



# Miotonías no distróficas: aspectos clínicos y terapéuticos

## *Clinical and therapeutic aspects of non-dystrophic myotonias*

Jorge García García

Consulta de Patología Neuromuscular, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

### Resumen

Las miotonías no distróficas son un grupo heterogéneo de canalopatías del músculo esquelético causadas por mutaciones en el gen de los canales de cloro (*CLCN1*) o de sodio (*SCN4A*) localizados en la membrana muscular. Se caracterizan por la presencia de miotonía, definida como un retraso en la relajación muscular tras una contracción voluntaria, que provoca síntomas de rigidez muscular, dolor, fatiga e incluso episodios de debilidad muscular. El diagnóstico se basa en la historia, los hallazgos de la exploración y la presencia de miotonía eléctrica en la electromiografía, requiriendo confirmación genética del tipo de mutación. El tratamiento sintomático se basa en el empleo de fármacos bloqueadores de los canales de sodio, siendo de elección la mexiletina.

**Palabras clave:** Miotonía no distrófica. Canalopatías musculares. Miopatía congénita. Paramiotonía congénita. Mexiletina.

### Abstract

*The no dystrophic myotonias are a rare group of skeletal muscle channelopathies caused by gain of function mutations in the SCN4A gene or loss of function mutations in the CLCN1 gene. Clinically, they are characterized by myotonia, defined as delayed muscle relaxation after voluntary contraction, which leads to symptoms of muscle stiffness, pain or fatigue causing significant morbidity. Diagnosis is based on history and examination findings, the presence of electrical myotonia on electromyography and genetic confirmation. Symptomatic treatment with a sodium channel blocker, such as mexiletine, is usually the first step in management, as well as educating patients about potential anesthetic complications.*

**Keywords:** Nondystrophic myotonias. Muscle channelopathies. Myotonia congenita. Paramyotonia congenita. Mexiletine.

**Autor de correspondencia:**  
Jorge García García  
E-mail: jorgaga@sescam.jccm.com

Fecha de recepción: 07-06-2022  
Fecha de aceptación: 20-06-2022  
DOI: 10.24875/KRANION.M22000037

Disponible en internet: 29-10-2022  
Kranion. 2022;17:105-11  
[www.kranion.es](http://www.kranion.es)

## INTRODUCCIÓN

La miotonía se define como una dificultad para la relajación muscular tras una contracción voluntaria condicionada por un estado de hiperexcitabilidad de la membrana sarcolémica. Podemos además considerar la miotonía como un síntoma peculiar, poco común, pero de enorme utilidad diagnóstica al ser característico de unas pocas enfermedades musculares<sup>1</sup>.

La miotonía puede afectar a cualquier músculo esquelético, percibiendo el paciente rigidez y dificultad para ejecutar movimientos con rapidez, siendo clásicos los ejemplos que hacen referencia a la afectación de las manos y de los párpados. Los pacientes se quejarán de una rigidez muscular que les impide soltar la mano después de un apretón de manos, desenroscar el tapón de una botella o abrir los párpados si cierran los ojos con fuerza. Junto a esta miotonía clínica o de acción, distinguimos la denominada miotonía eléctrica, detectable mediante electromiografía con aguja (EMG) y la denominada miotonía mecánica. En esta última, el fenómeno miotónico puede desencadenarse por percusión directa sobre el músculo, por ejemplo, al golpear con el martillo de reflejos la eminencia tenar y provocar una contracción rápida con oposición del pulgar durante unos segundos antes de que aparezca una relajación gradual<sup>2</sup>.

