

51
25



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

“FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA”

**MANEJO TERAPÉUTICO Y ELABORACIÓN
DE UN FOLLETO INFORMATIVO
SOBRE DISTROFIA MUSCULAR DE
DUCHENNE.**

**TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A:
MARÍA MARTHA PEDRAZA ESCALONA**

ASESOR:

M. en F.C. BEATRIZ DE JESÚS MAYA MONROY

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO 1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

271711



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PASAJACION

DISCONTINUA.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. P. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de Exámenes

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

"Farmacia Hospitalaria y Comunitaria"

Manejo terapéutico y elaboración de un folleto
informativo sobre Distrofia Muscular de Duchenne.

que presenta la pasante: María Martha Peñraza Escalona,
con número de cuenta: 9460119-0 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 15 de Diciembre de 1998.

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
I	O.F.B. Ma. Eugenia Posada Calarza.	
II	M.en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monrov.	
IV	O.F.B. Cecilia Hernández Barba.	

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A DIOS



Agradezco el permitirme lograr este sueño, para buscar el bien de mis semejantes y el mio propio, siempre bajo su sabiduría y amor infinito.

A MI MADRE



Este logro es resultado de muchas preocupaciones, momentos alegres y enseñanzas, recibidas de tí; darte gracias por el apoyo diario sería poco, porque nunca podré con nada agradecerte la vida, eres mi luz y mi guía.

A MI PADRE



Desde niña me enseñaste el amor a Dios, el dar a los demás, el perdón, y la fortaleza. Hoy tengo el gran orgullo de dedicarte con todo mi cariño este trabajo, al igual que hace más de 20 años dedicaste el tuyo a tu pequeña.

¡ LOS QUIERO MUCHO !

A MI HERMANO



Admiro tus ideas, tu ternura y tu coraje; gracias por apoyarme, por soñar y crecer juntos, por ser mi mas grande amigo.

¡No te desanimes por nada y mira siempre hacia delante!

¡ Te quiero!

A MIS TIOS Y COMPADRES BETY Y MIGUEL

Por ser como mis ángeles de la guardia, mis confidentes, mis segundos padres.

¡ Gracias!

A MI AHIJADO MICHAEL



Por su sonrisa, que ayudo a tener nuevas esperanzas en mí.

A MIS ABUELITOS, TIOS Y PRIMOS

A MIS AMIGOS

En especial a MAYRA, SANDY, WATA, AME, LILI, NAYE, OLGA, MIRI, LETY, MONI, ERI, KARY, ODÍN, MOI y DAVID.

A mi país; ser mexicana es un compromiso que asumo, más aún, en este momento que comienza mi vida profesional.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme ser "puma" y estudiar lo que me apasiona.

A mi asesora Bety, por el tiempo dedicado en este trabajo, por las aportaciones y el apoyo.

A la sección de Genética, especialmente a la Maestra Sandra Díaz Barriga Arceo, quien me enseñó las maravillas de los cromosomas y los genes; a la Sra. Sívía, Isela, Sarita, Claudia y Alejandra.

A la sección de Química Analítica, de manera especial a la Maestra Guadalupe Pérez Caballero.

A Fundación UNAM.

A Base de datos, por las molestias continuas, en especial a María Elena García.

A los niños con Distrofia Muscular de Duchenne.

A todas las personas que ayudaron a la realización de este trabajo.

Atte.:

MARITA

ÍNDICE

CAPÍTULO	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	2
3. GENERALIDADES	
3.1. Concepto y finalidad del manejo terapéutico.....	3
3.2. Información sanitaria para el paciente.....	4
3.2.1. Concepto y objetivos de un folleto sanitario.....	5
3.2.2. Contenido de un folleto sobre información sanitaria.....	5.
3.3. Generalidades sobre la Distrofia Muscular de Duchenne	
3.3.1. Estructura general del músculo esquelético.....	7
3.3.2. Proteínas estructurales en el músculo esquelético....	10
3.3.3. Concepto y clasificación de enfermedades musculares (miopatías).....	11
3.3.4. Concepto de Distrofia Muscular.....	13
3.3.5. Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Causas...	14
3.3.6. Herencia presente en la Distrofia Muscular de Duchenne.....	19
4. MANEJO TERAPÉUTICO DE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE	
4.1. Signos y síntomas de la DMD.....	21
4.2. Diagnóstico de la Distrofia Muscular de Duchenne.....	23
4.2.1. Diagnóstico prenatal.....	24
4.2.2. Electromiografía	25
4.2.3. Biopsia muscular.....	26
4.3. Pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico de la DMD.....	27
4.4. Terapia no farmacológica	
4.4.1. Terapia física.....	28
4.4.2. Dieta.....	28
4.4.3. Terapia psicológica.....	29
4.4.4. Tratamiento ortopédico y cirugías	29
4.4.5. Ventilación mecánica.....	30

CAPÍTULO	PÁGINA
TÉCNICAS EN PROCESO DE DESARROLLO:	
4.4.6. Transplante de mioblastos.....	30
4.4.7. Transferencia génica.....	32
4.4.8. Utilización de homólogos de la distrofina.....	36
4.5. Terapia farmacológica	
4.5.1. Uso de glucocorticoides.....	38
Mecanismos de acción de glucocorticoides	
Reacciones adversas de los corticosteroides	
Interacciones farmacológicas	
4.5.1. Esteroides anabólicos androgénicos.....	42
Mecanismo de acción	
Reacciones adversas	
4.5.2. Uso de inmunosupresores.....	43
Mecanismo de acción	
Reacciones adversas	
Interacciones farmacológicas	
4.5.3. Uso de antidepresivos tricíclicos.....	46
Mecanismo de acción	
Reacciones adversas	
Interacciones farmacológicas	
4.5.4. Agentes procinéticos.....	48
Mecanismo de acción de las benzamidas	
Reacciones adversas	
Interacciones farmacológicas	
4.5.5. Uso de digitálicos.....	51
Mecanismo de acción	
Reacciones adversas	
Interacciones farmacológicas	
4.5.6. Uso de antibióticos.....	54
4.5.6.1. Trimetoprim con sulfametoxazol.....	55
Mecanismo de acción	
Reacciones adversas	
Interacciones farmacológicas	
4.5.6.2. Aminoglucósidos.....	56
Mecanismo de acción	
Reacciones adversas	
Interacciones farmacológicas	
4.5.7. Uso de relajantes musculares.....	59
Reacciones adversas	
Interacciones farmacológicas	

CAPÍTULO	PÁGINA
4.5.8. Uso de vitaminas.....	60
4.5.9. Uso de mazindol.....	60
Mecanismo de acción	
Reacciones adversas	
4.6. Patrones de seguimiento	
4.6.1. Medición de la fuerza muscular.....	62
4.6.2. Electrocardiograma.....	63
4.6.3. Electromiografía.....	63
4.6.4. Biopsia muscular.....	63
4.6.5. Radiografía de tórax.....	64
4.6.6. Determinación de la composición y masa muscular.....	64
4.6.7. Determinación de la incapacidad psicomotora.....	64
4.6.8. Pruebas de función pulmonar.....	65

5. FOLLETO SOBRE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE DIRIGIDO A PADRES DE FAMILIA

➤ PORTADA.....	F.1
➤ ESTE FOLLETO PERTENECE A.....	F.2
➤ PRESENTACIÓN.....	F.3
➤ DATOS GENERALES DE NUESTRO HIJO.....	F.4
➤ INTRODUCCIÓN.....	F.6
➤ ¿CÓMO OBTENEMOS NUESTRA INFORMACIÓN GENÉTICA?.....	F.7
➤ EL CÓDIGO GENÉTICO FORMA CADA CARACTERÍSTICA DE NUESTRO CUERPO.....	F.8
➤ ¿ QUÉ SUCEDE CUANDO EL MATERIAL GENÉTICO SUFRE DAÑOS ?.....	F.10
➤ ¿ QUÉ ES UNA ENFERMEDAD HEREDITARIA ?.....	F.10
➤ ¿ QUÉ ES LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE ?.....	F.11
➤ ¿ CÓMO SE TRANSMITE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE ?.....	F.11
➤ ¿ CUÁNTOS NIÑOS HAY COMO EL NUESTRO ?.....	F.13
➤ ¿ POR QUÉ EL NOMBRE DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE ?.....	F.13
➤ ¿ CÓMO ME DOY CUENTA QUE MI HIJO PUEDE TENER DMD ?.....	F.14
➤ ¿ POR QUÉ SE PRESENTAN ESTOS SIGNOS?.....	F.17
➤ ¿ QUÉ PRUEBAS SE REALIZAN PARA DETERMINAR QUE MI HIJO TIENE DMD?.....	F.18

	CAPÍTULO	PÁGINA
➤	¿ CÓMO PUEDE MEJORARSE EL ESTADO DE SALUD DE MI HIJO ? Y ¿ QUÉ DEBO HACER PARA AYUDARLE ?.....	F.21
➤	¿ QUÉ MEDICAMENTOS PUEDE UTILIZAR MI HIJO?.....	F.25
➤	ATENCIÓN.....	F.29
➤	¿ EXISTEN OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO ?.....	F.30
➤	¿ DONDE PUEDO OBTENER MÁS INFORMACIÓN?.....	F.31
➤	RECOMENDACIONES.....	F.32
➤	NOTAS.....	F.33
➤	GLOSARIO.....	F.34
	6. DISCUSIÓN.....	67
	7. CONCLUSIONES.....	71
	8. BIBLIOGRAFÍA.....	72

ÍNDICE DE FIGURAS Y ESQUEMAS

NO. FIGURA	CONTENIDO	PÁGINA
1	Músculos esquelético, liso y cardíaco respectivamente.....	7
2	Célula del músculo esquelético.	7
3	Estructura de un sarcómero, considerado como la unidad contráctil de una miofibrilla.	8
4	Sistema de membranas que transmiten la señal de contracción hacia el citosol en la célula muscular).....	9
5	Localización del gen dmd en el cromosoma X.	16
6	Representación de la proteína distrofina.	16
7	Representación esquemática de la localización de la distrofina en la célula muscular.....	17
8	Formación de cigotos provenientes de una madre portadora de la ausencia del DMD y un padre sano.....	20
9	Fotografía de un niño de 8 años con Distrofia Muscular de Duchenne, el cual presenta pseudohipertrofia en las pantorrillas.....	21
10	Esquematación de la toma de sangre fetal del cordón umbilical para el diagnóstico prenatal de la DMD.....	24
11	Medición de la velocidad de conducción nerviosa , a través de registrar el potencial de acción muscular.....	25
12	Comparación al microscopio de tejido muscular de un varón sano y de uno con DMD.....	26
13	Esquema del proceso de transferencia génica.....	36
14	Estructura química de la Prednisona.....	39
15	Estructura química de la Oxandrolona.....	43
16	Estructura química de la Ciclosporina.....	44
17	Estructura química de la Protriptilina.....	46
18	Estructura química de la Clomipramina.....	46
19	Estructura química de la Metoclopramina.....	49
20	Estructura química de la digoxina.....	51
21	Estructura química del Trimetoprim y sulfametoxazol.....	55
22	Estructura química de la Gentamicina.....	57
23	Potenciales de la unidad motora al realizar una electromiografía de in individuo normal (izquierda) y de un individuo con DMD (derecha).....	63

NO. DE ESQUEMA	CONTENIDO	PÁGINA
1	Acciones que modifican el efecto de un fármaco en el organismo.....	3

ÍNDICE DE TABLAS

NÚMERO DE TABLA	CONTENIDO	PÁGINA
1	Ejemplo de algunas proteínas estructurales, cuya función es importante para mantener la integridad del músculo esquelético.....	10
2	Clasificación de enfermedades musculares primarias.....	11
3	Clasificación de enfermedades musculares secundarias.....	12
4	Características generales de las diferentes distrofias musculares.....	13
5	Ventajas y desventajas en uso de vectores adenovirales al realizarse transferencia génica.....	34
6	Algunas diferencias entre los dos corticosteroides más utilizados en la terapéutica para la DMD.....	39
7	Principales antibióticos utilizados contra la neumonía, enfermedad frecuente en la DMD.....	54
8	Comparación de diferentes pruebas que determinan la función pulmonar, entre valores promedio normales y los valores promedio de pacientes con DMD.....	66
9	Medicamentos utilizados en la terapia farmacológica para la Distrofia Muscular de Duchenne.....	69

1. INTRODUCCIÓN

La Distrofia Muscular de Duchenne, es uno de los desórdenes de origen genético más graves dentro de la población mexicana y mundial. Es una enfermedad progresiva y letal, que tiene como incidencia 1 caso por cada 2500 nacimientos de varones, aunque ésta puede elevarse dependiendo de la presencia de mutaciones *in novo*.⁽¹⁾

La enfermedad es causada por la deficiencia de una proteína que forma parte estructural de la membrana de las células musculares, produciéndose ruptura celular e infiltración de grasa y tejido conectivo, llevando al individuo a una incapacidad motora total desde edad temprana, acompañada de signos y síntomas clínicos no menos importantes.⁽²⁾

Eso hace que todos los responsables de la salud, estemos constantemente interesados en encontrar nuevos y mejores métodos de diagnóstico o terapias que ayuden a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Los farmacéuticos, como parte de este equipo, consideramos la necesidad y obligación de brindar información, para apoyar a su educación; logrando que éste conozca más sobre la etiología de la enfermedad, del diagnóstico y la terapia, de cómo hacer un óptimo uso de medicamentos y de establecer los parámetros de seguimiento, con el propósito de que lleve un correcto manejo terapéutico.

Una de las formas más sencillas para que el paciente se informe, es a través de la elaboración de folletos, los cuales realizados en lenguaje adecuado, pueden formar parte de una sesión educativa, que además permita su difusión entre los profesionales afines (médicos y enfermeras) y público en general.⁽³⁾

Si logramos que los pacientes y sus familiares aumenten el conocimiento sobre esta enfermedad, podemos elevar el cumplimiento de tratamiento, disminuir complicaciones e inclusive alargar su tiempo de vida.

2. OBJETIVOS

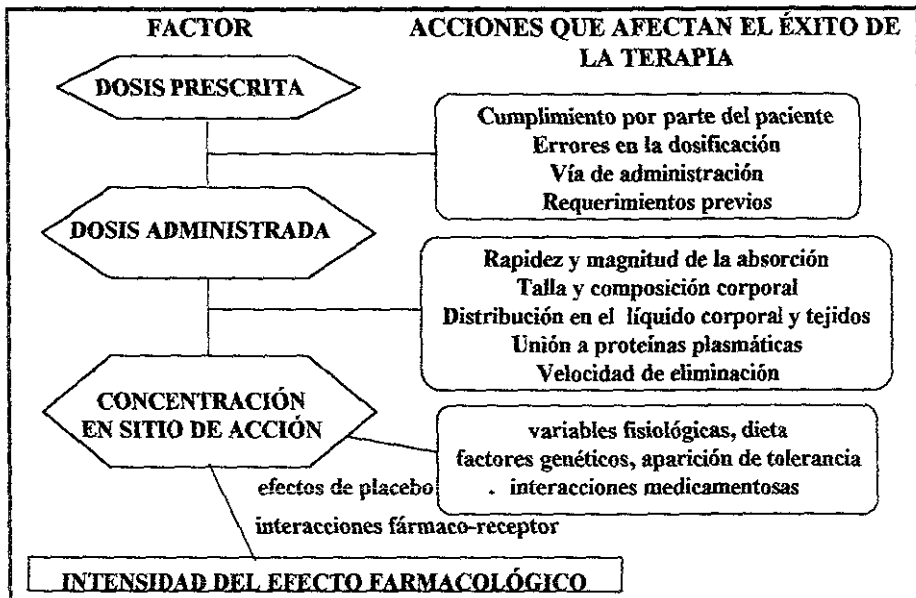
- **Proponer el manejo terapéutico para pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne.**
- **Elaborar un folleto informativo dirigido a padres de familia sobre la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), con la finalidad de que ellos aumenten sus conocimientos sobre el origen, el diagnóstico, etc. y fomenten el cumplimiento de la terapia farmacológica y no farmacológica en sus hijos, de manera que sea posible mejorar así su calidad de vida.**

3. GENERALIDADES

3.1. CONCEPTO Y FINALIDAD DEL MANEJO TERAPÉUTICO

El manejo terapéutico es considerado como la opción terapéutica más apropiada para mantener la calidad de vida de un paciente en enfermedades crónicas o para restablecer el estado de salud; a través de individualizar la terapia tanto farmacológica (correcto uso de medicamentos) como no farmacológica (ejercicio, dieta, hábitos, etc.), mediante el establecimiento de consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que presente cada paciente, así como el señalamiento de cambios en su estilo de vida y hábitos higiénicos, como ejemplo. Otro objetivo del manejo terapéutico es disminuir complicaciones o cuadros agudos, que pongan en riesgo la vida del paciente, así como evitar alargamiento de tratamiento o recaídas.

Al administrar medicamentos para llegar a cumplir este objetivo, debemos tomar en cuenta diversas variables que determinarán el grado de efecto de estos y por tanto el éxito de la terapia, como la variabilidad biológica, la edad, la presencia de reacciones adversas, interacciones fármaco-fármaco, fármaco-alimento y fármaco-patología, presencia de tolerancia y toxicidad entre otros (Esquema 1).⁽⁴⁾



Esquema 1. Acciones que modifican el efecto de un fármaco en el organismo.⁽⁴⁾

3.2 INFORMACIÓN SANITARIA PARA EL PACIENTE

Desde principios de siglo, se comprendió la necesidad de informar y de guiar al público, por medio de folletos y boletines para que este supiera como evitar infecciones al seguir reglas de higiene y saneamiento, las cuales cambiaron la conducta y hasta la manera de pensar de aquellas personas. ⁽⁵⁾

Mas tarde, se realizaron campañas de manera continua, para informar sobre enfermedades transmisibles, como es el caso de la tuberculosis, en el cual se inculcó a las personas a no escupir en el suelo; siendo tanto el avance hasta el punto en que se aconseja como mantener la salud, siguiendo una buena nutrición y dieta ⁽⁵⁾ .

En el campo de la preparación y el uso de materiales impresos redactados en lenguaje adecuado para el público en general, acerca de fármacos específicos o clases de fármacos, fueron la United States Pharmacopeia (USP) y la American Medical Association (AMA), dos de los precursores más destacados en esta labor ⁽⁶⁾.

Esto ha llevado a que muchas organizaciones, que prestan servicios de salud, engloben el propósito fundamental, que se debe seguir para informar a la población de manera sencilla, veraz y comprensible:

Motivar a los pacientes a que cuiden su salud, por medio de la realización responsable de prácticas higiénicas adecuadas; habilitar para la toma de decisiones, respecto al diagnóstico o tratamiento (buen uso de medicamentos y la adopción de regímenes de rehabilitación) en algún padecimiento; así como ayudar a tratar en su propia casa molestias menores y hasta dar servicios preventivos y de apoyo que sean útiles entre su familia y la colectividad.⁽⁷⁾

Esto se logra, a través de reunir información científica cada vez más actualizada, difundirla y facilitarla ,por medio de la preparación de material didáctico apropiado; siendo específica para un grupo determinado de pacientes (unilateral: exposición del tema) o de profesionales afines (bilateral: intercambio de conocimientos). Es necesario educar a través de situaciones vivas y mediante experiencias reales y no sobre la base de conferencias académicas acerca de lo que es necesario hacer. ⁽⁸⁾

El material para informar puede ser audiovisual (videos, maquetas y diapositivas) o impreso (folletos, boletines, carteles, libros), dependiendo de los recursos con que cuente la organización o grupo de salud, así servirán de apoyo en una sesión educativa, que refuerce los mensajes verbales. Recordemos la frase china que dice " Si lo oigo lo olvido, si lo veo lo recuerdo, si lo hago lo sé".^(3,5,8)

El indicado para elaborar este tipo de información sanitaria, debe ser un profesionista preparado, con imaginación y cualidades de obtener la comprensión y la participación de otros trabajadores que laboran en campos afines, por eso, aquí participamos los farmacéuticos.

3.2.1. CONCEPTO Y OBJETIVOS DE UN FOLLETO SANITARIO

El folleto forma parte del material impreso, utilizado como método indirecto para transmitir información de una manera concreta, utilizando la cantidad de hojas necesarias para permitir al lector asimilar de manera sencilla temas que le interesen y que le sean útiles, esto puede variar dependiendo las necesidades del público al cual va dirigido; logrando así satisfacer sus inquietudes y aumentar sus conocimientos sobre salud. El material a utilizar para la elaboración de un folleto debe ser de calidad y de un tamaño que sea práctico para el lector, que lo pueda leer sin esfuerzo.⁽⁹⁾

Al informar de manera completa y clara al lector, logramos cumplir con los objetivos planteados para la educación sanitaria, que busca la prevención y fomento de la salud, el diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado y la rehabilitación de individuos no sanos y pacientes.⁽³⁾

3.2.2. CONTENIDO DE UN FOLLETO SOBRE INFORMACIÓN SANITARIA

1. Debe realizarse una pequeña presentación, para determinar en ella, a qué tipo de público está dirigido, los objetivos a alcanzar y si es necesario el uso de algún otro material, para que esta información sea lo más completa posible.

2. Establecer el origen y describir las manifestaciones de la patología a tratar, es decir, los signos (las molestias que el paciente señala, ej.: dolor de cabeza, mareo) y síntomas (exteriorización de una alteración orgánica o funcional apreciable por el médico o la enfermera) que presenta el paciente.⁽³⁾

3. En el caso, que exista prevención de la enfermedad, se recomienda establecer normas o reglas que permitan evitarla, esto permitirá que el folleto sea interesante, no sólo para el paciente enfermo, si no para el público en general.

4. Detallar las formas en que el paciente puede ser diagnosticado.

5. Describir el tratamiento no farmacológico, destacando la importancia de la dieta, de la terapia física, del reposo, de excluir malos hábitos, así como evitar el consumo de alcohol, tabaco o café.

6. Al describir el tratamiento farmacológico, es importante denotar que la efectividad del tratamiento, depende del cumplimiento indicado por el médico. Con este propósito, se detallará, por qué se está utilizando dicho medicamento, estableciendo con ello, la importancia que tiene administrarlo adecuadamente, según la dosis diaria prescrita; tomando en cuenta la vía de administración, los intervalos de tiempo entre cada toma, como administrarlo correctamente (de acuerdo con el estilo de vida del paciente) y la duración del tratamiento.

Dar instrucciones sobre qué hacer en casos de omisión o sobredosificación; señalar que la automedicación no es la forma correcta de llevar a cabo un tratamiento, así como detallar la presencia de efectos adversos, interacciones medicamentosas, interacciones entre los medicamentos y su patología, etc.

7. Señalar diversos consejos sobre el almacenamiento y conservación de los medicamentos.

8. Es necesario saber como percatarse si presenta algún estado crítico y señalar a sus familiares como pueden ayudarlo a salir de éste o simplemente a cumplir el tratamiento, etc.

9. Establecer una conexión entre el paciente y algún centro de información de medicamentos, para que éste pueda resolver cualquier duda o inquietud sobre la administración de medicamentos.

3.3. GENERALIDADES SOBRE LA Distrofia Muscular de Duchenne

3.3.1. ESTRUCTURA GENERAL DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

El músculo es el tejido especializado en la contracción, por el cual se genera fuerza mecánica que hace posible el movimiento. Existen tres tipos principales de acuerdo a la labor que desempeñen (fig. 1): el músculo esquelético permite el movimiento de las articulaciones, logrando así caminar, correr o pararse; el músculo liso, permite que se lleven a cabo movimientos involuntarios como el peristaltismo del intestino y el cardíaco permite el latido del corazón. En las distrofias musculares se observa una degeneración de este tejido, por lo que funciones orgánicas vitales se ven aminoradas, especialmente en el músculo esquelético.⁽¹⁰⁾



Fig. 1. Músculo esquelético, liso y cardíaco respectivamente.

