



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN E ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
TESIS

**“FUNCIÓN CARDIACA EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE DUCHENNE EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, EXPERIENCIA DE LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS.”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA
ALEJANDRO PAJARO VALLÍN

TUTOR DE TESIS
DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA

ASESORES METODOLÓGICOS.
DRA. PATRICIA CRAVIOTO Q.
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN C.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



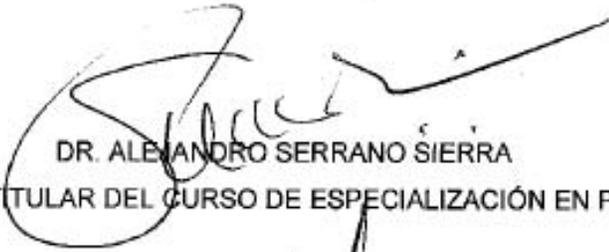
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

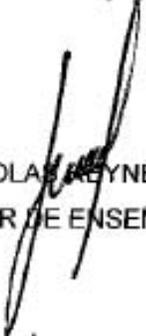
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

“FUNCIÓN CARDIACA EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE DUCHENNE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, EXPERIENCIA DE LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS.”

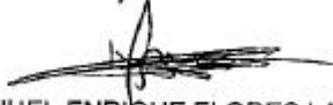


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



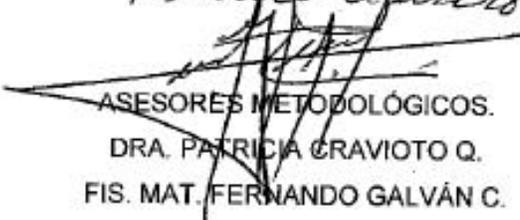
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
TUTOR DE TESIS



ASESORES METODOLÓGICOS.
DRA. PATRICIA CRAVIOTO Q.
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN C.

CONTENIDO

I.	RESUMEN	4
II.	ANTECEDENTES	6
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACION	32
V.	JUSTIFICACION	32
VI.	OBJETIVOS	33
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS	34
VIII.	RESULTADOS	35
IX.	DISCUSIÓN	45
X.	CONCLUSIONES	50
XI.	REFERENCIAS	52
XII.	ANEXO 1	53

RESUMEN.

Antecedentes. La distrofia muscular de Duchenne es un desorden recesivo ligado al X, con debilidad muscular simétrica al inicio de la infancia. La incidencia es de 1 a 3600 a 4700 recién nacidos. Los síntomas más evidentes son en edad Preescolar (2-5 años). Las alteraciones iniciales son la marcha, pseudohipertrofia de gastrocnemios, dificultad para subir escaleras y contractura del tendón de Aquiles. Entre los 9 y 12 años la mayoría de los pacientes dependen de una silla de ruedas. La cardiomiopatía es la segunda causa de mortalidad, su aparición en la enfermedad es letal, el ecocardiograma va a ser el instrumento ideal de seguimiento, la fibrosis VI y la posterior falla cardiaca conducen inevitablemente a la muerte.

Material y Métodos. Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Duchenne valorados en el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2015 en el Instituto Nacional de Pediatría; Se evaluó peso, talla, índice de masa corporal, CPK, Biopsia Muscular, estudio molecular, Rx de tórax donde se midió índice cardiorácico (ICT), ecocardiograma donde importan los diámetros en sístole y diástole del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección (FE%) y de acortamiento (FA%).

Resultados. Se obtuvo una población de 45 pacientes con diagnóstico de Duchenne, La mediana de edad fue de 83 meses, el diagnóstico de novo fue en 62%, la mediana de edad de inicio de síntomas musculares fue de 20%, se realizó al 97.8% estudio molecular confirmatorio, el hot spot más frecuente fue el 1 con 52%. En patología cardiaca, 6 pacientes presentaron cardiomegalia (33%) por

radiografía, en base a las cavidades cardiacas 6 pacientes demostraron hipertrofia del Ventrículo izquierdo y 6 del derecho (13% cada uno). Las alteraciones de las dimensiones en sístole del Ventrículo izquierdo (DSVI) las presentaron 8 pacientes (62%), de sístole y diástole 4 (31%), y solo 1 paciente con diástole (7%). 12 pacientes (33%) tuvieron alteración de la FE%, 1 de ellos con disfunción grave (2.9%). 3 pacientes fallecieron (6.6%), 2 por insuficiencia cardiaca (4.4%) y uno por neumopatía restrictiva (2.2%)

Conclusión. El tamaño de la muestra que se recabo en 10 años fue de 46 pacientes, limitantes es la pérdida de seguimiento en el 47% de los pacientes. La evaluación de síntomas cardiovasculares es difícil ya que el paciente tiene una limitación musculoesquelética importante, esto ensombrecen los datos clínicos pero no los paraclínicos como el ecocardiograma. Se necesitan más estudios para formalizar un protocolo de seguimiento en el paciente con Duchenne.

Antecedentes.

Recuento histórico.

La enfermedad de Duchenne se ha identificado desde pinturas egipcias; el primer dato se encuentra en el 2800 a 2500 AC, una pintura de un niño que perdió el arco normal de sus pies, los gastrocnemios se encuentran aumentados y tienen otros datos clínicos sugerentes de distrofia. Duchenne mismo previo a darle el nombre a la enfermedad, cuando visitaba el *hospital de enfermedades del sistema nervioso en Londres*, comentó que el niño de la pintura podría sufrir una Distrofia muscular pseudohipertrófica.⁽¹⁾

La primera descripción clínica de distrofia al menos en el idioma inglés se debe a Charles Bell, (Edinburgh en 1774), Médico y Cirujano anatomista, mejor recordado por ser el primero en describir la parálisis facial y en neurofisiología experimental el descubrimiento de diferentes funciones de las raíces nerviosas anteriores y posteriores. En su libro *el sistema nervioso del cuerpo humano* describió en el caso 89 un hombre de 18 años, con desgaste y debilidad del musculo cuádriceps que había empezado 8 años antes sin alteración en la sensibilidad, pero la descripción es compatible con la distrofia muscular.⁽¹⁾

En 1847 Mr Patridge presentó a la Sociedad de Patología de Londres un niño de 9 años, había mostrado debilidad y desgaste progresivo de los músculos, muriendo a los 14 años de Rubeola. El estudio patológico revelo degeneración grasa diseminada. El Dr. W. J. Little, médico en el hospital de Londres, estudio a dos hermanos afectados de 12 y 14 años, ambos hermanos presentaban un cuadro similar, el inicio fue en la infancia, tendencia a caminar con predominio de los

dedos del pie. Presentó progresión de la debilidad del cuello, tronco y ambas extremidades, con alargamiento de los gastrocnemios y contracturas del mismo. La sensibilidad estaba conservada. Ambos perdieron la habilidad de caminar a los 11 años, el mayor murió a los 14 años, en la autopsia reveló que el musculo había sido reemplazado ampliamente por grasa. ⁽¹⁾

Existen tres exponentes en esta patología, el primero Edward Meryon, de la Universidad de Londres, Miembro del Royal College, London, en su publicación en 1851 en el "*Transactions of the Society*" describió 8 niños en tres familias afectadas; Meryon estaba particularmente impresionado por la condición natural de la enfermedad y la predilección por los hombres. En su libro "*Practical and pathological researches on the various forms of paralysis*", publicado en 1864, detalló de una familia en la que tres de los 4 primos estaban afectados, el desorden se había transmitido a través de las tres hermanas. Describió en estudios patológicos la integridad de todo el sistema nervioso periférico en la enfermedad. Vio la predilección género masculino. Desafortunadamente no recibió el crédito que merecía y su trabajo fue opacado por Duchenne. ⁽¹⁾

Duchenne de Boulogne (por nacer en esta región y diferenciarse de Duchenne de Paris) estudió medicina en Paris, sus profesores fueron Cruveilhier, Dupuytren y Laennec, después de una crisis de depresión y desinterés causado por la muerte de su primera esposa, Duchenne regresa a Paris, con el solo interés de la estimulación eléctrica, función y patología muscular, nunca fue un Médico de hospital ni con interés en el área académica. El interés de Duchenne por la distrofia muscular comenzó en 1858 cuando atrajo su atención un caso que publicó en "*De lélectrisation localisée*"; En 1868 revisó en considerable detalle su

caso original con 12 casos más, en 1870 había visto cerca de 40 casos de la enfermedad, no contando aquellos que había visto en el hospital. La definición de Duchenne fue: *“una debilidad progresiva, primero afectando extremidades inferiores y posteriores superiores, un incremento gradual en el tamaño y aumento del tejido conectivo en los músculos afectados. Con producción abundante de tejido fibroso y adiposo en etapas avanzadas.”* El aporte de Duchenne fue mayor ya que usaba una aguja para obtener biopsia de *especímenes vivos*, ayudando a describir la enfermedad en diferentes estadios, ya que previo a esto el diagnóstico era postmortem. La técnica de Duchenne llevó a un diagnóstico y seguimiento del paciente. Decepcionante que Duchenne haya denigrado la descripción Meryion, inclusive fue más allá dando la fecha del descubrimiento de Meryons a la Royal Medical and Chirurgical Society como 1866, siendo un hecho que había ocurrido 15 años antes en 1851. Concluyó que la enfermedad tiene una patogenia oscura, siendo que Meryon ya había identificado que el sarcolema se encontraba roto, punto vital en la patología.⁽¹⁾

El tercer exponente es Sir William Gowers, brillante médico, ganador de múltiples medallas en todos los temas de su curriculum, graduado en primera clase de honor. Su interés por Duchenne lo llevo a tener una base de datos de 220 pacientes (24 suyos y 20 de c/uno de sus colegas), se refería a la enfermedad como Parálisis muscular pseudohipertrófica en vez de Enfermedad de Duchenne. Grower describió las características clínicas, patología, pronóstico y posible tratamiento, al igual signos como la maniobra que lleva su apellido (la bipedestación clásica de Duchenne). Enfatizó la no afección medular, la predilección masculina y la asociación genética. De los 220 casos, 30 eran

mujeres con una enfermedad menos grave. Notó la ausencia de enfermedad en el lado paterno parecido al patrón de hemofilia. ⁽¹⁾

Otros contribuyentes de menor impacto para la enfermedad fueron Heinrich Erb encontrando los diferentes patrones de la enfermedad, reconociendo la heterogeneidad de presentación.

Becker en 1975 más centrado en genética humana, conjunto a Franz Krener marcaron diferencias de presentación clínica en la Distrofia y separó dentro de una entidad clínica diferente la que por ahora lleva su nombre. ⁽¹⁾

En los últimos años ha habido grandes avances genéticos que han revelado diferentes características; primero como enfermedad ligada al X, posterior las mujeres portadoras, el mapeo en el XP21, la detección de la deleción del gen, el número de exones, la alteración de la distrofia a nivel molecular y el tratamiento con oligonucleótidos anti sentido para saltar al exón 51 así como estudios aleatorizados placebo-controlados en su administración sistémica. ⁽¹⁾

EPIDEMIOLOGIA

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es la forma más común de enfermedad muscular hereditaria en la infancia, estimada una incidencia de 1 en 3500 niños, Becker es una variable de distrofinopatía leve con una incidencia de 1 en 18,518 niños recién nacidos ⁽²⁾. J.K. Mah et al encontraron en una revisión sistemática una prevalencia de DMD de 4.78 por 100,000 hombres, y BMD de 1.53 por 100,000 hombres. Romitti y col. encontraron una prevalencia en niños de 5 a 9 años de 2 por cada 10,000 niños en 6 ciudades de EU ⁽³⁾, la prevalencia es 3 veces mayor en pacientes con DMD que la enfermedad de Becker. En el 2010 la DMD entre 5 a 24

años la prevalencia fue de 1.38 en 10,000. Se encuentra una diferencia de la prevalencia en los grupos étnicos/raciales. ⁽²⁾ ⁽³⁾.

Aunque no existen estadísticas oficiales sobre la prevalencia de la DMD en México, se ha estimado que debe de haber más de 6,300 varones afectados en el país; Aunque es muy probable que por los recursos limitados en múltiples regiones se encuentra como una enfermedad subdiagnosticada en México. ⁽⁴⁾ La esperanza de vida se encuentra en los 30 años, aunque hay reportes donde países desarrollados alcanzan los 39 años ⁽⁵⁾. En México la edad de fallecimiento de los pacientes es aproximadamente a los 19 años. ⁽⁶⁾

Aproximadamente 1/3 de los niños presentan mutaciones de novo. El 72% de los casos están en las deleciones o duplicaciones en el Xp21, 20% son mutaciones puntuales, solo un 7% son deleciones mínimas o inserciones. ⁽¹⁾ ⁽²⁾ En la práctica clínica hoy en día con estudio de 19 Exones se puede identificar el 98% de las mutaciones de la enfermedad.

