

Aplicación del test electrofisiológico de ejercicio en pacientes con miotonía congénita

M.P. Alejo-González¹, M.E. Escobar-Cedillo², N. Hernández-Valadez³, A. Miranda-Duarte⁴, J. Arriaga-Rivera⁵, L. Santana Díaz⁶

¹Médico especialista en Rehabilitación y Electrodiagnóstico. Subdirector médico operativo del CRIT Guerrero.

²Médico especialista en Rehabilitación. Jefa del Servicio de Electrodiagnóstico y Clínica de Enfermedades Neuromusculares. Instituto Nacional de Rehabilitación. ³Médico de Electrodiagnóstico. Instituto Nacional de Rehabilitación. ⁴Médico especialista en Genética. Instituto Nacional de Rehabilitación. ⁵Médico especialista en Rehabilitación. Subdirector médico de Clínica del CRIT Guerrero. ⁶Médico especialista en Genética. Coordinador de enseñanza e investigación del CRIT Guerrero

Resumen

Introducción: La miotonía congénita (MC) es la canalopatía muscular más frecuente, con una prevalencia que varía, según la región, entre 0,2 y 7,3 por cada 100.000 habitantes. Se debe a mutaciones en el gen *CLCN1*, localizado en el cromosoma 7q35, que codifica para la proteína CIC-1, y se caracteriza por presentar miotonía clínica y cambios electrofisiológicos en el potencial de acción muscular compuesto (PAMC), evidentes con el test de ejercicio. El objetivo de este estudio es describir los cambios electrofisiológicos de estos pacientes a partir del test electrofisiológico de ejercicio.

Material y métodos: Estudio longitudinal y prospectivo. Se aplicó el test electrofisiológico de ejercicio largo y corto, descrito por Fournier y Streib, incluyendo una exploración con electrodo de aguja, a 5 pacientes con diagnóstico clínico previo de MC, 4 (80%) hombres y 1 (20%) mujer, con una media de edad de 22,17 años, previa estandarización del procedimiento con 10 controles sanos.

Resultados: En los 5 pacientes se asoció, en función del decremento significativo en la amplitud del PAMC en el test corto, un patrón de MC, es decir, el patrón electrofisiológico II (de los cinco descritos por Fournier).

Conclusiones: El estudio electrodiagnóstico confirmó en todos los casos los hallazgos clínicos de MC. A pesar de que el estudio genético confirma la mutación, considerándose el estándar de referencia diagnóstico, el test de ejercicio continúa siendo una herramienta útil para el diagnóstico, dada la escasa accesibilidad del estudio genético en nuestro medio.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Canalopatías, miotonía congénita, test electrofisiológico de ejercicio, fenómeno de calentamiento

Abstract

Title: Application of electrophysiological exercise test in patients with congenital myotonia

Introduction: Congenital myotonia (CM) is the most common muscular channelopathy with prevalence varies according to the region between 0.2 and 7.3 per 100,000 inhabitants is due to mutations in the *CLCN1* gene located in the 7q35 chromosome coding for the CIC-1 protein manifested by clinical myotonia present and electrophysiological changes in the compound muscle action potential (CMAP) evident with exercise test. The objective of this study is to describe the electrophysiological changes of these patients from electrophysiological exercise test.

Methods: longitudinal prospective study. Electrophysiological test of long and short exercise described by Fournier and Streib, including scanning electrode needle in 5 patients with previous clinical diagnosis of CM, 4 (80%) men and 1 (20%) women, with a median age is applied 22.17 years, after standardization of the procedure with 10 healthy controls.

Results: In 5 patients, was associated, based on the significant decrease in the CMAP amplitude in the short test, a pattern of MC, ie electrophysiological Pattern II (the five described by Fournier).