Los síndromes miotónicos, en los que la miotonía es el síntoma guía, se dividen en dos grandes grupos: las miotonías distróficas y las miotonías no distróficas (MND)<sup>3</sup>. El primer grupo se caracteriza por la aparición de manifestaciones extramusculares, así como por un patrón de debilidad y atrofia muscular característicos que facilitan el diagnóstico, como ocurre con la conocida distrofia miotónica tipo I o enfermedad de Steinert. En cambio, en las MND las manifestaciones clínicas se restringen al músculo, siendo el principal síntoma la rigidez muscular sin debilidad permanente ni atrofia muscular.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS NO DISTRÓFICAS

Las MND son canalopatías del músculo esquelético causadas por mutaciones en los genes que codifican para los canales iónicos de cloro y sodio dependientes del voltaje de la membrana sarcolémica. En conjunto son enfermedades raras, con una prevalencia menor a 1:100.000 habitantes, pero con una importante morbilidad y repercusión en la calidad de vida de los pacientes<sup>2,3</sup>.

Las MND se dividen en dos grupos principales dependiendo de si el trastorno está causado por una mutación en el gen de los canales de cloro (*CLCN1*), que codifica para el canal de cloro dependiente del voltaje CLC-1, o de sodio (*SCNA4*), que codifica para la subunidad alfa del canal de sodio voltaje dependiente NaV1 (Tabla 1). Las mutaciones en el gen *CLCN1* dan lugar a

una disminución en la conductancia del cloro, mientras que aquellas que afectan al *SCNA4* dan lugar a un aumento en la permeabilidad del sodio. Ambos fenómenos favorecen una despolarización mantenida de la membrana muscular, condicionando un estado de hiperexcitabilidad de esta que se traduce en la aparición del fenómeno miotónico<sup>1</sup>.

Las MND por mutaciones en el gen *CLCN1* se conocen como miotonía congénita (MC) y se subdividen en función de su modo de herencia en miotonía congénita autosómica dominante o enfermedad de Thomsen (MCT), que la describió en sí mismo y en varios miembros de su familia, y miotonía congénita autosómica recesiva o enfermedad de Becker (MCB). No obstante, se ha observado que una misma mutación puede producir formas recesivas o dominantes en distintas familias, habiéndose descrito casos de penetrancia incompleta para este gen, lo cual puede dificultar la identificación de familiares afectados<sup>4</sup>. Tanto la MCT como la MCB se caracterizan por una rigidez muscular que suele mejorar con el movimiento (fenómeno de calentamiento).

Las MND por mutaciones en el gen *SCNA4* se heredan de forma autosómica dominante y pueden subdividirse en dos fenotipos clínicos principales: la paramiotonía congénita (PMC) y la miotonía por alteraciones en los canales de sodio (MCS). La PMC, descrita por Eulenberg, se caracteriza por una miotonía que empeora, en lugar de mejorar, con la actividad muscular repetida. La miotonía suele agravarse por el frío y es más prominente en la cara, pudiendo los pacientes presentar episodios de debilidad transitoria. La MCS se caracteriza clínicamente como un trastorno puramente miotónico, insensible al frío y sin episodios de debilidad, de predominio en la musculatura palpebral, con características adicionales como fluctuaciones en la miotonía (miotonía *fluctuans*), rigidez muscular permanente y generalizada (miotonía *permanens*) o miotonía sensible a acetazolamida. Es frecuente que este tipo de miotonías se agraven por la dieta rica en potasio.

En aquellos casos de miotonía con debilidad episódica, donde la debilidad es el síntoma más prominente, debe considerarse la denominada parálisis periódica hiperpotasémica (hiperPP), trastorno alélico a la PMC causado también por mutaciones en el gen *SCNA4*. Se caracteriza por episodios de debilidad flácida que pueden durar de horas a días desencadenados por el ayuno, el reposo posterior al ejercicio o la dieta rica en potasio. Otro trastorno importante, aunque del ámbito de la pediatría, es el laringoespasma episódico neonatal grave. En estos casos, la miotonía se complica con laringoespasma episódico (agravado por la exposición al frío o al llanto) que conduce a periodos de apnea que pueden poner en peligro la vida del paciente si no se diagnostica a tiempo y se trata con fármacos antimiotónicos<sup>3</sup>.