Hasta 1988 el diagnóstico había sido realizado con biopsia muscular, A principios de los 90s la PCR se convertiría en un método rápido, simple y eficiente, con la alternativa de identificar comunes deleciones. Existen otros métodos para identificación de mutaciones genéticas de cada distrofinopatía, pequeñas mutaciones o toda la secuencia de los 79 exones, aunque aún la eficiencia de diagnóstico no es 100% certera. En un estudio reciente de Canadá solo 74% de pacientes fueron diagnosticados con métodos genéticos aceptables. ⁽²⁾ ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾

En un estudio de 90 pacientes no relacionados entre ellos revelaron que las deleciones fueron equivalentes en casos familiares vs de Novo. ⁽⁹⁾

En caso de hermanos y madres del caso índice deben de ser investigados de la enfermedad. La mayoría de las mujeres son asintomáticas, aunque un 20% de ellas muestran un grado de debilidad muscular o cardiomiopatía. Una mujer portadora tiene 50% de riesgo de tener hijos con Duchenne y un 50% de riesgo de tener hijas portadoras. ^{(1) (2)}

No se ha encontrado relación con el estado socioeconómico y la evolución de la enfermedad, aunque el no tratamiento y la falta de seguimiento se presenta en un estudio realizado. ⁽¹⁰⁾

GENETICA

La enfermedad de Duchenne es causada por un defecto en el cromosoma X en el brazo corto, responsable de la producción de la distrofina. Es un largo gen con 2.3 mega bases (mb) localizado en Xp21. El gen consta de 79 exones con un largo total de 3000 kb. Existen tres subdivisiones Xp2 1, 2 y 3, con un DNA 5000, 2000 y 4000 kb respectivamente ⁽¹¹⁾. El locus de la distrofina es de ~3 mb constituyendo 3% del Cromosoma X, la región cromosómica relacionada a Becker y a Duchenne es de >1000 kb de DNA.

El RNA mensajero formado por las uniones de los exones tiene que estar en fase para mantener correctamente abierto el marco traductor de lectura para el ribosoma. Las deleciones que cambian el marco de traducción de lectura resultan en truncados severos de moléculas de distrofina. En deleciones dentro del marco producen una proteína semifuncional la cual puede persistir en mínimas cantidades, resultando en Distrofia muscular de Becker, una distrofia leve de inicio tardío, a diferencia de Duchenne donde la proteína es totalmente disfuncional. ⁽¹⁾

Se han descubierto otros genes como ejemplo LTBP4 que puede influir en la edad de la pérdida de deambulación, así como otras variantes del gen SPP1 relacionado al igual con la disminución de la fuerza y la pérdida de la marcha.

La Distrofina.

La distrofina es una proteína de 427 kD con 4 dominios de 3685 aminoácidos. Se encuentra localizada en la cara citoplasmática de la membrana plasmática de las fibras musculares y en mayor medida en las uniones neuromusculares, miotendinosas y en las costameras (*Componentes donde se anclan las miofibrillas desde las bandas Z al sarcolema y la matriz extracelular*). La proteína funciona dentro de un complejo de distrofina-Glucoproteína, se encuentra un vínculo con el subsarcolema que flanquea el disco Z y conecta el aparato contráctil al sarcolema a lo largo de toda la fibra, conecta la F actina y el Beta distroglicano. ⁽¹⁾

Su estructura de proteína tiene diferentes regiones, la región N terminal, inicial, conector con la alfa actina y espectrina, posterior a esto se encuentra el dominio de cuerda "ROD" (la ausencia de esta región se ha relacionado con formas leves como BMD"), subsiguiente se encuentra el dominio WW asociado a la interacción de beta distroglicano vital en el complejo de distrofina-gluco proteina, por último, se encuentra el dominio C-terminal que se une a B-dystroglycano. ⁽¹⁾

La distrofina no está distribuida en todo el sarcolema, se encuentra en mayor cantidad en las uniones neuromusculares, miotendinosas y costameras, produce un discreto vínculo con el subsarcolema que flanquea al disco Z y conecta el aparato contráctil al sarcolema a lo largo de toda la fibra. ⁽¹⁾

La distrofina al igual de proveer refuerzo mecánico del sarcolema y estabilizar el complejo de glicoproteínas, se vuelve fundamental en la vida del miocito. En los

últimos estudios se han encontrado distintas funciones vitales en el funcionamiento relacionados con la proteína, a continuación, se mencionan algunos. ⁽¹⁾

1. Integridad del Sarcolema y reparación ante el daño de la contracción.
2. Conexión con la matriz extracelular.
3. Rol de Señalización (GRB2, Sintrophina, Fosforilación del complejo de regulación).
4. Homeostasis del calcio (En caso de ausencia se ha visto aumento de las concentraciones de calcio y posterior muerte celular por su ingreso a la mitocondria).
5. Regeneración y fibrosis.
6. Factores inmunes (ya que hay una alteración estructural de la matriz extracelular por tanto un no reconocimiento y por tanto daño citotóxico por mastocitos).
7. Anormalidades neurogénicas. Se ha encontrado retraso mental dada por la ausencia de distrofina a nivel de SNC, además de encontrar mal funcionamiento a nivel muscular por la relación de la distrofina en la unión neuromuscular.
8. Control de flujo de NOS. Existe cierta modulación del flujo de sangre hacia el músculo en condiciones de estrés como en el ejercicio relacionados con el Óxido Nítrico que se ha estudiado que la distrofina permite.
9. Rol en el músculo listo y Glut 4.

En ausencia de la distrofina, el sarcolema es más susceptible a daño por fuerza contráctil resultando en un incremento de la permeabilidad de iones y pequeñas moléculas y ciclos continuos de degeneración muscular que eventualmente no podrán tener la capacidad regenerativa muscular. ⁽¹⁾

Patología Molecular.

No es simple la relación entre la extensión de la mutación y la clínica resultante, por ejemplo, pequeñas deleciones como el Exón 44 o minutas deleciones en los 52 pares de bases (*pb*) a las 88 *pb* en el exón 19 resultan en Distrofia muscular de Duchenne (DMD). Por otro lado, largas deleciones envolviendo cerca del 50% del gen se manifiestan como Distrofia muscular de Becker (DMB); Por tanto, los efectos sobre el fenotipo no dependen de una deleción o duplicación si no de la disrupción del marco de lectura. ⁽¹⁾

Hipótesis del Marco de Lectura.

También llamado error de marco de lectura o cambio de lectura, es una mutación causada por inserciones y deleciones, de un número de nucleótidos en el DNA (secuencia) que no es divisible por tres.

Debido a la naturaleza del triplete de la expresión de genes por los codones la inserción y la deleción podrá cambiar el marco de lectura resultando en una diferencia en la traducción de su forma original. Entre más temprana sea la inserción o deleción más alterada estará la proteína. Este polipéptido creado será anormalmente corto a largo y no será funcional.⁽¹⁾

La DMB leve resulta de mutaciones que mantienen el marco de lectura casi completo y con resultando en una proteína anormal pero parcialmente funcional

mientras que en la mutación DMD, rompe el marco de lectura en su totalidad por tanto la distrofina no es producida. Esta teoría ⁽¹²⁾ se mantiene en el 90% casos. Existen excepciones como en DMB leve con cambio del marco casi en su totalidad y DMD con deleciones pequeñas del marco.

Fuera de todo esto la cuenta de distrofina en histoquímica muscular o análisis de Western Blot correlaciona más con el fenotipo que la predicción genética. A pesar de la ventaja de no ser invasivo, el estudio genético tiene solo el 90% especificidad de correlacionar con el fenotipo (aun así, no es relevante en familiares donde ya tienen un fenotipo expresado). En cambio, las pruebas de cuantificación de distrofina han demostrado mayor relación,⁽¹³⁾ DMB con deleciones 45-51, 48-51 45-53 hay una buena relación entre la distrofina producida y el curso clínico.

Paciente con deleciones idénticas ⁽¹³⁾ la severidad del fenotipo correlacionó ampliamente con los niveles de distrofina. Podría depender de la diferente distrofina producida en las diferentes deleciones. Algunos pacientes tienen deleciones con cuadros que nunca han sido asociados; fenotipos severos con deleciones largas que involucran el sitio de enlace con actina (exones 3-31, 3-25, 4-41, 4-18 y 3-13) o el sitio de unión de B distroglicano (exones 63-70) también resultan en DMD independientemente de la cantidad de distrofina.

Sitio de la Mutación.

Aunque puede existir en cualquier lugar una mutación hay dos sitios de región de “*alta frecuencia*”, 1 central y otro proximal localizados a ~1200 kb desde el final del 5´gen (cerca de los exones 45-55); y a ~500 kb desde el 5to respectivamente (al

final). La cercanía de estos dos sitios, permite usar la PCR multiplex de manera precisa (19 exones) identifica el 98% de todas las deleciones. ⁽¹⁾ ⁽¹⁴⁾

“Deleciones en la región proximal son más frecuentes en casos [familiares, regiones proximales nuevas tienen más riesgo de recurrencia (30%) a diferencia de las distales (4%)”.

Deleciones dentro del cuadro de la región central remueve casi el 50% de la distrofina, pueden resultar en fenotipos leves con una función casi normal algunas deleciones pueden producir mialgias y espasmos musculares, pero no debilidad o incluso no síntomas y solo elevación de Creatinin Kinasa (SCK), El ejemplo es un estudio de 3 familias en quienes tiene una deleción central *rod* del gen de la distrofina (exones 32-44, 48-51, 48-53) con los que se eleva la SCK. ⁽¹⁾ ⁽¹⁴⁾

Una mutación rara del gen de la distrofina ha sido asociada con XLDCM (X linked dilated cardiomyopathy), Esta condición es una enfermedad de falla cardiaca en la que el esqueleto en la que el musculo esquelético (Afecta a hombres dentro de la 2da o 3era década de la vida). ⁽¹⁾

Fisiopatología

Las bases moleculares de la enfermedad se descubrieron en los años ochenta, a partir del análisis de un paciente que presentaba una deleción en el cromosoma X que le originaba MD, enfermedad granulomatosa crónica, retinitis pigmentosa y fenotipo McLeod en la serie roja. Esto permitió la identificación del gen de la

distrofina, DMD, en el locus Xp21.2.5,6. Es un gen muy grande, con 79 exones y 3Mb, y su procesamiento para producir la proteína es complejo. Esto facilita la aparición de mutaciones espontáneas, lo que ocurre hasta en un tercio de los casos. (1) (14)

La distrofina como ya se mencionó se encuentra en el sarcolema, en su cara interna, con un peso de 427kDa. Ya descrito que la distrofina además de dar estabilidad y soporte estructural, la distrofina supone un enlace indirecto entre la matriz extracelular y el aparato contráctil de la fibra muscular. La DMD se produce por la ausencia o el defecto grave de la distrofina. Esto provoca daño del sarcolema ante el estrés mecánico, pérdida del homeostasis del calcio intracitoplasmático y finalmente, degeneración de la fibra muscular. La fibra se necrosa y los intentos de regeneración muscular son insuficientes hasta que gran parte del tejido muscular normal es sustituido por tejido fibroadiposo. Estos cambios de necrosis, regeneración e infiltración grasa son visibles en la biopsia muscular y constituyen el patrón muscular distrófico, común a otras distrofias musculares con defectos genéticos diferentes. La distrofina se expresa fundamentalmente en el músculo esquelético y cardíaco, pero existen isoformas que se expresan selectivamente en otros órganos, como el cerebro, las células de Schwann o la retina. Esto justifica las manifestaciones no musculares asociadas a la DMD. (14)

Aproximadamente el 65% de los pacientes tiene una delección de uno o más exones en el gen DMD, el 10% una duplicación y el resto mutaciones puntuales. Independientemente del tipo de mutación, para que se produzca la enfermedad la alteración genética debe romper el marco de lectura del ARNm que sintetiza la

proteína, de manera que su síntesis se interrumpe y se degrada lo ya sintetizado. Si la mutación no rompe el marco de lectura, se produce proteína en menor cantidad o parcialmente funcional, lo que origina otro tipo de distrofinopatía de fenotipo de DMB. Esta regla se cumple en más del 90% de los casos, pero existen excepciones; si existe una mutación que no rompe el marco de lectura, pero afecta a una región funcionalmente importante (como, por ejemplo, la que codifica el dominio de unión a la actina), el fenotipo será de DMD. En la DMB la afectación muscular es muy variable y viene determinada por la cantidad residual de distrofina. Existen formas casi tan graves como la DMD que se denominan «formas intermedias». Tan solo el 10% de las portadoras de distrofinopatía son sintomáticas, debido habitualmente a la inactivación no aleatoria del cromosoma X. ⁽¹⁾ ⁽¹⁴⁾

Manifestaciones Clínicas.

