



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON
DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE QUE ACUDEN A LA
CONSULTA EXTERNA DE NEUROLOGÍA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO SUBESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. ROSA HELENA MÚNERA LIBREROS

TUTOR

Dra. Matilde Ruiz García

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Oscar Alberto Pérez González



Ciudad de México 2024



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.

TITULO DE LA TESIS

“Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne que acuden a la consulta externa de neurología del Instituto Nacional de Pediatría”



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUÍZ GARCÍA
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA Y
TUTORA DE TESIS



DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ
ASESOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA

A mi **hermano**, por ser mi mayor inspiración, por su apoyo inquebrantable en vida y ahora mi ángel en el cielo.

A mis **padres, abuela y padrino**, por su amor incondicional, apoyo constante y por darme alas para volar.

A mi **compañero de vida**, por ser mi fortaleza, por hacer parte de mi camino y creer en mí; porque su amor ha sido mi combustible en esta travesía.

A mis **amigos, familia y hermanas de la vida**, por apoyarme y animarme en los momentos difíciles.

A mis **maestros** especialmente a MRG, por su dedicación y por transmitirme sus conocimientos y experiencias, ayudándome a crecer como profesional y cómo persona.

A **todos mis pacientes** que con su luz han contribuido en mi formación académica y personal.

A **Dios** por la vida, la salud y ser mi guía.

Y finalmente, **a mí**, por nunca rendirme y por luchar para alcanzar mis sueños.

Esta tesis es el resultado de mi esfuerzo y entrega, y la dedico a todos aquellos que han sido parte de mi vida y han dejado una huella en mi corazón.

Rosa H. Múnera Libreros

RESUMEN

Introducción: La distrofia muscular de Duchenne (DMD), es una enfermedad grave y progresiva, ligada al cromosoma X, en la cual se produce desgaste del músculo, condicionando a pérdida temprana de la marcha y mortalidad alrededor de la segunda década de la vida. Se manifiesta en la primera infancia con retraso en el desarrollo motor, debilidad muscular, caídas frecuentes, dificultad para subir escaleras, hipertrofia de pantorrillas, marcha en puntas y signo de Gowers. En el presente no se dispone de una terapia curativa, en general el tratamiento es sintomático y orientado en prevenir las complicaciones de la enfermedad.

Metodología: Se revisaron los expedientes de 74 pacientes con diagnóstico confirmado (molecular y/o biopsia) de DMD entre los años 2010 y 2022 que acudieron a la consulta especializada de neurología pediátrica de un hospital de tercer nivel de referencia en el territorio mexicano, con el fin de evaluar las características clínicas, epidemiológicas y genéticas de esta población.

Resultados: El 100% de la población pertenecía al género masculino, el 28.4% presentó antecedente familiar por parte de la madre y 57.5% de las madres fueron portadoras en estudio molecular. La mediana de edad reportada con respecto al inicio de la sintomatología fue de 3 años, la del primer contacto con el servicio de neurología a los 7 años, de diagnóstico a los 7.13 años y de pérdida de la marcha 10 años. La mayoría de los pacientes al momento del primer contacto se encontraban en fase ambulatoria tardía, en el 100% de los pacientes se reportó marcha anormal y dificultad para subir escaleras, y en el 98% caídas frecuentes y debilidad muscular como síntomas iniciales, el retraso del desarrollo motor se presentó en el 66% de la población y la discapacidad intelectual en el 41%. Con respecto al diagnóstico se encontró que el 100% de los pacientes tenían elevación de la CPK (creatin fosfocinasa) entre 5.5 y 292 veces el valor normal, además de elevación de las transaminasas por encima del 100UI/L; en el 21.6% de los pacientes se les realizó biopsia muscular con ausencia de distrofina en su totalidad y en el 100% de los pacientes se realizó estudio molecular el cual fue positivo en 71 de 74 pacientes, siendo 83% deleciones, duplicaciones el 4% y mutaciones puntuales el 13%. El 81% recibió tratamiento con esteroide, con un tiempo promedio de administración de 3.3 años. La edad media de inicio de las comorbilidades cardiovasculares fue de 13 años, de las respiratorias 11 años, de las ortopédicas 8 años y endocrinológicas 10 años.

Conclusiones: A pesar del advenimiento de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas, en nuestro medio los pacientes con DMD continúan teniendo resultados desfavorables, probablemente relacionado con la baja sospecha clínica, que conlleva al retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento en fases tardías. Con el objeto de mejorar la calidad de vida y desenlaces en pacientes con DMD, es necesario implementar protocolos institucionales, que incluyan estrategias de detección temprana, unificación de criterios diagnósticos y terapéuticos, y manejo multidisciplinario basado en el soporte científico actual, con el fin de prevenir e intervenir las complicaciones relacionadas a esta entidad.

ÍNDICE

I.	Titulo	6
II.	Marco Teórico	6
	• Introducción	6
	• Historia	6
	• Antecedentes	7
	• Fisiopatología	7
	• Manifestaciones clínicas	10
	• Diagnóstico	11
	• Tratamiento	13
	• Pronóstico	20
III.	Planteamiento del Problema	21
IV.	Pregunta de Investigación	21
V.	Justificación	21
VI.	Objetivos	22
VII.	Hipótesis	22
VIII.	Materiales y métodos	22
	• Tipo y diseño de estudio	22
	• Población de estudio	23
	• Criterios de selección y exclusión	23
	• Tamaño de la muestra y muestreo	23
	• Análisis estadístico	23
IX.	Aspectos éticos	24
X.	Operacionalización de variables	25
XI.	Recursos	29
XII.	Cronograma	29
XIII.	Resultados	30
XIV.	Discusión	44
XV.	Conclusiones	50
XVI.	Bibliografía	52

I. TITULO

“PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES CON Distrofia MUSCULAR DE DUCHENNE QUE ACUDEN A LA CONSULTA EXTERNA DE NEUROLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”

II. MARCO TEÓRICO

La distrofia muscular de Duchenne (DMD), es una de las formas más comunes de distrofia muscular en la infancia, de carácter grave y progresiva, en la cual se produce desgaste del musculo, condicionando a perdida temprana de la marcha y mortalidad en la segunda década de la vida. Pertenece al grupo de distrofinopatías con patrón de herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X, afectando a 1 de cada 5000 a 6000 nacidos vivos del sexo masculino ⁽¹⁾; la prevalencia mundial se estimó en 3.6 por 100.000 varones nacidos vivos, la prevalencia más alta se reporta en Estado Unidos con 5.1 por 100.000 hombres ⁽²⁾. En México para el año 2015 se estimó una prevalencia de 6300 casos. La DMD es muy rara en mujeres, menor a 1 por millón y los informes han sido limitados a niñas con síndrome de Turner. Las mujeres portadoras, la cuales presentan mutación en uno de los dos cromosomas X por lo general no tienen síntomas, no obstante; en casos raros puede asemejarse a la distrofia muscular de Becker (DMB), presentando síntomas musculoesqueléticos hasta en el 19% de las pacientes y el 16% puede desarrollar miocardiopatía dilatada ⁽³⁾.

Historia

Desde mediados del año 1800 se realizaron las primeras descripciones clínicas de la distrofia muscular de Duchenne. Aunque la enfermedad recibe su nombre del francés Duchenne Boulogne, importante médico y fotógrafo, en realidad fue Edward Meryon quien realizó las primeras descripciones de la enfermedad en 1852, al observar en las biopsias musculares disrupción del sarcolema en una familia de 4 hermanos con distrofia muscular. Sin embargo, en el año de 1861 Duchenne describió un conjunto de pacientes con paraplejia e hipertrofia de gastrocnemios y después de realizar múltiples biopsias musculares considera que el origen de la afección es muscular. Posteriormente en el año

1886 Gowers reseña el signo clásico de la DMD que lleva su nombre, pero fue hasta el año 1930 donde varios grupos de investigación informan el incremento de enzimas musculares, y Kunkel y Hoffman en 1986 aíslan el gen DMD que codifica a la proteína distrofina. ⁽⁴⁾

Antecedentes

Se han reportado revisiones sistemáticas, que han incluido varios estudios sobre la epidemiología global de la DMD, sin embargo, la heterogeneidad encontrada es alta para cada uno de los resultados epidemiológicos y para todas las poblaciones, por tanto, se hace necesario generar nueva evidencia epidemiológica a falta de estudios de alta calidad. ⁽⁵⁾