Conclusions: The study confirmed electrodiagnosis in all cases the clinical findings of CM, and although genetic mutation study confirms considered the diagnostic gold standard, the test exercise continues to be a useful diagnostic tool, given the lack of accessibility genetic studies in our environment.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Channelopathies, myotonia congenital, electrophysiology test exercise, warning phenomenon

Introducción

Las canalopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades producidas por la anomalía en la estructura o el funcionamiento de los canales iónicos, debido a cambios genéticamente determinados o como consecuencia del bloqueo en su función por factores externos (toxinas) o sustancias endógenas (anticuerpos)¹. Dado que los canales iónicos se encuentran en todas las células, se han descrito canalopatías del sistema nervioso central, cardiovascular, endocrino, urinario e inmunitario².

La afectación del canal puede incidir sobre las funciones produciendo una hiperexcitabilidad de la membrana, lo que se expresará en mioquimia, mionía o epilepsia, o bien generando inexcitabilidad y provocando una pérdida de las funciones, debilidad o parálisis^{1,3}.

La mionía congénita (MC) es la canalopatía muscular más frecuente, con una prevalencia que varía, según la región, entre 0,2 y 7,3 por cada 100.000 habitantes⁴. Se debe a mutaciones en el gen *CLCN1*, localizado en el cromosoma 7q35, que codifica para la proteína CIC-1 del canal del cloro dependiente de voltaje, produciendo una reducción de la conductancia del cloruro sarcolemal y causando un retraso en la relajación muscular, por lo que se caracteriza por mionía clínica y eléctrica⁵.

Clínicamente, se divide en dos entidades: la enfermedad de Thomsen (OMIM 160800), con herencia autosómica dominante, y la enfermedad de Becker (OMIM 255700), que es autosómica recesiva⁶.

La mionía se define clínicamente como un retraso en la relajación del músculo posterior a una contracción voluntaria o percusión⁷. La hiperexcitabilidad de la fibra muscular es una anomalía fundamental en la mionía, que provoca trenes espontáneos de potenciales de acción, que presentan contracciones acopladas, generando un retraso en la relajación⁸⁻¹⁰. Con la exploración por electrodo de aguja en la electromiografía se aprecian descargas repetitivas con una frecuencia de 20 a 80 Hz de dos tipos: 1) potenciales bifásicos menores de 5 ms de duración similares a los potenciales de fibrilación, y 2) ondas positivas, de 5-20 ms de duración, que aparecen y desaparecen (*waxing/waning*).

En las canalopatías el ejercicio puede provocar, agravar o aliviar los síntomas^{7,11}. Por ello, el ejercicio puede usarse como un test funcional en las conducciones nerviosas motoras como diagnóstico, que determina la aparición de cambios anormales en el potencial de acción muscular compuesto (PAMC), que pueden ser evocados usando el test de ejercicio^{7,10,12,13}. En 1982, Streib y Sun¹⁴ aplicaron el test de ejercicio en pacientes con mionía, y observaron una disminución de la amplitud del PAMC. Posteriormente, Fournier et al.⁷ estudiaron a pacientes con mutaciones identificadas en dichos canales, usando una forma modificada del test de ejercicio de corta duración.

Se ha indicado que el test de ejercicio proporciona información para el diagnóstico de la mionía no distrófica con una sensibilidad del 83% para la MC y de hasta un 100% para otras formas¹⁵. Así, el objetivo de este trabajo es observar los cam-

bios del test de ejercicio en pacientes con MC de la clínica de distrofias del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR).

Material y métodos

Estudio longitudinal-prospectivo realizado en el INR por acumulación de casos consecutivos de pacientes con diagnóstico de canalopatía. Se incluyeron los pacientes con criterios clínicos de MC y descargas miotónicas en la exploración con electrodo de aguja, de cualquier sexo, edad y tiempo de evolución, que completaron el test de ejercicio corto y largo.

La aplicación del test se realizó previo consentimiento informado y con la aceptación del comité de ética e investigación de la Jefatura de Distrofias Musculares y Electrodiagnóstico del INR.