“La debilidad solo inicia cuando hay degeneración del músculo” Al inicio de la infancia, la madre puede notar cierta hipotonía, En un estudio de 109 niños con hipotonía 60% fueron SMA de Wedding Hoffman, el 20% miopatías congénitas. Solo 3 de los 109 tuvieron DMD. La presentación más común: retraso de la marcha y descoordinación del gateo, así como tendencia a la marcha en puntas (60% hasta al menos de 18 meses y ¼ al menos hasta los 2 años). ⁽¹⁾

A pesar del mayor entendimiento de la enfermedad, ⁽¹⁰⁾ publicado en Lancet encontró que la edad media del diagnóstico es de 4 años y 10 meses (igual que el diagnóstico de 1980), 12 años después ⁽¹⁵⁾ indicaron que la edad media de diagnóstico era de 4.5 años, no habiendo cambios respecto tres décadas y avances y los avances en el diagnóstico. Justo es interesante que la edad de

diagnóstico que se presentó en las tres décadas coinciden con la edad de inicio escolar, no es raro mencionar que el profesor nota cierta dificultad para realizar ejercicio físico. Posterior a eso el niño no es capaz de correr o saltar propiamente, se encuentra con dificultad para levantarse y subir escaleras

Otras presentaciones. Del 50 al 70% presentan retraso intelectual en particular a nivel del desarrollo del lenguaje, un tercio de ellos tendrán dificultad del aprendizaje). La mioglobina puede estar relacionado con BMD, aunque con el uso de esteroide se ha mostrado más esta característica en DMD ⁽¹⁶⁾.

PSEUDOHIPERTROFÍA MUSCULAR. La característica más común es la hipertrofia de gastrocnemios (firmes o duros), 85% de los pacientes manifiestan este síntoma en el transcurso de su enfermedad. Puede haber otros músculos afectados como maseteros, deltoides, serrato anterior entre otros. El agrandamiento es por exceso de tejido adiposo y conectivo por eso el nombre de pseudohipertrofia, puede aparecer hipertrofia real, pero es ocasionada por compensación de la debilidad de otros músculos. ⁽¹⁾

La debilidad tiene la característica de ser simétrica y bilateral, se encuentra más en inferiores que en superiores y más proximales que distales. Puede haber el “Signo Trendelenburg”, Debilidad de glúteos y músculos menores con una cadera inclinada abajo cuando levanta la pierna del suelo. Otra maniobra es la de Gowers, (imposible evaluar signo < 4 a 5 años). Debilidad de rodillas y extensiones de cadera. El niño escala sus piernas en orden de extender la cadera y pulsar su tronco con los brazos para levantarse. Entre más debilidad menor reflejos osteotendinosos.

Podemos clasificar la evolución de la enfermedad en el sistema musculoesquelético en dos etapas en base a la evaluación clínica del paciente.

Etapa temprana.

1. Sostener al niño de los brazos, un niño normal se puede sostener fácilmente respecto al enfermo.
2. Si el niño es sostenido de la parte anterior y posterior del pecho e intentamos cargarlo tendrá una tendencia de resbalarse a través de los brazos del examinador, además del dolor.
3. Aumento de la sensibilidad y agotamiento, después de ejercicio más en gastrocnemios.
4. Al correr: Marcha con los dedos o al estar cansados.

Etapa de Progresión.

1. La lordosis se acentúa, se presenta conjunto a intenso dolor de espalda.
2. La caminata con cortos pasos se vuelve más frecuente y notable y el tendón de Aquiles se presenta más marcado (Con tendencia a equino varus)
3. Los músculos respiratorios están envueltos en toda la evolución, pero nunca son significativamente débil, su constante se mantiene en 70% de capacidad vital.

En un estudio 95% de los pacientes necesitaron una silla de ruedas a la edad de 12 años ⁽²⁾, se evaluó que la mortalidad no está relacionada con el inicio de la enfermedad si no con la pérdida de la deambulaci3n. Un paciente con uso de silla de ruedas por debajo de los 8 a1os moría m1s r1pido que el de mayor

de 8 años (p 0.05). Los corticos esteroides han demostrado mayor extensión en el tiempo de deambulaci3n de los 12 a1os hasta los 14 con una disminuci3n de la mortalidad ⁽¹⁶⁾.

Etapas avanzadas.

1. Existe un aumento en las contracturas.
2. Presenta debilidad profunda.
3. Limitaci3n de movimientos
4. Cifoescoliosis y restricci3n del flujo de aire pulmonar.
5. Presenta deterioro respiratorio en base a sus m3sculos propios, con reducci3n de la inspiraci3n m3xima y espiratoria
6. Presenta hipoventilaci3n nocturna (primer signo) por menor uso de escalenos siendo insuficiente el diafragma para llevar adecuada ventilaci3n.
7. Ecocardiograma con disminuci3n progresiva de la funci3n ventricular izquierda.

Actualmente la intervenci3n ha dado un cambio en la historia natural de la enfermedad, en 1960 la edad de fallecimiento era de 14.5 a1os, actualmente se encuentra en 19 a1os en pa3ses no desarrollados, y en pa3ses desarrollados en pacientes que no revelan cardiopat3a severa temprana se encuentra una edad estimada de 24 a1os. Ofreciendo la cirug3a de escoliosis se han encontrado hasta edades m3s altas ⁽¹⁷⁾. En algunos lugares como Dinamarca tienen m3s pacientes adultos con Duchenne que ni1os, mostrando la sobrevivencia de los pacientes.

La supervivencia ha llevado a otras comorbilidades por el tratamiento como hiperglucemia e hipertrigliceridemia por señalizaciones, incluso en trauma menor se ha encontrado muerte súbita por embolismo graso ⁽¹⁸⁾.

Como sea hay una considerable variación de fenotipos y presentaciones de un individuo a otro, pero un temprano involucro cardiaco mantiene un pronóstico negativo y una supervivencia de edad baja.

Manifestaciones Sistémicas en Duchenne.

La enfermedad es primaria muscular por ser el síntoma más evidente, pero el defecto no solo se encuentra a este nivel si no que existen una gran variedad de tejidos involucrados con esta proteína, mostrando así el efecto pleotrópico del gen. Además de este efecto se han encontrado desórdenes asociados que se encuentran localizados cerca del gen X21, aunque su replicación es muy escasa. (ejemplo. Enfermedad granulomatosa, deficiencia de glicerol kinasa, insuficiencia suprarrenal).⁽¹⁾

Musculo liso: En detalladas autopsias se han mostrado variaciones en el tamaño de la fibra muscular, atrofia, con presencia de áreas de fibrosis que pueden provocar íleo paralítico, vólvulos y en ocasiones dilatación intestinal.

Se ha encontrado al igual en un estudio con animales ⁽¹⁹⁾ presencia de distrofina en el músculo liso del endotelio vascular, que podrían explicar ciertos eventos como pérdidas mayores de sangre en cirugía (por vasoconstricción o muertes por insuficiencia renal en adultos ⁽²⁰⁾.

Músculo Cardíaco: el involucro del corazón tiene una pobre sobrevida con una alta mortalidad en DMD inclusive puede aparecer mucho antes de otras manifestaciones musculares siendo letal en estos casos. A continuación, se presentan las características más importantes:

- *La afección de Válvula mitral* ha sido reportada en más de ¼ de niños afectados. Y aunque es estimado que casi todos los pacientes tienen signos cardiacos, la falla cardiaca progresiva es rara (~15% de los casos).
- *El péptido natrúretico* se ha sugerido para evaluar la función cardiaca pero no se ha visto utilidad ⁽²¹⁾.
- En autopsia las características son muy parecidas al músculo esquelético con variaciones en el tamaño de fibras, fragmentación de fibras musculares, reemplazo de tejido conectivo en infiltración grasa.
- La característica más importante es la fibrosis, aparece afuera del miocardio involucrando la parte más posterolateral de la pared externa libre del ventrículo izquierdo. Es raro el reporte de la afección de atrio y de Ventrículo derecho. ⁽¹⁾
- Recientemente el hospital de "Great Ormond Street" en la rutina de RMI en DMD como protocolo de evaluación de cirugía de escoliosis ha confirmado el involucro frecuente del ventrículo derecho⁽¹⁾.
- Se ha tratado de determinar algún patrón EKG, a presencia de ondas Rs altas en V1, es una anomalía muy frecuente. Una medida útil es la suma de R y S, siendo anormal en el 80% de DMD. Es particular que el 10% de las mujeres tiene esta misma patología. Al final se piensa que la

fibrosis hace la alteración QRS y el prolapso de la mitral por la papila adyacente. (1)

Aunque el EKG es útil en demostrar el involucro cardiaco, la correlación con la severidad es pobre. Lo ideal es el ecocardiograma con valoración cada año.

Una vez detectado el problema cardiaco se debe de tratar con Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina ya que tiene un efecto protector (22). También se ha visto retraso de la evolución cardiaca con corticoesteroides (13). El ecocardiograma no es sensible para detectar fibrosis posterolateral, la Resonancia Magnética y la ecocardiografía doppler tienen mejor sensibilidad y pueden detectar cambios del ventricular izquierdo (23). SPECT y PET también han detectado el daño al miocardio sugiriendo un posible involucro vascular.

El sistema nervioso Central.

Otro efecto pleotrópico del gen recurrente es el nivel bajo de IQ y el retraso mental. Se ha corroborado con hermanos y con seguimientos a familiares que la región más afectada es la verbal. Se ha encontrado a la igual *relación inversamente proporcional a la función mental con la adquisición motora deambulacion*, pero no la relación entre la severidad y daño muscular. Al igual se ha encontrado mayor alteración emocional que otras enfermedades incapacitantes, se ha visto otras alteraciones neurológicas como ligera relación mayor de epilepsia (3.1%) respecto a la población normal (1%), otros estudios recientes reportan hasta un 6.3% de los pacientes (24).

Otras manifestaciones.

- Sistema Esquelético. Estrechamiento de los huesos largos, reducción del tamaño de la cavidad de la médula y disminución de la corteza. Alteración del desarrollo de la pelvis y escápulas y deformidades como lordosis, escoliosis y coxa valga. Las alteraciones no son propias de la mutación si no de la inmovilidad propia. (1)
- Otras. Hipoplasia del timo, pubertad retrasada, obesidad y hiperestrogenemia, se han encontrado asociados, aunque se cree más por el efecto de los corticoesteroides.

Diagnóstico.

Tenemos diferentes herramientas para evaluar a nuestro paciente.

1. Examinación clínica cuidadosa.
2. Enzima Creatinin Kinasa
3. Patología
4. Estudio Genético
5. Inmunológicos.

1. **Creatinin Kinasa.** Es una enzima que interactúa transfiriendo un fosfato de Creatinin fosfato al ADP, resultando Creatina más ATP. En neonatos puede estar presente de 200 a 300 unidades asociadas al trauma fisiológico del parto. Disminuye los siguientes días igualándose a lo normal en el adulto de menor de 200 UI. Es el primer marcador, inclusive previo a la aparición de los síntomas, encontrándose hasta 100 veces elevada en Duchenne, aunque no exclusiva de la misma, puede estar en otras distrofias, mayor de 10 veces su número normal en otras miopatías inflamatorias y metabólicas. Existen Isoenzimas: M y B que en su

conjunción forman MM (que se encuentran en ambos, músculo cardiaco y estriado), MB que se muestra cuando hay más actividad y no se relaciona con el daño y la BB encontrándose a nivel de cerebro. ⁽¹⁾

2. Patología. (se realiza más frecuentemente en cuádriceps) se puede realizar por técnica abierta o aguja, se prefieren secciones transversas, en ella encontraremos variaciones del tamaño de fibras, necrosis de la misma, fagocitosis, reemplazo del tejido conectivo. Existen dos etapas con diferentes características

- Etapa Preclínica. Encontrando variación del tamaño de la fibra, incremento prominente de las mismas, mayor densidad con eosina. Estas fibras están ausentes en niños sanos. También se puede ver alto el contenido de calcio (siendo el preludio de la necrosis y muerte).
- Etapa tardía. Destrucción de estructuras por parte de células fagocíticas (Necrosis y degeneración de fibras) con sustitución de tejido graso y conectivo. ⁽¹⁾

Las Fibras hipertróficas y la fibrosis son características importantes que pueden diferir de otras enfermedades.

3. Microscopía Electrónica. Se encuentra distensión del retículo sarcoplásmico, degeneración de la banda Z, disrupción y pérdida de miofilamentos, post desarreglo de estructura de banda (Que no suelen ser específicos).

4. Análisis Genético. “Gen de la Distrofina”. A pesar de la clínica y la CK son grandes predictores diagnósticos, muchos prefieren la confirmación de la enfermedad. Existen varios tipos de estudios que se han usado en las últimas 3 décadas.

1. Desde 1990 se encuentra PCR Multiplex, método de ampliación con capacidad de detectar 98% de los pacientes con Duchenne, teniendo la ventaja de no necesitar pruebas radioactivas.
2. SSCP Polimorfismo Confirmación de polimorfismo de 1 hebra. Detecta deleciones o mutaciones pequeñas **que mejora hasta 90%** de dx respecto a anteriores ⁽²⁵⁾.
3. Prueba de hibridación ampliable múltiple (MAPH). Analiza los 79 exones en un ensayo ⁽²⁶⁾.
4. Prueba de amplificación de ligando dependiente es un método similar que usa menor cantidad de DNA. Ambos no detectan microarreglos o deleciones pequeñas.
5. Prueba de truncamiento de proteína. El DNA de la distrofina se divide en mínimas reacciones. Por electroforesis se puede ver e truncamiento de una proteína, la prueba es muy tardada y se hace en casos selectos ya que la MLPA detecta hasta el 98% de todas las mutaciones.