Fisiopatología

Se han reportado alrededor de 7000 mutaciones en el gen de la distrofina (DMD); los principales defectos genéticos son deleciones (65%), duplicaciones (5-15%) y mutaciones puntuales (20%); las deleciones y duplicaciones se agrupan en las denominadas zonas calientes o puntos críticos del gen "hot spots", el 47% se ubican entre los exones 45 a 55 y el 7% entre los exones 3 a 9. También se han reportado las mutaciones de novo de la línea germinal, las cuales son comunes y se presentan en 1/3 de los pacientes, de hecho, las madres que no son portadoras somáticas y tienen hijos con DMD tienen riesgo de tener otro hijo afectado, secundario al mosaicismo de la línea germinal debido a que un porcentaje de sus ovocitos poseen la mutación. ⁽¹⁾

El gen más grande identificado en el ser humano es la distrofina (DMD), compuesto por 79 exones los cuales están repartidos en aproximadamente 2 millones de pares de bases; debido a su elevado tamaño tiene mayor probabilidad de mutaciones espontáneas, resultando en niños con DMD en familias sin antecedente de la enfermedad⁽⁶⁾. Este gen tiene una función importante en la producción de la proteína subsarcolémica (distrofina),

que permite la unión entre el citoesqueleto y la membrana plasmática confiriéndole estabilidad al músculo ⁽⁷⁾. (Ver figura 1)

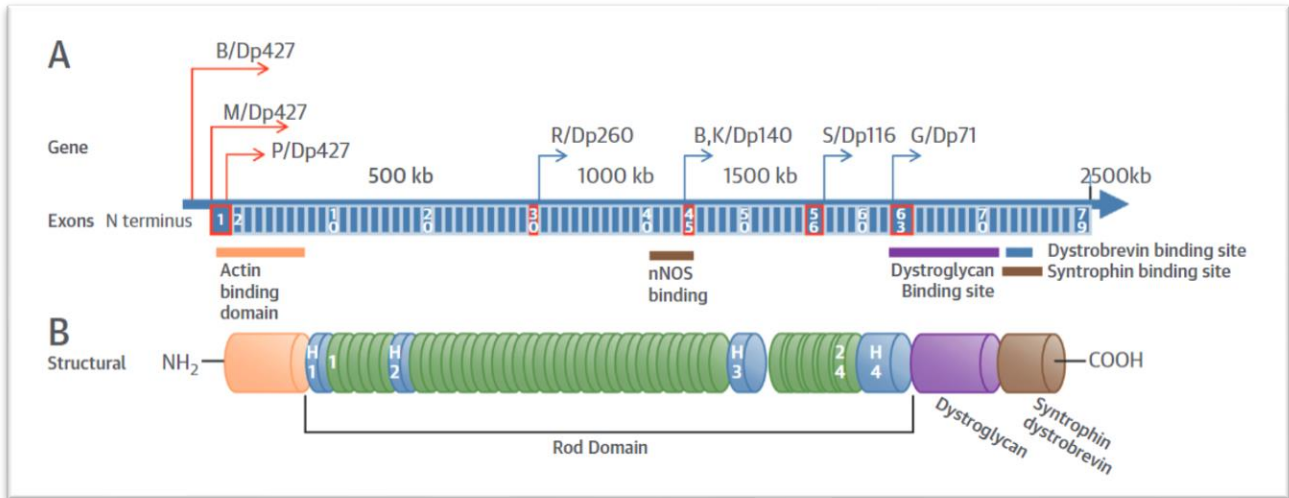


Figura 1. Gen y proteína Distrofina. (A) Los 79 exones del gen completo de la distrofina con promotores para las isoformas indicadas por flechas rojas y recuadros específicos para cada promotor: Los promotores de distrofina de longitud completa incluyen: M, promotor muscular; B, promotor cerebral; y P, promotor de Purkinje. Otras isoformas de distrofina más cortas incluyen: Dp260, expresada en la retina (R); Dp140, expresado en riñón (K) y cerebro (B); Dp116, expresado en células de Schwann (S); y Dp71, que se expresa de forma ubicua. **(B)** Esquema de la estructura proteica de la distrofina, incluido el sitio de unión a la actina en el extremo N-terminal y el sitio de unión a la proteína DGC en el extremo C-terminal. DGC = complejo de distroglicano. Fuente: Kamdar (8)

La proteína distrofina además de expresarse ampliamente en el músculo estriado, también lo hace en el cerebro y corazón; las isoformas de menor tamaño se expresan además en la retina, riñones, nervios periféricos, células de Purkinje y de Schwann. Pesa aproximadamente 421 kD y se encarga de unir la actina F en su región N-terminal a la matriz extracelular por medio del complejo proteico asociado a distrofina (DAPC) en su región C-terminal, proporcionando estabilidad a la membrana muscular ⁽¹⁾ (Ver figura 2).

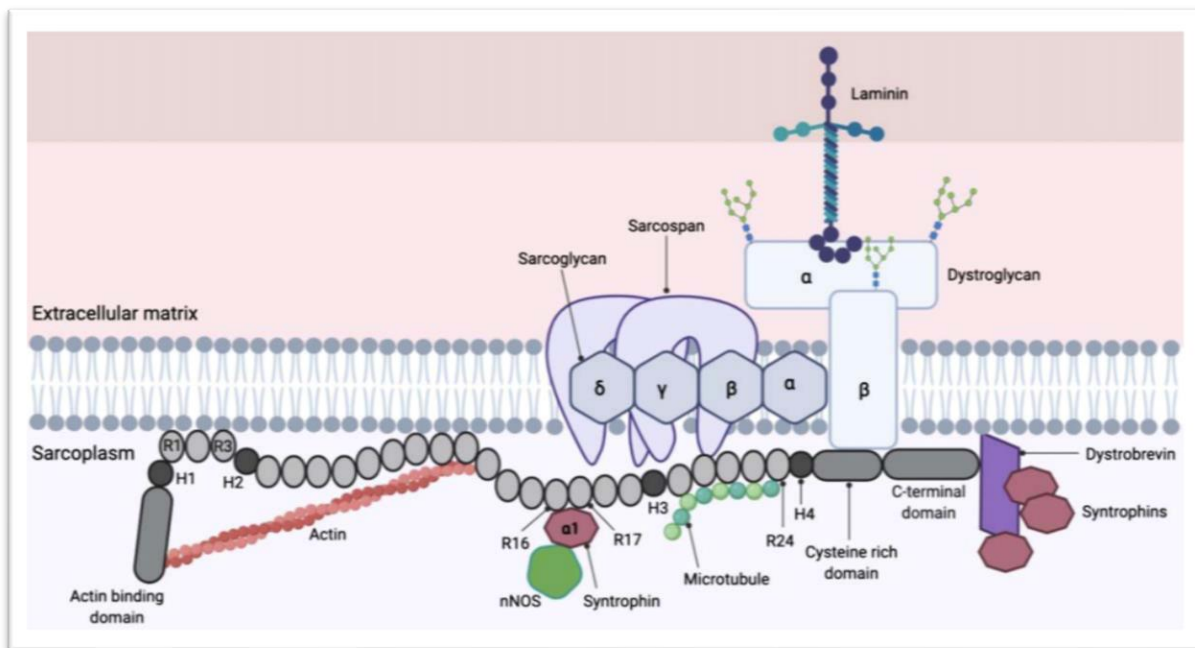


Figura 2. Distrofina de longitud completa y complejo proteico asociado a distrofina (DAPC). La proteína distrofina contiene un dominio de unión a actina (que también es el dominio N-terminal), un dominio bastón formado por 24 repeticiones de espectrina (marcadas como R), cuatro bisagras (marcadas como H1-H4), un dominio rico en cisteína y un dominio C- dominio terminal. La distrofina se une al DAPC a través del dominio rico en cisteína (que se une al distroglicano) y el extremo C (que se une a las sintrofinas y la distrobrevina), uniendo el citoesqueleto interno y la matriz extracelular. Fuente: Elangkovan (9)

El resultado de la pérdida de distrofina es el desmontaje del DAPC y la pérdida de la interacción entre la actina F y la matriz extracelular, lo cual condiciona al debilitamiento del sarcolema, haciéndolo altamente susceptible al daño por contracción, resultando en la filtración de enzimas musculares como la creatina quinasa (CK) del musculo a la sangre, además de lesión isquémica secundaria a una reducción de la nNOS (óxido nítrico sintasa neuronal) con compromiso directo de la vasodilatación protectora del musculo, estrés oxidativo y sobrecarga de calcio a nivel del citosol; conduciendo a un fallo en la regeneración, con inflamación crónica, fibrosis y sustitución muscular por tejido conectivo y adiposo, lo cual parecer ser la base fisiopatológica en esta entidad (7).