La evaluación clínica incluyó una anamnesis para la evaluación de signos y síntomas asociados a la mionía, como rigidez, dolor, debilidad, fenómeno de calentamiento e intolerancia al frío. Se evaluaron los antecedentes heredofamiliares a partir del análisis del árbol genealógico con el apoyo del servicio de genética. La exploración física se llevó a cabo en todos los pacientes para determinar otros datos clínicos relevantes.

El procedimiento electrofisiológico se realizó con el equipo de electrodiagnóstico de modelo comercial Viquing-Quest versión 5. La miografía se practicó con electrodo de aguja monopolar en cada fase (inserción, silencio eléctrico y contracción voluntaria) en un músculo proximal y distal de cada extremidad. En la fase de silencio eléctrico la exploración se dirigió a identificar las descargas miotónicas. Posteriormente se aplicó el test de Streib y Fournier^{7,14} para el ejercicio de corta duración, y el test de McManis y Kuntzer para el ejercicio de larga duración¹⁶ (tabla 1).

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables demográficas y de la sintomatología asociada.

En las pruebas neurofisiológicas se obtuvieron los valores de porcentaje de decremento e incremento de la amplitud del PAMC, tanto en el test largo como en el corto, con las siguientes fórmulas¹⁶:

$$\text{Incremento} = \frac{\text{Mayor amplitud posterior al ejercicio} - \text{amplitud antes del ejercicio}}{\text{Amplitud antes del ejercicio} \times 100}$$

$$\text{Decremento} = \frac{\text{Mayor amplitud posterior al ejercicio} - \text{menor amplitud después del ejercicio}}{\text{Mayor amplitud durante o después del ejercicio} \times 100}$$

El cálculo del decremento e incremento del PAMC, la estadística descriptiva y la prueba de la t se realizaron con ayuda del *software* SPSS v15.

Resultados

Variables clínicas

De los 5 pacientes a los que se realizó la evaluación, 4 eran de sexo masculino y 1 de sexo femenino, con un rango de edad

TABLA 1

Protocolos para la elaboración del test de ejercicio en las miotonías congénitas**Test de ejercicio de corta duración (Streib y Fournier)^{14,15}**

Procedimiento (relajación de la extremidad 10 min antes de ser evaluada):

1. Inmovilizar la extremidad y registrar el PAMC en el abductor del meñique (miembros superiores) y el abductor del primer ortojo (miembros inferiores), con electrodo de superficie con estimulación supramáxima del nervio cubital en la muñeca y el abductor del primer ortojo con estímulo en el nervio tibial (estímulo supramáximo a una duración de 0,3 ms)
2. Tomar un PAMC basal con un registro cada 60 seg durante 2 min
3. Efectuar una contracción contrarresistencia durante 10 seg
4. Registrar el PAMC después de 2 seg inmediatos al término del ejercicio y cada 10 seg durante 50 seg
5. Repetir el estudio 3 veces con 60 seg de reposo entre cada evaluación

Test de ejercicio en periodo prolongado (McManis et al./Kuntzer)¹⁶

Procedimiento (se inmoviliza la extremidad y se registra el PAMC en el abductor del meñique y el abductor del primer ortojo):

1. Previo al registro, se contrae el músculo seleccionado de forma máxima contrarresistencia durante 5 min, con un reposo de 3-5 seg cada 30 seg
2. Registrar el PAMC 2 seg inmediatamente después de la contracción y cada minuto durante 5 min, y finalmente cada 5 min durante 40-45 min
3. Repetir el test 3 veces, con 60 seg de reposo entre cada evaluación
4. Calcular el porcentaje de cambio en amplitud del PAMC como en el test de ejercicio corto

PAMC: potencial de acción muscular compuesto.