5. Inmunohistoquímica y Wetern Blot. En la biopsia de músculo se pueden realizar estudios en base a anticuerpos en pacientes muy jóvenes, en particular aquellos que no tiene toda la clínica evidente. Consiste en la aplicación de anticuerpos dirigidos a diferentes partes de la distrofina, en personas sanas es claramente localizada las fibras musculares, en cambio en Duchenne las fibras se encuentran poco visibles y no se marcan de manera adecuada.

La utrofina (Distrofina-like) se encuentra en uniones musculares y neuromusculares, en nervios periféricos y la vasculatura del músculo esquelético,

pero no en el sarcolema (a nivel fetal esta proteína se encuentra en aumento). En DMD y BMD se encuentra sobre expresada, siendo una indicación secundaria de distrofinopatía. ⁽¹⁾

En un punto de vista clínico la inmunohistoquímica es realizada primero, es rápido su uso de múltiples anticuerpos aumenta el diagnóstico y diferencia de manera adecuada BMD y DMD. Si la distrofina está en trazas o ausentes no se necesita Western Blot. Si la distrofina está presente pero no marca de manera adecuada y fuerte se puede realizar Western Blot, si el tamaño y la abundancia de la distrofina es normal (Por WB e Inmunohistoquímica) en pacientes con debilidad muscular, se descartaría distrofia Xp21, y la sospecha se va dirigida a LGMD Autosómico recesivo. ⁽¹⁾

Tratamiento.

El objetivo del tratamiento se divide en tres puntos

1. Disminución del daño
2. Aumento en la regeneración (ej. IGF1)
3. Terapia Génica

Disminución del daño. El tratamiento por excelencia es el corticoesteroide, se ha comprobado disminución de la fuerza muscular y enlentecimiento de la progresión ^(23, 24). Su beneficio se muestra desde las dos semanas de tratamiento, y su efecto muestra mejoría en los siguientes 6 meses. Tiene disminución del riesgo de escoliosis y un efecto cardioprotector ^{(24) (13)}. El único problema son los efectos adversos de dichos medicamentos entre ellos Peso, salud ósea deteriorada (aumento actividad osteoclastos y aumento excreción vitamina D), síndrome de

Cushing, etc... En las guías de consenso internacional en niño con DMD recomiendan realizar un scan de rutina de densidad mineral cada 1 a dos años y solo si hay fragilidad vertebral se iniciará tratamiento con bifosfonatos (27).

Otras terapias y procedimientos. Podemos numerar otras terapias que han demostrado disminuir la progresión de la enfermedad y el daño muscular, 1) *Ejercicios Activos* se tiene comprobado que los ejercicios sin resistencia producen regeneración muscular, 2) *Ejercicios pasivos*, Fisioterapia previene deformidades y alargar la deambulación (ej. Splints nocturnos retrasan la pérdida de dorsiflexión). 3) *Las Ortesis con tenotomías* desde los 60s han demostrado dar una deambulación de 18 meses más de la media. (28).

Escoliosis. Es un serio problema, uno de los más importante ya que conduce invariablemente el deterioro respiratorio por deformidad torácica y restricción pulmonar. Por este motivo se han creado diferentes terapias de tratamiento, unas menos efectivas o recomendadas que otros, 1) Chalecos espinales, no están recomendado solo cuando la cirugía de columna este contraindicada, 2) el Soporte firme de la columna vertebral será recomendada en todos los pacientes en silla de ruedas (ejemplo, uso de la silla de Toronto). 3) Cirugía Espinal. Cuando el ángulo de Cobb este mayor de 30 grados y que sea progresiva (la repercusión cardiovascular será una contraindicación). *Se ha demostrado que los pacientes con cirugía aumentan la sobrevida de los pacientes respecto a los que no se operaron (17) (29).

Manejo Respiratorio. El 90% de las muertes son relacionadas a infecciones pulmonares o falla respiratoria. Por este motivo se colocan aquí las recomendaciones.

Se recomienda evaluaciones de la capacidad vital, colocación de vacunas de neumococo y de influenza, los antibióticos y la fisioterapia se vuelven fundamentales en el tratamiento propio de las infecciones, los antibióticos están contraindicados como profilaxis, evaluar insuficiencia respiratoria y de este ser el caso iniciar ventilación no invasiva. El NIPPV se ha demostrado que aumenta la supervivencia de 19 años a 24 años, aumentado hasta otros 3 años ⁽³⁰⁾ a 29 años en otras bases de datos. ⁽¹⁾

Manejo Cardíaco. La enfermedad cardíaca está más asociada a la complicación de la cardiomiopatía dilatada grave que a alteraciones del sistema de conducción. Muy pocos pacientes mueren por esta causa, el 10 al 15% de los pacientes mueren por falla Ventricular izquierda, ocurriendo en edades medias, no tempranas ni tardías.

La monitorización cardíaca se vuelve esencial para el tratamiento oportuno de Inhibidores de Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), y Beta bloqueadores

⁽ⁱ⁾ La ecocardiografía se debe realizar cada 2 años desde el diagnóstico y cada año en pacientes mayores de 10 años o pérdida de la deambulación cada año. En la historia natural en un estudio de Japón ha demostrado mayor supervivencia con el uso temprano de IECA y B bloqueadores. ^{(29) (31)}

Terapia de reemplazo genético.

Existen diversas terapias que han demostrado mejoría relativa por sustitución de la distrofina o tratamiento de reconstrucción, aunque algunos avances terapéuticos aún continúan en estudio, otros se han vuelto parte de la historia de Duchenne.

- Terapia de reemplazo con administración de mioblastos, no ha sido útil.

- Se han tratado de hacer cambios en el DNA por virus (entre los más frecuentes adenovirus) pero la reacción inmunológica es muy grande además si se alcanza a producir la proteína no se reconocerá el cuerpo, habrá inducción inmunológica y con la posterior incapacidad de producción.
- Se han usado otros virus como el adenovirus-like, no es patogénico, muy eficiente el problema es la transferencia de todo el paquete de DNA de la distrofina en el virus ya que es muy grande ⁽³²⁾
- Terapia Génica mediada por oligonucleótidos creando marcos de lecturas funcionales con el objetivo de saltar exones con delección.
- La Terapia de células madres no ha sido tan efectivo por la poca producción de Distrofina; el mesangioblasto ha tenido cierta función de mayor producción de proteína, pero aún se encuentra en estudio.
- Regulación de otros genes y proteínas. La utrofina (proteína solo encontrada en uniones musculares y a nivel de feto y recién nacido) tiene la ventaja de no ser estimuladora de la inmunidad, reemplaza la distrofina, “la idea es identificar medicamentos que estimulen la producción de dicha proteína”. ⁽¹⁾
-

Planteamiento del Problema.

Duchenne presenta una incidencia de 1 a 3600 a 4700 recién nacidos, la mortalidad es del 100% hasta el día de hoy, pero han aparecido medidas terapéuticas que prolongan la vida del paciente, no existe un área geográfica, ni

raza afectadas en específico, es una patología mundial, existen factores clínicos, moleculares y paraclínicos que colocan a pacientes en grupos de alto riesgo, como la pérdida de deambulaci3n temprana, la falta de tratamiento, la afecci3n de ciertos exones. La Cardiopatía, en los estudios existentes de otros países, es la segunda causa más frecuente de mortalidad en el paciente con enfermedad de Duchenne, existen características clínicas generales, paraclínicas específicas del sistema cardiovascular que conllevan a una mortalidad más elevada. El problema radica que nuestro paíis no tenemos estadísticas sobre esta enfermedad, no conocemos la edad de diagnóstico promedio, los problemas asociados, la edad de pérdida de deambulaci3n y la relaci3n que puede haber con la cardiopatía, desconocemos la mortalidad de Duchenne y sus causas más frecuentes, Por lo tanto, en este estudio se pretende investigar las características generales de Duchenne, alteraciones cardiovasculares relacionadas y la mortalidad de los pacientes.

Pregunta de Investigaci3n

¿Cuáles son las características de la funci3n miocárdica en pacientes con enfermedad de Duchenne tratados en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2005 a Diciembre del 2015

Justificaci3n.

La enfermedad de Duchenne se encuentra poco estudiada en nuestro paíis, las estadísticas son escasas y la relaci3n que tenemos con características clínicas nulas, solo el INEGI en un estudio estima la incidencia y prevalencia, y en nuestro Instituto solo existe un estudio de características clínicas de hace 10 años. La

enfermedad de Duchenne tiene un polimorfismo amplio, su expresión puede ser variable y no exactamente relacionada a las alteraciones genéticas internas, existen otras características particulares de los pacientes que pueden agravar la enfermedad como actividad física, pérdida de la deambulaci3n, alteraciones conjuntas como neurol3gicas que pueden predisponer al paciente a mayor riesgo cardiovascular, por este motivo se realiza este estudio, primero para conocer a nuestra poblaci3n, la causa de muerte m3s frecuente, las caracter3sticas asociadas a los tipo de mortalidad, la edad de deambulaci3n y la edad de mortalidad, para con esto tratar de mejorar y de evitar caracter3sticas y darle una mayor sobrevida al paciente. Con esto se pretende lograr exponer si M3xico tiene el mismo polimorfismo que sigue en todos los estudios expuestos y trabajar con cada uno de estos puntos para el m3ximo beneficio del paciente de Duchenne, tanto en nuestro Instituto como otros sitios del pa3s.

OBJETIVOS

General. Describir las caracter3sticas cardiacas, edad de inicio, patr3n de herencia, pruebas auxiliares diagn3sticas y evoluci3n de los pacientes con enfermedad de Duchenne de Enero del 2005 a Diciembre del 2015.

Espec3ficos.

1. Describir la edad de inicio y patr3n de los pacientes con enfermedad de Duchenne.
2. Describir las caracter3sticas de confirmaci3n diagn3stica de los pacientes con Duchenne en el periodo de estudio.
3. Identificar las caracter3sticas paracl3nicas y gen3ticas de los pacientes con Duchenne en el periodo de estudio.

4. Como es la función cardiaca en los pacientes con Duchenne.

MATERIAL Y METODOS

Clasificación de la Investigación. Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

Universo de estudio. Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Duchenne que hayan sido valorados en el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2015.

- a. **Criterios de inclusión.** Pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Duchenne en el periodo comprendido de Enero del 2005 a Diciembre del 2015.
- b. **Criterios de exclusión.** Pacientes con diagnóstico de distrofia muscular no Duchenne, sin diagnóstico molecular, patológico, clínico o que se encuentren en abordaje. Pacientes que no tengan abordaje ni seguimiento cardiovascular.

Selección de sujetos a participar. Se buscó en la base de datos del Instituto Nacional de Pediatría palabras claves, tales como: Distrofia muscular de Duchenne, Distrofia muscular, se recabaron todos los expedientes y se analizó de uno por uno, se excluyeron aquellos que no cuenten con el diagnóstico.

Análisis Estadístico.

Se elaboró una base de datos en el programa excel conformada por todas las variables propuestas para el estudio, posteriormente se exportó al paquete estadístico SPSS v. 21., con el cual se realizó el análisis descriptivo de acuerdo al tipo de variable, se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión en el caso de las variables de intervalo, y las variables cualitativas se analizaron

en forma de porcentaje. Los resultados de la tesis se presentan en gráficos y tablas.

RESULTADOS.

Se encontraron 405 pacientes con sospecha diagnóstica de enfermedad de Duchenne, se eliminaron 355 pacientes por haberse diagnosticado otra distrofinopatía u alguna otra patología neurológica de características similares. Nuestro universo de estudio fue de 45 pacientes con el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne. La mediana de la edad al diagnóstico fue de 83 meses, la edad mínima de 13 meses y la máxima de 264 meses.

En el 62% de población estudiada (28 pacientes) no cuentan con antecedentes heredofamiliares, 18% tiene a un tío materno y madre portadora, solo el 2% presentó un hermano con enfermedad de Duchenne como mutación de novo.