El músculo esquelético es responsable de casi todos los movimientos voluntarios, formado por grupos de fibras musculares multinucleadas (fig. 2), que contienen en su citoplasma a las miofibrillas, elementos de estructura cilíndrica de 1 a 2 μm . de diámetro.^(10,11)

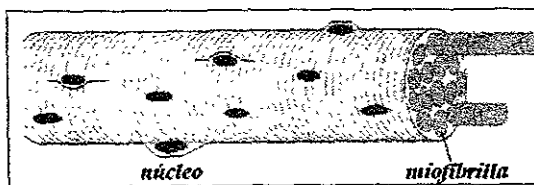


Fig. 2. Célula del músculo esquelético.⁽¹⁰⁾

Cada miofibrilla, está formada por una cadena de unidades contráctiles llamadas sarcómeros (fig. 3) de 2.2 μm . de longitud, las cuales le dan la apariencia estriada al tejido; cada uno de estos contiene un ensamblaje de filamentos superpuestos y paralelos, los filamentos delgados están formados de actina con proteínas asociadas que están unidas a las líneas de separación (discos Z) entre cada uno de los sarcómeros, dándole soporte estructural; los filamentos gruesos están formados de polímeros de isoformas de miosina-II, superponiéndose a los filamentos delgados.⁽¹⁰⁾

Por cada filamento de miosina existen 6 de actina, existiendo 3 filamentos de miosina por cada sarcómero. Al momento de la contracción los discos Z se acercan mutuamente, haciendo que los filamentos de actina se muevan hacia dentro del sarcómero, de manera que las áreas de superposición de los filamentos de actina con los filamentos de miosina aumentan.^(10,11, 12)

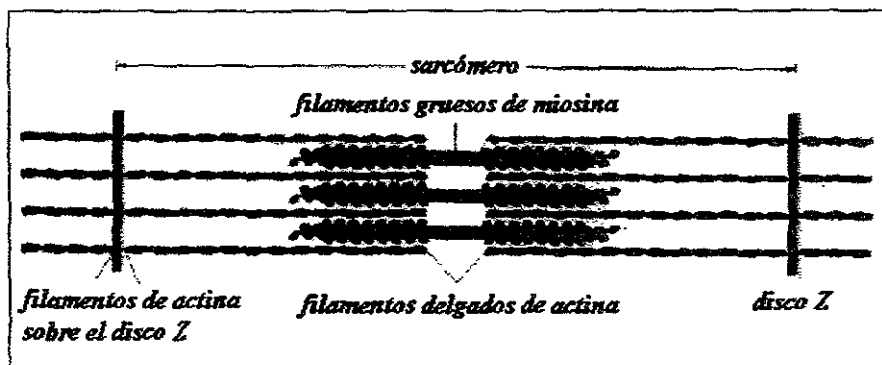


Fig. 3 Estructura de un sarcómero, considerada la unidad contráctil de una miofibrilla.⁽¹⁰⁾

Las miofibrillas son cubiertas por un arreglo de túbulos y vesículas conocido como retículo sarcoplásmico (Fig. 4), el cual es responsable de liberar y recoger iones como Na^+ , K^+ y Ca^{2+} ; el flujo de iones Ca^{2+} a partir de la matriz extracelular hasta el sarcómero inicia la contracción en cada una de las miofibrillas de manera simultánea, al ser estimuladas por la liberación de neurotransmisores localizados en las terminaciones nerviosas de las unidades motoras, constituidas de un cuerpo celular y de un axón, las cuales están unidas a cada miofibrilla.^(10,12)

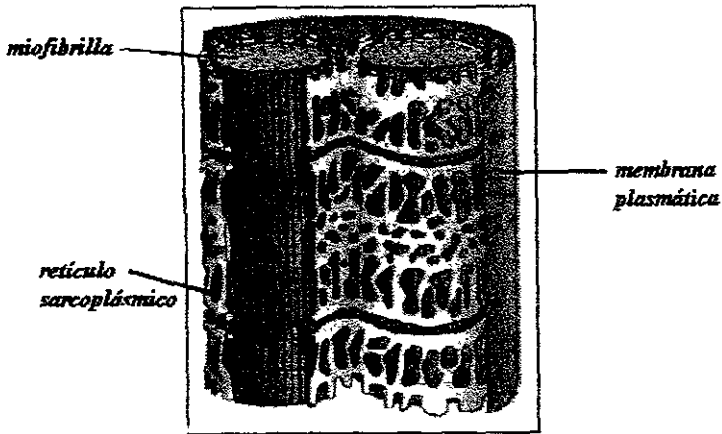


Fig. 4. Sistema de membranas que transmiten la señal de contracción hacia el citosol en la célula muscular.⁽¹⁰⁾

La fuerza de contracción muscular depende del número de unidades motoras presentes, de la frecuencia de descarga de la unidad motora y de la velocidad de contracción de las fibras musculares.

Las fibras musculares esqueléticas pluricelulares, se han formado durante el desarrollo embrionario, a partir de la fusión de mioblastos, los cuales en este proceso de maduración van perdiendo la capacidad de duplicar su material genético. El número de células que tiene un adulto, se alcanza desde antes del nacimiento y este puede crecer en volumen, longitud o grosor. Sin embargo, existe un pequeño número de mioblastos en forma de células inactivas, pequeñas y aplanadas que están en contacto con las fibras, localizándose a nivel de la lámina basal; funcionando como células madre en el proceso de renovación.^(10,12)

3.3.2. PROTEÍNAS ESTRUCTURALES EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO.

Durante el proceso de la contracción, es necesario que los filamentos de actina y miosina de cada miofibrilla estén dispuestos uno respecto al otro, en condiciones óptimas de distancia y alineación.^(10,12) Esta organización exacta se mantiene gracias a un sin número de proteínas, que tienen funciones específicas (Tabla 1).

En un individuo sano, el mecanismo de contracción es perfectamente dilucidado, no así en los que presentan enfermedades musculares, debido a la carencia en algunos casos de proteínas estructurales que conforman a la membrana celular, lleva a una degeneración progresiva, pues ésta se torna laxa, lo que ocasiona una sobrecarga de Ca^{2+} y salida de enzimas citosólicas.⁽¹³⁾

PROTEÍNA	FUNCIÓN
α -actina	Entrecruza a la actina, de forma cuadrangular, anclándola en mejor forma a los discos Z.
Titina	Forma cuerdas extensibles entre los filamentos gruesos de miosina y los discos Z, manteniéndolos centrados en el sarcómero, así como recupera la longitud de reposo de la célula después de la contracción muscular.
Nebulina	Se asocia a los filamentos delgados de actina, regulando el ensamblaje de esta durante el proceso de desarrollo del músculo, confiriéndole rigidez.
Desmina	Permite la unión entre miofibrillas, por medio de formar un sistema de filamentos intermedios, que se ancla a la membrana plasmática muscular.
Distrofina	Permite la unión de proteínas específicas de la matriz extracelular a los filamentos de actina de la miofibrilla.

Tabla 1. Ejemplo de algunas proteínas estructurales, cuya función es importante para mantener la integridad del músculo esquelético.^(10,11)

3.3.3. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES MUSCULARES (MIOPATÍAS)

Las enfermedades musculares constituyen un grupo heterogéneo de afecciones que tienen en común el daño producido a los músculos esqueléticos, la mayor parte, determinados genéticamente; manifestándose por una disminución o pérdida de fuerza, amiotrofias y a veces pseudohipertrofias, especialmente en la musculatura proximal.⁽¹⁴⁾ Se distinguen dos grandes grupos de miopatías:

1. Miopatías primarias o verdaderas (Tabla 2):

En su mayoría de tipo hereditario y degenerativas, estas se pueden clasificar según presenten o no miotonía (metabolismo anormal de Ca^{2+} , que provoca contracturas musculares sostenidas después de la estimulación voluntaria mecánica).⁽¹⁵⁾

Miopatías que no presentan miotonía	Miopatías que presentan miotonía
Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) Distrofia Muscular de Becker	Enfermedad de Thompson
Patología similar a DMD	Distrofia miotónica
Fascioescapulohumeral Distal Ocular Oculofaríngea	Paramiotonía congénita
	Miotonía condodistrófica

Tabla 2: Clasificación de enfermedades musculares primarias.^(16,17)

2. Miopatías secundarias o asociadas (Tabla 3):

Son de origen no hereditario, dependientes de diversas causas:

Causas:	Ejemplos:
Miopatías inflamatorias	Poliomiositis
Metabólicas	- Mioglobinúricas - Dispotasémicas
Endocrinas	- Tireotóxicas - Hipotiroides - del Síndrome de Cushing - Adisónicas
Yatrogénicas	- Por glucocorticoides Antipalúdicos de síntesis
Neoplásicas	Carcinoma y reticulosis

Tabla 3. Clasificación de enfermedades musculares secundarias.⁽¹⁷⁾

3. Dentro de las miopatías causadas por trastornos en la conducción neuromuscular, se encuentran la Miastenia gravis y el Síndrome de Lambert-Eaton.⁽¹⁷⁾

3.3.4. CONCEPTO DE DISTROFIA MUSCULAR

Dentro de estas miopatías se encuentran las distrofias, es decir enfermedades del músculo esquelético, que tienen como características generales, ser determinadas genéticamente, causando deterioro gradual al músculo, acompañado de atrofia grave y debilidad progresiva^(14,15). Cada tipo de distrofia difiere en los músculos afectados, la edad a la que se manifiesta y la velocidad de degeneración (Ver Tabla 4).

ENFERMEDAD	EDAD DE INICIO	SITIO AFECTADO	CARACTERÍSTICAS
Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)	2-6 años	Pelvis y ascendentes	Debilidad muscular y destrucción de las fibras musculares, sobrevivencia hasta la segunda década
Distrofia Muscular de Becker (DMB)	2-16 años	Pelvis y ascendentes	Semejantes a la DMD, pero menos severos, sobreviven a edad adulta.
Distrofia Muscular Congénita	Nacimiento	Cintura	Debilidad muscular, parálisis rizomiélicas, existe un progreso lento
Distal	40-60 años	manos y antebrazos	Progreso lento de debilidad.
Emery-Dreifuss	Niñez y temprana adolescencia	Hombros, antebrazos y músculos de la barbilla	Debilidad, existen problemas cardíacos que producen muerte repentina
Fascioescapulo-humeral	Infantil, adolescencia y temprana madurez	Cara, hombros y antebrazos	Si comienza en la niñez, se manifiesta por sordera neurosensorial
Oculofaringea	40-70 años	Párpado y garganta	Inhabilidad para ver, tragar y comer
Distrofia miotónica	Adulto	Rostro	Presenta complicaciones cardíacas.

Tabla 4. Características generales de las diferentes distrofias musculares.⁽¹²⁾

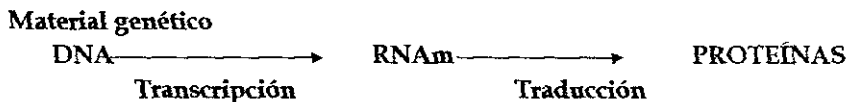
En este trabajo nos enfocaremos a la Distrofia Muscular pseudohipertrófica de Duchenne, denominada así por el neurólogo francés Guillaume Benjamín Amand Duchenne, quien en 1868, describiera por vez primera a esta enfermedad. ⁽¹⁴⁾

Al ser un padecimiento que afecta a niños varones, dejándolos ajenos a una actividad física normal, además de presentar otros problemas orgánicos, surge la afanosa necesidad de realizar este trabajo, conjuntando la más reciente información, debido a que la comunidad científica está realizando muchas investigaciones para encontrar alternativas terapéuticas, que controlen o erradiquen definitivamente el origen de la enfermedad, haciendo más alentadoras las expectativas de vida de las personas con DMD.

3.3.5. DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE CAUSAS

Se ha dicho que las distrofias musculares son enfermedades hereditarias, es decir que son transmitidas de generación en generación, siguiendo leyes mendelianas; en la actualidad se han identificado más de 400 tipos de desórdenes metabólicos hereditarios, con 35 deficiencias descritas en el hombre y se conocen más de 5000 enfermedades determinadas por la falla en un sólo gen. ⁽¹⁵⁾

Sabemos que un gen es la unidad de la herencia, es decir parte del material genético (DNA) que es capaz de llevar la información necesaria para que, a través del proceso conocido como “dogma central de la genética” se formen proteínas con capacidad funcional en el organismo.



Cuando el material genético sufre un cambio permanente, lo cual significa una modificación en la secuencia de nucleótidos o en la disposición del DNA en el genoma humano, se dice que ha sufrido una mutación, estas pueden clasificarse según la cantidad de material dañado: las mutaciones genómicas ocurren cuando la segregación cromosómica es errónea, esto significa que el número de cromosomas puede variar aumentando o disminuyendo; las mutaciones cromosómicas, se originan por un reordenamiento en los cromosomas, como el caso de las traslocaciones, en las cuales dos cromosomas homólogos o no, intercambian fragmentos que pueden afectar a la expresión de los genes involucrados; las mutaciones génicas pueden derivarse de sustituciones de pares de bases, deleciones o duplicaciones que eviten la formación de una proteína o que ésta se sintetice de forma equivocada siendo disfuncional. ⁽¹⁾

La Distrofia Muscular de Duchenne sigue una herencia recesiva ligada al cromosoma X (se detallará más adelante), causada por una mutación en el gen denominado *dmd*, el cual consta de 79 exones localizados en la banda 21 del brazo corto de dicho cromosoma (Xp21), el cual codifica para la expresión de una proteína, la cual es de vital importancia para mantener la estructura del tejido muscular. ^(1,12,14,19)

La carencia o cambio del gen *dmd* (Fig. 5) en el material genético, se debe en una tercera parte a nuevas mutaciones, sobre todo a deleciones (60-65%), duplicaciones (6-10% de los casos) y el resto a desplazamientos de lectura y mutaciones puntuales; esto es debido a la alta tasa de mutación (0.4 a 1×10^{-4}) que presenta por ser uno de los genes más grandes dentro del genoma humano hasta ahora descritos, representando el 1.5 % de todo el cromosoma X, con 2300 Kb (kilopares de bases).⁽¹⁾

Las dos tercera partes restantes se deben a la presencia de madres portadoras, mujeres que tienen en uno de sus cromosomas X al gen mutado, pero que no presentan la enfermedad. ⁽¹⁴⁾



Fig. 5. Localización del gen dmd en el cromosoma X.

La proteína faltante, asociada a la DMD, se conoce como distrofina (Fig. 6), la cual forma parte del lado interno de la membrana sarcolémica que rodea cada fibra muscular esquelética, teniendo como función mantener la integridad estructural al unir proteínas específicas de la matriz extracelular a los filamentos de actina de la miofibrilla, permitiendo así, estabilizar al sarcolema en momentos de estrés durante la contracción muscular; su función es similar a la espectrina y cuenta con una estructura parecida a α -actina.^(2,10,20)

La distrofina tiene una longitud de 150 nanómetros y pesa 427 KD, teniendo 3685 aminoácidos, separados en 4 dominios:

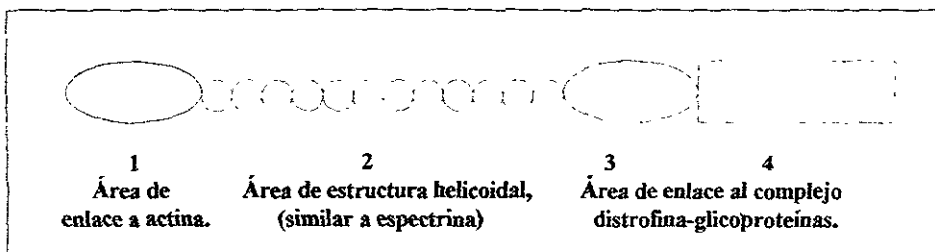


Fig. 6. Representación de la proteína distrofina.⁽²⁰⁾

Donde:

1) Dominio N-terminal (240 aminoácidos), el cual presenta una homología con la región N-terminal del enlace-actina de la α -actina y β -espectrina.⁽²⁰⁾

2) 25 segmentos de estructura helicoidal triple de 109 aminoácidos, cada uno interrumpidos por regiones bisagras ricas en prolina que le adicionan flexibilidad a la molécula. ^(13,20)

3) 1 segmento rico en cisteína, similar a la región de enlace a calcio de α -actina.

4) Dominio C-terminal con 420 aminoácidos.^(13,20)

La proteína distrofina está estrechamente asociada a un largo complejo oligomérico de proteínas, conocido como complejo distrofina-glicoproteínas (CDG), formado por α (156 KD) y β (43 KD) distroglicanos, las cuales se unen a la lámina extracelular; α (50 KD), β (43KD), γ (35 KD)-sarcoglicanos y sarcospan (25 KD), que funcionan como proteínas transmembranales por lo que es difícil su aislamiento (Fig. 7).⁽²¹⁾ Al no encontrarse la distrofina, existe una reducción simbólica de los niveles de todas las demás proteínas de dicho complejo, debilitándose los enlaces transmembranales de la célula muscular, permitiendo la entrada exagerada de iones Ca^{2+} que provocan cambios en la actividad de las bombas de Ca^{2+} ATPasa y de Na^{+} - K^{+} ATPasa y la salida de componentes citoplasmáticos como creatincinasa.^(11, 14, 23., 24, 25)

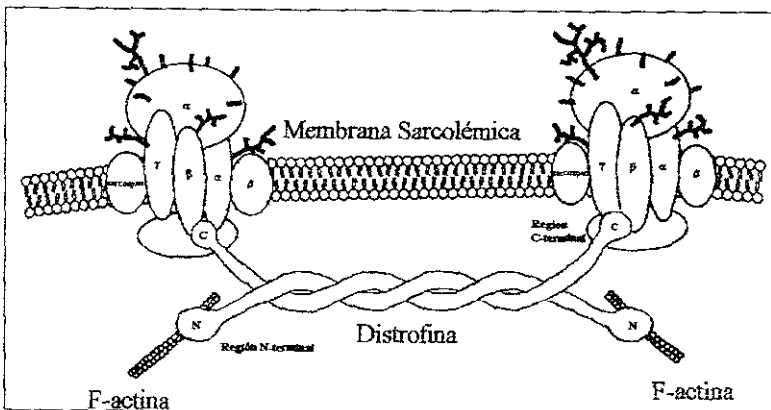


Fig. 7 Representación esquemática de la localización de distrofina en la célula muscular.⁽²⁰⁾

Por estudios de mapeo inmunocitoquímico, se ha demostrado la expresión de distrofina, no sólo en el sarcolema del músculo liso, cardíaco y esquelético, sino también en la membrana postsináptica de algunas neuronas piramidales en la corteza cerebral, así como en el soma y regiones dendríticas de las células de Purkinje, lo que podría estar relacionado con daño mental, debido a un defecto potencial en la toma del ion Ca^{2+} en el proceso de la sinapsis. ^(21, 23)

En situación normal, las miofibrillas son reemplazadas por regeneración, mediante la fusión de mioblastos, pero en este caso la degeneración es inevitable debido a que son sustituidas por tejido conjuntivo (pseudohipertrofico), en especial por fibroblastos, los cuales proliferan y producen grandes cantidades de colágena. ⁽⁹⁾

Al verse afectado la producción de esta proteína por mutación de su gen correspondiente, provoca cambios metabólicos en las células musculares, lo que ocasiona una patología; por lo anterior se considerada a la DMD, un error congénito del metabolismo.⁽³⁾

3.3.6. HERENCIA PRESENTE EN LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Los cromosomas sexuales, sufren una recombinación genética dentro de los segmentos denominados pseudoautosómicos, debido a que gran parte de estos cromosomas tienen regiones estrictamente ligados al sexo; pero además el cromosoma X presenta genes indispensables para la vida e independientes del sexo.⁽¹⁾

La enfermedad genética es el producto de la interacción de 2 genes, uno recibido de la madre y uno del padre, los cuales siguiendo leyes mendelianas se expresarán si son dominantes o no lo harán si son recesivos. Ahora bien, cuando hablamos de desórdenes recesivos ligados al cromosoma X, debemos tomar en cuenta:

1. Los varones poseen únicamente un cromosoma X, denominándolos hemicigotos con respecto a los genes ligados al X; por lo cual, si ellos heredan de su madre un gen incompleto o con cambios en sus nucleótidos, presentarán la enfermedad relacionada a dicho gen.⁽²⁾

2. En las mujeres con cariotipo 46, XX-Xp21, es decir, mujeres que tienen 46 cromosomas totales, con dos sexuales y en uno de ellos no se encuentra la banda 21 donde se localiza el gen dmd; pueden no presentar la enfermedad debido a que el gen normal permite la correcta expresión de la proteína distrofina, enmascarando así al gen dañado presente en el otro cromosoma, por lo que se les considera "portadoras sanas", esto determina que es una enfermedad de tipo recesiva, puesto que si fuera dominante no existirían portadoras sanas.

Dependiendo cual de los dos cromosomas se haya inactivado en etapa embrionaria, siguiendo la leyes de Mary Lion, puede ser que la mujer presente una debilidad muscular significativa (8-10 % de los casos); en algunos reportes se manifiesta la presencia de mujeres con DMD, debido a traslocaciones de la parte distal del cromosoma X con algún autosoma o en el caso de que la mujer padezca Síndrome de Turner (45, XO), donde solo esta un cromosoma X, haciendo evidente la falta de la proteína.⁽³⁾

3. Los varones con este tipo de enfermedades; si llegan a la edad adulta, transmiten a sus hijas la carencia del gen, quienes son portadoras; pero nunca lo transmitirán a sus hijos. Para el caso de la DMD, los varones (46, XY-Xp21) no pueden reproducirse, por lo cual se considera una enfermedad de tipo letal.

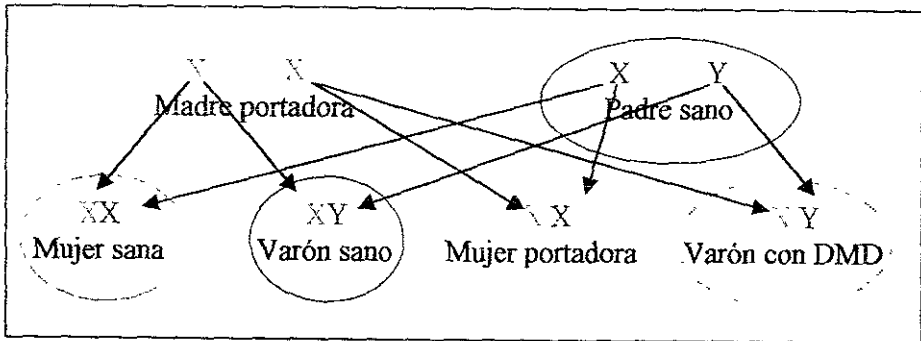


Fig. 8. Formación de cigotos provenientes de una madre portadora con mutación en el gen dmd y un padre sano.