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con DMD no presentan síntomas llamativos al momento del nacimiento, pero un porcentaje de ellos pueden presentarse inicialmente con retraso del neurodesarrollo. En general se debe sospechar en varones de 2 a 4 años de edad, que presentan como manifestación inicial retraso del desarrollo motor, con posterior torpeza motora, debilidad, dificultad para subir escaleras, hipertrofia de pantorrillas, marcha en puntas y signo de Gowers (los pacientes usan sus manos para escalar sobre sus extremidades inferiores cuando se colocan en posición de pie desde el suelo, para compensar la debilidad en los músculos de las piernas y cadera) (Ver figura 3); síntomas que sigue un curso progresivo hasta que es necesario el uso de silla de ruedas justo antes de la adolescencia; el 30% de los pacientes tienen déficit cognitivo en el momento de la presentación, síntomas del espectro autista, retraso en el lenguaje u otras alteraciones cognitivo conductuales, las cuales también podrían estar presentes y deberían hacer sospechar esta enfermedad ⁽¹⁰⁾.

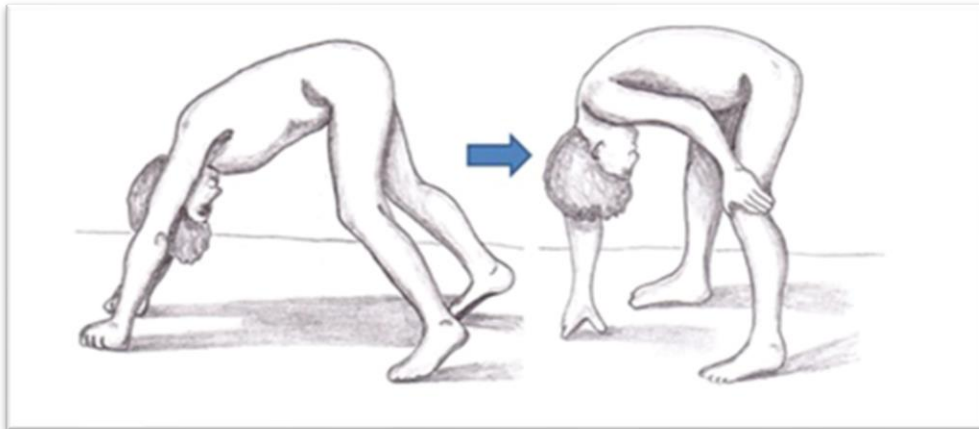


Figura 3. Maniobra de Gowers. Fuente: Nascimiento (11)

Clínicamente se han descrito 4 fases o estadios clínicos en la DMD:

1) Ambulatoria temprana (2 a 3 años), en la cual se produce de forma frecuente caídas, dificultad para subir escalones sin apoyo y en algunas ocasiones se puede apreciar la pseudohipertrofia de los músculos gastrocnemios.

2) Ambulatoria tardía (5 a 12 años), periodo en el cual se observan más claramente los signos clásicos de la distrofia muscular, como son el signo de Gowers, la pseudohipertrofia de los gastrocnemios y debilidad de la cintura pélvica.

3) No ambulatoria temprana (12 a 16 años), se evidencia una mayor debilidad que progresa a miembros torácicos, inicia la escoliosis, se pierde la marcha la cual dependerá de algunos factores como la mutación presentada por el paciente, el inicio de la rehabilitación, el uso de los esteroides y terapias moleculares.

4) No ambulatoria tardía (alrededor de los 20 años) en la cual los pacientes se encuentran confinados a una silla de ruedas, en algunos casos son requirentes de soporte ventilatorio y puede progresar a la insuficiencia cardiaca ⁽¹¹⁾. (Ver figura 4)

Ambulatoria temprana	Ambulatoria tardía	No ambulatoria temprana	No ambulatoria tardía
Debilidad en miembros inferiores	Marcha cada vez más dificultosa	Pérdida de la marcha	Debilidad progresiva en extremidades superiores e incapacidad para mantenerse sentado
Maniobra de Gowers	Pérdida de la habilidad para subir escaleras y levantarse del suelo	Capacidad para mantenerse de pie	Complicaciones cardíacas y respiratorias
Marcha con balanceo de caderas.	Primeros síntomas de escoliosis	Desarrollo de escoliosis	
Marcha de puntillas			
Limitación para subir escaleras			
Imposibilidad para saltar			
Dificultad en aprendizaje y problemas de conducta			

Figura 4. Resumen de las principales manifestaciones clínicas en las diferentes fases de la DMD. Fuente: Nascimento (11)

Diagnóstico

Con respecto al diagnóstico, es imperativo realizarlo de forma oportuna y precisa, con el fin de agilizar la atención. La sospecha clínica inicia generalmente en la primera infancia al notar signos clínicos sugestivos de enfermedad neuromuscular, asociado a concentraciones elevadas de transaminasas, lactato deshidrogenasa o de creatin quinasa (CK). En algunas ocasiones la elevación de TGO, TGP y lactato deshidrogenasa pueden provocar un inadecuado enfoque hacia disfunción hepática, retrasando el diagnóstico ⁽¹²⁾.

Con el advenimiento del estudio molecular en la época actual, el 85 al 90% del diagnóstico genético se realiza utilizando la técnica “MLPA” (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) que detecta en su mayoría duplicaciones y deleciones del gen de la

distrofina; la forma de detección de las mutaciones puntuales (10-15%) se realiza por medio de secuenciación del gen DMD o por medio de secuenciación del exoma ⁽¹³⁾. Si la sospecha clínica persiste y las pruebas anteriores no confirman el diagnóstico de DMD, se debe realizar una biopsia muscular con el fin de detectar ausencia de la proteína distrofina por medio de inmunohistoquímica como se explica en el algoritmo a continuación ⁽¹⁴⁾ (Ver figura 5)

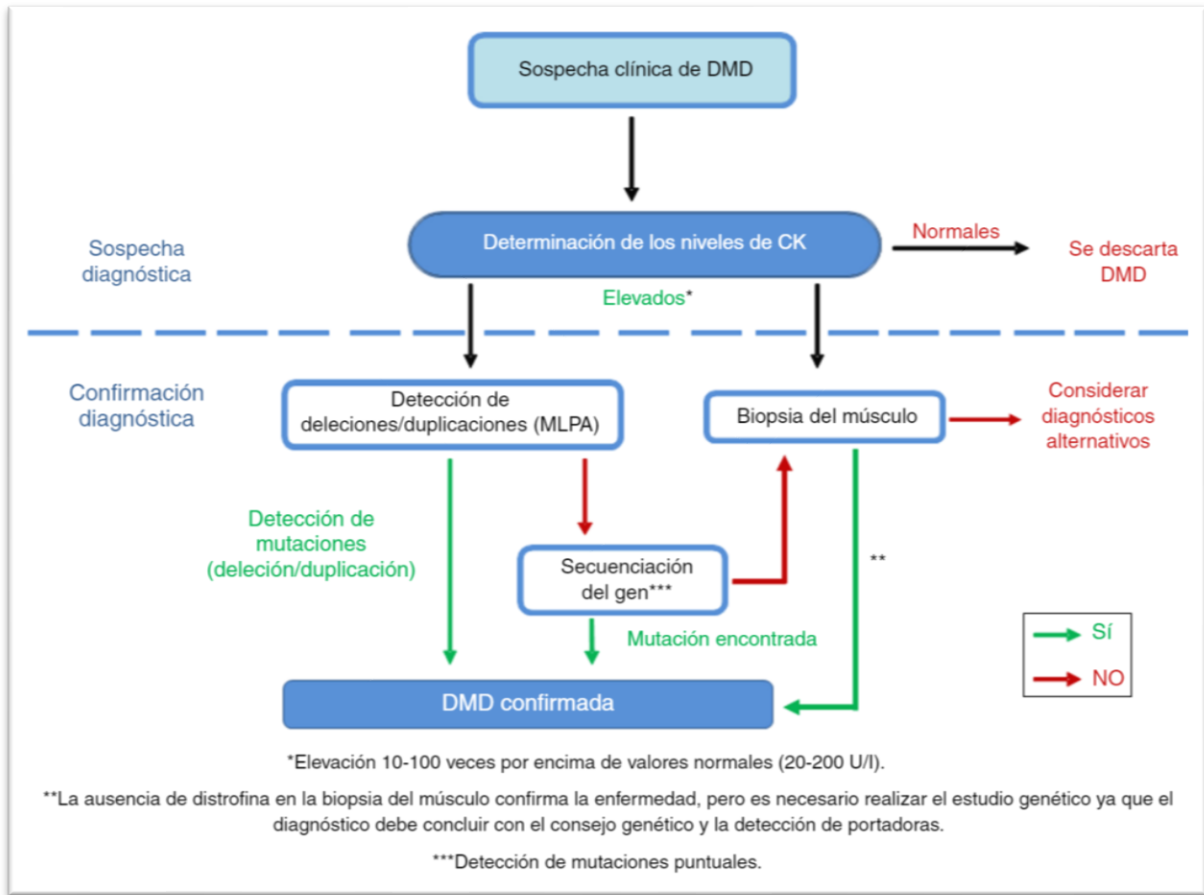


Figura 5. Adaptación del algoritmo diagnóstico de DMD, desde la sospecha hasta su confirmación. Fuente: Nacimiento (11).