TABLA 1. Clasificación de las miotonías no distróficas

Miotonías no distróficas asociadas a mutación en los canales de cloro (gen <i>CLCN1</i> )	Miotonías no distróficas asociadas a mutación en los canales de sodio (gen <i>SCN4A</i> )
Miotonía congénita de Becker (AR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Paramiotonía congénita (AD)</li> <li>– (enfermedad de Eulenberg)</li> </ul>
Miotonía congénita de Thomsen (AD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Miotonías asociadas a canal de sodio (AD)</li> <li>– Miotonía <i>fluctuans</i></li> <li>– Miotonía <i>permanens</i></li> <li>– Miotonía sensible a acetazolamida</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trastornos alélicos del gen <i>SCN4A</i> (AD)</li> <li>– Parálisis periódica hiperpotasémica</li> <li>– Laringoespasma episódico neonatal grave</li> </ul>

AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La aparición de los síntomas suele producirse en la primera década, con una edad media de presentación más precoz en los pacientes con miotonía asociada con el *SCN4A* y un empeoramiento variable de los síntomas a lo largo de la vida<sup>1-4</sup>.

En los pacientes con MC, los varones y en las formas recesivas desarrollan los cuadros más graves. Los pacientes suelen tener un aspecto hercúleo por hipertrofia muscular, pero con una fuerza normal o incluso algo disminuida, con miotonía intensa, siendo habitual el fenómeno de calentamiento al mejorar la miotonía-rigidez con el movimiento. La miotonía es más intensa en las extremidades inferiores, sobre todo tras el reposo, mientras que los miembros superiores o la musculatura facial suelen estar más respetados. No suelen referir una clara pérdida de fuerza, aunque los pacientes con formas recesivas pueden experimentar una paresia transitoria al inicio de la actividad física, de escasos segundos y que mejora con la contracción muscular repetida. Esto puede condicionar, por ejemplo, que los pacientes noten dificultad para comenzar la marcha tras un periodo de descanso, aumentando el riesgo de caídas.

En los pacientes con PMC la miotonía empeora con el ejercicio continuado, una respuesta descrita como «paradójica». La miotonía empeora de forma característica con el frío, es con frecuencia dolorosa y suele agravarse tras periodos de descanso o tras la realización de ejercicio. Los pacientes pueden presentar episodios de debilidad muscular que con mayor frecuencia aparecen tras el ejercicio. Estos síntomas pueden solaparse con la hiperPP, como se ha comentado, siendo la principal diferencia el predominio de la miotonía en pacientes con PMC. Algunos pacientes presentan el denominado signo del párpado rezagado (*lid-lad sign*) en el que, tras realizar una mirada vertical superior forzada e

indicar al paciente que mire rápidamente hacia abajo, los párpados quedan contraídos sin acompañar a los ojos en su movimiento.

La miotonía, referida en muchas ocasiones como «bloqueo muscular» o «calambres», puede afectar a cualquier músculo esquelético, por lo que, aunque se dan patrones típicos de afectación (las piernas más que las manos y la cara en la miotonía congénita, las manos y la cara más que las piernas en la PMC), los síntomas por afectación de la musculatura axial (dolor de espalda) o por implicación de los músculos torácicos (incapacidad para respirar profundamente) pueden ser bastante frecuentes. La miotonía puede afectar a los músculos deglutorios dificultando la masticación, especialmente con alimentos o bebidas frías<sup>2,3</sup>.

Además de la rigidez muscular o la debilidad transitoria, otros síntomas comunes en los pacientes son calambres, dolor o fatiga<sup>5</sup>, síntomas que a menudo son tan o más limitantes que los primeros y que interfieren en gran medida con la calidad de vida de los enfermos<sup>6</sup>. Aunque el dolor suele ser más frecuente en las canalopatías por mutación en el gen *SCN4A*, varios estudios han demostrado que el dolor es un síntoma destacado independientemente del genotipo<sup>7</sup>.