4. El hijo de una portadora tiene un 50 % de probabilidad de ser afectado. (fig. 8)

5. La hija de una portadora tiene un 50 % de probabilidad de ser portadora. (Fig.8)⁽¹²⁾

4. MANEJO TERAPÉUTICO

4.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

La DMD es uno de los desórdenes musculares serios más comunes presente en niños, con una incidencia que varía de 1 caso por cada 2500 a 5000 nacidos varones.⁽¹⁾

No existen indicaciones físicas al nacimiento, que señalen diferencias entre niños sanos y niños con esta enfermedad; los cuales comienzan a caminar a mayor edad que los infantes promedio, haciéndolo en forma de "pato" por un balanceo de caderas, al que se le conoce como marcha de Trendelenburg, esto propicia que frecuentemente tengan caídas y presenten dificultad para levantarse, lográndolo solo con el apoyo de las manos en los tobillos, espinillas, rodillas y muslos de manera consecutiva, a esta forma de levantarse se le conoce como signo de Gowers, manifestándose en el 100 % de los casos. ^(16, 26)

Debido a la presencia de pseudohipertrofia en las pantorrillas (Fig. 9), provocado por la infiltración y proliferación de colágeno (en ocasiones en vasto externo, en deltoides y hasta en glúteo mayor, tríceps o macetero), se produce un ensanchamiento tal, que todos los movimientos locomotores de la extremidades, como correr, trepar o escalar pequeños llanos se ven disminuidos; un signo primario característico, se presenta cuando el niño entre los 5 a 8 años, tiende a gatear para subir escaleras, por lo que a temprana edad deben usar silla de ruedas (10- 12 años).⁽¹²⁾



Fig. 9 Fotografía de un niño de 8 años con Distrofia Muscular de Duchenne, el cual presenta pseudohipertrofia en las pantorrillas. ⁽¹⁾

El progreso de la enfermedad, debilita primero a los músculos de los hombros y pelvifemorales, más tarde a los superiores del tronco, de los brazos y de la cintura escapular; en estados tardíos, existe un encogimiento y pérdida del tejido muscular en el pectoral, peroneo y tibia anterior; presentándose en un 50 a 80% de los casos, una curvatura de la espina dorsal denominada escoliosis, la cual comprime la caja torácica, llegando a ser molesto y doloroso; ocasionando que la cabeza se vaya flexionando hacia adelante al perder la fuerza de los músculos extensores del cuello.^(12,14, 26, 27)

El 30 % de los casos, presenta desventaja intelectual, teniendo en promedio un I. Q. de 83 (con rango de 46 a 93). Al realizarse diversos estudios moleculares, se observó que los niños más retrasados presentan deleciones de los exones 44 a 55 y los de menor grado de los exones 8 a 44 del gen *dmd*, esto denota la importancia de ciertos segmentos de la proteína distrofina, en este caso, para llevar a cabo la toma de Ca^{2+} en la sinapsis. El encéfalo de los niños DMD presenta paquiguirria, alteración del patrón neuro-cortical y peso reducido.^(14, 24)

Es común la presencia de problemas cardíacos (70 % de los casos), los cuales son sintomáticos en un 10%, observándose anormalidades en el movimiento y fibrosis de la pared lateral y posterobasal del ventrículo izquierdo. Se presentan arritmias, insuficiencia cardiaca progresiva, prolapso mitral en el 25% de los casos y hasta muerte súbita. ^(14, 15, 16, 28)

El debilitamiento o falta de fuerza de los músculos diafragmáticos, torácicos y abdominales, produce fallas respiratorias en los pacientes con DMD del 55 al 90% de los casos, entre los 16 a 19 años de edad, conduciendo a la fatiga de los músculos en los procesos de inspiración o espiración, presentándose un síndrome pulmonar restrictivo, debido a un imbalance entre la carga mecánica que está incrementada y la capacidad vital que está disminuida, interfiriendo con el mecanismo eficaz de la tos y causando retención de secreciones, además de regurgitaciones nasales y una voz de tipo nasal.^(15,27,28, 29)

Lo anterior provoca infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior, dando como consecuencia neumonías repetidas, necesitando hospitalización. Asimismo, existen recurrentes hipoxemias durante el sueño REM, por una reducción en la actividad intercostal y músculo accesorio que acompaña a este sueño.^(15, 30, 31)

En el estómago se manifiesta la pérdida de músculo liso, principalmente en la lámina longitudinal y en menor grado en la lámina circular, esófago distal y en el duodeno, siendo reemplazado por tejido conectivo, por lo que es común cuadros de estreñimiento crónico, episodios repetidos de dolor abdominal y distensión asociada con náusea y vómito, acidez gástrica, mostrando al intestino delgado y al colon dilatados. Los reflejos faríngeos se encuentran reducidos, existe dificultad para la deglución y el vaciamiento gástrico es retardado debido a la hipomotilidad que presentan los pacientes con esta enfermedad, haciendo posible la propensión a neumonitis por aspiración. ^(16,32,33)

En el aspecto psicosocial, sufren de depresión debido en parte a su postración y a una disminuida tolerancia a la frustración por su inmadurez emocional. Tarde o temprano la enfermedad es progresiva y mueren entre los 5-20 años después del inicio de la patología. ^(15,16)

4.2 DIAGNÓSTICO DE LA Distrofia Muscular de DUCHENNE

Se conoce el riesgo de un niño a padecer la DMD, por medio de la historia familiar, sobre todo dirigida a la detección de portadoras. La determinación de CREATINFOSFOCINASA (CPK sérica) es la técnica más útil y barata para realizar según el criterio de Ionasescu, dicha detección, en la cual se describe que:

1. Una portadora obligada o definitiva, es aquella madre con un hijo afectado y otro familiar masculino por rama materna afectado, o con dos hijos afectados.

2. Una portadora probable, es aquella que tiene un hijo afectado e hijas con CPK elevado, además de familiares femeninos por rama materna de afectados con CPK elevada.

3. Una portadora posible, es aquella que tiene familiares femeninos por rama materna de un afectado con CPK normal. ⁽³⁴⁾

4.2.1. DIAGNÓSTICO PRENATAL

Actualmente se puede realizar el diagnóstico prenatal por medio de la obtención de sangre fetal por medio de la cordocentesis (Fig. 10), la cual se puede realizar desde etapas tempranas de la gestación, permitiendo la realización de técnicas moleculares, para el análisis del DNA fetal, a través de métodos directos como Manchas Southern, la cual detecta deleciones o reordenamientos génicos o por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa que detecta deleciones presentes en el gen *dmd*, teniendo una eficiencia del 65%.^(1, 34, 35)

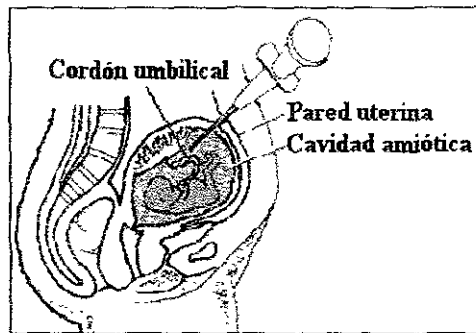


Fig. 10 . Esquematación de la toma de sangre fetal del cordón umbilical para el diagnóstico prenatal.⁽¹⁾

Se están realizando técnicas, en las cuales se puede obtener la biopsia muscular del feto, desde las 10 semanas de gestación, por medio de una fetoscopia, ayudada por ultrasonido, teniendo un riesgo de pérdida fetal del 5%. Al obtener dicha biopsia se realizan técnicas de tinción inmunofluorescente, la cuales detectarán la presencia o no de distrofina.⁽³⁵⁾

Algunos autores reportan que la deficiencia de la distrofina es completamente manifestada hasta en el último trimestre de la vida fetal, por lo cual, aun ni la fetoscopia puede dar un diagnóstico 100% eficaz; por lo que se han hecho investigaciones en las cuales se establece que existen varias células fetales como trofoblastos, eritrocitos y leucocitos circulando en sangre materna, que permiten la obtención de material genético fetal para dicho diagnóstico, aunque la eficiencia es baja, debido a que estas células se encuentran en pequeña cantidad y si no se realiza una separación correcta, podríamos equivocarnos el resultado.^(34,35,36)

Cuando no existe historia familiar, el diagnóstico se realiza de los 4 a lo 5 (en promedio) primeros años de vida, pero los estudios se pueden llevar a cabo desde los 3 meses posteriores al nacimiento ⁽³⁷⁾, por medio de la realización de:

4.2.2. ELECTROMIOGRAFÍA

Por esta técnica realizamos una medición de la función neuromuscular, a través de medir los potenciales evocados después de un estímulo eléctrico. Un músculo anormal genera un flujo diferente al momento de la contracción, que puede ser reconocida por medio de colocar un electrodo en forma de una pequeña aguja a través de la piel (casi siempre en el abductor del meñique), la actividad que presente aparecerá en un osciloscopio de rayos catódicos (Fig. 11) y puede ser audible a través de un amplificador.⁽¹⁷⁾

El músculo normal es silente en reposo, cuando este se contrae voluntariamente, se presentan potenciales de acción de la unidad motora, los cuales pueden aumentar hasta el punto en que no se distinguan ocasionando interferencia.^(14,34)

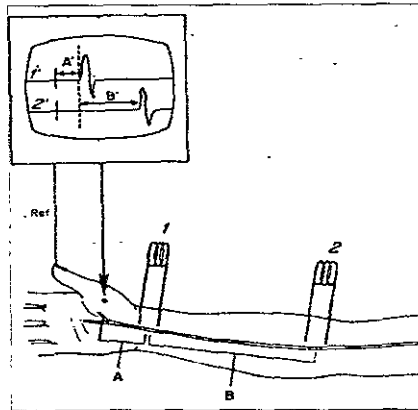


Fig. 11. Medición de la velocidad de conducción nerviosa, a través de registrar el potencial de acción muscular.⁽¹⁷⁾

4.2.3. BIOPSIA MUSCULAR

Resulta evidencial para la observación del tejido dañado al microscopio, así se distinguirá entre los procesos neurógenos y miopáticos, se reconocerá trastornos definidos del músculo e identificará defectos metabólicos específicos del músculo mediante técnicas histoquímicas o bioquímicas. ⁽¹⁷⁾

En pacientes afectados la histología muscular presenta variaciones en el tamaño de la fibra muscular, áreas focales de necrosis, fagocitosis, y un aumento en el tamaño de los núcleos (Fig. 12). Este procedimiento consiste en tomar un fragmento de músculo de 2 cm. de largo por 1 cm. de ancho, este corte se realiza a nivel de tríceps sural, peroneo lateral largo o en deltoides. ⁽¹⁴⁾

Esta se lleva a cabo siempre bajo anestesia local, debido a que si a estos niños se les somete a anestesia general y con relajantes musculares despolarizantes, es posible que se presenten daños graves, inclusive la muerte. ⁽¹²⁾

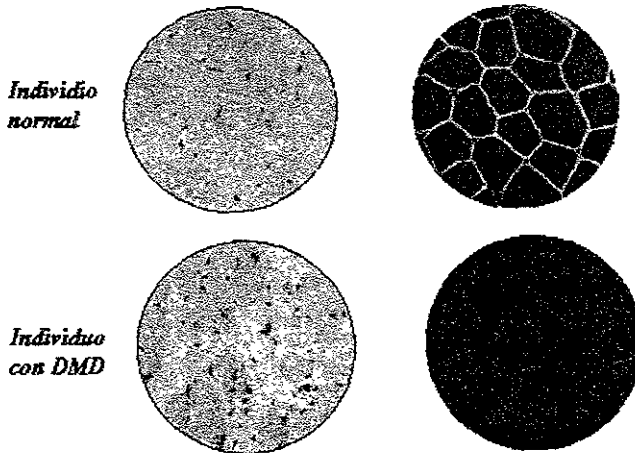


Fig. 12 Comparación al microscopio de tejido muscular de un varón sano y de uno con DMD. En la columna izquierda las muestras fueron teñidas con hematoxilina-eosina y en la columna derecha por medio de inmunofluorescencia con anticuerpos específicos para la distrofina. Se puede observar en el caso del individuo con DMD, la necrosis celular y la presencia aumentada de tejido conectivo, así como la ausencia total de distrofina. ⁽¹⁾

4.3. PRUEBAS DE LABORATORIO EMPLEADAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA Distrofia Muscular DE DUCHENNE

Dentro de estas, solo hay una que podría considerarse confirmativa para el diagnóstico de la enfermedad, la prueba de creatinfosfocinasa sérica (CPK); ésta enzima citoplasmática es importante para la producción de energía en las fibras musculares, localizándose en el tejido músculo-esquelético (isoenzima MM), tejido cardíaco (isoenzima MB), y en cerebro (isoenzima BB), tiroides y pulmones.

Cuando la membrana muscular es laxa, condición presente en la DMD, la permeabilidad aumenta y la enzima CPK se libera a torrente sanguíneo, elevándose de 10 a 100 veces la actividad sérica normal de los tres tipos de isoenzimas de CPK, sobre todo de MM y MB, con niveles de 15000 a 35000 UI/L (normal <160 UI/L), esto ocurre sobre todo en etapas tempranas de la enfermedad (14-22 meses de edad). Su actividad disminuye notablemente al disminuir la masa muscular, llegando a ser casi normal en pacientes confinados a una silla de ruedas. Como ya mencionamos, esta prueba también es útil para la detección de portadoras, las cuales presentan elevaciones considerables de la actividad enzimática .^(14, 38)

Existen elevaciones séricas de la actividad enzimática de la aldolasa, lactato deshidrogenasa, transaminasas pirúvicas y oxalacéticas, glucosa fosfato isomerasa y fosfoglucomutasa, como resultado de la inestabilidad celular, notificando el daño muscular, pero no confirman que se trate de este tipo de distrofia. ⁽¹⁴⁾

Existen reportes, en los que se señala que los pacientes con DMD presentan anomalías en el metabolismo de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres, haciendo que estos se encuentren en concentraciones por arriba de los valores normales. También se presenta una disminución en la cantidad de ATP, ADP, adenil succinato, hipoxantina, guanina y sintetasa adenil succinato, además de un estado de hipercoagulación, en algunos pacientes.

^(39,40, 41)

4.4. TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

4.4.1. Terapia física

La utilización de esta terapia, debe ser aplicada de manera individual y en situaciones específicas, por ejemplo, después de un trauma músculo-esquelético (contracturas) o cuando el sistema respiratorio está en riesgo de deterioro, puesto que el efectuar ejercicio rudo, puede acelerar la debilidad del músculo esquelético al aumentar el proceso de degeneración en enfermedades neuromusculares, como en el caso de la Distrofia Muscular de Duchenne.^(26, 42)

Por este medio, evitamos la presencia o retraso en la aparición de contracturas, las cuales son comunes en los tendones de Aquiles, en las bandas iliotibiales y los flexores de la cadera, los cuales se presentan por las alteraciones de la marcha ocasionados por la debilidad muscular.⁽¹⁴⁾

Los ejercicios recomendados incluyen caminar en talones y puntas, nadar, gatear, estirarse tocando la punta de los pies con las manos, etc. durante etapas tempranas de la enfermedad. La fisioterapia contribuye escasamente a fortalecer los músculos afectados, no obstante ayuda a que el paciente mejore la realización de sus actividades diarias.⁽²⁶⁾

4.4.2. Dieta

Es necesario que la alimentación sea balanceada, evitando alimentos ricos en grasa, debido a que los niños tienden a aumentar de peso por varias razones, en primera su gasto calórico disminuye por la falta de actividad física, sobre todo en casos donde utilicen sillas de ruedas; en segunda, por el uso de medicamentos corticoesteroidales (se detallará más adelante), por lo que su capacidad locomotora se verá reducida, empeorando funciones orgánicas como la pulmonar y deprimiendo el estímulo ventilatorio, además se favorece la insuficiencia cardíaca y la escoliosis.^(14,26)

En algunos casos se establece complementos alimenticios a base de vitaminas, sobre todo de vitaminas C y D, pero recordemos que no debemos manejar a la enfermedad como un déficit vitamínico. Se recomienda administrar calcio y flúor, pues en su terapia farmacológica se prescriben corticosteroides, los cuales ocasionan pérdida o resorción del hueso, evitando así la osteoporosis. ⁽²⁶⁾

Debido a la hipomotilidad gástrica y la hipoventilación presente durante el sueño REM, se recomienda no cenar en demasía, pues se pueden producir episodios de asfixia. ⁽³¹⁾

4.4.3. Terapia psicológica

Independientemente del retraso intelectual, los niños pueden asistir a la escuela y llevar una relación social normal, haciéndolos partícipes de que su problema físico no debe deteriorar su vida sentimental, por lo que no es válido consentirlos ni subestimarlos, enseñándoles a ser compartidos con sus hermanos y amigos, teniendo capacidad de "tolerancia a la frustración".

4.4.4. Tratamiento ortopédico y quirúrgico

Cuando las contracturas son inevitables se recomienda las operaciones de tenotomía de los tendones de Aquiles, transferencia del tendón tibial posterior, aplicación de ortosis y fasciotomía, las cuales pueden lograr restablecer la marcha. ^(14, 41)

La corrección quirúrgica de la escoliosis, debe realizarse cuando ha finalizado el crecimiento completo de los huesos largos, aunque en algunos casos esta puede contraindicarse debido a la presencia de alteraciones pulmonares graves. ⁽¹⁷⁾

En estados tardíos de la enfermedad se puede realizar una traqueotomía con el fin de mejorar la función respiratoria.

4.4.5. Ventilación mecánica

Los pacientes con capacidad vital forzada (este punto será analizado en parámetros de seguimiento) por debajo del 30%, es decir pacientes que presentan dificultad para respirar por alteración en el movimiento de la caja torácica, necesitan de ventilación mecánica de presión positiva; esto se hace evidente en los niños con DMD cuando presentan acumulación de secreciones en vías aéreas, ataques de asfixia, hipoventilación nocturna, hipoxemia (decremento de la presión de O₂ en muestras de sangre arterial) y hipercapnia (aumento de la presión de CO₂ en muestras de sangre arterial).
(31,56)

TÉCNICAS EN PROCESO DE DESARROLLO

4.4.6. Transplante de mioblastos

Esta técnica permite reparar la deficiencia de la proteína distrofina presente en los niños con DMD, por medio de inyecciones en el músculo esquelético de mioblastos cultivados *in vitro* de donadores sanos, casi siempre de algún pariente genéticamente próximo; permitiendo así el acceso directo a las fibras musculares dañadas, donde se encuentra el gen mutante.
(14)

La metodología realizada de manera minuciosa, evita la contaminación de los cultivos celulares o falsos negativos de las pruebas serológicas tanto del donador, como del huésped, lo cual puede inducir rechazo y daño al paciente. Al donador se le deben realizar pruebas serológicas, para determinar la ausencia de los virus del SIDA, de hepatitis B, citomegalovirus, Epstein Barr y sífilis, además de tener un haplotipo compatible con el hospedero (paciente).⁽⁴³⁾

Al tomar la muestra de células musculares, casi siempre de los bíceps braquiales, estas pasan por procesos de digestión, identificación, siguiendo períodos de crecimiento con medio cultivo ricos en suero fetal bovino (Medio de Ham).

Después se seleccionan a las células precursoras de las fibras musculares conocidas como mioblastos, utilizando anticuerpos específicos denominados 5H-II, determinándoles su capacidad de fusión (células multinucleadas/ células totales), su confluencia (mayor del 80%) y la cantidad presente por cada mL. Al ser mantenidas en medios del cultivo con suero del propio paciente, se cosechan y lavan con buffer de fosfatos en solución salina, se resuspenden en la misma solución, teniendo en cuenta que deben presentar un 98% de viabilidad; estando así, en las condiciones necesarias para poder ser transferidas por multimicroinyecciones al paciente DMD.⁽⁴³⁾

Se sugiere realizar esta operación 1 vez al mes por 6 meses, utilizando inmunosupresores, como ciclosporina y prednisona (las cuales disminuyen el rechazo a aloinjertos y la inflamación). Después debemos realizar pruebas que midan la fuerza muscular y la determinación de la expresión de distrofina en la fibras musculares derivadas del DNA donador y fibras hospederas que han revertido a normales (fibras revertantes) para determinar el grado de efectividad.^(25,43)

Es cierto que es un tratamiento alentador, pero desafortunadamente presenta los siguientes inconvenientes:

- La falta de eficacia en el proceso de transferencia al realizarse en seres humanos, debido a que el tejido muscular se encuentra protegido por tejido conjuntivo, el cual evita una buena migración de las células inyectadas.⁽²⁵⁾

- Aunque las fibras músculo-esquelético carecen de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), expresan antígenos clase I bajo ciertas condiciones, por lo que puede manifestarse una supresión de la acción de las células transplantadas por parte del sistema inmune.^(12,25)

- Se ha determinado que esta técnica no incrementa la fuerza muscular y que en casos aislados sólo se logra sintetizar distrofina en un 15%.⁽¹⁴⁾

- Esta terapia es muy costosa, lo cual impide ser utilizada de forma común.

4.4.7. Transferencia génica

El tratamiento de enfermedades, por medio de la transferencia génica (Fig.12), es un recurso que tiene más de 10 años llevándose a cabo en seres humanos, en el cual podemos insertar un gen con información correcta dentro de células somáticas, provocando su expresión para la formación de proteínas funcionales. (4)

Para que una enfermedad genética pueda ser considerada candidata a la terapia génica, es necesario:

1. Que la mutación presente, sea de un solo gen totalmente identificado de acuerdo al locus en donde se encuentre. (1)

2. Que este gen se pueda clonar, es decir, reproducir de manera *in vitro*. El gen *dmd* fue uno de los primeros en trabajarse de manera experimental, - debido a su gran tamaño-, para determinar la secuencia de nucleótidos que lo conforman. (12)

3. Que la proporción entre mortalidad/morbilidad sea mayor de 1. En el caso de los pacientes DMD, tarde o temprano todos mueren.

4. Que no exista alternativa(s) de tratamiento eficaz disponible.

5. Que se conozcan las bases bioquímicas y fisiológicas de la enfermedad.

6. Conocimiento de las células diana, a las cuales se les insertará el gen; en nuestro caso se trata de células antecesoras a las fibras musculares, los mioblastos.

7. Datos adecuados de cultivos celulares y de estudios en animales que sugieran, que el vector, la constitución del gen y la célula diana sean apropiadas. (1,14)

Podemos denotar que la Distrofia Muscular de Duchenne cumple con todos los puntos anteriores.

Esta técnica consiste en introducir genes *dmd*, con la información necesaria para la expresión de distrofina funcional, dentro de células musculares, por diversos métodos y con la ayuda de promotores que vayan junto al gen para asegurar su expresión (Fig. 13). En nuestro caso, para llevar a cabo la terapia génica, necesitamos:

1) cDNA (DNA sintético transcrito a partir del RNA específico por medio de la acción de la enzima transcriptasa inversa) del gen, la distrofina tiene un cDNA de 13.9 Kb, al ser de gran tamaño se utiliza un minigen de 6.3 Kb, el cual ha sido elaborado a partir de modelos en los que se ha establecido que los exones 17 a 48 no estén presentes, debido a que están deletados en pacientes con Distrofia Muscular de Becker (forma leve de degeneración muscular), lo cual indica que los exones 48 en adelante son los que determinan el grado de daño.⁽⁴⁵⁾

2) Promotores. Estos permitirán que se lleve a cabo el proceso de transcripción del RNAm, para la expresión de distrofina. El promotor ideal para introducir junto con el cDNA de la distrofina, debe ser de tamaño pequeño, de alta actividad y con especificidad en las fibras musculares, dentro de los que han tenido aceptación, se encuentran los promotores virus Sarcoma-Rous lento, el citomegalovirus, y de manera más específica el promotor unidad elevadora de creatina cinasa.⁽⁴⁴⁾

3) El sistema por el cual se libera el gen, podrá aumentar la posibilidad de distribuir mayor cantidad de copias del gen dentro de las células músculo-esquelético, existiendo:

a) Microproyectiles, en los cuales el gen está cubierto por una superficie de microsporas, las cuales se colocan dentro del tejido por presión de aire; este método resulta deficiente al trabajar con células musculares.

b) Liposomas catiónicos que contienen los genes terapéuticos, pueden fusionarse extensivamente, llegando intactos a las células diana.

c) La endocitosis mediada por receptor, consiste en envolver al gen terapéutico con un polímero catiónico (polilisina), dentro del cual se incorporan ligandos específicos, cuyos receptores están presentes en la superficie de la célula. Este tipo de terapia solo se ha analizado *in vitro*.

d) La mejor forma de llevar a cabo este proceso en las fibras musculares es por medio de la utilización de vectores adenovirales, los cuales permiten la entrada de genes recombinantes, sin necesidad de que las células estén en procesos de división.^(12,15)

Estos vectores son en realidad plásmidos de DNA que contienen una porción del genoma viral, preparados a partir del DNA viral en una línea celular. La porción extraída pertenece a la región E1A del genoma, parte importante que permite la expresión de genes virales y replicación en las células diana, en la cual se inserta el minigen con su promotor. El tamaño máximo de kilopares de bases aceptadas por este vector son 7.5, impidiendo que el gen completo se pudiera introducir.⁽⁴⁶⁾

En el futuro se busca que el paquete de DNA sólo incluya al gen terapéutico y a elementos reguladores apropiados, aumentando la capacidad de clonación hasta de 35 kb, permitiendo la inserción del cDNA completo de distrofina.⁽⁴⁵⁾

En el caso de la DMD, se presenta las siguientes ventajas y desventajas al usar a los adenovirus como vectores:

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Replicación deficiente, por lo que se ven disminuidas las infecciones virales.	El tamaño de inserción es limitado.
Resulta infectiva para los mioblastos	No resulta efectivo a nivel de células musculares maduras.
Tienen integración no mayor de 10^{-4} dentro del genoma del huésped.	Riesgo de destrucción de células transducidas por mecanismos inmunológicos
Bajo riesgo de toxicidad en células musculares.	