Tabla 1

La edad de inicio de los síntomas musculares fue entre los 6 a los 60 meses de vida, la mediana de 24 meses, arriba de 36 meses solo hubo 9 pacientes de los 45 totales (20%). Figura 1

Dentro de otros síntomas referidos por el paciente, 4 personas refirieron disnea (8.9%); 2 pacientes de los 45 reportaron síntomas cardiacos(4.4%), siendo la edad de inicio de estos síntomas de 156 meses y 171 meses respectivamente. Tabla 2

Tabla 1. Antecedentes Heredofamiliares de los pacientes con enfermedad de Duchenne

Antecedentes Heredo-Familiares		
	Frecuencia	Porcentaje
Mutación de novo	28	62.3%
Tio Materno y Madre Portadora	8	17.7%
Madre Portadora	7	15.6%

Hermano y Madre Portadora	1	2.2%
Hermano con Mutación Novo	1	2.2%

Figura 1. **Edad de Inicio de síntomas musculares en meses.**

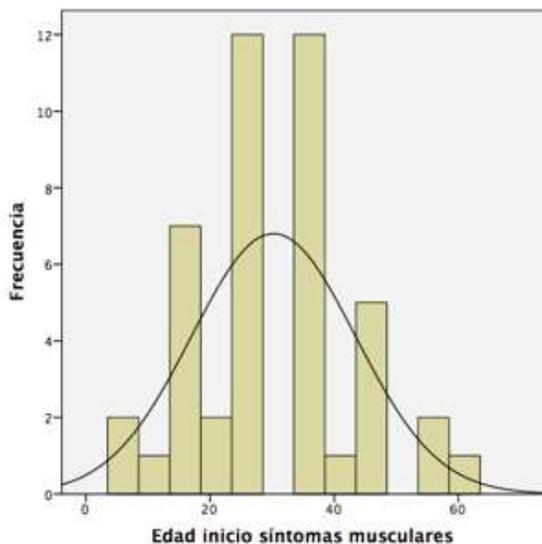


Tabla 2. **Pacientes que presentaron Síntomas Cardiacos**
Síntomas Cardiacos

	Frecuencia	Porcentaje
No	43	95%
Si	2	5%

Se realizaron otros estudios paralelos dentro del abordaje de la enfermedad de Duchenne, la Electromiografía se realizó en 29 pacientes (64%), dentro de ellos el 79% se reportó alteración miopática, el 6.9% reportó baja amplitud y de manera anormal el 13 % reportó una electromiografía sin alteraciones a pesar de tener el diagnóstico. Al igual se tomó la prueba de laboratorio de Creatinin fosfokinasa CPK a 41 pacientes, la mediana fue de 14,225 con un rango mínimo de 1,102 mg/dl y máximo de 58,497 mg/dl, el 100% de los pacientes que se le tomó muestra el valor fue anormal, por arriba de 200 mg/dl.

En base a los estudios de diagnóstico la biopsia muscular se realizó en 17 pacientes de los 45 estudiados (37%), la ausencia de distrofina se reportó en 6 pacientes (41%), el segundo reporte más frecuente fue la infiltración adiposa en 6 pacientes (29%), las lesiones menos frecuentes reportadas fue necrosis en solo 1 paciente el cual se acompañó de infiltración adiposa. Figura 2, Figura 3, Tabla 3.

Figura 2. **Biopsia Muscular.**

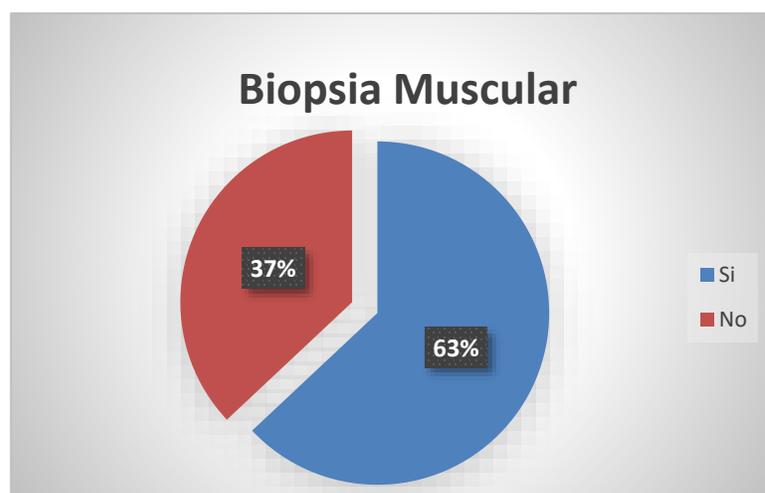
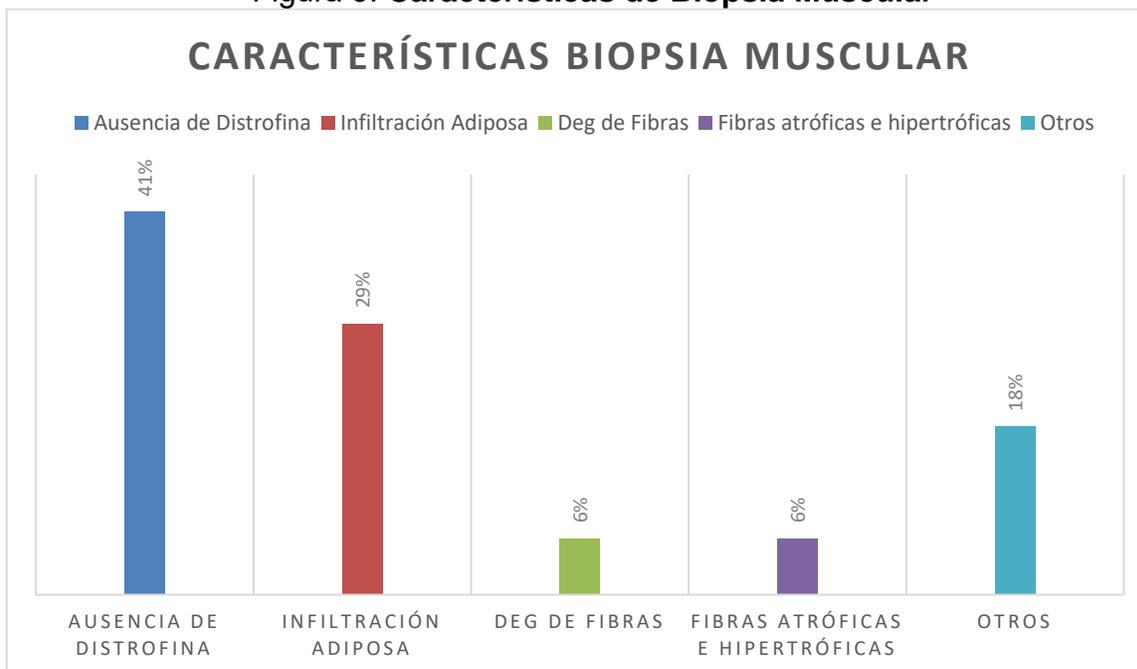


Tabla 3. **Características de Biopsia muscular**
Característica de Biopsia Muscular

	Pacientes	Porcentaje
Ausencia de Distrofina	7	41%
Infiltración Adiposa	5	29%
Degeneración de Fibras	1	6%
Fibras atroficas e hipertróficas	1*	6%
Otros **	3	18%

. * Se acompañaba al igual de infiltración adiposa, ** Miopatía inflamatoria, Necrosis de fibras.

Figura 3. Características de Biopsia Muscular



Se realizó estudio molecular en 44 de los 45 pacientes (97.8%) (Figura 4) los cuales 10 reportes fueron negativos (22%), Las dos deleciones de exones aislados más frecuente afectados fueron el “45” y el “50” con tres casos cada uno (20.4%), se encontraron alterados en 2 casos respectivamente los grupos de exones 45-55, del 48-50 y el exon 52 (4.54% en cada grupo), el resto de las deleciones solo tuvieron un caso (4%); Otros hallazgos diferentes a las deleciones fueron: una duplicación del Exón 52 visto por MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), una microdelección del Exón 52 y una pérdida del promotor y del exón 1.

En el mismo estudio molecular se analizaron los sitios más frecuentes o “Hot Spots”, Se encontraron 23 pacientes en el Hot Spot 1 (52%) (Exones distales con deleción del 44-55), en el Hot Spot 2 (Exones proximales con deleción del 2-20)

se obtuvieron 5 casos con un 12%, otros Spots y alteraciones con 6 pacientes (13%). Figura 5, Tabla 4.

En base al número de exones afectados, En 11 pacientes (25%) se presentó la delección de un único exón, el 9% tuvo 3 exones afectados y el 3% 6 exones afectados, el número más alto de exones afectados fue de 39 en solo un paciente (2.2%). Figura 6.

Figura 4 **Estudio Molecular**

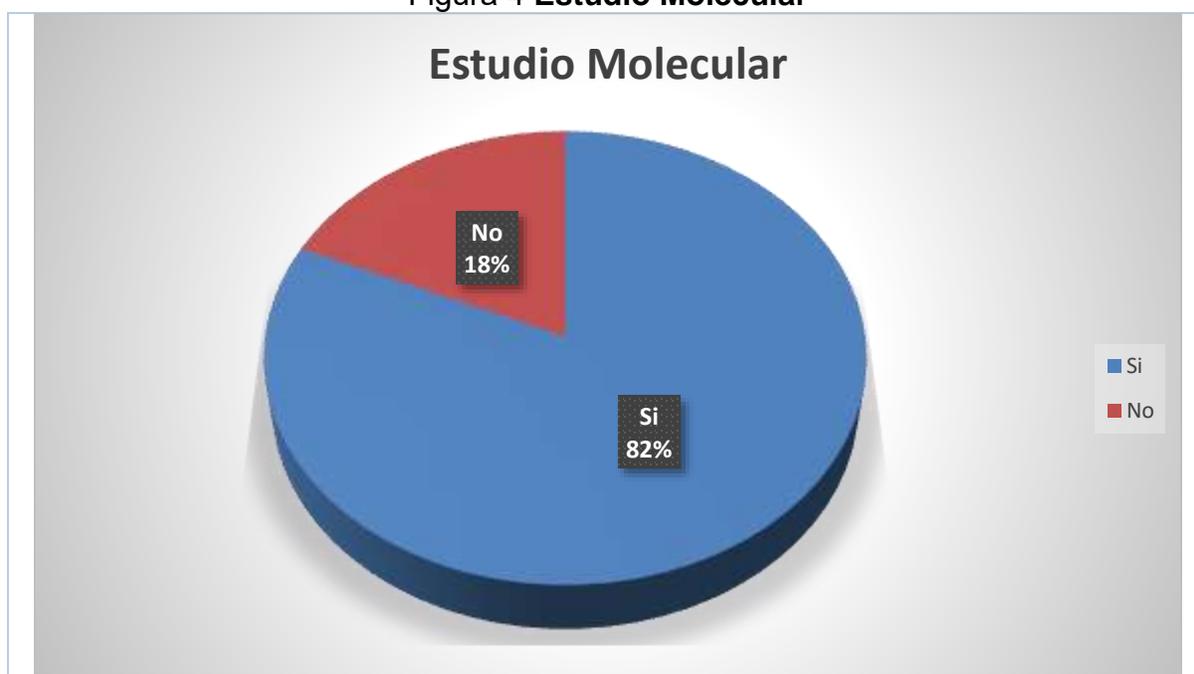


Tabla 4 **Hallazgos de estudio molecular “HotSpots”**
Hallazgos estudio molecular “HotSpots”

	Pacientes	Porcentaje
Hot Spot 1*	23	52%
Hot Spot 2	5	11.4%
Otros Spots y alteraciones	6	13.6%
Estudio NEgativo	10	22.7%

*Hot Spot 1 (Exones distales con delección del 44-55), ** Exones proximales con delección del 2-20)