Con todo lo comentado, se pueden establecer diferencias clínicas dependiendo del canal iónico mutado en las MND (Tabla 2) aunque, en realidad, el solapamiento clínico entre los casos secundarios a mutaciones del canal de cloro o sodio es bastante frecuente<sup>3,4,7</sup>. Por ejemplo, el fenómeno de calentamiento que se asocia clásicamente a la MC puede observarse en pacientes con miotonía relacionada con el gen *SCN4A* y, aunque la sensibilidad al frío suele considerarse una característica propia de la PMC, muchos pacientes con MC también presentan este fenómeno. Este hecho va a tener especial relevancia a la hora de dirigir el estudio genético, como se comentará más adelante en el apartado de este trabajo sobre diagnóstico.

**TABLA 2.** Características principales de las miotonías no distróficas asociadas a mutaciones en los canales de cloro y sodio de la membrana sarcolémica

Miotonía por mutación del canal de cloro
<p><b>Características clínicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mayor edad de inicio (media de 10 años)</li> <li>– Disminución de la miotonía con el movimiento (fenómeno de calentamiento)</li> <li>– Dolor +</li> <li>– Presencia de rigidez en las piernas (p. ej., dificultad para ponerse en pie con rapidez o subir escaleras) y miotonía en manos</li> <li>– Paresia transitoria al inicio de la actividad (formas recesivas)</li> </ul>
<p><b>Exploración física</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Miotonía de acción/percusión en los músculos de las piernas</li> <li>– La miotonía disminuye con la repetición de movimientos</li> <li>– Hipertrofia muscular, aspecto hercúleo</li> </ul>
<p><b>Neurofisiología</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Potenciales miotónicos de corta duración (&lt; 1,5 s) y baja amplitud (&lt; 0,4 mV) con sonido de «bombardero»</li> <li>– Intervalo entre descargas de los potenciales miotónicos: &gt; 300 ms</li> <li>– Patrón tipo II en el test de ejercicio corto</li> </ul>
Miotonía por mutación del canal de sodio
<p><b>Características clínicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Menor edad de inicio (media de 5 años)</li> <li>– Empeoramiento de la rigidez tras repetición del movimiento (paramiotonía)</li> <li>– Dolor +++</li> <li>– Presencia de rigidez facial</li> <li>– Debilidad episódica</li> <li>– Empeoramiento de los síntomas con el frío</li> </ul>
<p><b>Exploración física</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Miotonía en los párpados (p. ej., tras cierre voluntario)</li> <li>– Aumento del fenómeno miotónico tras contracciones repetitivas</li> <li>– Signo del párpado retraído</li> </ul>
<p><b>Neurofisiología</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Potenciales miotónicos de larga duración (&gt; 2 s) y alta amplitud (&gt; 4 mV) con sonido de «motocicleta desacelerando lentamente»</li> <li>– Intervalo entre descargas de los potenciales miotónicos: &lt; 300 ms</li> <li>– Patrón tipo I o III en el test de ejercicio corto</li> </ul>

## MIOTONÍA ELÉCTRICA

Junto con la historia clínica y la exploración, las pruebas electrofisiológicas deben ayudarnos a apoyar el diagnóstico de MND al demostrar la presencia de descargas miotónicas en el EMG junto con potenciales de unidad motora (PUM) normales<sup>2,8</sup>. Desde el punto de vista electromiográfico, la miotonía consiste en actividad espontánea (o de forma inmediata tras percusión en la zona de inserción de la aguja) de salvas de potenciales de acción de fibras musculares que se mantienen de forma prolongada, que batan a una frecuencia entre 20 y 80 Hz. La amplitud es variable, si bien crece y decrece durante la descarga, siendo esto muy característico, dando lugar a esta variación a un sonido especial descrito como el de un bombardero que cae en picado.