Los familiares de pacientes con diagnóstico confirmado de DMD, deben recibir asesoría genética para establecer el riesgo de portador y por tanto riesgo de afección de la descendencia. Es recomendado realizar prueba genética a las mujeres (madre o hermanas) de un niño afectado para establecer estado de portador, así como a parientes de sexo masculino para confirmar o descartar la mutación. Una vez identificada a las mujeres que son portadoras se deben considerar las diferentes opciones de reproducción, así como

realizar diagnóstico genético antes de la implantación, pruebas genéticas de líquido amniótico o vellosidades coriónicas ⁽¹⁵⁾.

El tamizaje en la edad neonatal para la detección de DMD, fue demostrado inicialmente alrededor de los años 1970 con la medición de CK en gotas de sangre seca, posteriormente se informó la posibilidad de hacer en dos pasos la detección en neonatos, en primer lugar, se analizaba las concentraciones de CK y las muestras que tenían mayor concentración, eran analizadas posteriormente para detectar mutación en el gen de la distrofina. Sin embargo, actualmente el tamizaje está limitado a las enfermedades que inician en la edad neonatal y tienen tratamiento, características con las cuales no cumple la DMD, y por lo tanto al momento no hace parte del panel de detección ⁽¹⁶⁾.

Aunque han sido muchos los biomarcadores identificados, en la práctica clínica no son utilizados y solo en algunas ocasiones son incluidos como exploratorios en ensayo clínicos. La falta de biomarcadores confiables en la DMD afecta la atención rápida de estos pacientes, dificulta el avance en terapias nuevas y por lo tanto la aprobación de estas por parte de las entidades reguladoras. En este caso se hace necesario estrategias nuevas que incluyan estudios moleculares a nivel de ADN, ARN, proteínas y metabolitos de donde se extraigan los biomarcadores de mayor rendimiento en esta entidad ⁽¹⁷⁾.

Tratamiento

En los últimos 20 años, las investigaciones se han enfocado en caracterizar el mecanismo de la enfermedad y desarrollar estrategias terapéuticas encaminadas a la alteración genética, muchos de los avances se han logrado en el tratamiento de la DMD, en el presente no se dispone de una terapia curativa, en general el tratamiento es sintomático y orientado en prevenir las complicaciones de la enfermedad como la escoliosis, insuficiencia respiratoria y cardíaca, entre otras ⁽¹⁷⁾.

En múltiples estudios de adecuada calidad metodológica, se ha demostrado que el tratamiento con esteroides previene la aparición de escoliosis y se ha relacionado con la prolongación de la marcha, no está recomendado su uso en menores de 2 años y el promedio de edad de inicio es entre los 4 y 5 años de edad ⁽¹⁸⁾; sin embargo, existe

incertidumbre con respecto a que régimen de esteroide utilizar y la dosis optima. Los esquemas que se han utilizado son Prednisona a 0.75mg/kg y Deflazacort a 0.9mg/kg de forma diaria, y Prednisona de forma intermitente; demostrándose que esquemas diarios son más eficaces que el intermitente, pero no hay diferencia significativa entre los dos corticoesteroides ⁽¹⁹⁾, aunque la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) otorgó aprobación al Deflazacort como tratamiento específico para la DMD ⁽¹⁸⁾. Existe aún controversia sobre el tiempo de tratamiento con esteroides y su necesidad de continuarlo aun cuando hay pérdida de la deambulaci3n; sin embargo, estudios recientes han evidenciado que retrasa la afectaci3n pulmonar y cardiaca, adem1s de reducir la progresi3n de la escoliosis y preservar la fuerza de los miembros superiores. Los efectos adversos del f1rmaco hacen que una proporci3n importante de pacientes no tolere su uso cr3nico; por lo general, la dosis del esteroide se debe ajustar de acuerdo al peso hasta que alcance los 40kg y se debe continuar aun en la fase no ambulatoria si no se producen efectos adversos de relevancia, los cuales en caso de que aparezcan y son manejables se debe considerar reducir la dosis un 30% antes de plantear su retirada ⁽¹¹⁾

En la era actual, en la que se est1n fortaleciendo los ensayos cl3nicos, es importante contar con una adecuada genotipificaci3n de los pacientes con DMD, con el fin de definir estrategias terap1uticas para esta enfermedad, que se ha convertido en pionera en el 1rea de las terapias g3nicas y depende del tipo mutaci3n encontrada en cada paciente ⁽²⁰⁾.

Los avances terap1uticos se pueden dividir en dos grupos importantes:

El primer grupo son los que act1an directamente sobre los mecanismos fisiopatol3gicos asociados a la DMD y que no tienen dependencia de la mutaci3n, como lo son la inflamaci3n, estabilizaci3n de la membrana muscular, la capacidad de regeneraci3n del musculo, aumento de flujo sangu3neo, expresi3n utrofina como prote3na compensatoria, antioxidantes, entre otros. Podr3an ser candidatos a estas terapias todos los pacientes seg1n su estadio cl3nico, no obstante; actualmente todos se encuentran en investigaci3n y no hay ning1n f1rmaco aprobado, a excepci3n de los corticoides mencionados previamente ⁽²¹⁾.

El segundo grupo hace relaci3n a la terapia g3nica en la cual de acuerdo a la mutaci3n gen3tica presentada por el paciente se definir3a la indicaci3n de la terapia especifica, como veremos a continuaci3n ⁽²¹⁾: (Ver figura 6)

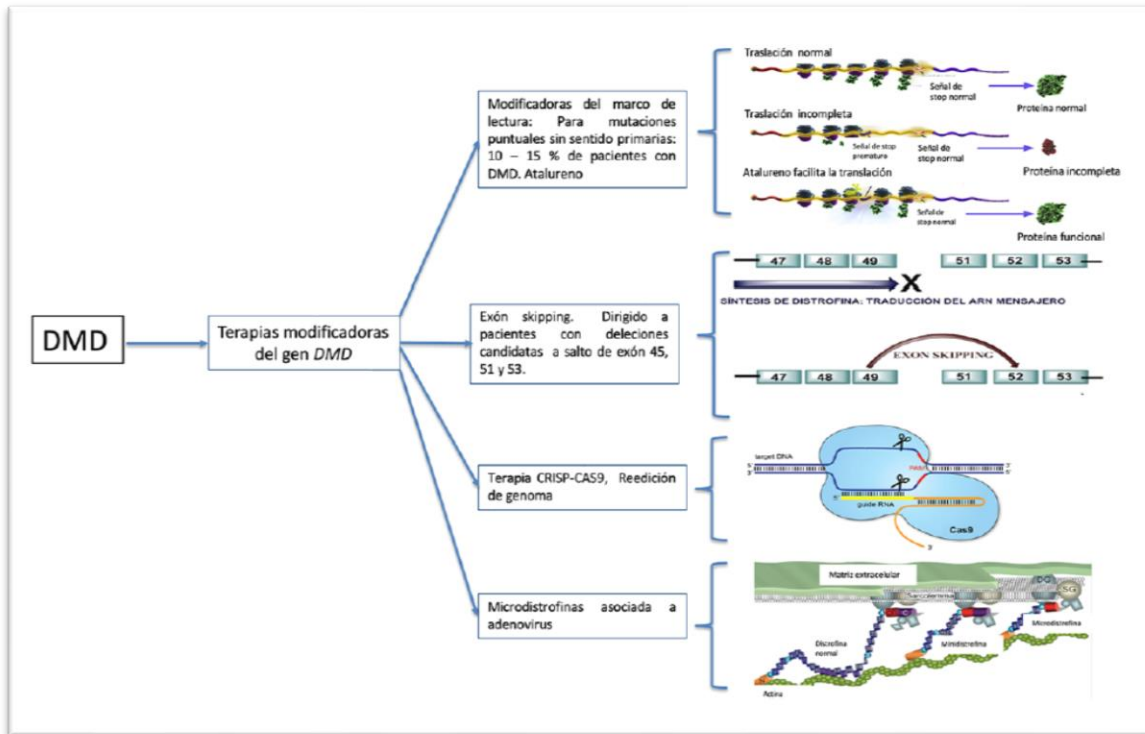


Figura 6. Terapias modificadoras del gen DMD en la distrofia muscular de Duchenne (21)

Con respecto a la terapia modificadora del marco de lectura, se encuentra el *Ataluren*, el cual actúa restaurando el marco de lectura del RNA mensajero, con la capacidad de modificar el codón de stop prematuro, resultado en la continuidad de la codificación de la distrofina; este fármaco está autorizado por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) de manera condicional para pacientes con DMD con mutaciones sin sentido, desde los 2 años de edad y etapa ambulante. Han sido múltiples los ensayos clínicos que han demostrado prolongación de la marcha con respecto a grupo control no tratado (22).