Tabla 5. Ventajas y desventajas en uso de vectores adenovirales al realizarse transferencia génica.^(44,45,46)

d) El receptor de la proteína celular, por el cual el adenovirus se internaliza en la célula, se conoce como dímero de integrina, el cual contiene monómeros $\alpha\beta3/\beta5$. Estas integrinas son mucho más abundantes en mioblastos que en miotúbulos o fibras musculares maduras.⁽⁴⁴⁾

4) La longevidad de la expresión del producto del gen terapéutico correctamente, depende del tiempo en que tarde en degradarse el gen, la cual se ve disminuida por la acción de endonucleasas o por la inestabilidad del gen fabricado.⁽⁴⁶⁾

Algunas de las desventajas al utilizar esta técnica ⁽⁴⁶⁾ son:

- La células satélite de los niños DMD resultan pobres en el proceso de competencia y fusión, además que el número de mioblatos activos en su músculo es pequeño.
- Se genera respuesta inmune por los derivados adenovirales localizados en las células diana, los cuales presentan CMH-Clase I, induciendo sensibilización de linfocitos T citotóxicos.
- Una alta concentración de distrofina sería tóxica en las células que normalmente no la expresan por lo cual no es recomendable el uso de un promotor constitutivo.
- Al no utilizar una inserción dirigida del cDNA, dentro del genoma humano el gen transferido se puede integrar junto a protooncogenes o a genes supresores del tumor, activando o alterando a estos, produciendo malignidad aunque esta posibilidad es infrecuente. ^(2,14)

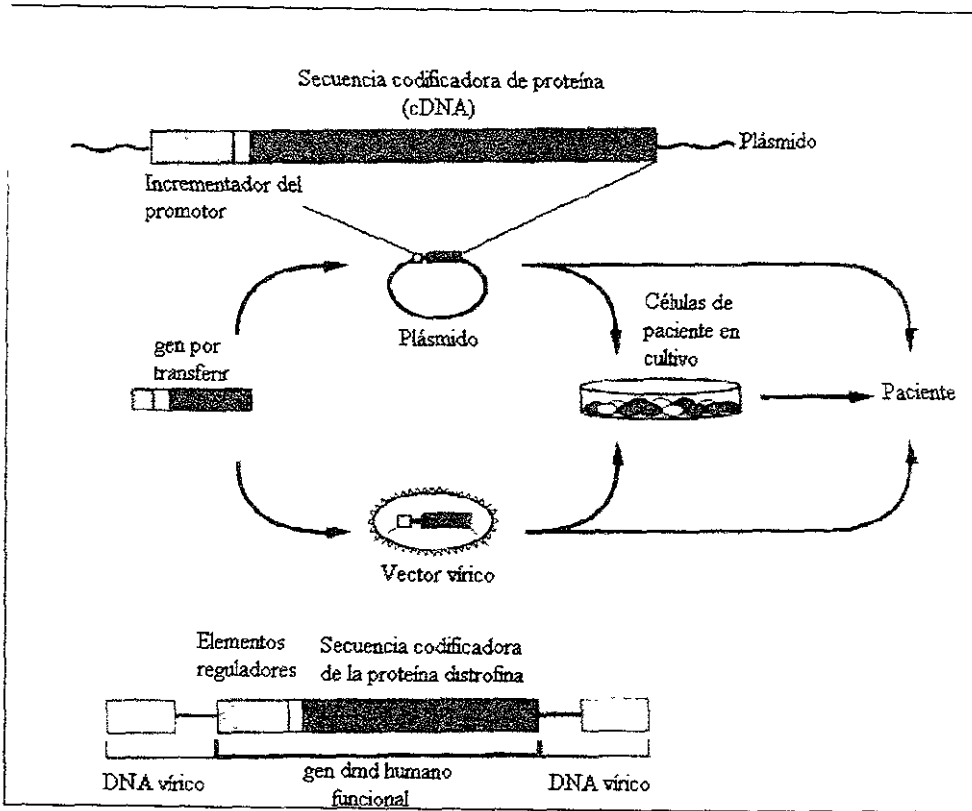


Fig. 13 Esquema del proceso de transferencia génica. (1)

4.4.7. Utilización de homólogos de la distrofina

Ya sabemos que la distrofina es una proteína estructural de la célula muscular, ahora bien, se ha encontrado en estudios realizados *in vivo*, a un homólogo que puede proveer de la suficiente fuerza al músculo deficiente de dicha proteína, ésta es la utrofina, la cual presenta mucha semejanza en el dominio C-terminal de la proteína carente en los pacientes con DMD. (2)

La utrofina puede reemplazar funcionalmente a la distrofina, además de restaurar todos los componentes del CDG (complejo distrofina glicoproteínas). Estudios realizados en ratones mdx (modelo animal para DMD deficiente de distrofina) demuestran que los niveles de creatinfosfocinasa, la patología muscular y hasta el deterioro del diafragma pueden ser corregidos, indicando que el complejo restaurado es funcional. Se puede introducir a el promotor de dicha proteína, en este caso α -actina esquelética humana, la cual elevará su expresión normal. ^(2, 47)

Esta técnica presenta las siguientes ventajas:

- No requiere de trasplante génico, pues los pacientes con DMD tienen incluido en su genoma el gen de la utrofina funcional. ⁽²⁾

- Los pacientes no expresan distrofina, así que el sistema inmune no reconoce a esta como propia, pero la utrofina si es reconocida, así que no se manifestará respuesta inmunológica contra esta proteína. ⁽²⁾

Desventajas:

- No se ha encontrado el medicamento que promueva la sobre-expresión de la utrofina, por medio de incrementar la transcripción.

4.5. TERAPIA FARMACOLÓGICA

4.5.1. Uso de glucocorticoides

La corteza suprarrenal sintetiza esteroides del tipo glucocorticoide, mineralcorticoide y androgénico. Los dos primeros pertenecen al grupo de corticosteroides, los cuales constan de 21 átomos de Carbono, los andrógenos contienen solo 19 .⁽⁴⁾

En 1974, Drachman utilizó por vez primera glucocorticoides para el tratamiento de la Distrofia Muscular de Duchenne, sin observar resultados alentadores; Booke, quien utilizara Prednisona en estudios a corto plazo realizados en 1987, observó un aumento en la fuerza muscular, manteniendo así la capacidad de caminar por más tiempo. Desde ese momento se realizaron muchas investigaciones para determinar cual era el mecanismo por el cual se evitaba la pseudohipertrofia en estos niños.⁽⁴⁸⁾

El corticosteroide más utilizado en la terapéutica de este padecimiento es la Prednisona (fig. 14), la cual debe administrarse por vía oral en una dosis de 0.75 mg./Kg./ día. Esta parece incrementar en 24 hrs., el aclaramiento de la creatinina, decrece la excreción de 3-metilhistidina e incrementa la creatinina sérica lo cual permite el aumento de la masa muscular.⁽⁴⁹⁾

Se ha analizado a otro glucocorticoide sintético, llamado Deflazacort, al cual se le ha añadido un anillo metilovazolina al esqueleto esteroideo, permitiendo reducir los efectos adversos, presentando solo un 23% de estos a dosis bajas y 24% a dosis altas, en comparación con Prednisona, debido a que crea menor reducción de la absorción intestinal de calcio y un menor incremento de la eliminación renal de calcio y fósforo, por lo cual es menor el aumento compensador en la producción de paratohormona, evitando el efecto osteoclástico (Tabla 6) Este medicamento no esta aprobado por la FDA en Estados Unidos o Canadá, pero puede adquirirse comúnmente en nuestro país.^(12,50,51)

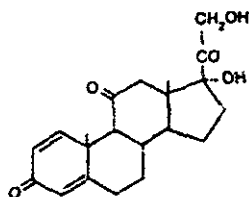


Fig. 14. Estructura química de la Prednisona.

MEDICAMENTO (nombre genérico)	PREDNISONA	DEFLAZACORT
Nombre comercial	Meticorten	
Dosis recomendada para la terapéutica contra DMD	0.75 mg./Kg./día. ⁽¹²⁾	0.9 mg./Kg./día ⁽⁵¹⁾
Tiempo de administración mínima	6 meses	6 meses
Resultados obtenidos	Aumento en el tiempo de deambulación, aumento de la masa muscular	Aumento en el tiempo de deambulación, aumento de la masa muscular
Reacciones adversas	Todas las manifestadas por los corticosteroides	No se observan cataratas y es menos probable la osteoporosis

Tabla 6. Algunas diferencias entre los dos corticosteroides más utilizados en la terapéutica para la DMD. ^(12,51)

Mecanismos de acción de glucocorticoides

Los corticosteroides son los agentes más utilizados para suprimir las manifestaciones de las respuestas inmunes potencialmente lesivas, pues alteran de manera transitoria el número de leucocitos circulantes, aumentando el número de neutrófilos (por liberación de estos desde la médula ósea) y disminuyendo el número total de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Además afectan la calidad de estos, mediante la inhibición de las respuestas proliferativas, por la reducción en la síntesis y secreción de citoquinas como interleucina 2 (IL-2), interleucina 1 (IL-1), IL-6, interferón γ y factor de necrosis tumoral α (TNF- α); esto lo consiguen por medio de inhibir la expresión de sus genes, debido a que estos presentan elementos de respuesta a glucocorticoides en la secuencia 5' reguladora del genoma humano, la cual se unirá al complejo formado por la unión del corticosteroide y su proteína receptora intracelular, bloqueando los procesos de transcripción en la formación de la proteínas antes mencionadas. De esta forma, la respuesta inflamatoria local (eritema, calor y edema) y la sistémica (fiebre) quedan inhibidas.^(4, 6)

Conjuntamente, pueden bloquear la progresión de los linfocitos estimulados por la fitohemaglutinina a través del ciclo mitótico, ya que inhiben el ingreso de las células en la fase G₁ y detienen la progresión de los linfocitos activados de la fase G₁ a la fase S; en especial de las células T citotóxicas CD8, aunado a que se manifiesta una menor extravasación de leucocitos hacia las áreas de lesión, existirán menos fibras musculares (las cuales se encuentran laxas y con salida de enzimas y Ca²⁺) invadidas, evitando la fibrosis celular en pacientes con distrofia muscular. (4, 6, 12, 50, 52)

Estudios recientes muestran que aumenta la expresión de utrofina, similar a la proteína distrofina la cual está dañada o carente en los pacientes DMD, ayudando al rescate de sus miofibrillas. (51)

Reacciones adversas de los glucocorticosteroides

- Existe alteración del equilibrio líquido-electrolitos en sangre, por lo que se puede producir alcalosis hipopotasémica, edema o hipertensión. (4)

- Se observa bloqueada directamente la actividad de los osteoblastos, impidiendo la formación del hueso, lo que puede ocasionar osteoporosis en individuos de todas las edades, lo cual determinará la suspensión de la terapia. En esta ocasión es necesario que los pacientes en tratamiento, sean sometidos a exámenes radiológicos periódicos de la columna vertebral dorsal y de las costillas, debido a que se estima que del 30 al 50% de los pacientes presentaran esta reacción adversa. (4, 6, 50)

De igual forma inhibe la absorción de Ca²⁺ en el intestino, lo cual incrementa la secreción de la hormona paratiroides, actuando sobre los osteoclastos aumentando la resorción ósea, por lo que de esta forma también existe disminución de la densidad ósea; para evitarlo se recomienda tratamientos profilácticos sistemáticos con complementos de Ca²⁺ (por vía oral, para asegurar una ingestión diaria de 1.5 g. de este elemento) y de vitamina D. (4, 6, 50)

Por los mecanismos antiinflamatorios e inmunosupresores se incrementa la sensibilidad a infecciones.

Un aumento en la dosificación o un tratamiento a largo plazo promueve la debilidad muscular y la presencia del Síndrome de Cushing, el cual se manifiesta por un aumento de la presión sanguínea, desarrollo de cataratas, intolerancia a la glucosa, ulceraciones pépticas, hipertensión ocular, disturbios en el páncreas y retardo en el crecimiento lineal de los niños.^(4, 6, 12, 53)

Los síntomas que manifiestan los efectos adversos son: el incremento en el apetito, obesidad con la acumulación de grasa en la cara (la cual se torna en forma de luna llena) y en el tronco del cuerpo específicamente, crecimiento de vello en las extremidades y de cabello en la cara, fragilidad en la piel, cambios en la conducta por presencia de nerviosismo, insomnio y hasta tendencias suicidas ^(4, 53)

La Prednisona suprime las reacciones a las pruebas cutáneas, dando falsos negativos en la prueba de nitroazul de tetrazolio para la determinación de infecciones bacterianas sistémicas.⁽⁶³⁾

Medidas para disminuir los efectos adversos de los corticosteroides

- Disminuir ingesta calórica para prevenir el aumento de peso.
- Restringir la ingestión de sodio, para evitar edemas e hipertensión.
- Realizar determinaciones periódicas de glucemia basal, sangre oculta en heces, tensión arterial, cortisol plasmático basal, radiografías de tórax y baciloscopias de esputo al menos una vez por año.⁽⁵⁰⁾
- De manera obligatoria realizar intradermorreacción de Mantoux con tuberculina.⁽⁵³⁾

Interacciones farmacológicas ^(6, 50,53)

- Con fármacos anticonvulsionantes (barbitúricos y difenilhidantoína):
Aumenta el aclaramiento de la Prednisona en la circulación.

- Con Rifampicina:

Esta acelera el metabolismo de la Prednisona causando una reducción marcada en la biodisponibilidad total y específicamente de la prednisona libre.

- Con Ciclosporina.

Esta decrece el metabolismo de la Prednisona en etapas tempranas de la combinación terapéutica. El tiempo de vida se prolonga y el aclaramiento es reducido, por lo cual sería conveniente realizar ajustes en la cantidad de medicamento a administrar.

- Con corticosteroides:

En tratamientos previos a largo plazo, reduce el tiempo de vida de Prednisona en plasma.

- Con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (aspirina):

Puede causar cambios en el enlace a proteínas del salicilato y su velocidad de metabolismo, disminuyendo la concentraciones séricas.

- Con antiácidos:

Se deteriora la absorción de Prednisona al administrarse grandes cantidades de estos fármacos.

- Con comida:

Disminuye el pico de la concentración sérica, pero no afecta la biodisponibilidad.

4.5.1. Esteroides anabólicos androgénicos

Debido a los efectos adversos de los glucocorticoides se han realizado estudios con esteroides anabólicos, los cuales tienen efectos importantes sobre la masa muscular, debido a que producen un balance de nitrógeno positivo, sobre todo en los niños antes de la pubertad. El esteroide anabólico utilizado para dicho efecto es la Oxandrolona (fig. 15), la cual se ha administrado a dosis de 0.1 mg/kg. de peso/día por un período de tres meses, observándose que la magnitud de los beneficios son similares a los que se presentan al administrar Prednisona por 6 meses. (4,54)

Mecanismo de acción

Al igual que los glucocorticoides se une a una proteína receptora intracelular, que forma un complejo fijo en el núcleo junto con elementos reguladores de hormona específicos sobre los cromosomas, incrementando o inhibiendo la síntesis de RNA y de proteínas específicas. (6)

Reacciones adversas

Además de la retención de nitrógeno, se manifiesta de K^+ , Na^+ , Cl^- , S^{2-} y PO_4^{2-} , por lo que se puede presentar aumento de peso en agua, aumenta el apetito y en ocasiones la personalidad se vuelve agresiva, en varones se observa un incremento testicular. (4,54)

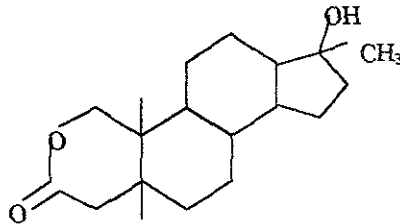


Fig. 15. Estructura química de la Oxandrolona

4.5.2. USO DE INMUNOSUPRESORES

Dentro de este grupo, se encuentra la CICLOSPORINA (Fig. 16), la cual pertenece a la familia de polipéptidos cíclicos obtenidos del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams. Esta ha sido utilizada recientemente en pacientes con DMD, observando que incrementa la generación isométrica de la fuerza muscular, administrando por vía oral de 1.2 a 5 mg/kg/día, durante 8 semanas. (49)

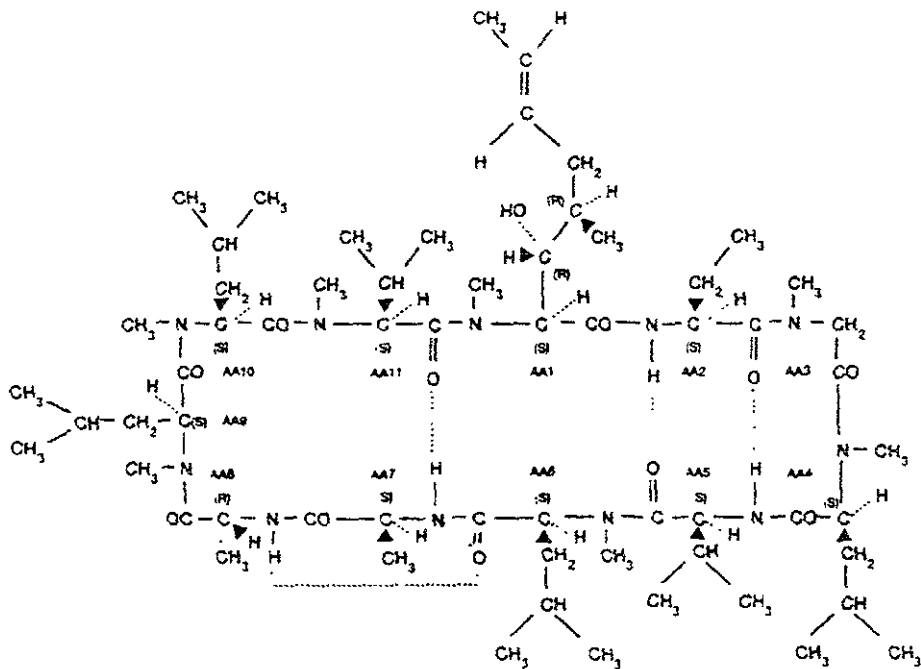


Fig. 16. Estructura química de la ciclosporina

Mecanismo de acción

Este fármaco se enlaza a la ciclofilina, su proteína receptora, formando un complejo heterodimérico, el cual unido a la calcineurina, inhibe la actividad de la fosfatasa de serina/treonina estimulada por calcio, la cual es importante para la desfosforilación de las proteínas reguladoras citosólicas, las que después de eliminar el fosfato son trasladadas al núcleo para servir como subunidades del complejo de factor de transcripción. Al interrumpir los procesos genéticos en la formación de proteínas, se observa sobre todo la baja producción de IL-2, por una mayor expresión del factor transformante de crecimiento β (TGF- β), el cual es un inhibidor potente de la proliferación de células T estimuladas por dicha citocina y la generación de linfocitos T citotóxicos con especificidad de antígenos. ⁽⁴⁾ Con esto establecemos que las fibras musculares tendrán menos procesos necrosantes, con lo que se aumentará su tiempo de vida, evitando la degeneración. ^(4,6)

En pacientes con miopatías como la DMD; la producción endógena de creatinina está disminuida por lo que las concentraciones en orina y plasma son bajas, cuando administramos Ciclosporina estas concentraciones se ven aumentadas, llegando a estar en los niveles normales bajos, esto permite un incremento de la masa muscular. ⁽⁴⁹⁾

Además, al contrario de la Prednisona, incrementa los niveles de calcio disponible para liberarlo del retículo endoplásmico al músculo esquelético, lo que permite un incremento en la generación isométrica de la fuerza. ⁽⁴⁹⁾

Reacciones adversas ⁽⁵⁰⁾

En estudios recientes, los niños DMD manifiestan síntomas gastrointestinales después de 2-4 semanas de administraciones, estos son dispepsia y diarrea. No se observaron efectos que afecten al sistema nervioso central. ⁽⁴⁹⁾

Además de insuficiencia renal dosis dependiente en el 75% de los pacientes, hipertensión, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hepatotoxicidad, neurotoxicosis, hirsutismo, hiperpasia gingival, retención de líquidos, aumento de bilirrubinas y transaminasas séricas.

Permite el desarrollo de linfomas en las células B, si existe la presencia del virus Epstein Barr, por la falta de vigilancia de las células T. ⁽⁵⁰⁾

En estudios realizados *in vitro*, se ha encontrado que inhibe la fusión de mioblastos y altera la hemostasis de calcio. ⁽⁵⁵⁾

Interacciones farmacológicas

La eliminación se incrementa cuando se administra con fenobarbital, fenilhidantoína, trimetoprima con sulfametoxazol y rifampicina, como consecuencia de inducción del sistema p450 en el hígado, lo cual puede generar rechazo a los aloinjertos o la transferencia de mioblastos. ⁽⁵⁰⁾

La depuración disminuye cuando se utiliza con anfotericina B, eritromicina, ketoconazol y esteroides anabólicos, lo cual permite su acumulación, incrementando la nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y otros efectos adversos. (53)

Al administrarse con corticosteroides a altas dosis, se incrementa la incidencia de retención de líquidos, hipertensión y convulsiones en receptores de transplante; al usarse otros inmunosupresores existe riesgo elevado de procesos malignos (linfomas) (53, 63)

4.5.3. USO DE ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Estos fármacos tienen un centro molecular de 3 anillos, siendo considerados de primera elección para el tratamiento de la depresión mayor, teniendo como representante a la imipramina. Además se han observado utilidad como hipnótico, al presentar propiedades sedantes, haciendo por un lado que disminuya el número de despertares y por el otro, incrementando el sueño en la etapa 4, disminuyendo el tiempo total de la etapa de sueño que presenta movimientos rápidos de ojos, al cual se le conoce como sueño REM (rapid eye movement). (4)

En los pacientes con DMD, se manifiesta hipoventilación durante el sueño de tipo REM, señalando un signo temprano de insuficiencia respiratoria, lo que en ocasiones graves puede ocasionar la muerte. (56)

Los fármacos más utilizados en la terapéutica de niños con DMD, son la Protriptilina y la Clomipramina (Fig. 17 y 18), la primera se utiliza a una dosis de 20 mg/ día durante 14 días. (31, 56)

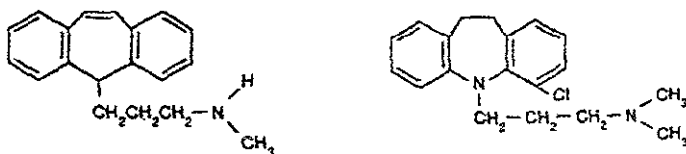


Fig. 17 y 18. Estructura química de la protriptilina y la clomipramina.

Mecanismo de acción

Inhiben la captación neuronal de noradrenalina, además de presentar bloqueos con receptores muscarínicos-colinérgicos, particularmente a altas dosis. La protriptilina es un potente inhibidor de la noradrenalina dentro de la neuronas adrenérgicas central y periférica, presentando menores efectos anticolinérgicos y antihistamínicos.⁽⁵³⁾

Debemos tomar en cuenta, que los niños lo metabolizan más rápido que los adultos, por lo que no es de extrañarse que las dosis prescritas para ellos sean más altas.⁽⁴⁾

Reacciones adversas

Al tener efectos anticolinérgicos, aumenta la velocidad cardíaca en el sueño y reducen el tono muscular, lo que ocasiona debilidad, por lo que dependiendo el grado de avance de la enfermedad, estos fármacos deben evitarse, evaluando siempre el efecto riesgo-beneficio. Por el bloqueo de la noradrenalina se inhibe la vía vagal.⁽⁴⁾

En caso de sobredosis agudas, los pacientes pueden presentar somnolencia, estupor y taquicardia, además de hipotermia. Fallas cardíacas congestivas, midriasis, rigidez muscular, reflejos hiperactivos, náuseas, estreñimiento y vómito.⁽⁵³⁾

Un punto importante de señalar es que un tratamiento a largo plazo no es lo recomendable en pacientes DMD, debido que se presente una disminución del efecto terapéutico y posible aumento de los efectos adversos.⁽⁵⁶⁾

Alguno de los síntomas que establecen la presencia de reacciones adversas en el uso de antidepresivos tricíclicos son: boca seca, visión borrosa, constipación y retención urinaria; al realizar un electroencefalograma podemos observar taquicardia e hipotensión.⁽⁵³⁾

Interacciones farmacológicas (31,53)

- Con fármacos inhibidores de la MAO (enzima monoaminoxidasa) se llegan a producir ataques, hiperpirexia, convulsiones y muerte.