Además de apoyar el diagnóstico de MND, el estudio neurofisiológico puede sugerir el tipo de canalopatía sub-

yacente mediante el test del ejercicio corto (TEC), el cual combina el efecto provocador del esfuerzo muscular con una evaluación cuantitativa de la excitabilidad del músculo, alterada en las MND. Lo que valoramos en el TEC son los cambios de amplitud del potencial de acción muscular compuesto (PAMC) que se producen con las sucesivas estimulaciones. En la realización del TEC se estimula de forma supramáxima el nervio cubital en la muñeca y el registro se hace en el músculo *abductor digiti minimi*. Tras obtener un PAMC basal, se pide al paciente que realice una contracción voluntaria máxima (extensión de dedos de la mano y abducción del 5.º dedo) durante 10 segundos, volviendo a estimular cada 10 segundos hasta completar el minuto (un *set*). Esto se repite tres veces, descansando un minuto entre cada *set*. Así, es posible obtener tres respuestas, denominados patrones de Fournier<sup>8</sup>, que orientan cada una de ellas a un trastorno en

concreto: la respuesta tipo 1, propia de la PMC, en la que decrece el PAMC; la tipo 2, en la que existe disminución inicial de su amplitud y una recuperación posterior, típica de la MCB, y la tipo 3, en la que o bien no se producen variaciones significativas del PAMC o existe un mínimo incremento inicial de su amplitud con posterior recuperación, característica de la MCT.

Además, los hallazgos de la EMG pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial con otras entidades cuyos síntomas (rigidez muscular, debilidad, mialgias) pueden hacernos pensar erróneamente en una MND. Por ejemplo, la presencia de cambios miopáticos (PUM alterados) junto con miotonía eléctrica nos obligará a considerar la enfermedad de Steinert; la presencia de calambres eléctricamente silentes (contracturas) pueden apuntar hacia la enfermedad de Brody; o una combinación de descargas mioquímicas y neuromiotónicas puede sugerir un síndrome de Isaacs<sup>2,3</sup>.

En ocasiones, la miotonía eléctrica constituye un hallazgo electromiográfico en pacientes en los que no hemos apreciado miotonía clínica ni en la exploración física y cuyo síntoma principal puede ser, por ejemplo, debilidad o intolerancia al ejercicio, entre otros, y no rigidez. En este punto es importante conocer que las descargas miotónicas pueden deberse a la toma de fármacos, como hipolipemiantes (estatinas/clofibrato), colchicina, propranolol, terbutalina, ciclosporina, cloroquina o penicilamina, y que determinadas enfermedades neuromusculares pueden tener también miotonía eléctrica como hallazgo en el EMG. En este grupo se incluye la enfermedad de Pompe (a menudo, las descargas miotónicas aparecen aisladas en los músculos paraespinales), la miopatía inflamatoria, algún tipo de miopatía hereditaria (como la miofibrilar) o incluso también la miastenia con anticuerpos anti-MuSK, cuyos cuadros clínicos difieren por completo de las MND.

## DIAGNÓSTICO

Si hay sospecha clínica de MND la evaluación diagnóstica debe comenzarse con un EMG para confirmar la presencia de miotonía eléctrica, seguido de pruebas genéticas confirmatorias<sup>3</sup>. En la actualidad se recomienda realizar pruebas que evalúen simultáneamente los genes *CLCN1* y *SCN4A*, algo razonable debido a la comentada superposición fenotípica, siendo recomendable la utilización de un panel de genes dirigido cuyo rendimiento es cada vez más satisfactorio<sup>4,7</sup>. Si se identifica una variante patogénica no es necesario realizar más pruebas de diagnóstico y se considerará un diagnóstico definitivo de MND.

En caso de identificarse una variante genética de significado incierto (VUS), junto con el estudio de segregación familiar de la mutación, se recomienda la realiza-

ción del TEC<sup>3</sup>. De este modo, si el tipo de respuesta de Fournier obtenida en el TEC es compatible con la VUS identificada, esta prueba apoyaría el valor patogénico de la mutación aumentando la certeza diagnóstica.

Más allá de estudio genético, cabe comentar que las cifras de creatina cinasa suelen ser normales o discretamente elevadas, y que la biopsia muscular aporta poca información (déficit de fibras tipo II, hipertrofia de fibras o núcleos centrales). La resonancia magnética muscular en casos de MC puede mostrar infiltración grasa en los músculos y una banda hiperintensa en la zona central del gemelo interno<sup>9</sup>.