Otra de las terapias es la de salto de exón, la cual tiene como fin unir un exón antes y otro después a la deleción del gen y por lo tanto permitir la continuidad del marco de lectura, con la producción de una distrofina funcional (23). En la actualidad hay algunos ensayos clínicos que se están llevando a cabo, con salto del exón 51, 53 y 45. El *Eteplirsen* el cual fue aprobado por la FDA y beneficia al salto de exón 51; el salto de exón 45 lo hace el *Casimersen* y el del exón 53 lo beneficia el *Golodirsen* y el *Vitolarsen*. Sin embargo, uno de los inconvenientes que son reportados con esta terapia es la corta eficacia lo que conlleva a aplicación regular (24). (Ver figura 7)

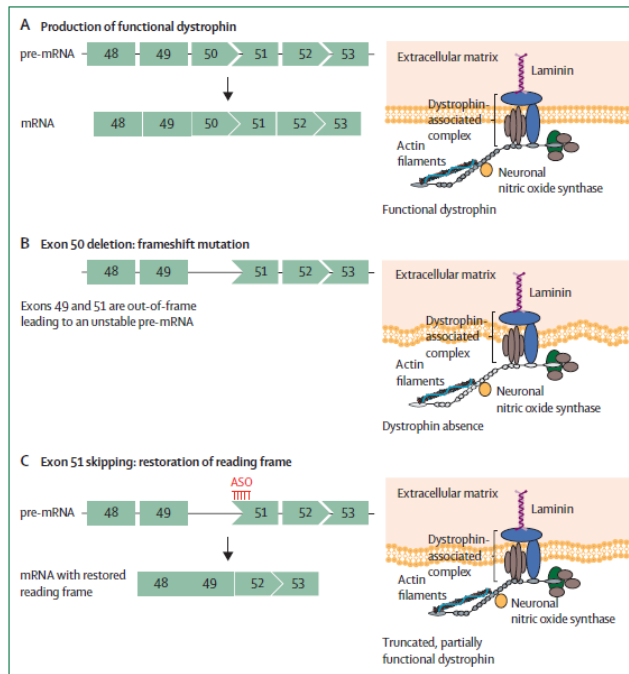


Figura 7: Mecanismo de omisión de exón para la restauración del marco de lectura en mutaciones asociadas con distrofia muscular de Duchenne **(A)** Producción de distrofina en condiciones fisiológicas y presentación de distrofina y el complejo proteico asociado a distrofina en el sarcolema. La distrofina actúa como enlace entre el complejo proteico asociado a la distrofina en el sarcolema y el citoesqueleto de actina; en última instancia, une el citoesqueleto de actina con la laminina en la MEC a través del complejo proteico asociado a la distrofina. La nNOS está estrechamente asociada y cuando aumentan las demandas metabólicas musculares, el óxido nítrico producido por la nNOS media un aumento del flujo sanguíneo hacia los músculos. **(B)** La eliminación del marco de lectura del exón 50 conduce a un pre-ARNm inestable, ya que los exones 49 y 51 están fuera de marco, lo que resulta en la ausencia de distrofina. La ausencia de distrofina conduce a la inestabilidad del sarcolema y al daño debido a la pérdida de soporte mecánico. La molécula se muestra en un tono de color claro para indicar la ausencia. **(C)** El tratamiento con ASO para la omisión del exón 51 restaura el marco de lectura y conduce a la producción de una distrofina truncada, pero parcialmente funcional, con partes internas eliminadas. La distrofina resultante tiene dominios de unión esenciales conservados, como el N-terminal de unión a actina y el C-terminal, que asocian la proteína con la actina y el complejo proteico asociado a la distrofina. ECM=matriz extracelular. nNOS = óxido nítrico sintasa neuronal. pre-ARNm = ARNm precursor. ASO = oligonucleótido antisentido.

Imagen cortesía: Emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy. Theodora Markati. *Lancet Neurol* 2022; 21: 814–29

Una estrategia potencial que se ha descrito para el tratamiento de pacientes con DMD, es la terapia de reemplazo de genes, en la cual se introduce un gen funcional en un vector viral con la consiguiente producción de distrofina de menor tamaño (mini o microdistrofinas) pero con función similar a la distrofina de un tamaño normal ⁽²⁵⁾. La administración en modelos animales ha demostrado reversión en las manifestaciones clínicas, cambios distróficos encontrados en la fibra muscular y descenso de los niveles de CPK. Sin embargo, el uso de microdistrofina utilizando como vector viral los adenovirus, se encuentra en estudio con el fin de comprobar su eficacia ⁽²⁶⁾.

También se ha planteado el salto de exón a través de la edición del genoma, asociado a repeticiones palindrómica cortas (CRISPR/Cas9), que logra eliminar la mutación-delección del gen de forma permanente y de así logrando reparar el marco de lectura de la distrofina. Los virus adenoasociados (AAV por sus siglas en inglés) han sido usados para la administración de los componentes de CRISPR/Cas9 en vivo, para eliminar el exón 23 mutado del gen DMD del genoma de ratones, los estudios confirman distrofina restaurada, lo cual lo convierte en una terapia prometedora ⁽²¹⁾.

No obstante, la gran heterogeneidad de las mutaciones encontradas hace complicado el planteamiento de terapias modificadoras de la enfermedad, ya que muchas de ellas se dirigen a una mutación específica y por lo tanto solo son aplicables a una población específica ⁽²⁷⁾.

En el año 2010 se emitieron consideraciones con respecto al cuidado de los pacientes con DMD, sin embargo, desde entonces se ha evolucionado en el manejo multidisciplinario de esta entidad, teniendo en cuenta que actualmente la supervivencia es mayor, debido a un cambio en las estrategias tanto diagnósticas como terapéuticas. Por lo tanto, en el año 2018 se emitieron nuevas consideraciones encaminadas a abordar las necesidades de los pacientes ⁽¹³⁾.

El manejo neuromuscular, la fisioterapia y el tratamiento con esteroides siguen siendo la base terapéutica de los pacientes con DMD y están indicados aun después de perder la deambulación. La evaluación funcional debe realizarse con escalas objetivas específicas para enfermedades neuromusculares, dentro de ellas encontramos la evaluación ambulatoria North Star (NSAA) y las pruebas de función cronometradas que tienen alta confiabilidad y validez, las cuales deben realizarse cuando aún hay deambulación y se deben repetir cada 6 meses; la presencia de diferencias entre las medidas a través del tiempo con respecto a los cambios motores son importantes para el seguimiento, evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta a terapias emergentes. Otras medidas que también son útiles son la escala motora infantil de Alberta, la escala motora de Hammersmith y la medida de la función motora gruesa. Se debe incluir dentro el manejo rehabilitador, la terapia física con el fin de mejorar la movilidad articular y la extensibilidad muscular, para prevenir o minimizar deformidades y contracturas; también la terapia ocupacional y de lenguaje ⁽¹³⁾.

Los pacientes con DMD puede presentar complicaciones endocrinas que pueden ser atribuidas directamente a su tratamiento. Entre ellas se incluyen retraso en el crecimiento y la pubertad, e insuficiencia suprarrenal. Por tanto, los objetivos en estos pacientes es hacer un adecuado control del crecimiento y desarrollo, realizar diagnóstico de los déficit hormonales y proporcionar tratamiento específico cuando sea requerido, además educar a los pacientes y familiares sobre la prevención de crisis suprarrenal secundario a la suspensión abrupta de glucocorticoides ⁽²⁸⁾.