- Con noradrenalina y adrenalina, se manifiesta una elevación de la presión sanguínea y una gran incidencia de arritmias.

- Con Fenotiacinas y el haloperidol, se observa un aumento del efecto anticolinérgico, por lo que en ocasiones se manifiesta psicosis, debido a que disminuye el metabolismo de la protriptilina.

- Con Barbitúricos, se eleva el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos, así que se necesitará mayor dosis para alcanzar el efecto terapéutico.

- Con Cimetidina, puede bloquear el metabolismo de las aminas primarias y secundarias de los antidepresivos tricíclicos, por lo cual la dosis utilizada puede bajar sobre todo en pacientes con DMD.

4.5.4. FÁRMACOS PROCINÉTICOS

Debido a que los pacientes DMD presentan hipomotilidad gástrica, es necesario administrarles fármacos que aumenten el vaciamiento, así existen varios grupos de medicamentos que estimulan la motilidad gastro-intestinal:

-Antagonistas de los receptores D2 y 5HT₃

-benzamidas sustituidas

-benzimidazoles

-agonistas de los receptores 5-HT₄

El grupo más utilizado para este efecto en pacientes con DMD es de las benzamidas, dentro del cual se encuentra la Metoclopramida (Fig. 19) , la cual se administra en una dosis de 10-15 mg. antes de los alimentos y antes de acostarse. (4, 32, 33)

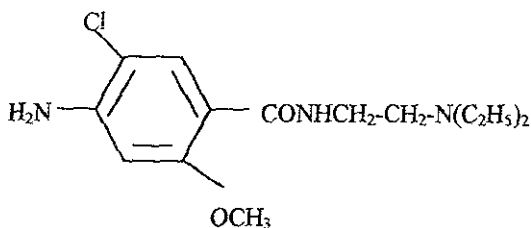


Fig. 19 . Estructura química de la metoclopramida.

Mecanismo de acción de las benzamidas

Tienen por lo menos dos acciones farmacológicas, la primera como antagonistas de los receptores dopamina D_2 y la segunda sobre los sistemas colinérgicos muscarínicos con incremento en la liberación de acetilcolina, por lo cual en el tubo digestivo, se ve aumentada la motilidad del músculo liso desde el esófago hasta la parte proximal del intestino delgado, con un incremento de la presión esofágica baja; así mismo, la velocidad del vaciamiento gástrico y el tránsito del contenido intestinal desde el duodeno hasta la válvula ileocecal se ve incrementadas. (4, 53)

Disminuye la relajación receptiva en la parte superior del estómago, incrementando las contracciones antrales, y disminuyendo el reflujo desde el duodeno y estómago hacia el esófago, evitando así la náusea y el vómito. Tiene poco efecto en la secreción gástrica o en la motilidad del colón, por lo que no se produce diarrea. (4)

Reacciones adversas

El antagonismo de los receptores de dopamina en el ganglio basal, provoca efectos extrapiramidales adversos como distonía aguda (movimientos anómalos dados por contracturas involuntarias, sostenidas y lentas, que al retorcer un grupo muscular conducen a posturas anormales), parkinsonismo y disquinesia aguda (movimientos involuntarios que pueden tomar la forma de reptación o de balismo). Las acciones en los receptores de la dopamina en la pituitaria resultan en un incremento en la secreción de prolactina, la cual se presentará elevada en sangre. Se podrá manifestar somnolencia, fiebre, náuseas, trastornos intestinales y ocasionalmente galactorrea. (4, 6, 50, 64)

Interacciones farmacológicas

- Al tener estos efectos combinados, puede acelerarse la velocidad de absorción de muchos fármacos, pero no el grado que *per se* tienen, como la aspirina, acetaminofen y diazepam; el tiempo de tránsito acortado disminuye la biodisponibilidad de otros fármacos, como el caso de la digoxina, tetraciclinas y litio ^(4,63)

- Con atropina u otros antagonistas muscarínicos, se pueden bloquear las acciones procinéticas.

- El betanecol aumenta los efectos de la metoclopramida. ⁽⁵⁶⁾

- El uso de antihipertensivos tricíclicos y metoclopramida, puede conducir a un aumento de la depresión del SNC.

4.5.5. USO DE DIGITÁLICOS

En la fase tardía de la Distrofia Muscular de Duchenne, se observa insuficiencia cardíaca congestiva, la cual puede aparecer en etapas tempranas, utilizándose como agentes terapéuticos a los digitálicos como la digoxina (Fig. 20).⁽²⁸⁾

La digital y otros glucósidos cardíacos se hallan en extracto de plantas y en el veneno de algunos sapos, su estructura consiste en una aglicona o genina (con actividad terapéutica) conjugada con una a cuatro moléculas de azúcar, las cuales aumentan su hidrosolubilidad. El núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno está unido a un anillo de lactona insaturado en el C₁₇, dándole actividad cardiotónica a la estructura.

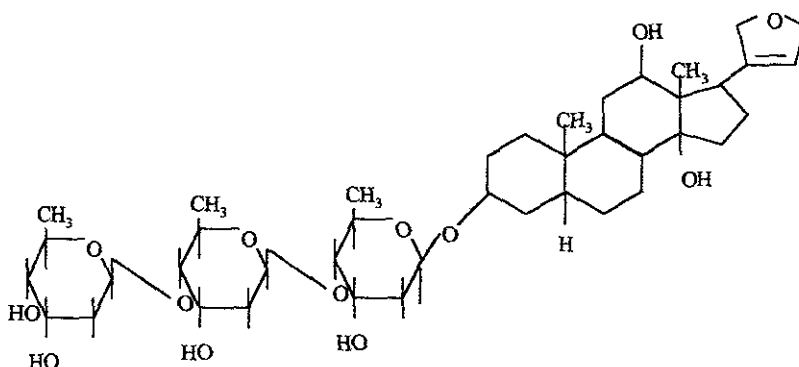


Fig. 20. Estructura química de la digoxina.

Mecanismo de acción

Presenta una inhibición selectiva del transporte de Na⁺ y K⁺ a través de las membranas celulares, mediante unión de tipo reversible e impulsado por entropía, a un sitio específico de la cara extracitoplasmática de la subunidad α de la Na⁺K⁺-ATPasa, el equivalente enzimático de la bomba de Na⁺ celular.

(4)

Estos fármacos se unen de manera preferencial a la enzima después de la fosforilación en un β -aspartato en la cara citoplásmica de la subunidad α , por ser más estable esta conformación conocida como E₂P.^(4,6)

La unión de los glucósidos cardiacos a la Na⁺K⁺-ATPasa sarcolémica y la inhibición de la actividad de la bomba de Na⁺ celular, promueven una disminución de la tasa de salida activa de Na⁺ y aumento del Na⁺ citosólico, esto permite el impulso de la salida de Ca²⁺ intracelular durante la repolarización de los miocitos.⁽⁴⁾

Cuando existe insuficiencia cardiaca congestiva como en el caso de la DMD, la contractilidad y el contenido de catecolaminas en el miocardio está disminuida , por lo cual la digoxina incrementa la fuerza de contracción muscular (efecto inotrópico positivo) por un aumento en la disponibilidad de Ca²⁺ citosólico durante la diástole para interactuar con las proteínas contráctiles, como la troponina C, activando las interacciones de puente transversal entre los filamentos de actina y de miosina, que da como resultado acortamiento del sarcómero y la extensión del mismo en menor tiempo, mejorando la dinámica circulatoria alterada.^(4,6)

En la insuficiencia cardíaca, también existe un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, debido a la reducción de la sensibilidad de la respuesta barorrefleja arterial de esta presión, con los digitálicos disminuye la actividad nerviosa simpática del músculo estriado, aunque a dosis altas se revierte este proceso.^(4,6)

Reacciones adversas

La digoxina produce agitación, fatiga, cefalea, vértigo, nerviosismo, pseudoaluciones, psicosis, delirio y pesadillas, por comprometer funciones neurológicas superiores; visión borrosa, fotofobia, .

Cuando existen casos de sobredosis, se presentan arritmias y extrasístoles ventriculares, taquicardia suprarrenal, bloqueo A-V de primer o segundo grado, completo y hasta fallo cardíaco.

Interacciones farmacológicas ⁽⁵¹⁾

- Con fármacos depletores de potasio, debido a que los efectos de los digitálicos están incrementados con la ausencia de potasio, entre estos se encuentran los diuréticos o corticosteroides. Así mismo la hipercalcemia incrementa los efectos de digitálicos, por lo que puede ocurrir toxicidad al co-administrar derivados de vitamina D.
(50)
- Con la Quinidina decrece la excreción renal de la digoxina, por inhibición de su secreción tubular y su aclaramiento no renal por mecanismos desconocidos, aumentando concentraciones en sangre que le dan un carácter tóxico.
- La Amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de digoxina, debido a una reducción de su aclaramiento tanto renal como no renal, por lo cual las dosis deben disminuirse si es necesario administrar ambos.
- Con T₄ aumenta la toxicidad de los digitálicos.
- El Verapamil decrece el aclaramiento renal de la digoxina, incrementando los riesgos de toxicidad.
- La metoclopramida y cisaprida decrecen las concentraciones plasmáticas de los digitálicos, después de una dosificación oral.
- Los antiácidos y la neomicina pueden aminorar su absorción, solo cuando se administran a dosis más altas que las terapéuticas.
- Nitroprusiato y la hidralazina pueden incrementar el aclaramiento renal por incremento del flujo sanguíneo.

4.5.6. USO DE ANTIBIÓTICOS

A causa de la insuficiencia respiratoria, se pueden presentar infecciones severas, sobre todo neumonía, a continuación se presenta una tabla para determinar que agentes bacterianos producen esta enfermedad y una selección de antimicrobianos para combatirla.

Neumonía causada por:	SELECCIÓN DE ANTIMICROBIANOS		
	Primera elección	Segunda elección	Tercera elección
<u><i>Streptococcus pneumoniae</i></u>	Penicilina Amoxicilina	Cefalosporina Trimetoprim con sulfametoxazol	Cloramfenicol Macrólícos Clindamicina
<u><i>Moraxella catarrhalis</i></u>	Trimetoprim con sulfametoxazol	Cefalosporina	Ciprofloxacina tetraciclina
<u><i>Bacillus anthracis</i></u>	Penicilina G	Eritromicina	Cefalosporina Cloramfenicol
<u><i>Corynebacterium diphtheriae</i></u>	Eritromicina	Clindamicina	Cefalosporina Rifampicina
<u><i>Pseudomonas aeruginosa</i></u>	Penicilina de amplio espectro + aminoglucósidos	Ceftazidina + aminoglucósidos	Aztreonam
<u><i>Klebsiella pneumoniae</i></u>	Cefalosporina + aminoglucósidos	Mezlocilina o piperacilina ± aminoglucósidos	Penicilina + inhibidor de la penicilinasasa
<u><i>Haemophilus influenzae</i></u>	Trimetoprim / sulfametoxazol Amoxicilina-clavulanato	Cefuroxima amoxicilina o ampicilina	Ciprofloxacina azitromicina
<u><i>Mycoplasma pneumoniae</i></u>	Eritromicina Doxicilina	Azitromicina	
<u><i>Chlamydia pneumoniae</i></u>	Doxiciclina	Eritromicina Azitromicina	
<u><i>Pneumocystis carinii</i></u>	Trimetoprim / sulfametoxazol	Trimetoprim/ dapsona	Trimetrexato
Virus sincicial respiratorio	Ribavirina		

Tabla 7. Principales antibióticos utilizados contra la neumonía, enfermedad frecuente en la DMD. (4)

Así los antibióticos más utilizados de primera elección contra la neumonía son:

4.5.6.1. TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL

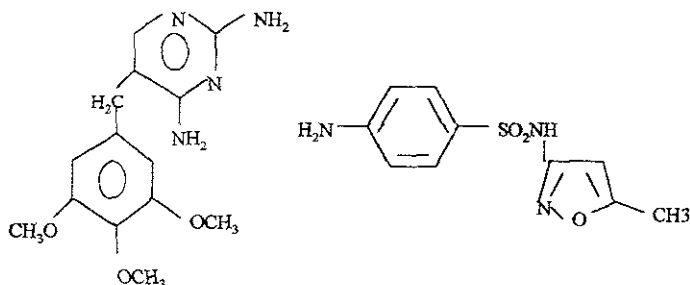


Fig. 21 Estructura química del trimetoprim y sulfametoxazol.

Mecanismo de acción

El trimetoprim es un inhibidor selectivo de la dihidrofolato reductasa, debido a que tiene una estructura de 2,4-diamino-5-(3'-4'-5'-trimetoxibencil) pirimidina, que evita la reducción de dihidrofolato en tetrahidrofolato, esencial para las reacciones de transferencia de un solo carbono, utilizado en la síntesis bacteriana de la purina y del DNA, a diferencia de los mamíferos quienes utilizan folatos preformados obtenidos de los alimentos, no sintetizándolos. ^(4,6)

El sulfametoxazol forma parte de un grupo conocido como sulfonamidas, las cuales tienen como estructura base una muy similar a la del ácido para-aminobenzoico (PABA), un precursor esencial para la síntesis bacteriana del ácido fólico; existiendo un antagonismo competitivo por la enzima conocida como dihidropteroato sintetasa, con el fin de inhibir la incorporación de PABA al ácido tetrahidroptérico, presentando mayor afinidad que el mismo sustrato, afectando de igual forma únicamente a microorganismos que sintetizan su propio ácido fólico. ^(4,6)

La combinación de trimetoprima-sulfametoxazol (Fig. 21), permite la inhibición secuencial de la síntesis bacteriana de ácido fólico, producción una destrucción sinérgica de las bacterias, por lo que el efecto no es solo bacteriostático, sino bactericida; además existe una menor probabilidad en la aparición de resistencia, por presentar dos mecanismos diferentes de acción. ⁽⁶⁾

Se recomienda como fármaco de primera elección para la neumonía ocasionada por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, y *P. carinii* en pacientes que han sufrido trasplante. ^(4,6)

Reacciones adversas

Al ser dos fármacos se suman los efectos adversos por lo que se presenta intolerancia gastrointestinal, malestar epigástrico, anorexia, náuseas y vómito; presencia de hipersensibilidad cutánea, manifestada por fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa o ulceraciones (síndrome de Stevens-Johnson); efectos tóxicos hematológicos como agranulocitosis, anemia megaloblástica y trombocitopenia; fiebre, aumento de enzimas hepato celulares y de los niveles de nitrógeno ureico sanguíneo. ^(4,6,50)

Interacciones farmacológicas

El sulfametoxazol inhibe el metabolismo hepático de los anticoagulantes bucales, desplazándolos de sus sitios de unión y aumentando los efectos anticoagulantes.

Al usar de manera concomitante con acidificantes urinarios (cloruro de amonio o ácido ascórbico) disminuye el pH de la orina y aumenta el riesgo de cristaluria. ⁽⁶³⁾

4.5.6.2. AMINOGLUCÓSIDOS

Con una estructura química que contiene una fracción de azúcar, un anillo de estreptidina, además de un grupo o más amino, son hidrosolubles estables en solución, teniendo una actividad mayor en medios alcalinos. El aminoglucósido más utilizado en niños con DMD es la gentamicina (Fig. 22), la cual forma parte de las desoxiestreptaminas. ^(4, 12, 50)

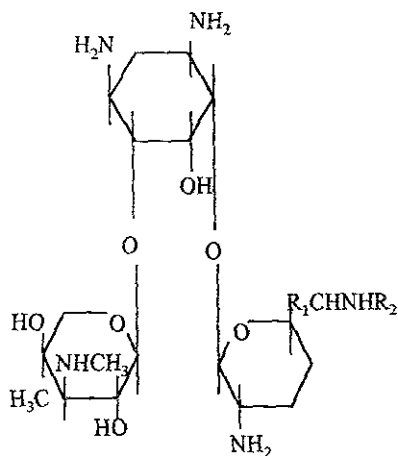


Fig. 22. Estructura química de la gentamicina.

Mecanismo de acción

Al formarse el complejo con sus proteínas plasmáticas, estas se unen de manera irreversible a la subunidad 30s de los ribosomas bacterianos, inhibiendo la síntesis de proteínas, teniendo una acción bactericida sobre gram negativos y gram positivos aerobios. En altas concentraciones causan alteración de las membranas tanto de células bacterianas como de mamíferos.⁽⁶⁾

Reacciones adversas

Al acumularse en altas concentraciones en los líquidos de los oídos y de los riñones, es probable que en estas zonas se presenten los efectos adversos siguientes:

- Ototoxicidad. La cual se manifiesta por pérdida de la audición, ocasionada por la destrucción de las células ciliadas del órgano de Cortí que conlleva a la degeneración del nervio auditivo teniendo como signo temprano un tinnitus acompañado de la pérdida de audición de alta frecuencia; o sensación de vértigo el cual se ocasiona por toxicidad en las células ciliadas tipo I de la cresta acústica, por lo que los pacientes sometidos a estos fármacos deben realizarse pruebas periódicas de la audición.⁽⁵⁰⁾

La afección renal se manifiesta por necrosis tubular aguda y reducción del filtrado glomerular.

-La gentamicina al bloquear la síntesis de proteínas por inhibición de la formación de complejos peptídicos-RNA_m, puede hacer que disminuya la síntesis de proteínas microsomales en el mamífero cuando las concentraciones en la corteza renal se acumulan, por lo que se provoca alteraciones de la función hepática, observándose elevación de la fosfatasa alcalina. ^(50,53)

Existen factores como la duración prolongada del tratamiento, administración concomitante de otros fármacos ototóxicos, insuficiencia renal previa, función audiovestibular previamente anormal, sepsis, deshidratación o hipertemia que pueden ocasionar un incremento del efecto tóxico. ⁽⁵⁰⁾

Interacciones farmacológicas

Si se administran fármacos con efectos adversos semejantes a los que presenta, esto se sinergizan o potencializan, por ejemplo, el efecto ototóxico aumenta al administrar ácido etacrínico y/o furasemida y el efecto nefrotóxico al ingerir cisplatino, polimixina, hidrocortisona, indometacina, anfotericina B y ciclosporina. ⁽⁵³⁾

Existe un bloqueo neuromuscular, similar al producido por el curare, dando como resultado parálisis respiratoria. Se pueden presentar reacciones alérgicas (fiebre y erupciones).⁽⁵³⁾

La gentamicina demuestra sinergismo con ampicilina, benzilpenicilina y otros beta-lactámicos. ⁽⁵³⁾

4.5.7. USO DE RELAJANTES MUSCULARES

Los pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne a menudo requieren de anestesia general, para la corrección de deformidades ortopédicas. Al presentar afecciones cardíacas no detectadas, estas se pueden manifestar como taquicardia, fibrilación ventricular o hasta paro cardíaco al momento de ser anestesiados, por lo cual se debe evitar la prescripción preoperatoria, evitando también la elevación del riesgo de aspiración por debilidad de los músculos respiratorios o hipomotilidad gástrica.^(15,16)

Esto implica que NO se deben utilizar relajantes musculares despolarizantes (RMD), debido a que cuando hay este tipo de enfermedades neuromusculares, el tejido muscular desarrolla un número mayor de receptores y se vuelve más permeable, de manera que adquiere la capacidad de liberar K^+ durante la despolarización, la cual al utilizarse RMD se encuentra prolongada, ocasionado una salida masiva de este elemento que origina problemas cardíacos, como arritmia. ⁽¹⁶⁾

La succinilcolina forma parte de estos relajantes y es el único utilizado en niños, debido a que la duración de su efecto es corto, necesitándose una mayor dosis que la aplicada en los adultos debido a la distribución rápida del medicamento en un gran volumen de líquido extracelular (45% del peso corporal al nacimiento). ⁽¹⁶⁾

Reacciones adversas

En la administración de succinilcolina en pacientes con DMD se pueden presentar:

-Rabdomiólisis (mioglobulinemia), los cuales en conjunto con hipercaliemia pueden ocasionar paro cardíaco.

-Fasciculaciones (movimientos musculares burdos) y como consecuencia mialgias postoperatorias. Elevación de la presión intraocular.

-Arritmias y bradicardia sinusal.

-Hipertemias malignas, la cual se manifiesta por taquicardia sinusal, nodal o ventricular en etapas tempranas; edema muscular y pulmonar, insuficiencia ventricular derecha, coagulación intravascular diseminada, fallas renales; esta se manifiesta por hipoxemia, acidosis respiratoria y metabólica, elevaciones de CPK, hipercaliemia y hipermagnesemia.⁽⁵⁰⁾

En caso de administrarse y observar reacciones adversas, se debe suspender la intervención quirúrgica, enfriar al paciente con hielo aplicado sobre la piel, combatir la acidosis y forzar la diuresis con líquidos y diuréticos para reducir la mioglobulinemia y la hipercaliemia.⁽⁵⁰⁾

Por todo lo anterior, debe optarse por anestesia local o epidural, si esto no es posible debe administrarse relajantes musculares no despolarizantes como atracurio, vecuronio o mivacurio.⁽¹⁵⁾

Interacciones farmacológicas

Al usar gentamicina de manera concomitante, ésta puede potenciar el bloqueo neuromuscular de la succinilcolina.

4.5.8. USO DE VITAMINAS

Debido a que el medicamento más utilizado es la Prednisona, y este produce resorción ósea por inhibición de la absorción de Ca^{2+} en el intestino se recomienda la administración de Vitamina D, debido a que esta regula las cifras plasmáticas del ion calcio al facilitar su absorción.⁽⁴⁾

4.5.9. USO DE MAZINDOL

Esta es un fármaco simpaticomimético con un peso molecular de 284.78 g/mol., conocido como inhibidor de la hormona del crecimiento, el cual promueve la pérdida de peso por supresión del apetito (anoréxico), más que por incremento del gasto de energía, con esto ayudamos a la disminución del peso en los pacientes con DMD.^(4, 57)

Es un derivado tricíclico de la fenilisopropilamina, ejerciendo acción estimulante central, locuacidad, mejor asociación de ideas, disminución de la fatiga, del sueño y malestar, con producción de insomnio y aumento de la actividad motora, además suprimen el sueño REM (sueño con movimientos oculares rápidos) con aumento del sueño ortodoxo REM particularmente del período 4, evitando al igual que los antidepresivos tricíclicos, la hipoventilación nocturna en los pacientes con DMD. ⁽⁶⁴⁾

Mecanismo de acción

Inhibe la captación de norepinefrina, noradrenalina y dopamina liberada en la sinapsis por la neuronas centrales de manera que se produce un aumento de la cantidad de esos neurotransmisores activos disponibles para reaccionar con los receptores adrenérgicos centrales, teniendo efecto anoréxico más que de estimulante del sistema nervioso central. ^(57,64)

Reacciones adversas

Produce inquietud, insomnio, cefalea, temblores, mareos, irritabilidad, fiebre, aumento de la libido y alucinaciones. El abuso del fármaco por hábito, puede causar hipertensión, trastornos en el sueño, palpitaciones, boca seca y depresión, por lo que no se recomienda cuando hay insuficiencia cardíaca. ^(57,64)

4.6 PARÁMETROS DE SEGUIMIENTO

Es importante por parte del equipo de salud, darle seguimiento a la terapia del paciente, con el fin de ver la evolución de la misma. Para el farmacéutico es necesario este punto, pues determinará el éxito de la terapia farmacológica, así como, realizará un análisis de la influencia de esta con la patología, es decir, al existir reacciones adversas o interacciones farmacológicas, estas pueden aminorar funciones orgánicas del individuo que precisamente se están evitando. De esta manera se mencionan los siguientes parámetros:

4.6.1. Medición de la fuerza muscular

Por medio de sencillas pruebas, podremos valorar la fuerza de los grupos musculares de manera individual y compararlas. Esto comienza desde pedirle al niño que apriete los dedos de la mano del explorador, que extienda y flexione la muñeca y el codo, que aproxime y separe los hombros siempre contra resistencia, siendo medida la fuerza con un dinamómetro. La exploración de los músculos de la cintura pelviana y de la parte proximal del medio inferior se realiza observando al niño subir escaleras e incorporarse desde el suelo. De la misma manera, se debe observar a los músculos intercostales y el movimiento diafragmático.