de 8-39 años (media de 22,17 años y promedio de 18,2 años). La media de edad de inicio de los síntomas fue de 7 años (con un mínimo de 8 años y un máximo de 11). El 100% de los pacientes presentó un fenómeno de calentamiento. En cuanto al fenómeno miotónico, el 100% lo describió al realizar la pinza y el 20% al parpadear, mientras que todos los pacientes negaron haberlo sufrido con la ingesta de hielo. El 100% de los pacientes refirió mejorar los síntomas con el ejercicio. Dos pacientes (40%) refirieron en familiares de primer grado datos sugestivos de miotonía; el resto se presentaron como casos aislados. Clínicamente, el 100% manifestó hipertrofia muscular. Las imágenes muestran la presencia de este patrón morfológico hercúleo en 3 de ellos (figuras 1 y 2). En el 40% predominó el dolor (2 pacientes), uno de ellos predominante en los miembros inferiores y otro en las cuatro extremidades. El único paciente de sexo femenino no asoció los síntomas con el ciclo menstrual, y ningún paciente los asociaba con la ingesta de sodio. El 60% de los pacientes no tomaba medicamentos, mientras que uno refiere la ingesta de carnitina y otro de coenzima Q (anexo 1).

Incremento del test corto de ejercicio

Se detectó un incremento máximo del 4,84% y una media del 0,62%. En la prueba de la t para muestras pareadas, comparando el PAMC basal (antes del ejercicio) con el PAMC máximo posterior al ejercicio, no encontramos diferencias estadística-



Figuras 1 y 2. Patrón morfológico hercúleo en pacientes con miotonía congénita

mente significativas (media: 9,42; 9,52; $t = 0,68$; $p = 0,51$). El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,98.

Incremento del test largo de ejercicio

En el test largo se apreció un incremento máximo del 9,17%, con una media del 6,8%. Se comprobó que no hay diferencias estadísticamente significativas al evaluar el PAMC máximo antes y después del ejercicio con el test largo (media: 8,57; 7,97; $t = 2,8$; $p = 0,102$). El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,99 (tabla 2).

Decremento del test corto y test largo de ejercicio

El máximo decremento del test corto fue del -17,43%, con una media del -6,7%. El decremento máximo del test largo fue del -17,43%, con una media del -10,71%.

Variables electrofisiológicas

En cuanto a los hallazgos de la exploración con electrodo de aguja, el 100% de los pacientes presentó descargas miotónicas y el 80% mostró un patrón II de Fournier (de éstos, sólo una paciente con PAMC miotónico). El 100% de las pruebas de estimulación repetitiva resultaron negativas.

Discusión**Porcentaje de decremento e incremento en los controles**

En su estudio, Fournier encontró en los controles, tras la aplicación del test de ejercicio corto, cambios en la amplitud del PAMC de un -6 a un 14% (de decremento a incremento), con una duración, un área y una morfología sin cambios. En nuestra muestra obtuvimos resultados en el test corto en un rango de -6,7 al 0,62%. En el test largo de ejercicio, se considera un cambio en la amplitud normal de -20 al 10%. Algunos autores, como Fournier, consideran valores en un rango de -13 al 4%.

En cuanto al análisis mediante la prueba de la t de Student para muestras relacionadas, tanto para el test corto como para el largo, no se observan cambios significativos (tabla 2). Esto

TABLA 2

Prueba de la t para muestras relacionadas (test de ejercicio largo y corto), realizada en el grupo control

	Media	Desviación estándar	Coficiente de Pearson	Prueba de la t	p
Test corto	9,42	2,17	0,98	-0,68	0,51
PAMC máximo	9,52	2,43			
Test largo	8,57	2,35	0,99	2,88	0,102
PAMC máximo	7,97	2			

PAMC: potencial de acción muscular compuesto.

TABLA 3

Incremento de la amplitud del PAMC en el test corto en pacientes con mionía congénita

	Amplitud máxima después del ejercicio	Amplitud basal	Diferencia (máxima durante el ejercicio – antes del ejercicio / antes del ejercicio × 100)	Total (%)	Nervio evaluado
Paciente 1	7,4	8,3	-0,9	-10,84	Cubital
Paciente 2	9,3	13,5	-4,2	-31,11	Mediano
Paciente 3	7,1	10,3	-3,2	-31,06	Mediano
Paciente 4	8,2	5,3	2,9	-4,25	Mediano
Paciente 5	10	8,8	1,2	13,63	Tibial

PAMC: potencial de acción muscular compuesto.