Las complicaciones gastrointestinales y nutricionales que presentan los pacientes incluyen la pérdida o aumento de peso, desequilibrio de líquidos y nutrientes, disminución en la densidad mineral ósea y alteración en la mecánica de la deglución. Se debe pretender optimizar la atención nutricional promoviendo alimentación equilibrada y saludable, manejo de la constipación y reflujo gastroesofágico y definir necesidad de uso de gastrostomía cuando sea requerido ⁽²⁹⁾.

Una causa importante de morbimortalidad en pacientes con DMD son las complicaciones respiratorias, que se pueden presentar secundarias a manejo inadecuado de secreciones, fatigabilidad de los músculos respiratorios, atelectasias, neumonía e insuficiencia respiratoria, las cuales en caso de no ser corregidas pueden terminar en muerte por paro cardiorrespiratorio. Las estrategias utilizadas para el manejo son el uso temprano de reclutamiento de volumen pulmonar, dispositivos para tos asistida, ventilación asistida nocturna y posteriormente diurna, necesidades que son más frecuentemente utilizadas en la etapa no ambulatoria, que pueden mejorar la calidad de vida, disminuir las complicaciones a nivel respiratorio y prolongar la vida; así mismo, las inmunizaciones recomendadas para este grupo de paciente incluyen la vacuna inactivada contra influenza de forma anual, así como la vacuna neumocócica ⁽³⁰⁾.

Dentro de las complicaciones cardiovasculares, encontramos como principal manifestación la miocardiopatía, secundaria a la ausencia de distrofina en el musculo cardiaco, en donde la demanda fisiológica con el tiempo no es suplida, con desarrollo de insuficiencia cardiaca y por tanto de alteración en la conducción cardiaca ⁽³¹⁾. Los síntomas de insuficiencia cardiaca en este grupo de pacientes, especialmente en la etapa no ambulatoria, suelen ser sutiles y en muchas ocasiones se pueden pasar por alto. La recomendación actual es

realizar electrocardiograma e imágenes no invasivas cardíacas como resonancia magnética cardíaca (modalidad de elección) o ecocardiograma en la etapa ambulatoria y no ambulatoria temprana, con el fin de establecer la función cardíaca inicial y detectar alteraciones anatómicas que a largo plazo pudiesen afectar la salud cardiovascular. Se recomienda evaluación cardíaca anual en pacientes asintomáticos y a pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca o alteraciones en las imágenes cardíacas (disfunción o hipertrofia del ventrículo izquierdo, fibrosis miocárdica) los controles con cardiología deben ser con mayor frecuencia. Con respecto al tratamiento farmacológico, este debe ser iniciado cuando aparecen síntomas de insuficiencia cardíaca, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o datos imagenológicos de fibrosis miocárdica, independientemente de la edad; los medicamentos más frecuentemente utilizados son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) o los betabloqueadores. En fases muy avanzadas de la enfermedad cardíaca, cuando el tratamiento médico ha fracasado y teniendo en cuenta que el trasplante cardíaco no es opción en estos pacientes, podría usarse como terapia final un dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo. Las mujeres portadoras, se conoce que corren riesgo de sufrir tanto enfermedad del músculo esquelético así como miocardiopatía; un estudio en 2016, mostró que el 47% de las portadoras tuvieron al menos un hallazgo positivo en la resonancia magnética cardíaca (RMC); la recomendación actual es realizar en la edad adulta una evaluación cardíaca inicial con electrocardiograma e imagen cardíaca, preferiblemente RMC, con seguimiento cada 3 a 5 años según los hallazgos⁽³²⁾.

La osteoporosis se presenta frecuentemente en niños con DMD tratados con glucocorticoides, clínicamente se manifiesta como fracturas de huesos largos con traumatismo menores o fracturas vertebrales. Si bien la densidad mineral ósea sirve para hacer diagnóstico de osteoporosis, las radiografías de columna seriadas se deben priorizar en vista de la necesidad de hacer detección de los primeros signos de fragilidad ósea. Actualmente se respalda el uso de bifosfonatos intravenoso como terapia de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con distrofia muscular de Duchenne⁽³²⁾.

La evaluación de la escoliosis en la etapa ambulatoria es inusual y solo es indicada cuando se observa una curvatura en la exploración física. Por el contrario, en la etapa no ambulatoria el seguimiento se debe realizar cada 6 a 12 meses, con indicación de realizar radiografía en caso de que se detecte curvatura en la inspección, y si esta es mayor a 20°

se justifica la participación de un cirujano ortopédico. Se deben tener consideraciones especiales para los pacientes con DMD, por riesgo elevado de presentar rabdomiólisis e hiperpotasemia potencialmente mortales cuando se administra succinilcolina o anestésicos inhalatorios, además del aumento del riesgo a sufrir descompensación respiratoria y cardíaca, durante y después del procedimiento.

Cabe mencionar que la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad se ve afectada al igual que la de su familia, generando situaciones complejas en el estado físico y psicológico, ameritando contar con un mejor soporte de salud y de esta manera contribuir a mejorar el desarrollo de esta enfermedad y la calidad de vida de los pacientes y sus familias. La alteración en el estilo de vida difiere de acuerdo con la severidad de la afección neuromuscular, que varían desde ausentismo escolar, reducción en las interacciones sociales secundario a la complejidad de la enfermedad a medida que esta avanza, incluso la necesidad de equipos médicos para la movilización y la discriminación; sin dejar pasar por alto el impacto económico en las familias debido a dificultades laborales de los cuidadores y los costos crecientes para el cuidado de la enfermedad que en muchas de las ocasiones no es cubierto por los sistemas de salud ni entidades gubernamentales ⁽³³⁾.

Pronóstico

Teniendo en cuenta que la DMD es una enfermedad progresiva que conduce a una esperanza de vida reducida, fue realizada una revisión sistemática de la literatura acerca de la mortalidad, la cual mostró que la mediana de esperanza de vida fue 22 años, sin embargo las tasas de supervivencia han aumentado con el tiempo; los pacientes nacidos a partir de 1990 han aumentado su esperanza de vida hasta los 28 años ⁽³⁴⁾. Se ha considerado que con cuidados óptimos siguiendo pautas para el cuidado y el tratamiento cada vez mejor de la disfunción cardiopulmonar, los pacientes con esta enfermedad pueden sobrevivir hasta los 40 años ⁽¹⁾.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La distrofia muscular de Duchenne se encuentra dentro del espectro de las enfermedades raras, siendo en muchos casos infradiagnosticada. Por tanto, su identificación es a menudo en estadios avanzados y como consecuencia asociada a desenlaces adversos. Con el advenimiento de nuevas estrategias terapéuticas, se ha logrado impactar considerablemente en el progreso de la enfermedad, entendiendo que el mayor beneficio está asociado al inicio temprano de estas. La principal explicación al infradiagnóstico, es la pobre identificación de las manifestaciones clínicas tempranas relacionadas con debilidad muscular, alteraciones del patrón de la marcha y retraso en la adquisición de hitos del neurodesarrollo motor. De manera que, los esfuerzos están encaminados al diagnóstico e intervención terapéutica precoz y oportuna, con el objetivo de mejorar la calidad de vida.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil clínico y epidemiológico de la Distrofia Muscular de Duchenne en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2010 al año 2022?

V. JUSTIFICACIÓN

En la ciudad de México, no se cuenta al momento con un programa de tamizaje para DMD que se aplique de forma temprana a la población pediátrica, por lo tanto, los profesionales en el área médica deben estar informados de las manifestaciones tempranas y el curso de la enfermedad, con el fin que ante la mínima sospecha se realice una medición de la CPK, primer estudio accesible y con el cual se puede iniciar el abordaje para las enfermedades neuromusculares y por medio de esta investigación poder dar origen a lineamientos para tamizaje de esta entidad.

El Instituto Nacional de Pediatría ha sido por muchos años centro de referencia nacional tanto en el diagnóstico como tratamiento de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne, por lo que es necesario definir las características de la presentación clínica y la progresión de la enfermedad con el fin de realizar detecciones cada vez más tempranas, iniciar tratamiento que permita prolongar la deambulación y establecer lineamientos en guías de

práctica clínica con base a los resultados obtenidos en el Instituto Nacional de Pediatría, además de contribuir a dar paso para futuros estudios prospectivos.