## TRATAMIENTO

Las MND son trastornos que en la actualidad son incurables, aunque disponemos de tratamientos sintomáticos que pueden influir significativamente en la morbilidad<sup>10</sup> (Tabla 3). En casos leves, como por ejemplo algunos relacionados con mutación en el gen del sodio, puede ser suficiente con evitar ciertos desencadenantes como el frío o la restricción del potasio en la dieta. Por regla general se recomienda evitar el ejercicio físico enérgico.

Aunque no existen en la actualidad documentos oficiales de consenso con recomendaciones al respecto, la mexiletina, un antiarrítmico de clase IB, se considera el fármaco de elección para las MND<sup>3,11</sup>. Este fármaco tiene un efecto antimiotónico al unirse a los canales de sodio bloqueando su actividad de manera dependiente de uso y voltaje, es decir, en situaciones de exceso de potenciales de acción y/o de despolarización prolongada, como ocurre en las MND. La EMA (*European Medicines Agency*, Agencia Europea de Medicamentos) ha aprobado el uso de la mexiletina con base en dos ensayos independientes, aleatorizados y controlados con placebo<sup>12,13</sup>. En estos estudios se ha demostrado que la mexiletina es eficaz para reducir la rigidez muscular, la debilidad, el cansancio y el dolor que manifiestan los pacientes con MND, reflejándose estos hechos en una mejoría de los parámetros recogidos en las escalas de calidad de vida. Estos estudios mostraron además una buena tolerabilidad, siendo los trastornos gastrointestinales los efectos adversos más frecuentes. No obstante, es necesario tener en cuenta que la mexiletina puede incrementar la duración del complejo QRS (especialmente a frecuencias elevadas) y acortar la duración del intervalo QT, por lo que se aconseja llevar a cabo una evaluación y monitorización cardíaca previa y continuada durante el tratamiento. Durante el embarazo, circunstancia que suele empeorar la miotonía de las pacientes, no está aprobado su empleo debido a la falta de datos de seguridad.



**TABLA 3.** Principales fármacos utilizados en las miotonías no distróficas (MND)

Fármaco	Indicación	Empleo en MND	Titulación	Efectos adversos
Mexiletina	Aprobado para la MND	Aprobado por la EMA para el tratamiento de la MND	150-200 mg BID hasta 300 mg TID	Molestias gastrointestinales, mareo, temblor, ataxia
Lamotrigina	Epilepsia, trastorno bipolar	Uso fuera de ficha técnica	25 mg al día con ascenso hasta 300 mg al día	Erupción cutánea, efalea, náusea, fatiga
Acetazolamida	Glaucoma, epilepsia	Uso fuera de ficha técnica	125 mg BID hasta 250 mg TID	Nefrolitiasis, parestesias, rash, agranulocitosis, trastornos electrolíticos, molestias gastrointestinales
Ranolazina	Angina crónica	Uso fuera de ficha técnica	500 mg BID hasta 1000 mg BID	Estreñimiento, cefalea

EMA: *European Medicines Agency* (Agencia Europea de Medicamentos); BID: dos veces al día; TID: tres veces al día.

La lamotrigina, en un único ensayo clínico abierto, se mostró eficaz para reducir la rigidez muscular y otros síntomas relacionados<sup>14</sup>. La ranolazina, un medicamento aprobado para la angina crónica, es otro bloqueante de los canales de sodio que recientemente ha demostrado su eficacia en pequeñas series de pacientes<sup>15</sup>. La acetazolamida, útil para prevenir episodios de parálisis periódica en las canalopatías musculares, tiene también propiedades antimiotónicas, con un papel destacado en algunas miotonías por mutación en el gen *SCN4A*<sup>2,3</sup>. Algunos autores defienden su eficacia para tratar el dolor asociado a la miotonía, especialmente si se utiliza en combinación con mexiletina<sup>3</sup>. Otros fármacos como fenitoína y carbamazepina han mostrado cierta eficacia en series retrospectivas de casos. La flecainida suele recomendarse para tratar los casos raros y graves de miotonía *permanens*.