TABLA 4

Incremento de la amplitud del PAMC en el test largo en pacientes con mionía congénita

	Amplitud máxima después del ejercicio	Amplitud basal	Diferencia (máxima durante el ejercicio – antes del ejercicio / antes del ejercicio × 100)	Total (%)	Nervio evaluado
Paciente 1	9	9,7	-0,7	-7,21	Cubital
Paciente 2	6,5	7,3	-0,8	-10,95	Cubital
Paciente 3	9,9	11	-1,1	-10	Cubital
Paciente 4	7,6	6,4	1,2	18,75	Cubital
Paciente 5	5,8	7,4	-1,6	-21,62	Cubital

PAMC: potencial de acción muscular compuesto.

se corrobora con el coeficiente de relación de Pearson cercano, es decir, se observa poca variabilidad y las muestras son muy similares, tanto antes como después del ejercicio, esto es, el ejercicio no produce fatiga de la respuesta muscular. Estos datos pueden quedar como referencia para la población mexicana, coincidiendo con lo documentado en la bibliografía mundial.

Incremento en el test de ejercicio corto

Para este test, se considera normal un incremento del 5%. En nuestra muestra, 4 pacientes presentaron valores negativos con la fórmula de incremento, por lo que en realidad revelan un decremento (tabla 3).

Decremento en el test de ejercicio corto

Un decremento significativo inmediato, posterior a la realización del ejercicio, está asociado al diagnóstico de MC. Fournier describe un decremento en la amplitud del -47% (ADM) y el -54%

(ADB), considerándose anormal desde -17 al -90%. En nuestra muestra se encontró que los 5 pacientes (tabla 5) con valores superiores (-49,39, -48,14, -80,58, -38,86 y -21%) presentaron un fenómeno de calentamiento, mionía con realización de pinza, mejora de los síntomas con el ejercicio e hipertrofia muscular.

Incremento del test largo de ejercicio

En su estudio, Fournier encontró en los pacientes con hiper-PP (parálisis periódica hipercalecémica) un incremento de la amplitud en el test largo superior al 13%. En este estudio se puede observar que los pacientes presentaron un decremento en todos los casos (tabla 4).

Decremento en el test largo del ejercicio

En la MC se espera un decremento transitorio de hasta un -13%, aunque no es significativo, ya que se prevé que desaparezca con el ejercicio debido al fenómeno de calentamiento. En

TABLA 5

Decremento de la amplitud del PAMC en el test corto en pacientes con miotonía congénita

	Amplitud basal	Amplitud mínima posterior al ejercicio	Diferencia (basal – menor después del ejercicio / basal × 100)	Total (%)	Nervio evaluado
Paciente 1	8,3	4,2	-0,7	49,39	Cubital
Paciente 2	13,5	7	-0,8	48,14	Cubital
Paciente 3	10,3	2	-1,1	80,58	Cubital
Paciente 4	5,3	4,3	1,2	38,86	Cubital
Paciente 5	10	7,9	-1,6	21	Cubital

PAMC: potencial de acción muscular compuesto.