VI. OBJETIVOS

General:

Describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico confirmado de Distrofia Muscular de Duchenne, que fueron atendidos en el servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido entre 2010 y 2022.

Específicos:

1. Caracterización clínica, epidemiológica y genética los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.
2. Determinar el estadio clínico de la enfermedad con el cual es valorado la primera vez el paciente por neurología.
3. Describir las principales manifestaciones clínicas con las cuales debuta el paciente.
4. Enlistar las principales mutaciones genéticas en los pacientes que cuenten con estudio molecular.
5. Describir la edad de presentación y la progresión de la enfermedad con la mutación genética encontrada en los que cuenten con estudio molecular.
6. Detallar las complicaciones que se presentan en la evolución de los pacientes incluidos en el estudio.

VII. HIPÓTESIS: no aplica

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Descriptivo longitudinal

Diseño del estudio:

- Secuencia temporal: longitudinal
- Control de la asignación de los factores de estudio: Observacional

- Por la recolección de datos: Retrospectivo
- Por los componentes del grupo: Homodémico

Población de estudio:

- **Población objetivo:** Pacientes con diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne menores de 18 años.
- **Población elegible:** Pacientes valorados por el servicio de Neurología en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre los años 2010 al 2022.

Criterios de selección:

- Expedientes de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne confirmado con estudio molecular o biopsia muscular, valorados por el servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 2010 y 2022.
- Rango de edad: pacientes menores de 18 años al momento de la consulta
- Sexo: indistinto

Criterios de exclusión:

- Expedientes sin reporte genético que respalde el diagnóstico

Tamaño de la muestra y muestreo: En los registros del archivo clínico se encuentran 305 pacientes con el diagnóstico de DMD, por lo que esta será nuestra población elegible. Debido a que se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de DMD en el periodo establecido que cumplan los criterios de selección, entonces no utilizaríamos ninguna técnica de muestreo.

Análisis estadístico:

1. Registro del protocolo ante la coordinación de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Obtención de expedientes de archivo clínico.
3. Recolección de variables en Excel.
4. Exportación al programa estadístico SPSS-21 para realizar análisis estadístico.
5. Se realizará análisis descriptivo de las variables demográficas, las variables cualitativas se reportarán en porcentajes y/o proporciones, las variables cuantitativas con medidas de tendencias central y dispersión.

6. Se realizará descripción narrativa del curso clínico, las variables cualitativas se reportarán en porcentajes y/o proporciones, las variables cuantitativas con medidas de tendencias central y dispersión.

IX. ASPECTOS ÉTICOS

La Ley General de Salud en Materia de Investigación Para la Salud, indica que el protocolo es de riesgo bajo; por lo tanto, no requerimos de un consentimiento informado firmado. Se garantiza la confidencialidad de los datos haciendo uso exclusivo de los datos de interés y evitando utilizar datos personales y sensibles de pacientes y familiares.

El estudio se desarrolló con estricto apego a los principios éticos para investigación en seres humanos, los cuales incluyen: respeto, beneficencia, no maleficencia y justicia. Se observaron los lineamientos de la Declaración de Helsinki con las modificaciones de Tokio y de Corea en el 2013 recientemente. Se tomaron en consideración lo establecido en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y en base al artículo 4to, párrafo tercero de la Constitución política de los Estados Unidos Mexicanos en lo referente al desarrollo de la Investigación para la salud, se atendieron los aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de los pacientes sujetos a esta investigación. Por las características del protocolo, en base al artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, se considera que este estudio no tiene riesgo y que la información obtenida de los expedientes clínicos será para uso exclusivamente académico y se manejará con discrecionalidad y ética. El resguardo de la información será en base codificada con acceso exclusivo por el investigador, coinvestigador y asesor metodológico. No se registrará ningún dato personal o que pueda vincular la identidad del sujeto. Así mismo se procuró el cumplimiento de los principios éticos de la Asamblea Médica Mundial establecidos en la Declaración de Helsinki, Finlandia en 1964 y a las modificaciones hechas por la misma asamblea en Tokio, Japón en 1975.

X. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	NIVEL DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICION
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en hombres y mujeres	Cualitativa dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Procedencia	Estado en el que vive	Cualitativa nominal	Estado
Antecedente familiar de DMD	Registro de diagnóstico de DMD en familiares biológicos de la persona, tanto vivos como muertos	Cualitativa dicotómica	1.Si 2.No
Familiar con diagnóstico de DMD	Parentesco del paciente con el familiar diagnosticado con DMD	Cualitativa nominal	1. Hermano 2. Tío 3. Primo 4. Abuelo
Edad al momento del diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta ser diagnosticado con DMD	Cuantitativa discreta	Años
Retraso desarrollo motor	Retardo en la adquisición de habilidades motoras que se observa en el niño de forma continua durante toda la infancia	Cualitativa dicotómica	1.Si 2.No
Retraso del lenguaje	Dilatación en la adquisición del desarrollo cronológico del habla de acuerdo con la edad	Cualitativa dicotómica	1.Si 2.No
Discapacidad intelectual	Persona que no tiene la capacidad de aprender a niveles esperados y funcionar normalmente en la vida cotidiana	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No
Motivo de consulta	Expresión del síntoma principal con el que acude el paciente a su primera valoración	Cualitativa nominal	1. Debilidad muscular 2. Alteración de la marcha 3. Caídas frecuentes 4. Dificultad para subir escaleras 5. Dificultad para correr

			6. Marcha en puntas 7. Elevación de enzimas hepáticas
Marcha anormal	Alteraciones de la forma de caminar	Cualitativa dicotómica	1.Si 2: No
Caídas frecuentes	Sucesos involuntarios que hacen perder el equilibrio y dar con el cuerpo en el suelo o en otra superficie firme, que se repite a menudo	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No
Dificultad para subir escaleras	Problema para ir de un lugar a otro más alto por medio de escalones	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No
Debilidad muscular	Reducción de la fuerza en uno o más músculos	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No
Reflejos de estiramiento muscular	Respuesta corporal desencadenada por un estímulo de estiramiento en el músculo	Cualitativa nominal	1. Normales 2. Aumentados 3. Disminuidos 4. Abolidos
Hipertrofia de gastrocnemios	Crecimiento considerable del musculo más superficial de la pantorrilla	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No
Signo de Gowers	Maniobra que tiene que hacer un paciente usando sus manos para escalar sobre sus muslos para impulsar su cuerpo hasta ponerse en posición de pie	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No
Marcha en puntas	Caminar sobre los dedos de los pies	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No
Marcha independiente al momento de la primera consulta	Proceso por el cual el cuerpo se desplaza mientras mantiene la postura estable sin ayuda, al momento de acudir a la primera valoración neurológica	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No
Edad perdida de la marcha	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta no caminar independiente	Cuantitativa discreta	Años
Uso de silla de ruedas al momento de la primera valoración	Vehículos individuales que favorecen el traslado de personas que han perdido la marcha	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No

Cardiomiopatía	Enfermedades del músculo cardíaco	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Edad al momento del diagnóstico de cardiomiopatía	Edad al momento en que se realiza diagnóstico de cardiomiopatía en un paciente con diagnóstico de DMD	Cuantitativa discreta	Años
Arritmia cardiaca	Alteración del ritmo cardíaco	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No
Complicación respiratoria	Problema medico secundario a aparición de síntomas respiratorios	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No
Edad al momento del diagnóstico de las complicaciones respiratorias	Edad al momento en que se presenta complicaciones respiratorias (fatigabilidad de los músculos respiratorios, atelectasias, neumonía e insuficiencia respiratoria) en un paciente con diagnóstico de DMD	Cuantitativa discreta	Años
Escoliosis	Desviación lateral de la columna vertebral	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No
Edad al momento del diagnóstico de la escoliosis	Edad del paciente con DMD en la cual se realiza diagnóstico de escoliosis	Cuantitativa discreta	Años
Síntomas gastrointestinales	Alteración del organismo que pone de manifiesto la existencia de una afección del aparato digestivo	Cualitativa dicotómica	1.Si 2. No
CPK total al diagnostico	Tipo de enzima que se encuentra principalmente en los músculos esqueléticos y el corazón, y en cantidades menores en el cerebro	Cuantitativa continua	mcg/L
Transaminasas al diagnostico	Enzimas que se producen en las células de distintas partes del cuerpo, sobre todo en el hígado	Cuantitativa continua	UI/L
Electromiografía	Procedimiento de diagnóstico que se utiliza para evaluar la actividad eléctrica de los músculos	Cualitativa dicotómica	1.Positiva 2.Negativa 3.No realizada
Biopsia muscular	Extracción de tejidos y células de un músculo específico y examinarlos con un microscopio	Cualitativa dicotómica	1.Normal 2.Anormal 3.No realizada