Figura 5. Hallazgos de los Estudios Moleculares

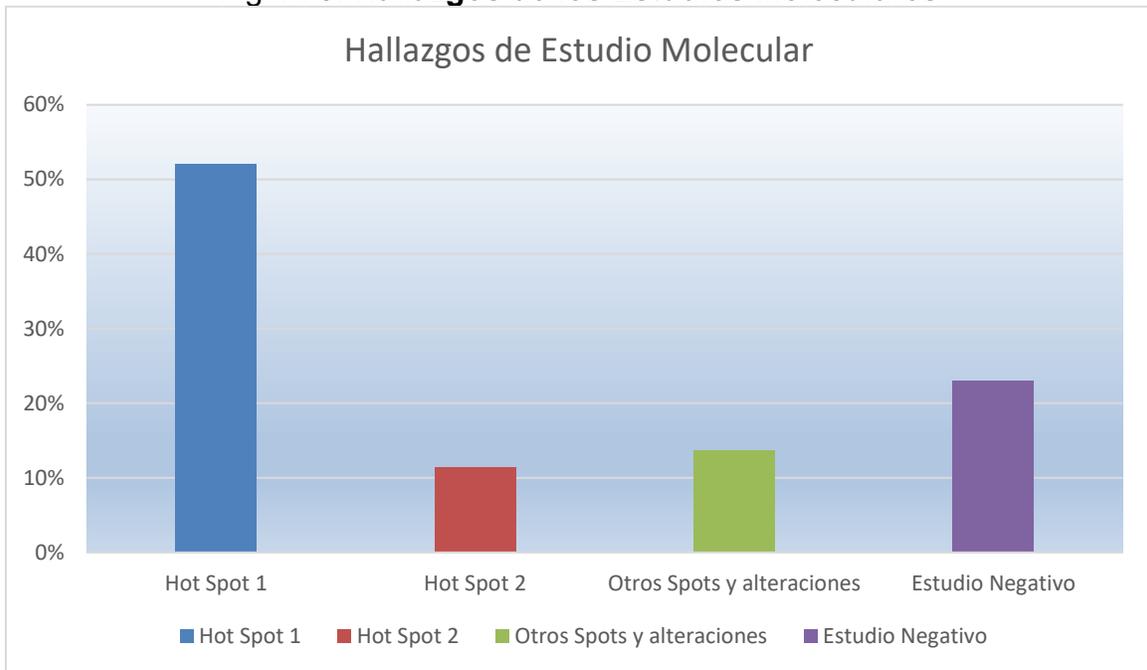
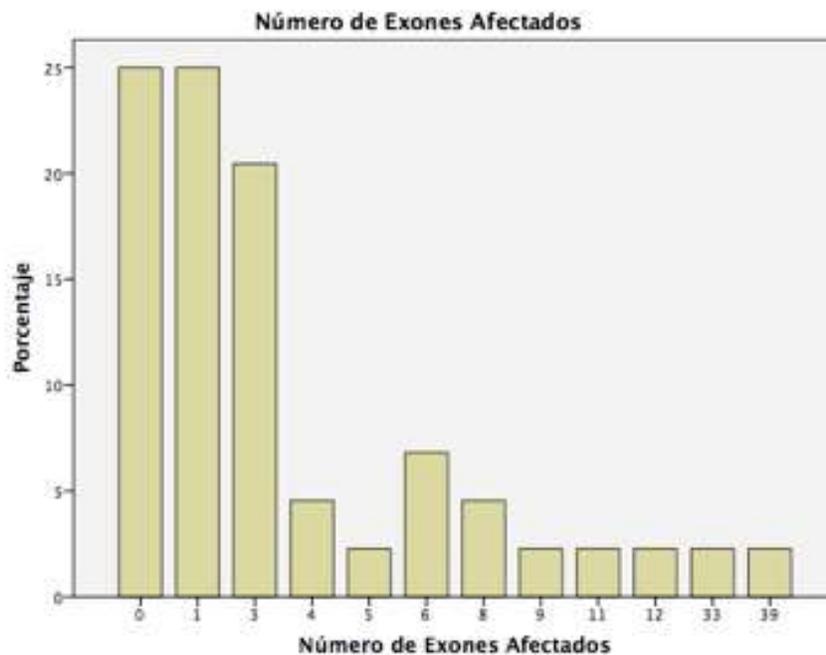
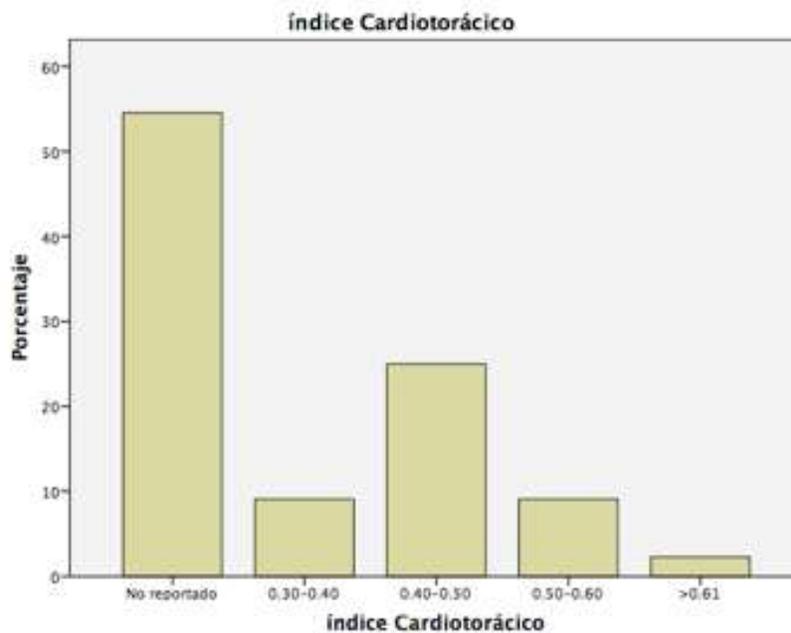


Figura 6. Cantidad de Exones afectados por paciente y su frecuencia en porcentaje



Dirigido al estudio de cardiopatía a 42 pacientes se les realizaron radiografía de tórax, 24 de ellas no se tiene la radiografía disponible para el calculo del índice cardiotorácico (57%), en 15 pacientes (25%) se encontró que la radiografía de tórax tuvo un ICT de < 0.50 lo cual es normal. En 6 pacientes se encontró cardiomegalia, con 4 pacientes que tuvieron un ICT entre 0.50-0.60 (9%), solo un paciente (2.2%) presentó un índice mayor de 0.61. Figura 7

Figura 7. **Porcentaje de Pacientes en relación a su índice Cardiotorácico**



Se realizó electrocardiograma a 43 pacientes (95%); 41 pacientes (95%) no presentaron alteraciones electrocardiográficas, dos paciente presentaron alteraciones del ritmo, uno taquicardia sinusal (2.3%) y otro una arritmia sinusal (2.3%). En cuanto a alteraciones de cavidades cardiacas, 6 pacientes mostraron Hipertrofia ventricular izquierda (13%) y 6 pacientes del ventricular derecha (13%). A 39 pacientes (86.7%) se les realizó ecocardiograma (Figura 8) , todos sin alteraciones estructurales, en cuanto a la función cardiaca. Dentro de la valoración

de los Tamaños de las cavidades realizado por z-score se analizó el diámetro en diástole (DDVI) y en sístole (DSVI) del ventrículo izquierdo estando alterado >2.5 y <-2.5. Se tomaron los 39 pacientes que se les realizó el ecocardiograma, 8 pacientes (20%) se descartaron por no tener el peso y la talla reportados; De los 31 pacientes 13 (42%) presentaron su diámetro alterado, 4 pacientes (33%) tuvieron alterados ambos diámetros tanto DDVI como DSVI, 8 pacientes (66%) alterado el DSVI y solo 1 paciente (8%) tuvo alterado el DDVI aislado. Figura 9 y Tabla 5.

Figura 8. **Pacientes que se les realizó Ecocardiograma**

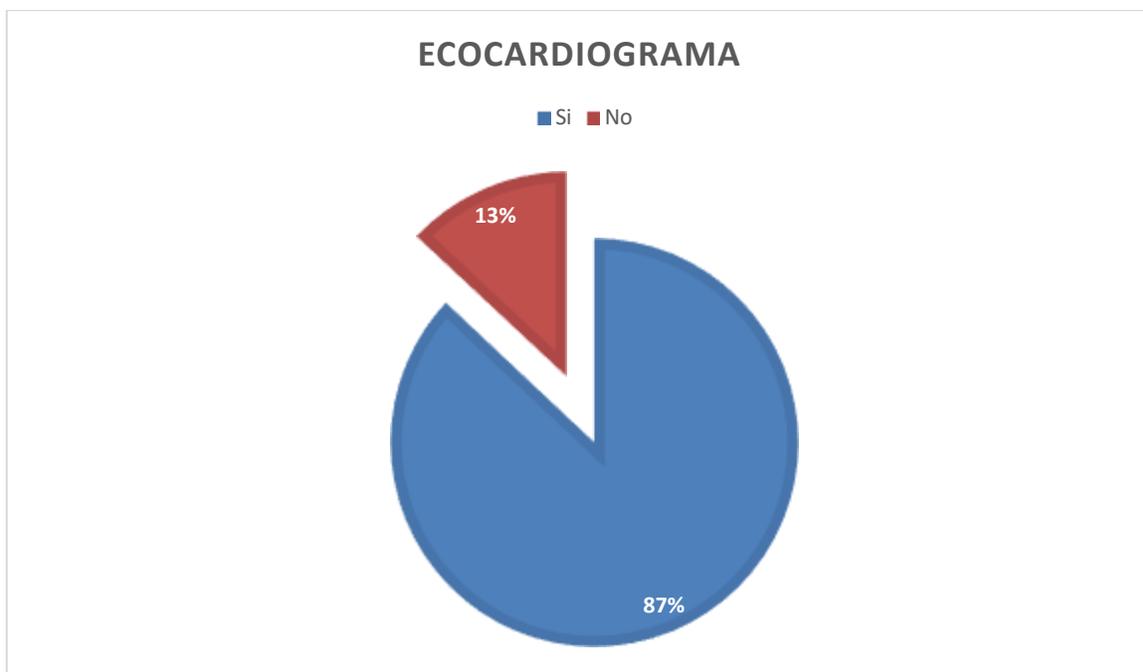
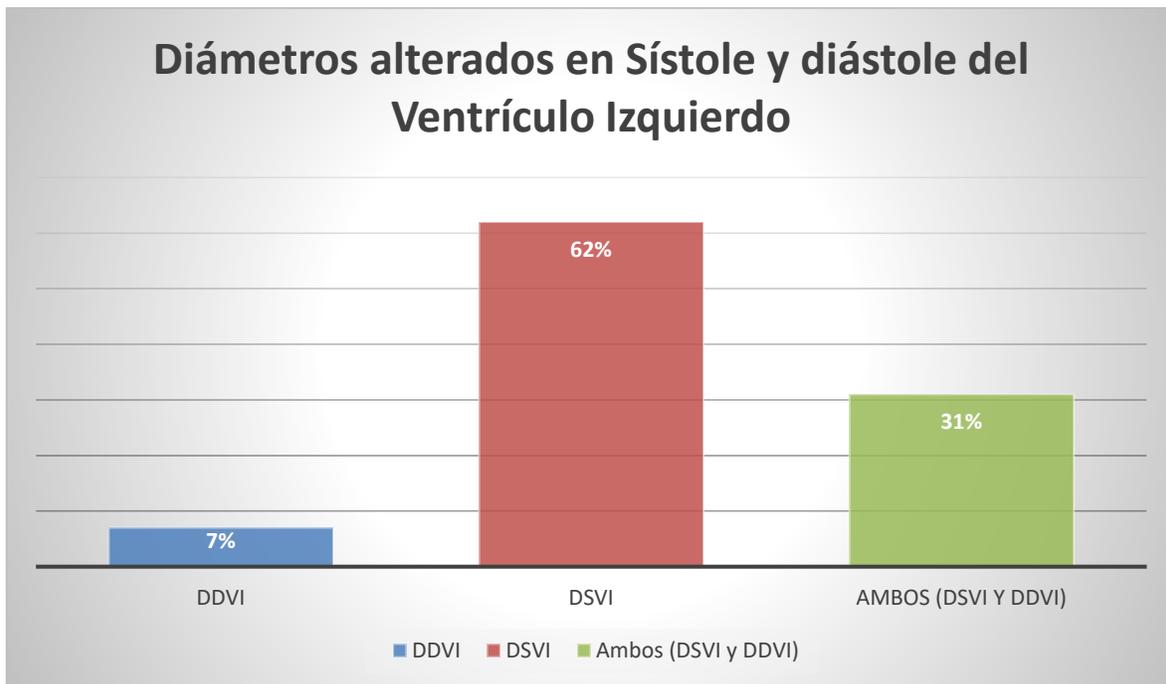


Tabla 5. **Diámetros alterados en sístole y diástole del Ventrículo Izquierdo**

Diámetros alterados en Sístole y Diástole del Ventrículo Izquierdo		
	Pacientes	Porcentaje
DDVI	1	7%

DSVI	8	62%
Ambos (DSVI y DDVI)	4	31%

Figura 9. Diámetros alterados en sístole y diástole del Ventrículo Izquierdo



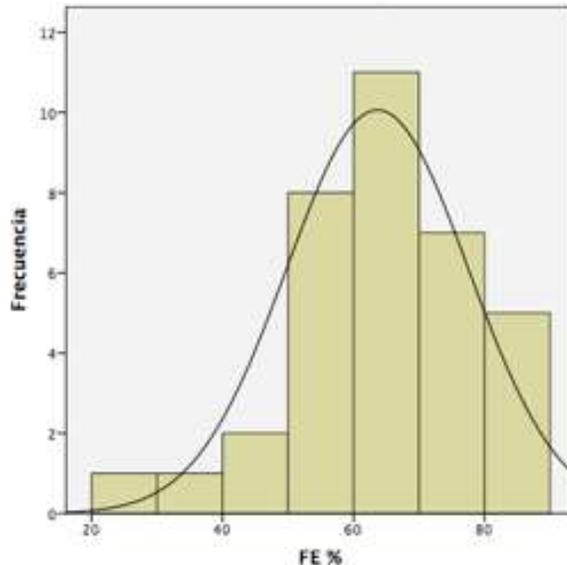
En cuanto a la fracción de expulsión, se encontró que 23 pacientes (65%) tuvieron una función sistólica conservada ($FE > 60\%$), se encontró que 11 pacientes (31%) tuvieron una disfunción ($60-30\%$ $Fe\%$) y 1 paciente (2.9%) disfunción severa ($<30\%$ de $Fe\%$). La mediana de Fracción de Eyección% fue de 63% con un rango de 20 a 87%. La fracción de acortamiento varió desde 9% hasta 49%, con una mediana de 32%, Por debajo de 31% hay 14 pacientes (37%). Tabla 6, Figura 10

Tabla 6. Fracción de Eyección.