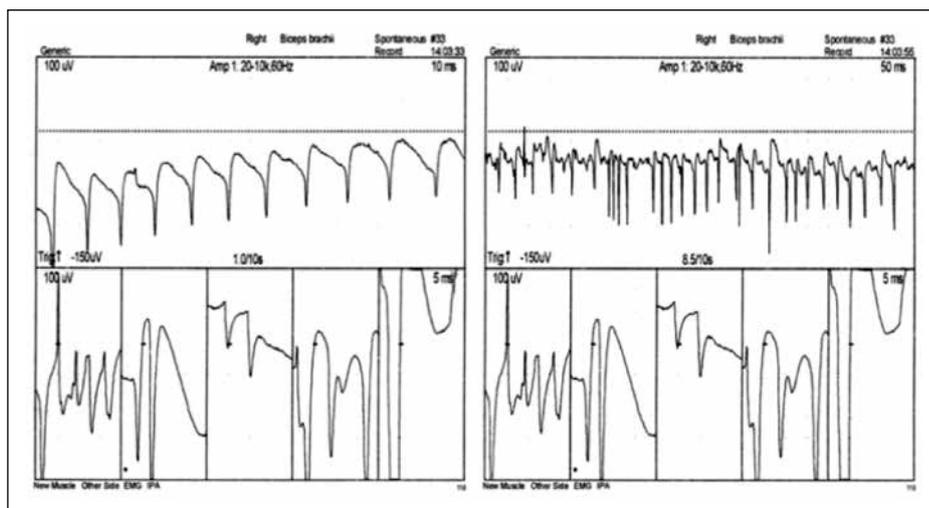


Figura 3. Descargas miotónicas a un barrido de 10 y 50 ms, que se identificó en 5 de los pacientes

los pacientes de nuestro estudio encontramos un decremento que variaba entre el -13,4 y el -36,36%. Para el caso de la paramiotonía congénita, también se espera un decremento en el porcentaje de amplitud de este test, puesto que los síntomas empeoran con el ejercicio, pero, según la bibliografía, este decremento es mucho más importante (del -42 al -60%) y ninguno de los pacientes entra en este rango. Aunado a esto, no se encontró ningún dato que indicase una exacerbación de los síntomas en invierno o con el frío (asociados a la paramiotonía congénita). Un paciente (número 5) con decremento en el test corto positivo presentó una descarga miotónica y una hipertrofia muscular en los miembros inferiores; sin embargo, en el test corto se obtuvo un decremento no significativo (tabla 6).

Descargas miotónicas

Según la bibliografía, las descargas miotónicas se encuentran presentes en todos los casos, con excepción de la hipo-PP1 (parálisis periódica hipocalémica tipo 1) y la hipo-PP2 (parálisis periódica hipocalémica tipo 2). Las descargas miotónicas se encontraron en los pacientes valorados con una MC (mediante un test corto de ejercicio con decremento significativo); es decir, todos tuvieron descargas miotónicas, 4 de ellos en las cuatro extremidades y sólo 1 en ambos cuádriceps (paciente 5) (figura 3).

Potencial miotónico después del ejercicio

El primer componente del PAMC es la respuesta evocada por el estímulo supramáximo, seguido por varias señales de decremento en la amplitud que ocurre cada 7-10 ms. Éstos desaparecen en 10-30 ms después de completar el ejercicio. La estimulación repetitiva a 3 Hz realizada después del ejercicio es un criterio adicional para discriminar entre los potenciales miotónicos después del ejercicio (PEMP) y las descargas repetitivas causadas por trastornos sinápticos. Los PEMP son evocados por cada estímulo después del tren, mientras que las descargas repetitivas en síndromes miasténicos desaparecen. La presencia de este potencial se observa en todos los pacientes con paramiotonía congénita, y sólo en un tercio de los pacientes con MC. Este potencial ocurre sólo cuando el ejercicio produce una descarga repetitiva de varias fibras musculares de manera sincrónica. Al detectarla debemos sospechar una alteración iónica I o II⁷. Éstas se registran tanto en las MC como en las paramiotonías congénitas, pero nunca en las parálisis periódicas. En nuestra muestra se encontró en 1 paciente (número 2) con diagnóstico de MC, lo que coincide con lo descrito por Fournier respecto a que son más frecuentes en la paramiotonía congénita⁷. En cuanto a la evaluación con estimulación repetitiva, en la paciente que se presentaron los PEMP, éstos no se pusieron de manifiesto después del test de estimulación repetitiva a 3 Hz.