Por último y no menos importante, todos los pacientes con MND deben ser conscientes de las posibles complicaciones anestésicas<sup>16</sup>. Si se utiliza anestesia general, el propofol y los agentes anestésicos no despolarizantes parecen ser eficaces y seguros. Los anestésicos despolarizantes o el suxametonio pueden precipitar una crisis miotónica, con profunda rigidez muscular que puede imitar una reacción de tipo hipertermia maligna, con el agravante de que si la rigidez afecta a los músculos de la mandíbula la intubación puede ser imposible. En este sentido sería aconsejable que los pacientes con MND lleven una tarjeta de advertencia médica o una pulsera con información sobre la enfermedad y las contraindicaciones de estos anestésicos.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONFLICTOS DE INTERESES

El autor declara que no existe conflicto de interés.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

### Protección de personas y animales

El autor declara que para esta revisión no se ha realizado experimentación en seres humanos ni en animales.

### Confidencialidad de los datos

El autor declara que en esta revisión no aparecen datos de los pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

El autor declara que en esta revisión no aparecen datos de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol*. 2015; 5:761-90.
2. Matthews E, Holmes S, Fialho D. Skeletal muscle channelopathies: a guide to diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2021;21:196-204.
3. Stunnenberg BC, LoRusso S, Arnold WD, Barohn RJ, Cannon SC, Fontaine B, et al. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. *Muscle Nerve*. 2020;62:430-44.
4. Morales F, Pusch M. An up-to-date overview of the complexity of genotype-phenotype relationships in myotonic channelopathies. *Front Neurol*. 2020;10:1404.
5. Trip J, de Vries J, Drost G, Ginjaar HB, van Engelen BG, Faber CG. Health status in non-dystrophic myotonias: close relation with pain and fatigue. *J Neurol*. 2009; 256:939-47.
6. Trivedi JR, Bundy B, Statland J, Salajegheh M, Rayan DR, Venance SL, et al. Non-dystrophic myotonia: prospective study of objective and patient reported outcomes. *Brain*. 2013;136:2189-20.

7. Vereb N, Montagnese F, Gläser D, Schoser B. Non-dystrophic myotonias: clinical and mutation spectrum of 70 German patients. *J Neurol.* 2021;268:1708-20.
8. Fournier E, Arzel M, Sternberg D, Vicart S, Laforet P, Eymard B, et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol.* 2004;56:650-61.
9. Morrow JM, Matthews E, Raja Rayan DL, Fischmann A, Sinclair CD, Reilly MM, et al. Muscle MRI reveals distinct abnormalities in genetically proven non-dystrophic myotonias. *Neuromuscul Disord.* 2013;23:637-46.
10. Jitpimolmard N, Matthews E, Fialho D. Treatment updates for neuromuscular channelopathies. *Curr Treat Options Neurol.* 2020;22(10):34.
11. Suetterlin KJ, Bugiardi E, Kaski JP, Morrow JM, Matthews E, Hanna MG, et al. Long-term safety and efficacy of mexiletine for patients with skeletal muscle channelopathies. *JAMA Neurol.* 2015;72:1531-3.
12. Statland JM, Bundy BN, Wang Y, Rayan DR, Trivedi JR, Sansone VA, et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308:1357-65.
13. Stunnenberg BC, Raaphorst J, Groenewoud HM, Statland JM, Griggs RC, Woertman W, et al. Effect of mexiletine on muscle stiffness in patients with nondystrophic myotonia evaluated using aggregated N-of-1 trials. *JAMA.* 2018;320:2344-53.
14. Andersen G, Hedermann G, Witting N, Duno M, Andersen H, Vissing J. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. *Brain.* 2017;140:2295-305.
15. Arnold WD, Kline D, Sanderson A, Hawash AA, Bartlett A, Novak KR, et al. Open-label trial of ranolazine for the treatment of myotonia congenita. *Neurology.* 2017;89:710-3.
16. Farbu E, Sjøfteland E, Bindoff LA. Anaesthetic complications associated with myotonia congenita: case study and comparison with other myotonic disorders. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:630-4.