Cuando los niños colaboran, es posible determinar una escala de graduación de dicha fuerza:

0 = Ausencia de movimiento

1 = contracción mínima

2 = movimiento sólo en el plano horizontal (sin intervenir la gravedad)

3 = movimiento contra la gravedad

4 = movimiento contra la gravedad y contra resistencia

5 = fuerza normal. ⁽²⁶⁾

4.6.2. Electrocardiograma

Esta prueba es la más sensible para determinar afección cardíaca. En pacientes con DMD, es característico la presencia de cambios en el complejo QRS, las ondas R son altas en las derivaciones precordiales laterales derechas, las cuales sugieren el crecimiento de cavidades ventriculares; las ondas Q son profundas en las derivaciones precordiales laterales o de la extremidades, lo cual puede deberse a zonas de la musculatura ventricular eléctricamente inactivas, producidas por mecanismo similar al que ocurre en la necrosis. Los mismos patrones se observan en las mujeres portadoras. (16,28)

4.6.3. Electromiografía

En los niños DMD, se observará una disminución en la duración media de los potenciales de la unidad motora y aumento de las formas polifásicas, reflejando la pérdida de fibra muscular (Fig.23). (17)

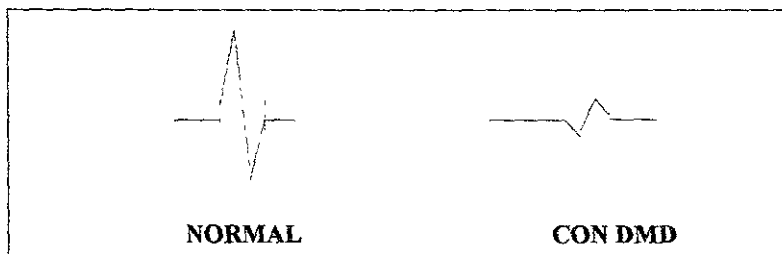


Fig. 23. Potenciales de unidad motora al realizar una electromiografía de un individuo normal (izquierda) y de un individuo con DMD (derecha). (17)

4.6.4. Biopsia muscular

Después de su uso como prueba de diagnóstico, establece el proceso de degeneración, a través del tiempo. Se realizan varios tipos de tinción, incluidos hematoxilina-eosina e inmunotinción, además se detecta distrofina por una técnica conocida como Western-Blot. Se observarán alteraciones histopatológicas como variación en el diámetro y color de la fibra muscular, aumento del número de núcleos internalizados; degeneración, necrosis y fagocitosis de las fibras musculares; proliferación del tejido conectivo endomisial. (2)

4.6.5. Radiografía de tórax

La silueta cardiaca es difícil de valorar, debido a las deformaciones torácicas y a la elevación de los diafragmas, el corazón se observará agrandado. ⁽²⁸⁾

4.6.6. Determinación de la composición y masa muscular

A través de la tomografía computarizada y la resonancia magnética es posible diferenciar fibras musculares, tejido adiposo y tejido conectivo, permitiendo distinguir a la distrofia muscular entre otras formas de afección, así como detectar el grado de muerte celular. ⁽²⁶⁾

4.6.7. Determinación de la incapacidad psicomotora

Existe una clasificación según Egen⁽⁵⁸⁾, para determinar la independencia del niño, con respecto a otras personas, por medio de establecer la inhabilidad que presenta, tomando en cuenta diferentes parámetros que se califican de 0 a 3, donde 0 significa que el niño presenta movimientos definidos y 3 que no hay movimiento o avance.

Parámetros:

- 1) Control de su silla de ruedas (manual o eléctrica).
- 2) Transferencia a la silla.
- 3) Pararse.
- 4) Sentarse
- 5) Uso de brazos
- 6) Uso de los brazos al comer.
- 7) Vueltas en la cama
- 8) Toser
- 9) Hablar
- 10) Si presenta dolor de cabeza, agotamiento, cambios de humor, disturbios en el sueño o pesadillas.

La puntuación obtenida puede ir de 0 a 30, entre mayor puntuación mayor dependencia de otras personas. ⁽⁵⁸⁾

La clasificación según la European Alliance of Muscular Dystrophy Associations ⁽⁵⁸⁾, establece los siguientes parámetros a medir:

- 1) Buen estado general.
- 2) Disnea
- 3) Comunicación verbal
- 4) Capacidad de toser
- 5) Capacidad de deglutir

Estos se califican de 0 a 4 ó 5, en donde al igual que la clasificación anterior, mayor puntuación denota dependencia.

4.6.8 Pruebas de función pulmonar

La sociedad Americana de tórax ha publicado normas y especificaciones para la identificación de alteraciones respiratorias, por medio de pruebas espirométricas.⁽⁵⁹⁾

El niño debe realizar inspiraciones profundas inmediatamente seguidas de espiraciones máximas y prolongadas, desarrollando el máximo esfuerzo espiratorio posible, para determinar:

- Capacidad pulmonar total (CPT): Máxima cantidad de aire que pueden contener los pulmones
- Capacidad vital forzada (CVF): Máxima cantidad de aire expulsado mediante una espiración máxima y prolongada, precedida también de una inspiración máxima.
- Volumen residual (VR): Cantidad de aire que queda en los pulmones después de una espiración máxima.
- Velocidad inspiratoria máxima (VIM): Considerada como la máxima velocidad que alcanza el flujo durante la inspiración forzada.
- Capacidad inspiratoria forzada (CI): Es la máxima cantidad de aire que se obtiene mediante una inspiración forzada.
- Capacidad espiratoria forzada (CEF): Es la máxima cantidad de aire (volumen) espirado de manera forzada, de este dato podemos obtener el pico de flujo espiratorio (PFE).^(58,59)

Así podremos realizar curvas (volumen-tiempo, curva flujo-volumen), en la cuales podremos obtener relaciones entre la caída de la capacidad vital y la edad de la pacientes DMD. Una baja temprana de la meseta absoluta de la CVF (Tabla 8), indica la posibilidad de una temprana mortalidad, todos los niños DMD tienen una meseta máxima entre los 10 y 12 años, ésta prueba junto con la determinación de la capacidad psicomotora permitirán establecer si el paciente necesita ventilación mecánica. (27,58)

PRUEBA	VALORES NORMALES (promedio)	VALORES EN PACIENTES CON DMD (promedio)
CEF	< 80%	28.5%
PFE	< 80%	34.9%
CVF	< 80%	< 30% (1.2 L.) (58)

Tabla 8. Comparación de diferentes pruebas que determinan la función pulmonar, entre los valores promedio normales y los valores promedio de pacientes con DMD.

Sabemos que los pacientes con DMD, presentan un patrón restrictivo, debido a la alteración en el movimiento de la caja torácica.⁽⁵⁹⁾ Cuando el FVC desciende a 1.0L, existe una gran retención de secreciones traqueobronquiales, lo cual podría desencadenar un fallo respiratorio y la muerte.⁽⁶⁰⁾

Por estas técnicas, podemos observar que el volumen pulmonar total decrece progresivamente, mientras la resistencia de la vías aéreas y la conductancia se ven afectadas hasta estados avanzados de la enfermedad. (27)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUHTEHLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

FOLLETO

*Dedicado a padres de familia con hijo(s)
que padezcan esta enfermedad.*

ENERO DE 1999

5. FOLLETO SOBRE Distrofia Muscular de Duchenne Dirigido a Padres de Familia

CONTENIDO	PÁGINA
➤ PORTADA	F.1
➤ ESTE FOLLETO PERTENECE A.....	F.2
➤ PRESENTACIÓN.....	F.3
➤ DATOS GENERALES DE NUESTRO HIJO.....	F.4
➤ INTRODUCCIÓN.....	F.6
➤ ¿CÓMO OBTENEMOS NUESTRA INFORMACIÓN GENÉTICA?.....	F.7
➤ EL CÓDIGO GENÉTICO FORMA CADA CARACTERÍSTICA DE NUESTRO CUERPO.....	F.8
➤ ¿ QUÉ SUCEDE CUANDO EL MATERIAL GENÉTICO SUFRE DAÑOS ?.....	F.10
➤ ¿ QUÉ ES UNA ENFERMEDAD HEREDITARIA ?.....	F.10
➤ ¿ QUÉ ES LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE ?.....	F.11
➤ ¿ CÓMO SE TRANSMITE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE ?.....	F.11
➤ ¿ CUÁNTOS NIÑOS HAY COMO EL NUESTRO ?.....	F.13
➤ ¿ POR QUÉ EL NOMBRE DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE ?.....	F.13
➤ ¿ CÓMO ME DOY CUENTA QUE MI HIJO PUEDE TENER DMD ?.....	F.14
➤ ¿ POR QUÉ SE PRESENTAN ESTOS SIGNOS?.....	F.17
➤ ¿ QUÉ PRUEBAS SE REALIZAN PARA DETERMINAR QUE MI HIJO TIENE DMD?.....	F.18
➤ ¿ CÓMO PUEDE MEJORARSE EL ESTADO DE SALUD DE MI HIJO ? Y ¿ QUÉ DEBO HACER PARA AYUDARLE ?.....	F.21
➤ ¿ QUÉ MEDICAMENTOS PUEDE UTILIZAR MI HIJO?.....	F.25
➤ ATENCIÓN.....	F.29
➤ ¿ EXISTEN OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO ?....	F.30
➤ ¿ DONDE PUEDO OBTENER MÁS INFORMACIÓN?.	F.31
➤ RECOMENDACIONES.....	F.32
➤ NOTAS.....	F.33
➤ GLOSARIO.....	F.34

PRESENTACIÓN

Cuando nuestro hijo presenta alguna enfermedad, sea simple, compleja o crónica, sentimos una gran angustia, la necesidad de buscar el apoyo y los tratamientos para mejorar su estado de salud.

En esta lucha no se encuentran solos, debido a que los padres de familia cuentan con el respaldo de todos los profesionales dedicados a la salud, dentro de ellos, los Farmacéuticos nos permitimos colaborar informándoles de manera accesible, clara y concreta, a través de este folleto sobre la Distrofia Muscular de Duchenne (también llamada DMD), enfermedad hereditaria, ocasionada por la falta de una proteína llamada distrofina en el tejido muscular, afectando así el crecimiento y la salud de niños varones; con el fin de que toda la familia pueda involucrarse y ayudar en la coordinación de la asistencia y en la toma de decisiones, que beneficien la salud de ese niño tan lindo que tienen hoy entre sus manos.

Este trabajo es dirigido a los padres con dedicatoria especial a los niños con Distrofia Muscular de Duchenne, quienes necesitan conocer tantas cosas acerca de esta enfermedad.

Sugerimos hacer uso del glosario que se incluye en la parte final de este folleto, para obtener mayor información.

DATOS GENERALES DE NUESTRO HIJO

A continuación se enlistan algunas preguntas, que les servirán para recordar ciertos datos, los cuales pueden apoyar su visita a algún centro de asistencia o en la primera cita con algún especialista.

1. ¿ El niño tiene familiares con Distrofia Muscular de Duchenne ? ¿ Quién (es)?

2. ¿ A qué edad se diagnosticó su padecimiento ?

3. ¿ Qué pruebas de diagnóstico se le han realizado?

4. - Si ha sido intervenido quirúrgicamente ¿ Cuáles son las operaciones a las que ha sido sometido?

5.- Si el niño camina, ¿ Cuánto tiempo lo hace ?

6.- ¿El niño asiste a la escuela o centros infantiles?

8. ¿ Qué medicamentos utiliza y como se los administra ?

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	VIA DE ADMINISTRACION Y CANTIDAD ADMINISTRADA DURANTE 1 DIA
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

9.- ¿ Ha presentado algún malestar cuándo toma sus medicamentos ? ¿Cuáles?

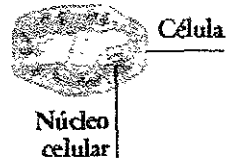
MEDICAMENTO	TIPO DE MALESTAR

INTRODUCCIÓN

En la naturaleza, los seres vivos como las plantas, animales y el mismo hombre, presentan características que los hace únicos y diferentes a los demás.

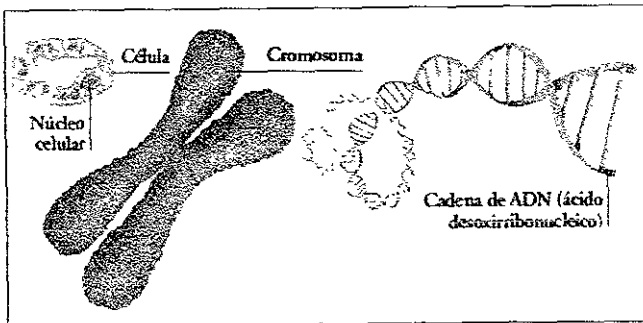


Cada característica propia sea observable o no, como el color de los ojos, la forma de la nariz o el tipo de sangre, es el resultado de la expresión de un código especial, el cual se encuentra dentro del núcleo de las células, conocido como ADN (ácido desoxirribonucleico).



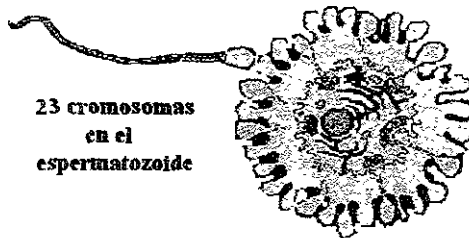
Este es el gran tesoro que transmitimos de generación en generación, y lo obtenemos desde el momento mismo de nuestra formación, por lo cual se le ha denominado como "el material hereditario".

Esta información debe ser resguardada con mucho cuidado, por lo cual el ADN se compacta para poder estar dentro del núcleo, formando a estructuras definidas llamadas cromosomas, uno de los cuales puede presentar fallas en su contenido, que se traduce en la carencia de alguna proteína.



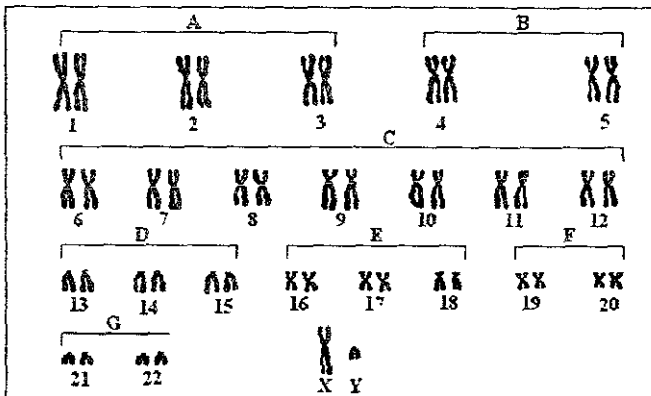
¿ CÓMO OBTENEMOS NUESTRA INFORMACIÓN GENÉTICA?

El material hereditario es aportado por nuestros padres, cada uno da exactamente la mitad de la información que forma a un nuevo individuo; es decir, mamá aporta 23 cromosomas en su óvulo y papá 23 cromosomas en el espermatozoide (células germinales), que al unirse en el proceso de la fecundación, formarán a un ser humano constituido de 46 cromosomas.



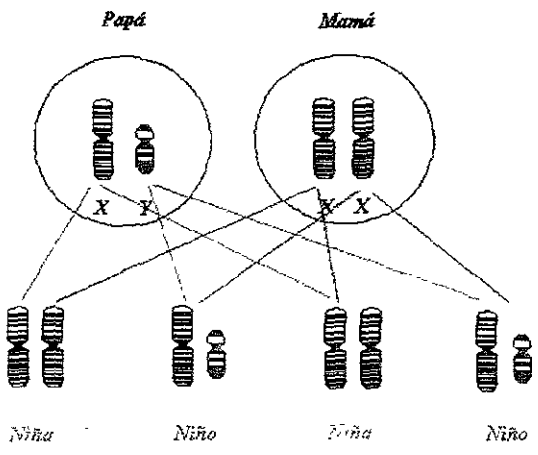
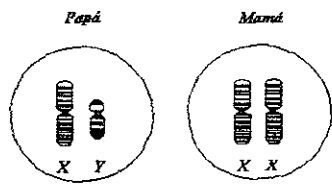
23 cromosomas en el óvulo

Óvulo de mamá y espermatozoide de papá.



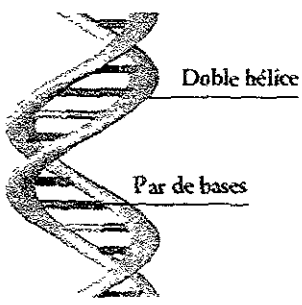
CLASIFICACIÓN DE LOS 46 CROMOSOMAS PRESENTES EN UN SER HUMANO VARÓN.

Dentro de esos 46 cromosomas, existen dos denominados sexuales, el cromosoma "X" y el cromosoma "Y". Papa tiene un cromosoma X y un cromosoma Y y mamá tiene dos cromosomas X.



¡Cuando se lleva a cabo la fecundación, papá puede dar solo un cromosoma sexual, sea "X" o sea "Y" y mamá siempre dará "X", por lo cual el sexo del bebé depende del padre ¡.

EL CÓDIGO GENÉTICO FORMA CADA UNA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE NUESTRO CUERPO



Como cualquier código, este consta de elementos, en este caso bases que se unirán para formar claves, así tenemos a la Adenina (A), Timina (T), Citosina (C) y Guanina (G), las cuales se unirán en pares de esta forma:

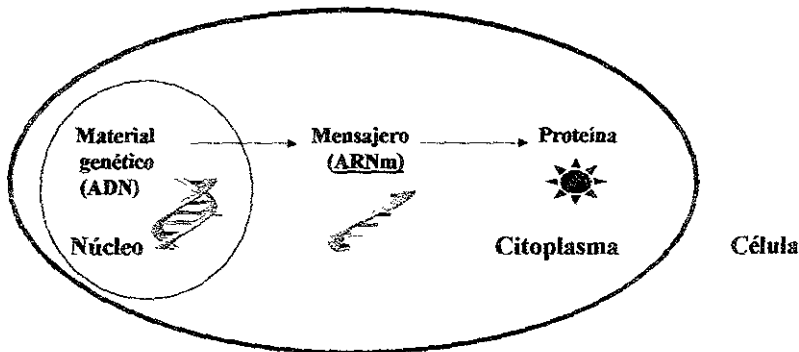
G=C
A=T

¡ Si el ADN se estirará en forma lineal llegaría a medir 1 metro, existiendo en él, más de TRES MIL MILLONES de pares de bases !

Estos pares de bases en combinaciones definidas expresan una clave en especial, a las cuales se les denomina genes, considerados como las "unidades de la herencia".



Estos genes que forman unidos a los cromosomas, pasan su información hacia un mensajero, el cual podrá sacar del núcleo dicho código sin que se pierda, para llevarlo a una zona donde diversos elementos traduzcan el código de bases a aminoácidos, para la formación de proteínas.



Estas proteínas podrán salir de la célula y llevar a cabo funciones vitales, como constituir defensas del organismo o formar parte estructural de la célula.

¿ QUÉ SUCEDE CUANDO EL MATERIAL HEREDITARIO SUFRE DAÑOS ?

¡Esoz cambios en el material genético se conocen como mutaciones!

Cuando el material genético (cromosomas) está expuesto a sustancias químicas, radiaciones o algunos virus, puede sufrir cambios en la organización de su estructura, haciendo que las proteínas formadas carezcan de alguna de sus partes o presenten formas diferentes, las cuales no realizarán su función correctamente.

¿QUÉ ES UNA ENFERMEDAD GENÉTICA?

Es posible que tanto el padre como la madre, pudieran tener errores en su material genético y transmitirlos a sus hijos, haciendo que ellos presenten alguna enfermedad, que no es contagiosa, por lo que reciben el nombre de enfermedades genéticas de tipo hereditario.

De acuerdo con estimaciones actuales, se dice que no menos del 10% de los recién nacidos vivos padecen o padecerán en el curso de su vida enfermedades hereditarias.

Esto significa que en todo el mundo hay niños con enfermedades como la de su hijo, por lo cual, se han formado Asociaciones que permiten la comunicación y el flujo de información sobre nuevos tratamientos entre los padres y médicos interesados, teniendo como principal propósito mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

¿ QUÉ ES LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE?

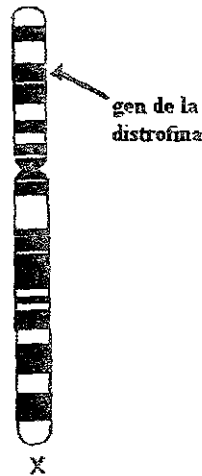


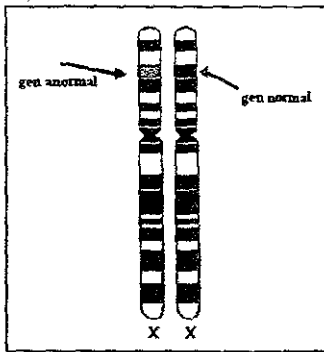
La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad de tipo hereditaria, transmitida por parte materna, donde existen cambios en la parte del material genético que lleva la información para la producción de una proteína llamada distrofina, la cual tiene como función servir de soporte al tejido muscular.

¿ CÓMO SE TRANSMITE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE ?

El "gen" que lleva la información para la producción de la distrofina se encuentra localizado en el cromosoma "X", es decir, en el cromosoma sexual considerado vital para la supervivencia humana.

Ya sabemos que mamá tiene dos cromosomas "X" y que los puede heredar tanto a sus hijos como hijas; si ella posee el gen defectuoso que produce esta proteína y no presenta la enfermedad, mamá se considera una portadora sana.





Mamá es solo portadora, debido a que al tener dos cromosomas, el que contiene el gen sano permite la expresión de la proteína distrofina funcional.

Cuando existe este tipo de enfermedades, cuyos genes se localizan en el cromosoma "X", se les denomina enfermedades ligadas al sexo.

Debido a que los varones solo tienen un cromosoma "X", el gen defectuoso expresará su información produciéndose la proteína disfuncional.

El que mamá sea portadora no quiere decir que ella tenga la culpa de la enfermedad presente en el niño, ya que ella lo heredó de su progenitora.

Si una mujer tiene familiares varones, por parte materna (abuela) que presenten la enfermedad de la DMD, es necesario que se sometan a diferentes estudios, para determinar su capacidad de tener bebés con el gen dañado.

Entre las pruebas que deben realizarse están:

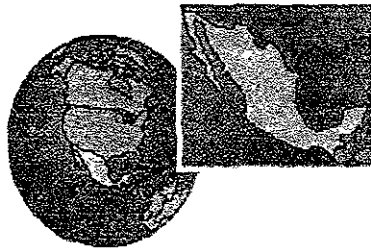
- Determinación de creatinfosforinasa sérica.
- Biopsia muscular.

¡Por parte del papá también se puede presentar la enfermedad.!

Si no hay familiares con esta enfermedad y la pareja tiene un niño que ha sido diagnosticado con DMD, es posible que el problema se haya originado por cambios o pérdidas en el material genético cuando se formaron el óvulo de mamá o el espermatozoide de papá.

¿CUÁNTOS NIÑOS HAY COMO EL NUESTRO?

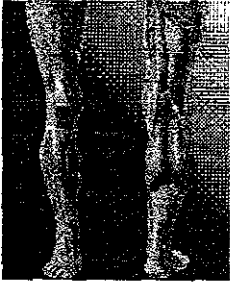
En nuestro país no existe un reporte definido de la cantidad de niños con este padecimiento, sin embargo a nivel mundial se estima que hay un niño con Distrofia Muscular de Duchenne por cada 2500 nacimientos de varones.



Es posible que este dato sea mayor, debido a que no todos los niños son diagnosticados.

¿POR QUÉ EL NOMBRE DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE ?

Es precisamente un neurólogo francés llamado Guillaume Benjamin Amand Duchenne, quien en 1868 describe por vez primera la enfermedad en seres humanos, por lo que se le conoce con este nombre.



En ocasiones el uso de aparatos ortopédicos o zapatos correctivos evitará un poco este tipo de marcha, por lo que es necesario consultar a un ortopedista

Sus pantorrillas engordarán, presentando dificultad al realizar tareas con sus piernas, esto puede ocasionarle molestias temporalmente.

