscular de Duchenne/Becker, *Rev. Neurol* 2002; 34 (3): 278-281

25. Williamson R A Henry M.D Daniels K J et.al. Dystroglycan is essential for early embryonic development: disruption of Reichert's membrane in *Dag1*-null mice. *Hum Mol Genet.* 1997 Jun; 6(6):831-41.

26. Shinkeigaku R Pathomechanism and therapeutic strategy of Fukuyama congenital muscular dystrophy and related disorders]. Review. *Japanese* 2009 Nov; 49(11):859-862.

27. Matsumura K Ohlendieck K Ionasescu, V et al. The role of the dystrophin-glycoprotein complex in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies.. *Puromuscul Disord.* 1993 Sep-Nov; 3(5-6):533-535.

28. Beedle A M Turner A J Saito Y et al Mouse *fukutin* deletion impairs dystroglycan processing and recapitulates muscular dystrophy. *J Clin Invest.* 2012 Sep 4; 122(9):3330-334.

29. A Jimenez Mallebrera C1 Torelli, S. Feng, L et al. Comparative study of α -dystroglycan glycosylation in dystroglycanopathies suggests that the hypoglycosylation of α -dystroglycan does not consistently correlate with clinical severity. *Brain Pathol* de octubre de 2009, 19 (4): 596-611.

30. Crosbie R H Barresi, R Campbell K.P. Loss of sarcolemma nNOS in sarcoglycan- deficient muscle. *FASEB J.* 2002 Nov; 16(13):1786-1791.

31. Michele D E. Kabaeva, Z Davis S L Campbell K. P. Dystroglycan matrix receptor function in cardiac myocytes is important for limiting activity-induced myocardial damage. *Circ Res.* 2009 Nov 6; 105(10):984-993.

32. Weiss R M Kerber R.E Jones J.K. Stephan C M et al. Exercise-induced left ventricular systolic dysfunction in women heterozygous for dystrophinopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Aug; 23(8):848-853.

33. Kunz S Sevilla N McGavern D.B Campbell K P Oldstone M.B. Molecular analysis of the interaction of LCMV with its cellular receptor $[\alpha]$ -dystroglycan. *J Cell Biol.* 2001 Oct 15; 155(2):301-1034.

34. Kunz S Sevilla, N McGavern D.B Campbell K P Oldstone M B. Molecular analysis of the interaction of LCMV with its cellular receptor $[\alpha]$ -dystroglycan, *J Cell Biol.* 2001 Oct 15; 155(2):301-310.

35. Jillian M Rojek K Campbell P Michael B.A Oldstone Kunz, S. Old World Arenavirus Infection Interferes with the Expression of Functional α -Dystroglycan in the Host Cell. *Mol Biol Cell.* 2007 Nov; 18(11):4493-4507.

36. Li-Ying L. Walsh K B. Vartanian A R. et al. Functional Glycosylation of Dystroglycan Is Crucial for Thymocyte Development in the Mouse. *PLOS Medicine Online* 2010 March 29. doi: 10.1371/journal.pone.0009915

37. Kanagawa M Saito F Kunz S et al. Molecular recognition by LARGE is essential for expression of functional dystroglycan.. *Cell.* 2004 Jun 25; 117(7):953-964.

38. Litter Manuel. *Anticolinesterasas. Farmacología Experimental y Clínica* 1979; Quinta Edición Editorial Ateneo: Pág. 559-564.

39. Moreno Valdés. Evaluación de la calidad de vida de los niños con distrofia muscular progresiva de Duchenne E. *REV NEUROL* 2007; 45 (2): 81-87 611.

40. Kunz S Sevilla N Dorian B Campbell K. & Michel B.A Molecular analysis of the interaction of LCMV with its cellular receptor dystroglycan. *J Cell Biol.* 2001 Oct 15; 155(2):301-310

41. Campbell and M.B Oldstone. Identification the alfa- dystroglycan as a receptor for lymphocytic choriomeningitis virus and Lassa feber virus. *Science.* 1998 Dec 11; 282(5396):2079-2081.

42. Robbins, S., *Patología Estructural y Funcional* Editorial Interamericana, 1975; 1 edición: Pág., 1371.

43. Matsumura K Campbell KP. Deficiency of dystrophin-associated proteins: a common mechanism leading to muscle cell necrosis in severe childhood muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 1993 Mar;3(2):109-118.

44. Durbeej M Henry M D Ferletta M Campbell K P Ekblom P. Distribution of dystroglycan in normal

adult mouse tissues. *J Histochem Cytochem.* 1998 Apr; 46(4):449-457

45. Steven D Kahl K.P Campbell Steven D Kahl, Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein *Nature.* 1989 Mar 16;338(6212):259-262.

46. Sugita S Saito F Tang J Satz J Campbell K Südhof. A stoichiometric complex of neuexins and dystroglycan in brain. *J Cell Biol.* 2001 Jul 23; 154(2):435-445.

47. Giménez C. Composición y estructura de la membrana neuronal: bases moleculares de su fisiología y patología, *Revista de Neurología.* 1998; 26(150): 232-239.

48. Moore S A Saito F Chen J et al. Deletion of brain dystroglycan recapitulates aspects of congenital muscular dystrophy. *Nature* 2002 Jul 25; 418(6896):422-425

49. Willer T Inamori K Venzke D et al. The glucuronyltransferase B4GAT1 is required for initiation of LARGE-mediated α -dystroglycan functional glycosylation. *eLife.* 2014; Published online 2014 Oct 3. doi: 10.7554/eLife.03941

50. Goodman & Gilman Manual de Farmacología y Terapéutica. Editores Laurence Brunton, Iain Buxton, 2008; capítulo 8: página: 129

51. Jiménez-Mallebrera C Torelli S Feng L et al. Comparative study of alpha-dystroglycan glycosylation in dystroglycanopathies suggests that the hypoglycosylation of alpha-dystroglycan does not consistently correlate with clinical severity. *Brain Pathol.* 2009 Oct; 19(4): 596–611.

52. Apel ED Roberds S Campbell KP Merlie JP. Rapsyn may function as a link between the acetylcholine receptor and the agrin-binding dystrophin-associated glycoprotein complex. *Neuron.* 1995 Jul; 15(1):115-126.

*Agradezco a los pacientes estudiados por su confianza, a mi esposa, mis hijos, al Dr. Geovanny Reyes Rizo y a los compañeros de Registros Médicos por su colaboración.