FE%	Pacientes	Porcentaje
>60%	23	65%

60-30%	11	31%
< 30%	1	2.9%

Figura 10. **Fracción de Eyección**



En 24 de los 45 pacientes tuvieron seguimiento (53.33%). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la última visita a nuestra Institución fue 34 meses, 11 pacientes tuvieron un seguimiento menor de 1 año (24%), el tiempo más bajo fue de 2.8 (2.3%) meses y al paciente que se tiene más tiempo de valoración es de 167 meses.

Se encontraron solo 3 defunciones, la edad de fallecimiento fue de 176 meses, 180 meses y 207 meses, los índices de masa corporal se encontraron por debajo de 23 en los tres pacientes, ninguno con diagnóstico de sobrepeso u obesidad. Solo en dos se reportó el índice cardiotorácico, uno en el rango de 0.50 a 0.60 y uno arriba de 0.61. No se reportaron dimensiones en ecocardiogramas de estos pacientes, la fracción de eyección fue de 12% y 20 % en los dos pacientes y la fracción de acortamiento de 9% en solo un paciente. Tabla 7 y Tabla 8

Tabla 7. **Edad, IMC y causas de las Defunciones.**

Causas y Características Defunciones.			
Pacientes	Causa Defunción	Edad	IMC.
1	Neumopatía Restrictiva	180	11
2	Insuficiencia Cardíaca	207	22
3	Insuficiencia Cardíaca	176	19

Tabla 8. **Resultado de Fracciones en ecocardiograma en las defunciones**

Resultados de Ecocardiograma Defunciones		
Pacientes	Fe%	Fa%
2	20%	9%
3	12%	NR*

DISCUSIÓN

La enfermedad de Duchenne tiene una expresión variable de síntomas musculares y cardiovasculares, los porcentajes reportados a nivel mundial aun así tienen muchas similitudes que se comparan con nuestro estudio.

En la evaluación realizada, el inicio de los síntomas musculares fue entre los 24 a 36 meses, la madre notó síntomas como debilidad a la marcha y al intentar pararse, llama la atención que la edad de sospecha se hace a edades tempranas como lo descrito, pero nuestro diagnóstico la mediana es de hasta 83 meses (6.9 años) a diferencia de países industrializados donde la media de diagnóstico es de 4.5 años ^{(1) (2) (3)(7)} La madre a diferencia de otros casos fue la que notó dichos síntomas de manera más temprana que estudios donde se detectaba al inicio de la edad escolar cuando se iniciaban actividades de ejercicio en guardería. ⁽¹⁾

El estudio inicial de abordaje en el 100% de nuestros pacientes fue la CPK, de los cuales todos estuvieron alterados esto coincide con la literatura y es obligatorio ya que existe una destrucción muscular, la mediana fue de 14,225 mg/dl y el valor no

tuvo relación con la evolución del paciente como se ve en otros estudios internacionales ⁽¹⁾. Se reportó paciente con 51,422 mg/dl de CPK el cual ha tenido una evolución normal sin fallecer, esto ejemplifica la ausencia de relación de mala evolución y el aumento de la CPK como se reporta a nivel mundial ⁽¹⁾⁽³⁾. En la electromiografía el reporte más frecuente fue la alteración miopática, mostrando gran valor para el abordaje inicial de la debilidad distal de un paciente ⁽¹⁾, aun así no tiene gran valor y los abordajes de otros estudios no la incluyen de manera rutinaria ⁽⁶⁾, lo que llama la atención es el porcentaje que reportaron estudio normal, esto pondría en controversia el estudio, se necesitarán otros estudios que evaluaran solo la electromiografía viendo los falsos negativos en la Enfermedad de Duchenne.

En la diagnóstico definitivo, se obtuvieron 45 pacientes, al 100% de nuestro pacientes se les realizó estudio molecular como prueba confirmatoria como se hace en países industrializados ^{(1) (26)}, con este estudio se hizo el diagnóstico al 80% como otros estudios, ⁽¹⁾ en el resto de pacientes se hicieron otros estudios como MLPA en dos casos que detecta en otros estudios hasta un 99% de las deleciones, duplicaciones y microdeleciones de Duchenne ⁽²⁶⁾.

Otro estudio paralelo fue la biopsia de Músculo, se realizó en 17 pacientes, solo 6 de ellos reportaron la ausencia de distrofina que es sine qua non del diagnóstico de Duchenne ⁽¹⁾, otras características encontradas como lo menciona la literatura, la fibrosis es la más común en otros estudios, en el de nosotros fue infiltración adiposa⁽¹⁾. En lugares limitados de recursos la biopsia toma un papel importante, incluso aunque no puedan corroborar la ausencia de distrofina por su frecuencia de otras característica reportadas, en nuestro caso la infiltración adiposa es una

característica muy común que debe de tomarse en cuenta a diferencia de la hipertrofia y fibrosis reportada en otros lugares.⁽¹⁾

En el diagnóstico molecular el 61.4% de los pacientes presento mutación de novo, a diferencia en la literatura se reporta un 38.4% de estas mutaciones lo que no es coincidente. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ El 80% de nuestros pacientes presentaron alteración de delección, lo cual es muy parecido al 70% de los reportes a nivel mundial⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. Al igual que lo que dice la literatura, el Hot Spot más frecuente encontrado fue el distal en un 51% ⁽³³⁾. el resto se dividió equiparablemente entre el Hot Spot 2, otros spots y alteraciones. También son de similitud con lo escrito a nivel mundial el porcentaje de pacientes con delecciones (más de 70%), solo un paciente (2.3%) tuvo duplicación (literatura mundial del 10%) y en nuestro estudio solo una mutación puntual, cabe recalcar que algunos pacientes quedaron pendientes de realizar la secuenciación, pero perdieron el seguimiento o no se obtuvo el recurso. Con base a la patología cardiaca el electrocardiograma no demostró cambios significativos en el ritmo pero si en estructura, se mostraron 26% con hipertrofia ventricular, la mitad del lado derecho y la otra izquierda, que podría tener similitud con lo reportado en literatura ⁽²³⁾. Otro estudio que podría predecir riesgo inminente es el índice cardiorácico, aunque la literatura no se menciona como predictor, nuestro estudio encontró 33% de los pacientes con índice cardiorácico alterado, dos de ellos fallecieron. Dentro de nuestro estudio 39 pacientes de 45 (86%) se les realizó ecocardiograma lo que recalca la falta de seguimiento y abordaje de nuestros pacientes. Se evaluaron distintas mediciones dentro de este estudio, la fracción de eyección se vio alterada en 12 pacientes (30%) que se encuentran por debajo de 60%, siendo un valor que podría denotar a pacientes con progresión de

enfermedad cardiaca silente, según la literatura el 20 a 30% presenta alteraciones cardiacas sin sintomatología ⁽¹³⁾ ⁽²³⁾*

La fracción de acortamiento tuvo una mediana de 32.5%, 14 pacientes tuvieron una fracción de acortamiento por debajo de lo normal, el paciente con fracción de acortamiento más bajo falleció por insuficiencia cardiaca siendo de 9%, aun así otros pacientes con valores bajos no reportaron sintomatología, al igual que la fracción de eyección, los pacientes pueden cursar con patología silente sintomática y con ecocardiografía alterada. ⁽²³⁾

En cuanto a dimensiones de cavidades encontramos que un 42% de los pacientes tiene alteración de las dimensiones del ventrículo izquierdo, se encuentra más afectado a nivel de sístole con 92%, de los cuales 30% esta alterado la sístole y la diástole, y 8% diástole solo con alteración diastólica. Aunque no hay estudios que muestren la relación de las dimensiones de cavidades por ecocardiograma y la enfermedad de Duchenne, otros estudios han intentado evaluar índices de remodelación y llenado del ventrículo para dilucidar el cambio estructural del corazón, encontrando que son diferentes los cambios estructurales respecto a otras miocardiopatías dilatadas y que el valor que se le puede dar para detección de cardiopatía en sus etapas iniciales podría ser importante como lo encontrado en nuestro estudio. ⁽²³⁾

El porcentaje de pacientes que fallecieron fue de 6.6%, la mortalidad en esta etapa no se tiene en nuestro país, aunque se menciona en algunos reportes la edad de fallecimiento es a los 19 años que coincidiría con la edad de los pacientes, pero no con el porcentaje ⁽⁶⁾. La edad de mayor mortalidad en algunos estudios va hasta

35 años como en Japón por el tratamiento temprano y la rehabilitación intensiva (5). De los pacientes fallecidos dos pacientes murieron de insuficiencia cardiaca y miocardiopatía dilatada y uno de neumopatía restrictiva, si bien es muy poca muestra la encontrada, la causa de muerte en los pacientes con Duchenne es más por enfermedad pulmonar que por falla cardiaca (60 vs 15-30%). En pacientes de edad joven es muy raro encontrar falla cardiaca irreversible(<15%) (1) (13) (21) que podría coincidir con nuestro estudio con 6% de los pacientes murieron de esta misma causa (1).

El peso al fallecimiento varió, el primero tuvo 58 kg, el segundo 25 kg y el último 32kg, ninguno de los tres tiene el diagnóstico de sobrepeso sacado por el índice de masa corporal, que coincide con lo descrito en la literatura (1), aun así nuestra muestra es reducida para establecer una posible asociación estadística. Solo en los dos pacientes con insuficiencia cardiaca se tomó la fracción de eyección, se encontró en el primero 20%, y 12% en el tercero, solo al primero se le tomó fracción de acortamiento al fallecimiento y fue de 9%, las dimensiones no fueron tomadas en los tres pacientes, limitando aun más nuestro estudio.

Conclusiones.

- Como conclusiones es importante recalcar el tamaño de la muestra, en 10 años se consiguieron a 46 pacientes, el número puede ser pequeño y tener un bajo peso estadístico pero nos menciona lo infrecuente de la enfermedad.
- La segunda limitante es la pérdida de seguimiento en el 47% de los pacientes, impidiendo ver la evolución de la enfermedad y la incapacidad para evaluar la función cardiovascular tanto clínica como paraclínica en cada paciente, sin embargo debemos de remarcar que dentro del programa de estudio de los pacientes con enfermedad de Duchenne se ingresan a un proceso paliativo donde el paciente ya no acude al hospital si no se le da seguimiento domiciliario.
- En este estudio se logró evaluar y reconocer características de la función miocárdica de nuestros pacientes con Duchenne.
- Es difícil evaluar los signos y síntomas cardiovasculares de Duchenne ya que hay una limitación funcional importante musculoesquelética que ensombrece la patología cardíaca temprana ya que se encuentran en reposo absoluto.
- El estudio genético fue más fácil de evaluar e identificar ya que es el estudio de elección para confirmación de diagnóstico y se realizó en el 97% de los pacientes según lo mostrado en nuestro estudio.
- No existe un protocolo al momento del ingreso de un paciente con enfermedad de Duchenne e insuficiencia cardíaca, el seguimiento estrecho debe de ser establecido y el describir las dimensiones del ecocardiograma

en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave ya que en los dos pacientes fallecido solo se denoto la Fracción de eyección.

- El dar atención de rehabilitación en otros hospitales puede desviar la atención principal del paciente y no dar el seguimiento adecuado en un hospital de alta especialidad donde debe valorado por un equipo multidisciplinario
- Se debería evaluar en próximos estudios si existe modificación del tratamiento esteroideo en el curso de la patología cardíaca y si hay cambios o enlentecimiento en la relación con los diámetros en el ecocardiograma.

REFERENCIAS

1. **Emery A**, Duchenne Muscular Distrophy, 4ta edition, ed Muntoni F, Quinvalian R, United Kingdom: Oxford University Press, 2015,
2. **Emery A**. Population frequency of inherited neuromuscular diseases a world survey. *Neuromuscul Disord*, 1991;1:19-29.
3. **Romitti P, Zhu Y, Puzhankara S, James K, Nabukera S, Zamba G et al** Prevalence of Duchenne and Becker Muscular Dystrophies in the United States, *Pediatrics*, 2015; 135: 513-21.
4. **Vázquez N, Ibarra F, López L, Escobar R, Ruano L, Gómez B et al.** Diagnóstico y tratamiento con esteroides de pacientes con distrofia muscular de Duchenne: Experiencia y recomendaciones para México. *Rev Neurol* 2013; 57: 455-462.
5. **Ishikawa Y., Miura T, Aoyagi T, Ogata H, Hamada S, Minami et al** Duchenne muscular dystrophy: survival by cardiorespiratory interventions. *Neuromuscul Disord*, 2011; 21: 47-51.
6. **López L, Vázquez N, Luna E.** Distrofia muscular de Duchenne: actualidad y perspectivas de tratamiento. *Rev Neurol* 2009; 49: 369-75.
7. **Mah K., Lawrence, Dykerman J.** A systematic review and meta analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2014; 24: 482-91.
8. **Mah JK, Selby K, Campbell C, Nadeau A, Tarnopolsky M, McCormick A, Dooley JM et al.** A population-based study of dystrophin mutations in Canada, *Can J Neurol Sci*, 2011; 38: 465-74.