Al caminar lo harán de talones con el abdomen hacia delante y balanceando su cadera, para amortiguar la debilidad que empiezan a sentir en sus piernas (marcha de Trendelenburg o "de pato").

Poco a poco adoptará especies de manías para poder subir escaleras o trepar, por ejemplo, alrededor de los 5 años empezará a gatear para poder subir escaleras.

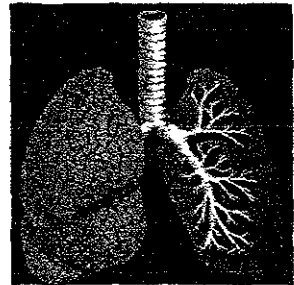
Cuando asistan al doctor, el notará que los reflejos de los tendones de los brazos y rodillas estarán ausentes.

Poco a poco su capacidad locomotora se verá disminuida, por lo que necesitará el uso de silla de ruedas, para llevar una vida más confortable, alrededor de los 12 años.

Puede subir mucho peso, si es que no lleva una dieta adecuada o no hace ejercicio.

Puede presentar debilidad en sus brazos y cadera, conjuntamente con un encorvamiento de su columna, conocido como escoliosis, este provoca dificultad al respirar y al toser y evitando la eliminación de secreciones nasales, lo que dará la oportunidad a diferentes microorganismos, para que produzcan frecuentes infecciones del sistema respiratorio, sobre todo neumonía.

Esta dificultad aumentará al dormir, sobre todo en los periodos en los cuales mueve rápido sus ojos, por lo que hay que vigilar que no duerma totalmente horizontal.



Además puede presentar episodios repetidos de dolor en su estómago, náusea y vómito, así como estreñimiento.



Es posible, que las tareas escolares sean complicadas para él, por lo cual necesita más tiempo para aprender ciertas cosas.

¿ POR QUÉ SE PRESENTAN ESTOS SIGNOS?

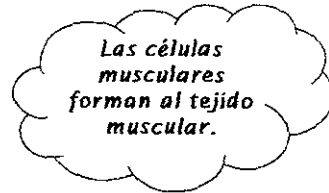
El tejido muscular tiene como función realizar el fenómeno de la contracción, importante, por ejemplo, para que nuestro corazón pueda latir, para caminar o correr, levantar cosas, etc.

Los individuos con este padecimiento, tienen sus células musculares muy frágiles, dejando escapar los elementos que se encuentran dentro, evitando que lleven a cabo su trabajo.

El tejido dañado tratará de ser reparado por células de defensa pero solo ocasionarán que este tejido se vuelva adiposo (graso), fibroso y muera.

Esto provoca que varios órganos y partes del cuerpo de los niños con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) puedan presentar:

- Debilidad en sus piernas, hombros y cadera, lo que dificulta el poder caminar, haciendo además que su columna se encorve.



- Los músculos del corazón también sufren de debilidad, por lo que hará mucho esfuerzo para tratar de bombear sangre, por lo que se puede originar una insuficiencia cardíaca.



- Al crecer, el niño presentará debilidad, en los músculos del diafragma, tórax y abdomen, por lo que se les dificultará respirar.



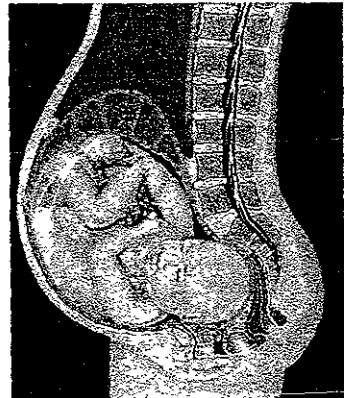
Su estómago e intestinos están formados de músculo liso, el cual al sufrir daño no realizará un proceso de digestión adecuado, provocando estreñimiento.

¿ QUÉ PRUEBAS SE REALIZAN PARA DETERMINAR QUE MI HIJO TIENE DMD?

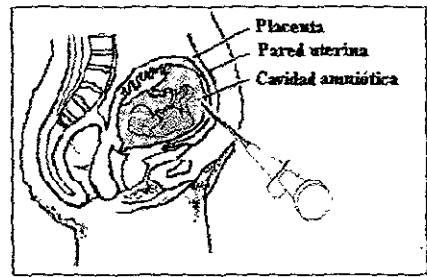
Cuando el médico sabe que existen antecedentes familiares de enfermedades ligadas al cromosoma "X", como la Distrofia Muscular de Duchenne, puede realizar estudios prenatales en las mujeres embarazadas.

Así primero se debe determinar el sexo del bebé, para saber si presentará o no la enfermedad.

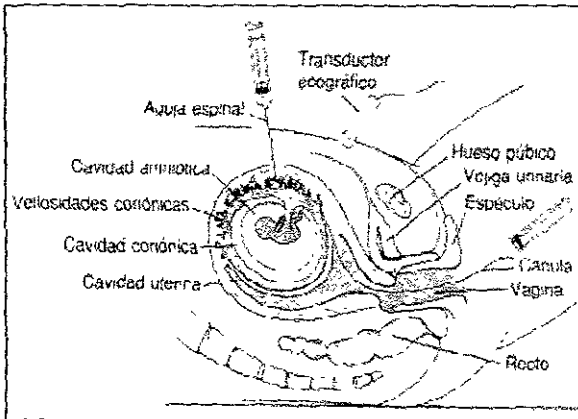
En el caso de ser un bebé varón, se pueden realizar análisis a su material genético, por medio de diferentes técnicas.



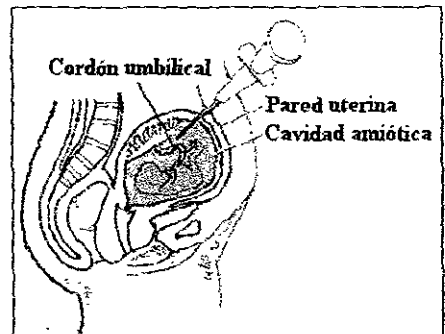
Para obtener tejido fetal se puede llevar a cabo la amniocentesis, la cual se realiza alrededor de la 16ª semana de gestación, extrayendo líquido amniótico.



Otra técnica, es la obtención de vellosidades coriónicas, la cual se puede llevar a cabo desde la 9ª semana de gestación.



Para la obtención de sangre fetal se puede realizar una técnica llamada cordocentesis, en donde se extraerá sangre del cordón umbilical.



Después de saber que el bebé varón tiene la DMD, será decisión de los padres tener al bebé.

Si fue después del nacimiento, como se empezaron a dar cuenta de la presencia de ciertos signos en el niño, el médico realizaría las siguientes pruebas para confirmar el diagnóstico.

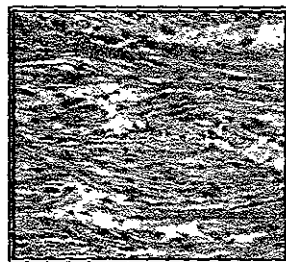
DETERMINACIÓN DE CREATINFOSFOCINASA SÉRICA

Esta es una enzima que se localiza dentro de las células musculares, que al estar débiles permitirán su salida a la sangre, estando elevadas hasta en 100 veces su actividad normal, por lo cual resulta una prueba confirmativa para las primeras etapas de la enfermedad.



BIOPSIA DEL TEJIDO MUSCULAR

Es decir, se toma una pequeña fracción (muestra) del músculo de sus brazos o de la parte trasera de sus hombros, para ser observada al microscopio y determinar si el tejido se encuentra dañado.



ELECTROMIOGRAFÍA

La cual consiste en determinar como pasa la corriente eléctrica a través del músculo del paciente, si se encuentra dañado, es posible que no pase corriente de un extremo del músculo a otro.

¿ CÓMO PUEDE MEJORARSE EL ESTADO DE SALUD DE MI HIJO ? Y ¿ QUÉ DEBO HACER PARA AYUDARLE ?

El médico al diagnosticar este padecimiento analizará detalladamente la historia clínica del paciente, para lo cual al principio de este folleto, hay algunas preguntas que pueden ayudarles a no olvidar ciertos datos importantes.

La ayuda que farmacéutico puede dar, está enfocada a dos aspectos, el primero, que el estilo de vida del niño y tal vez de toda la familia mejore, y el segundo es a través de indicar el buen uso de medicamentos. Al primero se le da el nombre de tratamiento no farmacológico y al segundo tratamiento farmacológico.

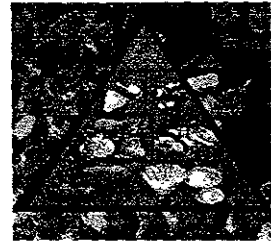
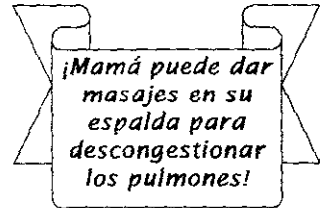
Dentro del tratamiento no farmacológico, donde necesita mucha ayuda por parte de ustedes, se tiene como objetivo mejorar su estado físico, mental y nutricional, por lo cual:

- El médico indicará si es necesaria la realización de ejercicios, estableciendo el tipo y duración, esto debe seguirse al pie de la letra, debido a que un exceso de ejercicios o realizarlos de manera brusca puede acelerar el proceso de debilidad. Así, el niño evitará sufrir contracturas y retrasará el encorvamiento de su columna.

- Si debe realizar ejercicios para aumentar su capacidad pulmonar, por ejemplo, aspiraciones y espiraciones profundas, ustedes podrian llevarle un récord de la cantidad realizada en cierto tiempo, y animarlo a que continúe diariamente, esto ayudará a que las vías respiratorias estén libres y se fortalezcan los músculos diafragmáticos.

Estos ejercicios son recomendados antes de comer para evitar mareos y vómitos y antes de acostarse para evitar obstrucciones durante el sueño que serian perjudiciales.

- Debemos de cuidar su alimentación, esto implica no darles alimentos "chatarra", ni demasiadas grasas, puesto que al aumentar de peso se dificulta aún más el realizar actividades físicas, que perjudicarían sobre todo sus funciones cardiacas y respiratorias.
- Es importante, no mimar a los niños en demasia, debido a que pueden volverse groseros o agresivos, el amor debe darse con mucha consciencia para lograr que el niño sea menos dependiente de los padres, logrando una madurez emocional que podrá ayudar a sobrellevar con más fuerza su enfermedad.



- Si el niño ya usa silla de ruedas, tratar de ayudarlo a acostumbrarse y hacerlo sentir seguro; si tiene hermanos, ellos pueden auxiliario para transportarlo de un lugar a otro, sobre todo en el caso de ir al baño.

¡Cuando hay un enfermito en casa, pueden cambiar muchas cosas y en ocasiones se puede hacer dura la jornada, pero no debemos desfallecer, ni enojarnos, por el contrario seguir adelante y buscar momentos de desahogo y esparcimiento donde toda la familia intervenga, en especial nuestro niño!

Para ayudar al tratamiento farmacológico debemos de:

- Después de que el médico haya prescrito el medicamento adecuado indicando la vía de administración (oral o intramuscular) y el tiempo por el que será administrado, ustedes pueden elaborar un calendario (al final hay uno sugerido), para llevar el control de la administración, esto podrá ayudar al médico y al farmacéutico, para saber que se debe hacer, en el caso de que se presenten malestares o cuando se administraron otros medicamentos al mismo tiempo, que juntos produzcan daños al paciente.

Como padres, siempre debemos estar pendientes de como se siente nuestro niño al administrarle algún medicamento, si presenta vómito, mareos, dificultad para moverse, para respirar, etc., e inmediatamente informar a nuestro médico y farmacéutico de cabecera. ¡¡Ellos sabrán que hacer!!

Por lo anterior, siempre deben informar a su médico si administraron algún medicamento a su niño, ya sea por descuido o sin la aprobación de este, aunque sugerimos no hacerlo nunca, pues existen diversos riesgos que aminoran su salud.

Cuando sea indicado que no debe tomarse algún medicamento con algún alimento, o se señale a que tiempo tomarlo, por ejemplo, después de comer, es necesario seguirlo, debido a que de esta forma se asegura que el medicamento cumpla su efecto.

Dos cosas deben de asegurarse de los medicamentos que compran, el primero su fecha de caducidad, procurando que sea mayor de un año a la fecha de compra y el segundo, es el lugar donde lo vayan a almacenar, el cual debe ser el que indica la caja o envoltura, evitando lugares húmedos como el baño o muy calurosos como la cocina, con esto lograrán que el medicamento sea estable por más tiempo.

¿ QUÉ MEDICAMENTOS PUEDE UTILIZAR MI HIJO?

El médico le puede prescribir a su hijo(s) los siguientes medicamentos:

a) Glucocorticoides (Prednisona, Deflazacort)

Para qué	Cómo	Cuidados
Aumentar la fuerza y evitar la degeneración muscular.	Vía oral	<ul style="list-style-type: none"> - Nunca cambiar la dosificación, debido a que podemos producir el efecto contrario si aumentamos la cantidad administrada. - Si el apetito aumenta, procurar dar verduras o frutas en vez de dulces o alimentos ricos en grasas, así como evitar comer mucha sal. - El médico les dirá que pruebas clínicas debe realizarse el niño mientras este en tratamiento. - En ocasiones se prescribe Vitamina D, junto con estos medicamentos.

b) Inmunosupresores (Ciclosporina)

Para qué	Cómo	Cuidados
Incrementan la generación de fuerza muscular y evita la muerte celular.	Vía oral, Inyectable	<ul style="list-style-type: none"> - El tratamiento con este medicamento es corto, por lo que es necesario llevar un control exacto de la administración, debido a que un exceso ocasionaría daños en el niño.

c) Antidepresivos tricíclicos (Protriptilina y clomipramina)

Para qué	Cómo	Cuidados
Evitan el sueño en donde hay movimiento rápido de ojos, con lo que se ven disminuidos problemas respiratorios.	Vía oral	<ul style="list-style-type: none"> - Se sugiere tomarlos con la comida o leche si causa malestar gástrico y si hay molestias por sentir seca la boca, recomendamos masticar un chicle - Dependiendo el grado de avance, estos medicamentos deben suspenderse, pues reducen el tono muscular, lo que contribuye a aumentar la debilidad, siempre bajo la autorización del médico y de una manera lenta. - Tampoco es recomendable mantener un tratamiento largo, pues los beneficios van disminuyendo conforme aumenta el tiempo de administración.

d) Fármacos procinéticos (Metoclopramida)

Para qué	Cómo	Cuidados
Aumentar los movimientos intestinales que ayudarán a evitar el estreñimiento.	Vía oral	<ul style="list-style-type: none"> - Avisar al médico si está tomando otro tipo de medicamentos o si presenta sacudidas o movimientos involuntarios.

e) Digitálicos (Digoxina)

Para qué	Cómo	Cuidados
Incrementa la fuerza de contracción muscular	Vía oral	<ul style="list-style-type: none">- No variar las dosis señaladas por el médico.- Si su hijo presenta enfermedades cardíacas como <u>taquicardia</u> informar al médico que prescribe este medicamento, de preferencia llevar un control de su pulso cardíaco.- No administrar suplementos de calcio.

f) Inhibidores la hormona del crecimiento (Mazindol)

Para qué	Cómo	Cuidados
Disminuir el peso	Vía oral	- Este medicamento puede ocasionar trastornos en el sueño, boca seca y en ocasiones depresión, por lo cual solo debe ser administrado bajo estricto control médico.

g) Antibióticos (Varios)

Qué	Para qué	Cómo	Cuidados
Penicilinas	Evitar infecciones respiratorias	Vía oral, intramuscular o intravenoso	Informar al médico si el paciente es alérgico a las penicilinas.
Amino-glucósidos	Evitar infecciones respiratorias	Vía intramuscular, intravenosa o por inhalación (aerosoles)	Estos medicamentos pueden ocasionar problemas en oídos y en riñones, por lo debemos estar alertas e informar al doctor.
Trimetoprim con sulfametoxazol	Evitar infecciones respiratorias	Vía oral.	Pueden incrementar episodios de náuseas y vómito. Además pueden ocasionar sensibilidad en la piel.

ATENCIÓN

LOS NIÑOS CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE NO PUEDEN USAR LA ANESTESIA DE FORMA NORMAL, DEBIDO A QUE SE PRODUCEN DAÑOS EN EL SISTEMA CIRCULATORIO (COMO TAQUICARDIA O HASTA PARO CARDÍACO) Y EN EL SISTEMA RESPIRATORIO (DIFICULTAD PARA RESPIRAR).

DE PREFERENCIA EVITAR LA ANESTESIA GENERAL Y AVISAR A MÉDICOS Y DENTISTAS DE ÉSTA CONDICIÓN.

¿ EXISTEN OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO ?

Sí, debido a que el problema es de origen genético, se han diseñado métodos por los cuales se obtiene la producción de distrofina en el organismo de los niños con DMD.

a) Transferencia génica

En este caso se inserta el gen envuelto en material que permita su introducción a las células musculares, logrando la expresión de la proteína funcional.

Es un tratamiento muy alentador, aunque puede generar que las células de defensa del organismo luchen contra estos cuerpos extraños, evitando que lleven a cabo su función, además que es una técnica en desarrollo y de muy alto costo.

b) Transplante de mioblastos

Es hasta el momento la técnica en desarrollo más utilizada, expliquemos un poco más:

- Los mioblastos son células precursoras del tejido muscular, las cuales se extraen de individuos sanos con parentesco directo al paciente con DMD, al que le serán introducidos
- Los mioblastos con la información correcta del gen para la producción de la distrofina, formarán parte del tejido muscular de los pacientes, evitando así la degeneración celular.
- En cuanto a sus desventajas, el tejido muscular del paciente presenta diversas barreras para evitar que los mioblastos lleguen a unirse a las células que tienen el defecto en su material genético ; siendo una terapia costosa.

¿ DONDE PUEDO OBTENER MÁS INFORMACIÓN?

1. SI DESEAN SABER MÁS SOBRE EL BUEN USO DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN ESTA PATOLOGÍA, PUEDEN HACER USO DE LOS "CENTROS DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS" MÁS CERCANOS A SU HOGAR.

NUESTRO CENTRO SE ABREVEIA FESCIM, ESTA UBICADO EN LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN, PERTENECIENTE A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO CON DIRECCIÓN:

Av. Quetzalcóatl s/n, Cuautitlán Izcallí, Edo. De México,
Con buzón en laboratorio L-502.

Teléfono: 6-23-20-51

o si lo desea puede hacer uso de nuestro correo electrónico (e-mail):

fescim@nutrius.cuautitlan1.unam.mx

o de nuestra página en la red:

<http://nutrius.cuautitlan1.unam.mx/~fescim>

DONDE LOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS
ESTAMOS PARA SERVIRLES.

2. SI DESEA CONOCER MÁS SOBRE LA ENFERMEDAD, PUEDE VISITAR LA SIGUIENTES PÁGINAS EN INTERNET:

- *Página de la Muscular Dystrophy Association (USA)*

<http://www.mdausa.org>

- *Otras:*

<http://www.geocities.com/CapeXCanaveral/8676/DMD1.html>

<http://www.user.newworld.net/woliver/md.html>

RECOMENDACIONES

1. Tener un médico que siempre este dispuesto o accesible para atender las crisis inesperadas de esta enfermedad.

2. Determinar una correcta coordinación de la asistencia para que todos los profesionales sanitarios trabajemos unidos en beneficio del paciente:

- Nutriólogos.
- Consejeros genéticos
- Enfermeras.
- Fisioterapeutas
- Terapeutas ocupacionales
- Psicólogos
- Farmacéuticos
- Asistentes sociales.

3. Verificar periodos de transición en el niño, por ejemplo, cuando va a ser intervenido quirúrgicamente, cuando utiliza por vez primera su silla de ruedas, cuando cambia de pediatra, cuando va a la escuela, etc., con el fin de apoyarlo y hacerlo sentir seguro.

5. Evitar el contacto con niños que padezcan afecciones respiratorias manifiestas u otras enfermedades contagiosas.

GLOSARIO

A

ADN (ÁCIDO DESOXIRIBONUCLEÍCO) Es el material responsable de la transmisión de la herencia de generación en generación de todos los organismos vivos. Está formada por dos cadenas conectadas entre sí, teniendo una estructura de doble hélice, como "escaleras de caracol", que forman genes y estos cromosomas.

AMINOÁCIDO Constituyen las partes básicas para la síntesis de las proteínas, son veinte de los cuales 8 son considerados esenciales debido a que no pueden ser sintetizados por el organismo humano y deben formar parte de la alimentación.

AMINOGLUCÓSIDO Antibiótico usado para el tratamiento de infecciones bacterianas.

AMNIOS Membrana de complexión dura que rodea al embrión.

AMNIÓTICO Líquido contenido en el amnios, el cual proporciona protección al embrión.

ANTIBIÓTICO Son un grupo de fármacos capaces de inhibir el crecimiento o eliminar a unos microorganismos llamadas bacterias, los cuales pueden provocar enfermedades, como las infecciones respiratorias en los seres humanos, siempre que el doctor lo indique deben ser administradas siguiendo el tratamiento al pie de la letra.

B

BASES (del DNA) Tipo de sustancias químicas nitrogenadas que pueden tener dos tipos de estructura, pirimidica (timina y citosina) o purica (guanina y adenina), los cuales forman al ácido desoxirribonucleico, junto con fosfatos y azúcar.

BIOPSIA MUSCULAR Examen microscópico de un trozo de tejido muscular extraído de un ser vivo, realizado generalmente para el diagnóstico de alguna enfermedad.

C

CÉLULA Unidad fundamental de los seres vivos, como los ladrillos que forman a un edificio. Las células en los seres humanos constan de tres partes: núcleo, citoplasma y membrana. En el núcleo se encuentra el material genético. Tiene tres tipos de funciones: la de nutrición, la de relación y la de reproducción.

CÓDIGO GENÉTICO Clave para la traducción de la información hereditaria, contenido en los genes, dando lugar a la formación de proteínas.

CORDÓN UMBILICAL Conjunto de vasos sanguíneos que unen al feto con la placenta de la madre durante el embarazo.

CROMOSOMA Cada uno de los cuerpecillos filamentosos observables a través del microscopio, los cuales se agrupan en el interior del núcleo de las células, están formados por ADN y proteínas, conteniendo así a los genes. Todas las células de una especie animal y vegetal tienen un número fijo de cromosomas, en el ser humano son 46 en casi todas las células, excepto en óvulos o espermatozoides, debido a que estos llevan la mitad de la información genética.

D

- DEBILIDAD** Falta de fuerza o de resistencia física.
- DIAFRAGMA** Músculo ancho y delgado que separa el pecho del abdomen.
- DISTROFIA** Estado patológico que afecta a la nutrición y el crecimiento de un ser humano.
- DISTROFIA MUSCULAR** Debilitamiento y falta de desarrollo de ciertos músculos de manera progresiva.
- DISTROFINA** Proteína encargada de dar soporte al tejido muscular, localizándose en el corazón, estómago, cerebro y extremidades superiores e inferiores.
- DOSIFICACIÓN** Determinación por el médico de la cantidad de medicamento que ha de ser administrado en un individuo; tomando en cuenta la edad, el peso y las características específicas del paciente.
- DOSIS** Cantidad de un medicamento que debe administrarse al enfermo cada vez.

E

- EMBRIÓN** Primer etapa del desarrollo de un ser vivo, desde el comienzo de la fecundación hasta la diferenciación de los órganos principales, como el corazón y los pulmones.
- ENFERMEDAD AGUDA** Afección de poca duración y relativamente grave.
- ENFERMEDAD CRÓNICA** Afecciones largas o habituales.
- ESCOLIOSIS** Desviación lateral de la columna vertebral, la cual puede ser de origen hereditaria o adquirida.

ESPERMATOZOIDE Célula masculina cuya función es fecundar al óvulo en la reproducción sexual, en su núcleo lleva la mitad de la información para la formación de un nuevo individuo.

ESTREÑIMIENTO Dificultad para la evacuación o desalojo de las heces fecales.

ESTUDIOS PRENATALES Estudios realizados antes del nacimiento, para el diagnóstico de alguna enfermedad.

F

FECUNDACIÓN Unión de una célula sexual masculina y otra femenina llamadas gametos para la formación de un nuevo individuo.

FETO Embrión que ha adquirido la forma característica de la especie a la que pertenece hasta su nacimiento.