TABLA 6

Decremento de la amplitud del PAMC en el test largo de pacientes con miotonía congénita

	<i>Amplitud basal</i>	<i>Amplitud mínima posterior al ejercicio</i>	<i>Diferencia (basal – menor después del ejercicio / basal × 100)</i>	<i>Total (%)</i>	<i>Nervio evaluado</i>
Paciente 1	9,7	8,4	1,3	13,40	Cubital
Paciente 2	7,3	5,1	2,2	30,13	Cubital
Paciente 3	11	7	4	36,36	Cubital
Paciente 4	7,6	5,9	1,7	22,36	Cubital
Paciente 5	7,4	5,2	2,2	29,72	Cubital

PAMC: potencial de acción muscular compuesto.

Asimismo, es importante mencionar que en un estudio realizado en 2011 por Bissay se encontró una familia con una nueva mutación descrita en el SCN4A, causando una miotonía agravada por el frío, sin debilidad, así como la detección en un miembro de la familia mediante exploración con electrodo de aguja que presentaba descargas miotónicas sólo en los músculos que fueron sometidos al frío¹⁷.

Conclusiones

En nuestra investigación se presenta una muestra de pacientes con MC, con la presencia de un decremento significativo en el PAMC del test corto, la presencia de descargas miotónicas en la exploración mediante electrodo de aguja, el fenómeno miotónico en la pinza, la mejora de los síntomas con el ejercicio y un patrón morfológico hercúleo. La asociación de estos datos representa una alta sospecha de MC tipo 1 o enfermedad de Becker, es decir, la forma autosómica recesiva¹⁸.

Este estudio queda abierto a un incremento en la población de estudio, para lograr la realización de otras pruebas estadísticas que nos ofrezcan un panorama sensible y específico de esta prueba diagnóstica, así como su validez en comparación con el estándar de referencia (el diagnóstico molecular de la mutación).

Se propone que, dentro del protocolo de futuros estudios, se complemente con enfriamiento muscular, ya que el resultado de una electromiografía normal a una temperatura ambiente sugiere que la prevalencia de miotonía de los canales de sodio es poco estimada, acompañada de la ausencia de hallazgos clínicos de miotonía¹⁷, ya que muchas de las mutaciones puntuales pueden presentar datos clínicos enmascarados con los de paramiotonía congénita y parálisis periódica. Por tanto, es importante continuar con la aplicación de este test en pacientes con sospecha de alteración de los canales, idealmente para tener una guía o un algoritmo preciso que simplifique el proceso diagnóstico de estas enfermedades de forma sencilla y certera.

El test de ejercicio largo y corto es una prueba diagnóstica que ha mostrado una sensibilidad de hasta un 83%¹⁹ para el caso de la MC, y comparado con los estudios moleculares, que

implican un alto coste y poca accesibilidad, es un importante auxiliar diagnóstico en los casos de canalopatías. ■