9. **Mugdha P.** Genetic etiology and Diagnostic strategies for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy: A update, 2012, IJBAMR; 2012; 5: 357-369.
10. **Bushby K, Raybould S, Donnell SO, and Steele J.** Social deprivation in Duchenne muscular dystrophy: population based study. BMJ, 2001 Nov 3, 323 (7320): 1035-6.
11. **Sumit V, Yaacov A, Joan C,** Review of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) for the Pediatricians in the Community, Clin Pediat, 2010; 49: 1011–1017.
12. **Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM,** An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. Genomics. 1988; 2:90-5.
13. **Markha, L, Kinnett K, Wong BL, Woodrow D, Cripe LH.** Corticosteroid treatment retrards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2008; 18: 365-70.
14. **Mohammed T.** Deletion mutations in Duchenne muscular dystrophy (DMD) in Western Saudi children. Saudi J Biol Sci 2010; 17: 237-240
15. **Ricotti V, Ridout D, Scott E, Quinlivan R, Robb S, Manzur A, and Muntoni F.** Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. J Neurol, Neurosurg Psychiatry, 2013, 84: 698-705.
16. **Garrood P, Eagle M, Jardine P, Bushbye K, and Straub V,** Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. Neuromuscul Disord, 2008; 18, 71-3

17. **Eagle M, Bourke J, Bullock R, , Gibson M, Mehta J, Giddings D, et al,** Managing Duchenne muscular dystrophy-the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord*, 2007; 17: 470-5.
18. **McAdam L, Rastogi A, Macleod K, and Biggar WD** Fat embolism syndrome following minor trauma in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2012; 22: 1035-9.
19. **Loufrani L, Matrougui K, Gorny D,** Flow (shear stress)/induced endothelium-dependent dilation is altered in mice lacking the gene encoding for dystrophin. *Circulation*, 2001; 103(6): 864-70.
20. **Matsumura T, Saito T, Fujimura H, Shinno S, and Sakodo S,** A longitudinal cause-of-death analysis of patients of Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011; 51: 743-50.
21. **Ramaciotti C, Scott W, Lemler M, Haverland C, and Iannaccone S.** Assessment of cardiac function in adolescents with Duchenne muscular dystrophy: importance of neurohormones, *Neuromuscul Disord*, 2002; 17: 191-4.
22. **Duboc D, Meune C, Pierre B, Wahbi K, Eymard B, Toutain A, et al.** Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years follow-up. *Am Heart J*, 2007;154: 596-602.
23. **Mazur W, Hor K, Germann J, Fleck RJ, Al-Khalidi HR, Wansapura JP et al.** Patterns of left ventricular remodeling in patients with Duchene muscular dystrophy: a cardiac MRI study of ventricular geometry, global function, and strain. *Int J of Imaging*, 2012; 1:99-107.

24. **Pane M, Scalise R, Berardinelli A, D'Angelo G, Ricotti V, Alfieri P., et al.** Early developmental assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23: 451-5.
25. **Mendell J, Shilling C, Leslie N, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster Jet al.** Evidence-based path to newborn screening for DMD. *Ann Neurol* 2012, 304-13
26. **White S, Kalf M, Liu Q, Villerius M, Engelsma D, Kriek M et al.** Comprehensive detection of genomic duplications some deletions in the DMD gene, by use of multiplex amplifiable probe hybridization. *Am J Hum Genet*, 2002; 71: 365-74
27. **Quinlivan R, Shaw N, and Bushby K** 170th ENMC International Workshop: bone protection for corticosteroid treated Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2010; 20, 761-9,
28. **Siegel IM.** Maintenance of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. The role of the orthopedic surgeon. *Clin Pediatr (Phila)*. 1980;19: 383-8.
29. **Genevieve M, Farrar M.** Congenital and Childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions *World J Clin Pediatr*. 2015, 4: 66-80.
30. **Eagle M, Baudouin S, Chandler C, Giddings D, Bullock R, and Bushby K** Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord*, 2002; 12: 926-9.

31. **Matsmura T, Saito T, Fujimura H, and Sakoda S.** Renal dysfunction is a frequent complication in patients with advanced stage of Duchenne muscular dystrophy, *Rinsho Shinjeigaku*. 2012; 52: 211-17.
32. **Mendell J, Campbell K, Rodino-Kaplan L, Sahenk Z, Shilling C, Lewis S et al.** Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med*, 2010 Oct 7; 363: 1429-37
33. **Bermudez C, García B, González A, Alcantara M,** Germinal Mosaicism in a Sample of Families with Duchenne/Becker Muscular Dystrophy with Partial Deletions in the DMD Gene. *Clin Biochem Rev*, 2013, 0; 1-5.

ANEXO 1

Nombre Variable	Definición Conceptual	Tipo Variable	de	Medición de la variable
Edad diagnóstico	Tiempo de vida desde el diagnóstico. Importancia estadística, y asociarlo con los síntomas cardiovasculares y no cardiovasculares	Intervalo		Meses.
Familiares con patología	Permitirá identificar familiares afectados, quien recibió asesoramiento, o madres portadoras	Nominal		1. Si 2. No
Tipo de Patología en familiares.	Ver que familiar está afectado con misma patología	Nominal		Descriptiva Enfermedad
Edad inicio síntomas musculares	Síntomas musculares se define como: pseudohipertrofia de gastrocnemios incapacidad para la marcha, caídas repetidas. Permitirá conocer la relación entre los síntomas musculares y si hay correlación con otras variables,	Intervalo		Meses
Peso al diagnóstico	Indica el peso en kilogramos cuando se diagnosticó, nos puede dar una correlación si hay un aumento en síntomas cardiovasculares y no cardiovasculares y su relación con la mortalidad	Intervalo		Kilogramos
Talla al diagnóstico	Es la longitud del paciente desde el talón hasta el final de la zona más prominente del cráneo. Al igual que el peso no se sabe si la talla se correlaciona con otras manifestaciones	intervalo		cm
Síntomas Cardiacos	Los síntomas cardiacos se definen como: dolor torácico súbito, síncope cardiogénico. Valorar si hay involucro clínico cardiovascular. Identificar a pacientes con características de patología cardíaca y su relación con gabinete y mortalidad.	Nominal		1. Si 2. No
Disnea	La Disnea se define como: la dificultad para respirar ante un esfuerzo pequeño, mediano y grande, se correlaciona con insuficiencia cardíaca. Es identificar con este síntoma específico y la correlación paraclínica.	Nominal		1. Si. 2. No.
Biopsia Muscular	Estudio por toma de aguja en músculo que revela la estructura histológica muscular, las características son necrosis, alteración de la arquitectura y fibrosis.	Nominal		1. Si. 2. No.
Hallazgos	Mencionar los hallazgos ya comentados en anterior variable, para identificar si hay una característica específica, relacionarlo con la edad y el tiempo del diagnóstico	Nominal		Que característica encontrada
*Estudio Molecular	Estudio para evaluar si existe delección (más frecuente) u otra mutación. Esta variable nominal escoge para evaluar que pacientes se encuentran con abordaje y cuantos pacientes no se les realiza dicho estudio	Nominal		1. Si 2. No
Hallazgos	Buscar los Hallazgos encontrado en el estudio molecular en caso realizado	Descriptivo		Hallazgo encontrado
Radiografía de	La radiografía de tórax se vuelve	Nominal		1. Si

Tórax	fundamental en el abordaje cardiaco inicial, es importante tener una radiografía como abordaje diagnóstico en búsqueda de enfermedades cardiacas, con esta variable evaluamos		2. No
Índice Cardiotorácico	Es un índice que muestra si existe cardiomegalia, siendo un signo indirecto paraclínico de insuficiencia cardiaca, se saca por la suma de la longitud hemicardio del lado derecho y lado izquierdo trazando una línea imaginaria entre las vértebras y el resultado se divide entre la longitud total del tórax en su zona más amplia	Intervalo	cm
Electrocardiograma	Estudio electrofisiológico que evalúa diferentes características cardiacas entre ellas ritmo, tamaño indirecto de cavidades. Servirá para evaluar si hay alteraciones y su correlación clínica	Nominal	1. Si 2. No
Arritmias	Alteración en la conducción eléctrica del corazón. Evaluar si existe y que tipo de arritmia presenta, ver si hay patrones de arritmias en nuestra población	Nominal	1. Si 2. No Hallazgo
Taquicardia	Es el aumento en la frecuencia cardiaca por arriba del percentil 90 de su edad. Su relación es importante para ver en cuantos pacientes existe alteración del ritmo	Nominal	1. Si 2. No
Hipertrofia VD	La hipertrofia del ventrículo derecho es demostrada en las tres primeras derivaciones monofásicas. Su importancia radica en la forma de presentación de la patología cardiaca, aunque está más asociada del lado izquierdo la hipertrofia.	Nominal	1. Si 2. No
Hipertrofia VI	Las mediciones se hacen en las últimas derivaciones monofásicas, definen aumento de cavidad izquierda, esta se relaciona más en la enfermedad y predicen grado de daño miocárdico e insuficiencia cardiaca	Nominal	1. Si 2. No
Ecocardiografía	El estudio fundamental para evaluar la función cardiaca y ver mediciones que pueden revelar insuficiencia cardiaca, alteraciones en válvulas y fracción de eyección, se complementará conjunto a las características clínicas y moleculares, inicio de síntomas y relación con la mortalidad según los hallazgos encontrados en cada paciente.	Nominal	1. Si 2. No.
Fracción de Eyección	Cantidad de volumen que sale del ventrículo izquierdo, su valor numérico nos muestra la función de ventrículo y su deterioro, correlacionado con otras variables.	Intervalo	Porcentaje
DDVI/DSVI	Diámetro al final de la diástole y de la sístole del Ventrículo izquierdo; estas mediciones nos ayudan a evaluar el miocardio en estos dos tiempos, valorar si hay dilataciones importantes que	Intervalo	cm

	conlleven insuficiencia cardiaca o disfunciones sistólicas o diastólicas		
Seguimiento	El seguimiento adecuado del paciente es antes de perder a deambulación cada dos años con ecocardiograma, después de la pérdida de marcha el seguimiento se debe hacer cada año, nos servirá para valorar si se da un seguimiento adecuado en nuestra población	Nominal	1. Si 2. No.
Fecha de Última Visita y Tiempo hasta la última visita	Valorar si el paciente continuo su seguimiento médico con los especialistas o ha abandonado la institución.	Fecha	dd/mm/aa. Tiempo En meses.
Electromiografía	Hoy en día la electromiografía solo es útil en diagnósticos diferenciales de la debilidad muscular, recordemos que las fibras neuronales se encuentran respetadas en Duchenne, por tanto, debería de ser sin alteraciones en todos los casos para alteraciones neurológicas	Nominal	1. Si 2. No Resultado Descriptivo
Creatine phosphoKinase (CPK)	Enzima que aporta un fosfato al ATP, produciendo energía a nivel intracelular, ante el daño persistente del miocito la CPK aumenta y sus niveles son indicativos indirectos de daño propio del músculo.	Nominal	1.Si 2. No
Cantidad de CPK al diagnóstico	La cantidad puede estar relacionada como predictor de enfermedad propia del músculo, o agregados otras patologías, se quiere evaluar si existe relación entre la cantidad de CPK y la relación con cardiomiopatía o mortalidad.	Cuantitativo	0-Número indefinido
CPK Alterada	Evaluar si existe o no CPK elevada, en teoría todos los pacientes por el daño propio del miocito debería de estar alterada, solo se corroborará este dato	Nominal	1. Si 2. No
Fallecimiento	El paciente murió? Es importante definir la mortalidad de los pacientes, cuantos continúan con vida y cuantos han muerto.	Nominal	1. Si 2. No.
Edad Fallecimiento (RIP)	Evaluar la edad de fallecimiento correlacionado con la edad de diagnóstico y el tiempo con la enfermedad y la edad media de muerte en nuestra población	Intervalo	meses
Peso RIP	Ver la relación de peso con otros factores y la pérdida de peso desde el inicio de la enfermedad.	Intervalo	Kilogramos
Talla RIP	Ver la pérdida de talla por los diferentes trastornos como escoliosis y el crecimiento que tuvo durante toda la patología	Intervalo	cm
Índice Cardiorácico ICT al RIP	Evaluar el cambio del índice ya mencionado desde el diagnóstico, ver si los pacientes con o sin sintomatología tienen alteraciones indirectas cardiacas durante toda su evolución.	Intervalo	0.00-1.00
DDVI RIP/DSVI	Evaluar modificaciones del diámetro de	Intervalo	cm

RIP	diástole y sístole durante la enfermedad hasta el fallecimiento y ver si hay cambios en pacientes con o sin síntomas cardiacos		
Fracción de Eyección RIP.	La cantidad de volumen eyectada del ventrículo izquierda al fallecimiento también nos puede decir las modificaciones sufridas durante toda la enfermedad y su correlación con la evolución del paciente	Intervalo	Porcentaje
Medicamentos	Que medicamentos se han administrado al paciente, cual es el tratamiento que estamos utilizando y si influye en general con la mortalidad	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No