G

GEN Fragmento de ácido desoxirribonucleico (ADN) contenido en los cromosomas y del que dependen los caracteres hereditarios de los seres vivos. El gen de la DMD se encuentra localizado en el cromosoma X, llevando la información para la síntesis de una proteína llamada distrofina, la cual tiene como función servir de soporte al tejido muscular.

GENÉTICO Relacionado a los genes.

H

HERENCIA Cesión de ciertas similitudes de padres a hijos, a través de unas estructuras que se hallan en el núcleo de cada célula y se llaman cromosomas.

M

MENSAJERO (RNA_m) Material genético capaz de salir del núcleo de la célula y servir en la síntesis de proteínas.

MICROORGANISMO Organismo vivo que no puede ser visto sin ayuda del microscopio; como las bacterias y los virus, los cuales pueden ser patógenos, es decir dañinos para el ser humano.

MUTACIÓN Alteración repentina y en ocasiones irreversible del material que conforma a los cromosomas de un ser vivo; que da lugar a un carácter nuevo que se transmite a los hijos.

N

NEUMONIA (Pulmonía) Inflamación de los pulmones, causada generalmente por infección bacteriana o por la presencia de sustancias extrañas a los mismos. Sus síntomas son fiebre, tos y falta de aliento; se combate con el uso de antibióticos.

NÚCLEO Parte de la célula donde se encuentra el material genético.

O

ÓVULO Célula reproductora o gameto femenino que lleva la mitad de la información que formará a un individuo; es considerada una de las células de mayor tamaño del cuerpo humano; además de ser rica en sustancias nutritivas de reserva.

P

PORTADORA SANA Persona que posee en su material genético alguna mutación y no presenta la enfermedad característica de ese cambio; pero tiene la capacidad de transmitirlo a su hijos.

PRESCRIPCIÓN MÉDICA También llamada receta médica, es la indicación por escrito de los medicamentos que deben administrarse, indicando la cantidad, los intervalos de tiempo y la duración del tratamiento, siendo requisito para obtener los medicamentos en las farmacias.

PROTEÍNAS Macromoléculas que llevan a cabo diferentes funciones y pueden presentar diferentes formas, constituidos por aminoácidos. Son el resultado de la expresión del mensaje genético y de ellas depende la totalidad de los caracteres de un ser vivo. La proteína dañada en la DMD es la distrofina.

R

RADIACION Emisión de partículas, en forma de luz.

T

TAQUICARDIA Enfermedad ocasionada por el aumento del ritmo de los latidos del corazón por minuto.

TERAPÉUTICO Parte de la medicina que tiene por objeto el tratamiento de enfermedades, para este fin pueden utilizarse las cirugías, los medicamentos, agentes físicos, influencias psicológicas, productos radioactivos, etc.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO *Terapia con fármacos, es decir, sustancias que presentan efecto terapéutico en nuestro organismo, dependiendo de la cantidad y tiempo que lo administremos bajo prescripción médica y supervisión farmacéutica.*

V

VELLOSIDADES CORIÓNICAS *Ramificaciones de la parte exterior del embrión, son como los rayos del sol.*

VIRUS *Microorganismo no celular, capaz de reproducirse en el interior de células vivas específicas, ocasionando diferentes tipos de enfermedades en los individuos que las adquieren.*

VITAMINAS *Sustancias presentes en los alimentos o en diferentes medicamentos, esenciales para tener un crecimiento y funcionamiento correcto de nuestro organismo, no deben tomarse sin orden médica.*

6. DISCUSIÓN

La Distrofia Muscular de Duchenne, manifiesta diferentes alteraciones en el organismo que la padece, ocasionados por el daño a los tres tipos de tejido muscular; por lo cual es necesario llevar un tratamiento farmacológico y no farmacológico que permita mejorar dicho estado patológico.

Debido a su origen genético, aun no hay una "cura" para erradicar la enfermedad, esto determina la importancia del cuidado en la prescripción y administración de los medicamentos, debido a que mejoran la calidad de vida de estos pacientes, permitiendo evitar que dejen de caminar a edades más tempranas o que sus funciones orgánicas se atrofien rápidamente .

El Farmacéutico aporta sus conocimientos sobre el manejo terapéutico, señalando los efectos no deseados y las interacciones farmacológicas, que en este caso aumentan, pues se pueden llegar a administrar cerca de 6 grupos diferentes de fármacos al mismo tiempo (Tabla 9):

- Glucocorticoides.
- Inmunosupresores.
- Antidepresores tricíclicos.
- Agentes procinéticos gastrointestinales.
 - Digitálicos.
 - Antibióticos.
 - Otros.

De esta forma ayudaremos al médico a determinar con mayor éxito que cuidados se deben tomar al prescribir ciertos medicamentos al paciente, cuáles son los parámetros de seguimiento más útiles para establecer la gravedad o avance del paciente.

Otro punto no menos importante, es contribuir a la Educación Sanitaria, a través de la realización de un folleto sobre la patología seleccionada, haciéndolo de manera sencilla pero no superficial, tratando de que con claridad, los padres de familia, a quienes fue dirigido este trabajo, comprendieran qué es esta enfermedad, cómo se transmite, cuáles son los síntomas y por qué se presentan; el diagnóstico, cómo pueden ayudar al tratamiento farmacológico y no farmacológico, así como vincularlos con instituciones o asociaciones donde pueden obtener mayor información, si es que así lo desean.

Aquí no termina la tarea, el proceso de educación sanitaria implica la realización de sesiones educativas, donde la información escrita este unida a pláticas o conversaciones con los padres de familia y con el paciente, logrando que la información se refuerce, cumpliendo con el proceso de aprendizaje.

Así también, dentro de este trabajo se incluye información que puede ser empleada por los especialistas involucrados en el tratamiento de estos pacientes, motivando la comunicación entre el equipo de salud y sirviendo como fuente de consulta.

FÁRMACO	EFEECTO TERAPÉUTICO EN NIÑOS CON DMD	REACCIONES ADVERSAS	REACCIONES ADVERSAS QUE AFECTAN A LA PATOLOGÍA	INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS UTILIZADO PARA LA DMD
Prednisona (Glucocorticoides)	Aumento de la fuerza muscular y del tiempo de deambulación.	- Desequilibrio electrolítico. - Síndrome de Cushing.	- Retardo en el crecimiento lineal de los niños. - Resorción ósea . - Incremento de apetito. - Aumento de la sensibilidad a infecciones.	- Con Ciclosporina, decrece el metabolismo de la Prednisona, el tiempo de vida media se prolonga y el aclaramiento es reducido. - Tratamientos previos a largo plazo con otros corticosteroides, reducen el tiempo de vida de la Prednisona.
Deflazacort (Glucocorticoides)	Aumento de la fuerza muscular y del tiempo de deambulación.	-Desequilibrio electrolítico. -Síndrome de Cushing	Es menos probable la osteoporosis.	
Ciclosporina (Inmunosupresor)	- Incrementa la generación de la fuerza muscular.	- Dispepsia y diarrea - Insuficiencia renal Desarrollo de linfomas		-Con trimetoprima con sulfametoxazol, se incrementa la eliminación. Al administrar con cortocosteroides a altas dosis, se incrementa la incidencia de retención de líquidos, hipertensión y convulsiones.
Protriptilina y Clomipramina (antidepresivos tricíclicos)	- Disminuyen el sueño REM, donde se presentan hipoventilaciones	Vómito, constipación y retención urinaria	- Reducen el tono muscular, ocasionando debilidad. - En casos de sobredosis se presentan fallas cardíacas congestivas, rigidez muscular.	

FÁRMACO	EFEECTO TERAPÉUTICO EN NIÑOS CON DMD	REACCIONES ADVERSAS	REACCIONES ADVERSAS QUE AFECTAN A LA PATOLOGÍA	INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS UTILIZADO PARA LA DMD
Metoclopramida (benzamida)	- Aumenta el vaciamiento gástrico, estimulando la motilidad gastro-intestinal.	- Parkinsonismo - Disquinesia aguda. - Aumento en la secreción de prolactina.	- Distonia aguda	- Puede acelerar la velocidad de absorción de muchos fármacos, el tiempo de tránsito acortado disminuye la biodisponibilidad de otros fármacos, como la digoxina.
Digoxina (digitálicos)	- Aumenta la contracción muscular y disminuye la actividad nerviosa simpática del músculo estriado	- Agitación, nerviosismo, pseudoalucinaciones, psicosis, delirio y pesadillas.		- Con el uso de corticosteroides, el efecto terapéutico se ve disminuido.
Trimeoprim con sulfametoxazol (antibiótico)	- Útil contra infecciones respiratorias, sobre todo neumonía	- Intolerancia gastrointestinal, anorexia, náuseas e hipersensibilidad cutánea	- Vómito.	
Gentamicina (aminoglucósido)	Útil contra infecciones respiratorias, sobre todo neumonía.	- Ototoxicidad y nefrototoxicidad	- Puede producir parálisis respiratoria	- El efecto nefrotóxico aumenta cuando se administra con ciclosporina.
Mazindol (inhibidor de la hormona del crecimiento)	- Disminución en el peso	- Boca seca y depresión.	- Hipertensión, trastornos en el sueño	

Tabla 9. Medicamentos utilizados en la terapia farmacológica para la Distrofia Muscular de Duchenne.

7. CONCLUSIONES

De esta forma se concluye que el presente trabajo propone un manejo terapéutico diseñado específicamente a los pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne, abarcando la caracterización de los signos y síntomas, métodos de diagnóstico, tratamientos farmacológico y no farmacológico, parámetros de seguimiento y algunas consideraciones especiales que tendrán como fin aumentar tanto la calidad de vida de los pacientes, como los conocimientos sobre el tema dentro del equipo de salud.

Así mismo se elaboró un folleto informativo dirigido especialmente a padres de familia con hijos que padezcan DMD, para que ellos comprendan mejor la causa, el diagnóstico, etc. y fomenten el cumplimiento del tratamiento en estos pacientes. Este sería el primer paso para que la información llegue de manera correcta a las personas indicadas, aunque faltaría ver en la práctica, su utilidad real.

Finalmente, este trabajo demuestra la función del farmacéutico dentro de la Farmacia Hospitalaria y Comunitaria, ya que proporciona las herramientas necesarias para ser empleado por médicos, enfermeras, investigadores y población en general; colaborando así, a fomentar la educación sanitaria y proponer esquemas terapéuticos que ayuden a mejorar la calidad de vida de pacientes como estos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. THOMPSON, M.; McINNES, R.; WILLARD, M. (1996). "Genética en medicina" 4a. edición. Editorial Masson, España. pp. 219-232, 259-303, 305-308, 395-408.
2. CAMPBELL, K. P. ; CROSBIE, R.H. (1996) *Utrophin to the rescue. Nature*, Vol. 384 no. 6607, pp. 308-309.
3. DOMEQ, C. (1993) "Farmacia Hospitalaria". Editorial Piade, Chile. pp.27-36.
4. HARDMAN, J.; LIMBIRD, L.; MOLINOFF, P.; RUDDON, R.; GOODMAN GILMAN, A. (1996) "Las bases farmacológicas de la terapéutica". 9a. edición Vol I y II Editorial McGraw Hill Interamericana, México. pp.47-52, 867-897, 993-998, 1099- 1108, 1123-1132, 1173-1186, 1376-1380.
5. MUSTARD, Harry (1980) "Introducción a la salud pública". Editorial La prensa médica mexicana, México. pp.71-83.
6. SMITH, C. and REYNARD, A. (1993). "Farmacología". Editorial médica panamericana. Buenos Aires, Argentina. pp. 308-316, 353-360, 465-486, 684-700 733-740, 797-807, 908-915
7. El Manual Merck (1980). Nueva Editorial Interamericana 7a. edición, México; pp 363-374, 2162.
8. HERNAN, San Martín (1983) "Salud y enfermedad". Editorial la prensa médica mexicana, México. pp 399-403.
9. SANTILLANA, ENCICLOPEDIA INTERACTIVA (1998) Santillana Publishing Company CD-Rom.
10. ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J.D. (1996) "Biología molecular de la célula". 3a. edición. Ediciones Omega. España. pp. 908-915.
11. De ROBERTIS EMF; HIB, J. (1997) "Fundamentos de biología celular y molecular de De Robertis". 3a. edición Editorial El Ateneo, Argentina pp.103-108.

12. [http:// philly mgen. pitt. edu/infotram. htm#top](http://philly.mgen.pitt.edu/infotram.htm#top) Duchenne Muscular Dystrophy Infomation Site. (1997)

13. LUCAS, Brigitte (1996) **Skeletal muscle of patients with DMD: Evidence of a mitochondrial proteolytic factor responsible for Calmitine deficiency.** *Biochemistry and Bioph. research communication* Vol. 223 pp.31-35.

14. SWAIMAN, Kenneth F. (1996) **"Neurología pediátrica, Principios y prácticas"**. Vol. II. 2a edición. De. Mosby/Doyma libros, Madrid, España. pp.1503-1515.

15. MORGAN, Edward.; MIKHAIL, Maged. (1995) **"Anestesiología clínica"**. 19a. edición Editorial El Manual Moderno, México. pp. 713-717

16.. COTÉ, Charles.; RYAN, John.; TODRES, David.; GOUDOUZIAN, Nishan. (1995) **"Anestesia en Pediatría"**. 2a edición Editorial Interamericana McGraw Hill, México pp. 157-177.

22. HARRISON (1994) **"Principios de medicina interna"**. 13a. edición Vo. I y II. Editorial Interamericana McGraw Hill, Madrid, España. Pp. 2720-2751.

18. RAMZI, D.; VINAY, K.; STANLEY, R. (1995) **"Patología estructural y funcional"**. 5ª. edición Editorial Interamericana Mc Graw Hill. México. Pp.1408-1410.

19. SANCHEZ, Glz. J.; RIVERA, A.; GALLEGOS, Mayra; ANDRADE, M.; AVILA, S.; GALINDO, F. (1995) **Importancia del laboratorio clínico en el diagnóstico de los errores inhatos del metabolismo mediante tamizaje metabólico.** *Revista Mexicana de Patología Clínica* Vol.42. No.2 pp. Sin numeración.

20. ANDERSON, M.S. and KUNKEL, L. M. (1992) **The molecular and biochemical basis of Duchenne muscular dystrophy.** *Trends Biochem Sciencies* Vo. 17. No. 8 pp.289-292.

21. TINSLEY,J.M.; BLAKE, D.J.; ROCHE, A.; FAIRBROTHER, U.; RISS, J.; BYTH, B.C.; KNIGHT, A.E.; KENDRICK-JONES ,J.; SUTHERS, G.K.; LOVE, D.R.; EDWARDAS, Y.H. AND DAVIES, K.E.(1992) **Primary structure of dystrophin-related protein.** *Nature* Vol.360, 10 December, 1992.pp 591-593.

22. DUBOWITZ,V. (1997) **The muscular dystrophies- Clarity or chaos.** *The New england journal of Medicine.* Vol.336. No. 9. Pp.650.651.

23. IBRAGHIMOV, O.; ERVASTI, J.; LEVEILLE, C.; SLAUGHTER, C.; SERNETT, S. and CAMPELL, P. (1992) **Primary structure of dystrophin-associated glycoproteins linking dystrophin to the extracellular matrix.** *Nature* Vol. 355. 20 Feb. pp.696-702.
24. TRACEY, I.; SCOTT, R.; THOMPSON, C.; DUNN, J.; BARNES, P.; STYLES, P.; KEMP, G.; RAE, C. and RADDA, G. (1995) **Brain abnormalities in DMD: phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and neuropsychological study.** *The Lancet*. Vol. 345. May 20. pp.1260-1264.
25. MORGAN, J.E. (1994) **Cell and gene therapy in Duchenne Muscular Dystrophy.** *Human Gene Therapy*. Vol.5 No. 2. pp. 165-173.
26. NELSON (1997). **"Tratado de Pediatría".** Vol. II, 5a. edición Editorial McGraw Hill-Interamericana, México pp 2171-2174.
27. EDWIN, Kending, CHERNICK, Victor. (1990) **"Disorders of the respiratory tract in the children".** 5a edición De. W.B.Saunders Company, U.S.A. pp. 660-663.
28. SANCHEZ, Pedro (1986) **"Cardiología pediátrica, clínica y cirugía".** Tomo II 19a. edición. Editorial Salvat, España. pp.961.
29. WANKE, Theodor; TOIFL, Karl; MERKLE, Monika; FORMANEK, Duter; LAHRMANN, Heinz; ZWICK, Harmut. (1994) **Inspiratory muscle training in patients with Duchenne Muscular Dystrophy.** *Chest*. Vol. 105 No. 2. pp. 475-481.
30. BACH, John; ISHIKAWA, Yuka; KIM, Heakyung. (1997) **Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne Muscular Dystrophy.** *Chest* Vol. 112. no.4 pp.1024-1028.
31. SMITH, P.; EDWARD, R.; CALVERLEY, P. (1989) **Protriptyline treatment of sleep hypoxaemia in Duchenne muscular dystrophy.** *Thorax*. Vol. 44 pp.1002-1005.
32. CAMELO, AL; AWARD, RA; MADRAZO, A; AGUILAR, F. (1997) **Esophageal motility disorders in Mexican patients with Duchenne's muscular dystrophy.** *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*. Vol.27. No.3 pp. 119-122.
33. BAHORN, Richard; LEVINE, Edward; OLSON, John; MENDEL, Jerry (1988) **Gastric hypomotility in Duchenne's muscular dystrophy.** *The New England Journal of Medicine*. Vol.319. No.1 pp.15-18.

34. GUIZAR-VÁZQUEZ, Jesús (1988) "Genética Clínica". Editorial el Manual Moderno, México. pp.219.
35. KULLER, J.; HOFFMAN, E.P.; FRIES, M.; GOLBUS, M.(1992) **Prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy by fetal muscle biopsy.** *Human genetic.* Vol.90. No. 1-2. pp.34-40.
36. SEKIZAWA,A.; KIMURA,T.; SASAKI,M.; NAKAMURA,S.; KOBAYASHI,R. and SATO,T.(1996) **Prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy using a single fetal nucleated erythrocyte in maternal blood.** *Neurology.* Vol. 46. No. 5. pp. 1350-1353.
37. APPLETON,R. and NICOLAIDES, P. (1995) **Early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy.** *The lancet.* Vol.345.No.8959 May 13, 1995. pp.1243-4.
38. MARSHALL, P.D. and GALASKO,C. (1995) **No improvement in delay in diagnosis of Duchenne muscular dystrophy.** *The lancet.* Vol 345, No. 8949 March 4. pp. 590-1.
39. HONKE, K; HASUI, M; TAXANO, N. (1997) **Abnormal metabolism of fatty acids and ketone bodies in DMD, and the effect of biotin on these abnormalities** *No to Hattatsu* Vol.29 No.1 pp.13-18.
40. CAMINA, F.; NOVO, R.M.; RODRIGUEZ, S.; CASTRO, G. (1995) **Purine and carnitine metabolism in muscle of patients with Duchenne muscular dystrophy.** *Clinical Chemistry Acta.* Vol.243. No.2 pp. 151-164.
41. SAITO, Y.; KOMIYA, T.; KAWAI, M. (1997) **Hypercoagulable state in Duchenne muscular dystrophy.** *Rinsho-Shinkeigaku.* Vol 37. No. 5 pp. 374-378.
42. DE ARAUJO, A.; DURO, L.; DE ANDRADE, P. (1995) **Progressive muscular dystrophy-Duchenne type. Controversies of the therapy treatment.** *Rev. Paul. Med.* Vol.113. no.5. pp.5404-5407.
43. MENDEL, J.; KISSEL, J.; AMATO, A.; KING, W.; SIGNORE,L.; PRIOR, T.; SAHENK, Z.; BENSON, S.; MCANDREW, P.; RICE,R.; NAGARAJA, H.;STEPHES, R.; LANTRY, L.; MORRIS, G. Y BURGHES, A. (1995) **Myoblast transfer in the treatment of Duchenne's Muscular Dystrophy.** *The new england journal of medicine.* Vol. 333. No. 13. pp 832-838.

44. KARPATI, G.; ACSADI, G. (1994) **The principles of gene therapy en Duchenne Muscular Dystrophy.** *Clinical Investigation Medical.* Vol.17. No.5 pp.499-509.
45. HAUSER, M.A.; CHAMBERLAIN, J.S. (1996) **Progress towards gene therapy for Duchenne Muscular Dystrophy.** Commentary. *Journal of Endocrinology.* Vol 149. No.3. pp. 373-378.
46. <http://www.edu/~rsup/mgb/clemens.html>. (1997)
47. TINSLEY, J.M.; POTTER, A.C.; PHELPS, S.; FISHER, R.; TRICKETT, J. y DAVIES. K. (1996) **Amelioration of the dystrophic phenotype of mdx mice using a truncated utrophin transgene.** *Nature.* Vol. 384, No. 28. pp 349-353.
48. KANG, J. (1996) **Glucocorticoid therapy in Duchene Muscular Dystrophy.** *Rinsho-Shinkeigaku.* Vol 36. No.12. pp. 1338-1340
49. SHARMA, KR; MYNHIER, MA; MILLER, RG. (1993) **Ciclosporine increases muscular force generation in Duchenne Muscular Dystrophy.** *Neurology* Vol. 43. No. 6 pp.527-532.
50. PELTA FERNÁNDEZ, R.; VIVAS ROJO, E. (1992) **"Reacciones adversas medicamentosas"**. Editorial Díaz de Santos, España. pp 569-570.
51. ANGELINI, C.; PEGORARO, E.; TURELLA, E.; INTINO. M.; PINI, A.; COSTA, C. (1994) **Deflazacort in DMD: study of a long term effect.** *Muscle nerve.* Vol. 17. No. 4. pp.386-391.
52. BROWN, RH JR. (1989) **Prednisone therapy for Duchenne's muscular dystrophy.** Editorial. *The new england journal of medicine* Vol. 320 No. pp. 1621-1623.
53. BOOBIS. A. (1992). **Therapeutic drugs.** Vol 1. Sir Colen Dollery, UK. pp varias.
54. FENICHEL,G.; PESTRONK, A.; FLORENCE,J.; ROBINSON,V. and HEMELT, V. (1997) **A beneficial effect of oxandrolone in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. A pilot study.** *Neurology* Vol 48 No. 5. pp. 1225-6.
55. BERTORINI,T.; HORNER,L., NUTTING, D. (1994) **Cyclosporine and Duchenne muscular dystrophy.** *Neurology.* Vol.44. no.6 pp. 1190.

56. OGATA, K.; KOHNO, S.; YATABE, K.; KOMIYA, T. y KAWAI, M. (1996) **The effect of clomipramine to nocturnal periodic hipoxemia in Duchenne Muscular Dystrophy.** *Rinsho-Shinkeigaku.* Vol. 36. No.4. pp.602-604.
57. <http://www.arrakis.es/~farmaweb/wvb1546.htm>(1997)
58. LYANGER, J.; STEFFENSEN, B y JUHL, B.(1995) **Indicators of need for mechanical ventilation in Duchenne Muscular Dystrophy and spinal muscular atrophy.** *Chest.* Vol .108 No. 3 pp. 779-85.
59. RAMOS G., B.; ORTEGA C. M.; ESPÍNOLA, G. y SIENRA M., J. (1996) **Pruebas de función pulmonar en pediatría** *Revista Mexicana de Pediatría.* Vol.63. Núm.6 pp:292-295.
60. RAPHAEL; J.C.; CHEVRET,S.; CHASTANG, C.; BOUVET, F.(1994) **Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy.** *The lancet.* Vol. 343. June 30. pp.1600-1603.
61. HOFFMAN, Erick (1988) **The history of a Genetic Disease: Duchenne Muscular Dystrophy or Meryon's Disease.** *The New England Journal of Medicine* Vol. 337. No. 3 pp.207.
62. HENRY,B. (1993) **"Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio"** 9ª. Edición. Ediciones Científicas y técnicas, Mason-Salvat, España. pp.260-261.
63. MCVAN, B.(1995) **"Referencias farmacéuticas"** Manual Moderno, México, pp. 459-460, 633-637, 839-841, 1103-1105, 1363-1365.
64. LITTER, M. (1992) **"Compendio de farmacología"** 4ª. Edición, Editorial El Ateneo, Argentina pp. 174, 179-182.