Bibliografía

- Ruggieri VL, Arberas CL. Canalopatías hereditarias neuromusculares: miotonías no distróficas, paramiotonías y parálisis periódicas. IX Congreso Anual de la AINP. Canalopatías. Rev Neurol. 2002; 34(2): 150-156.
- June-Bum K. Channelopathies. Korean J Pediatr. 2014; 57(1): 1-18.
- Matthews E, Fralho D, Trans SV, Venance SL, Cannon SC, Sternberg D, et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. Brain. 2010; 133: 9-22.
- Statland J, Barohn R. Muscle channelopathies: the nondystrophic myotonias and periodic paralyses. Continuum (Minneapolis). 2013; 19(6): 1.598-1.614.
- Amrita LM. Novel mutations in miotonía congénita gene: 2 case reports. Yale J Biol Med. 2013; 86(1): 101-106.
- Dupré N, Chrestian N, Pierre BJ, Elsa R, Denis B, Damien S, et al. Clinical, electrophysiologic, and genetic study of non-dystrophic myotonía in French-Canadians. Neuromuscular Dis. 2009; 19(5): 330-334.
- Fournier E, Viala K, Gervais H, Sternberg D, Arzel-Hézode M, et al. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonía. Ann Neurol. 2006; 56(5): 356-365.
- Allen D, Ramamurthy A. Emerging clinical applications of neurophysiological assessment of sarcolemmal excitability. ACNR. 2008; 4(8): 26-28.
- Timothy M, Miller MD. Differential diagnosis of myotonic disorders. Musc Nerv. 2008; 37(3): 293-399.
- Tan SV, Matthews E, Barber M, Burge JA, Rajakulendran S. Refined exercise testing can aid DNA-based diagnosis in muscle channelopathies. Ann Neurol. 2011; 69(2): 328-340.
- Feng Y, Zhang Y, Lio Z, Zhang C. Exercise test on the patients with normokalaemic periodic paralysis from a Chinese family with a mutation in the SCN4A gene. Chin Med J. 2008; 121(19): 1.915-1.919.
- Sander W, Stephen N, Matthew F, Sudhans C. The short exercise test is normal in proximal myotonic myopathy. Clin Neurophysiol. 2000; 111(2): 363-366.
- Tengan CH, Antunes AC, Gabbai AA, Manzano GM. The exercise test as a monitor of disease status in hypokalaemic periodic paralysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75(3): 497-499.

14. Streib EW, Sun SF. Transient paresis in myotonic syndromes: a simplified electrophysiologic approach. *Musc Nerv.* 1982; 9(5): 719-723.
15. Fournier E, Arzel M, Sternberg D, Vicart S, Laforet P, et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol.* 2004; 56: 650-661.
16. Kuntzer T, Flocard F, Vial C, Kholer A, Magistris MR, Labarre A. Exercise test in muscle channelopathies and other muscle disorders. *Musc Nerv.* 2000; 7(23): 1.089-1.094.
17. Kathelij K, Willy L, Eric S, Jaques DK. A novel mutation in the SCN4A responsible for cold-induced myotonia with normal electromyography findings on room temperature. *J Neurol Sci.* 2011; 308(1,2): 162-164.
18. Kleopas A, Robert L. Genetic disorders of neuromuscular ion channels. *Musc Nerv.* 2002; 26(3): 299-318.
19. Planells-Cases R, Thomas J. Chloride channelopathies. *Biochim Biophys Act.* 2009; 1.792(3): 173-189.

ANEXO 1**Tabla de los hallazgos clínicos de pacientes con sospecha diagnóstica de miotonía**

	<i>Paciente 1</i>	<i>Paciente 2</i>	<i>Paciente 3</i>	<i>Paciente 4</i>	<i>Paciente 5</i>
Edad (años)	13	17	8	14	39
Edad de inicio de los síntomas (años)	5	7	3	11	11
Sexo	H	M	H	H	H
Fenómeno de calentamiento	+	+	+	+	+
Exacerbación de los síntomas por frío	-	-	-	-	+
Síntomas invalidantes en invierno	-	-	-	-	-
Miotonía facial con helado	-	-	-	-	-
Miotonía de pinza	+	+	+	+	+
Miotonía en los párpados	-	-	-	+	Ocasional
Mejora de los síntomas durante el ejercicio	+	+	+	+	+
Exacerbación de los síntomas con el ejercicio	-	-	-	-	-
Antecedentes familiares	-	Hermano mayor del esposo	-	-	Padre
Fenotipo hercúleo	+	+	+	+	+
Atrofia muscular	-	-	-	-	-
Dolor	-	+	-	-	+
Localización del dolor	NA	Miembros inferiores	NA	NA	Lumbar y miembros inferiores
Predominio de presentación del dolor	NA	-	NA	NA	-
Exacerbación de los síntomas con el ciclo menstrual	NA	-	NA	NA	NA
Exacerbación de los síntomas con alimentos ricos en potasio	-	-	-	-	-
Medicamento	-	-	Coenzima Q	Carnitina	-

H: hombre; M: mujer; NA: no aplica.

Los pacientes se presentan según la temporalidad con que se realizó el estudio.