Hallazgo histológico de biopsia muscular	Hallazgos de tejido muscular extraído en microscopía	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Necrosis 2. Fibras en regeneración 3. Fibrosis 4. Infiltración adiposa 5. Ausencia de distrofina
Estudio genético	Área de estudio de la biología que busca comprender y explicar cómo se transmite la herencia de generación en generación a través del ADN	Cualitativa nominal	Categorías de mutación
Ecocardiograma	Gráfico que registra la posición y los movimientos del corazón mediante ondas ultrasónicas	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Anormal
Hallazgos ecocardiográficos	Alteraciones encontradas en estudio ecocardiográfico en paciente con DMD	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Miocardiopatía dilatada 2. Función sistólica reducida <55% 3. Alteración de la contractilidad
Tratamiento con esteroide	Son medicamentos con función antiinflamatoria e inmunorreguladora	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Tipo de esteroide	Clasificación de los esteroides con respecto a su potencia utilizado en el paciente con DMD	Cualitativa nominal	<p>Prednisona</p> <p>Deflazacort</p>
Edad de inicio y suspensión de terapia con esteroides	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta iniciar y finalizar tratamiento farmacológico	Cuantitativa discreta	Años
Muerte	Paciente con DMD que ha llegado al fin de su vida	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Edad de muerte	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta su muerte	Cuantitativa discreta	Años
Causa de muerte relacionada con DMD	Determinación oficial de las circunstancias que provocan el fin de la vida en el paciente con DMD	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No

XI. RECURSOS

Humanos

Residente de neurología pediátrica: Dra. Rosa Helena Múnera Libberos

Asesor metodológico: Dr. Oscar Alberto Pérez González

Asesor experto: Dra. Matilde Ruiz García

Materiales

Empleo de computadoras para recolección y consulta de expedientes, papelería e impresora.

Financieros

Se contó con los recursos financieros propios de los investigadores que intervienen en el estudio, los cuales serán requeridos para adquirir papelería.

Conflictos de interés

No hay conflicto de interés

XII. CRONOGRAMA

Año	2022						2023							
ACTIVIDAD	Jul	Agos	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Agos
1. Investigación documental														
2. Estructuración del protocolo														
3. Aprobación del protocolo														
4. Ejecución del protocolo y recolección de datos.														
5. Análisis de resultados y procesamiento de información.														
6. Redacción y presentación de tesis.														

XIII. RESULTADOS

En total se evaluaron 294 expedientes de pacientes con diagnóstico de Distrofia Muscular consignados con CIE-10 G71.0, de los cuales 205 presentaban otro diagnóstico y 89 cumplían con criterios clínicos para Distrofia muscular de Duchenne, de éstos 10 pacientes no contaban con diagnóstico confirmatorio (molecular y/o biopsia) y 5 no habían sido valorados por el servicio de neurología por lo cual se excluyeron, analizando finalmente los expedientes de 74 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión (Ver gráfico 1).

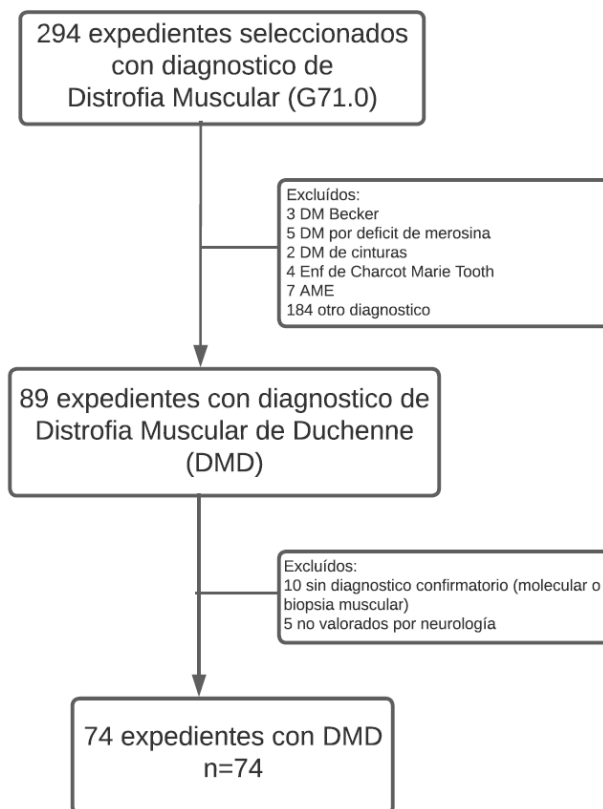


Gráfico 1. Diagrama de flujo selección de la muestra

Dentro de las características demográficas encontramos que el 100% de los pacientes pertenecía al género masculino.

Antecedentes heredofamiliares:

El 68.9% (51n) de los pacientes negaron tener antecedentes familiares de relevancia, mientras que el 28.4% (21n) de la población estudiada presentó antecedente familiar por parte de la madre, de los cuales el 47.6% (10n) tenían un solo familiar afectado, el 9.5% (2n) dos familiares, el 28.5% (6n) tenían 3 familiares y por último el 14.1% (3n) presentaban más de 4 familiares afectados considerándose hermanos, primos, tíos o tíos abuelos; en el 2.1% se desconocían antecedentes.

Al 63.5% de las madres de los pacientes se les realizó estudio genético para portadoras, encontrándose positivo en un 57.5% (27n) de los casos y negativo en el 42.5% (20n) de las madres, de las hermanas a las que se les realizó el estudio 8 resultaron positivas.

Manifestaciones clínicas:

En cuanto al inicio de sintomatología se encontró que la menor edad reportada de inicio de síntomas fue a los 2 años mientras que la mayor edad fue a los 9 años, con una mediana de 3 años; la mediana de edad al primer contacto con el servicio de Neurología fue a los 7 años, siendo el año de edad la menor edad reportada y los 15 años la mayor, notando un retraso en la atención de 4 años con relación al inicio de la sintomatología.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 7.13 años siendo la mínima 1 año mientras que la máxima fue de 14 años. En cuanto a la pérdida de la marcha, se encontró que la edad mínima fue de 7 años, mientras que la máxima se reportó de 14 años y la mediana de 10 años (Ver gráfico 2).

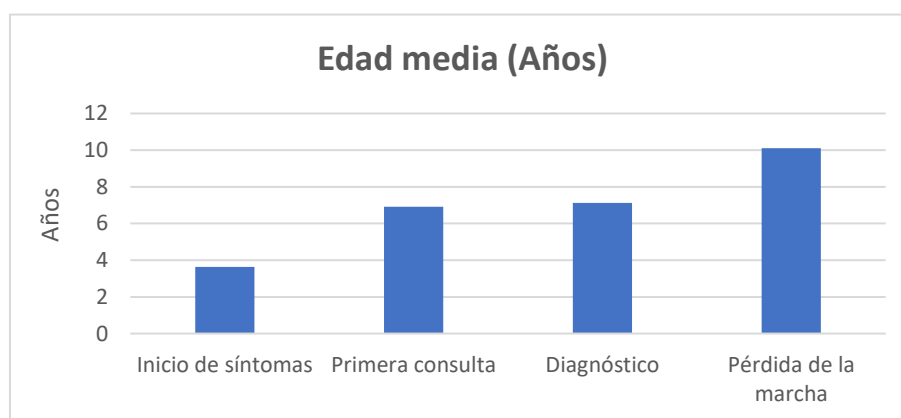


Gráfico 2. Edad media síntomas, primera consulta, diagnóstico y pérdida de la marcha

En cuanto a la pérdida de la marcha, encontramos que el 87.8% de los pacientes caminaban de manera independiente en la primera valoración mientras que el 12.1% se encontraban en silla de ruedas, de los pacientes que caminaban en la primera valoración 49.2% perdieron la marcha durante el seguimiento mientras que 21.5% aún caminan de manera independiente, es preciso mencionar que el 29.2% de los pacientes perdió seguimiento por lo que se desconoce situación actual.

Con respecto a las fases o estadios clínicos de la DMD, se encontró que la mayoría de los pacientes al momento de la primera valoración se encontraban en fase ambulatoria tardía en el 65%, mientras que el 23% se encontraron en fase ambulatoria temprana y el 10% en fase no ambulatoria temprana (Ver gráfico 3).

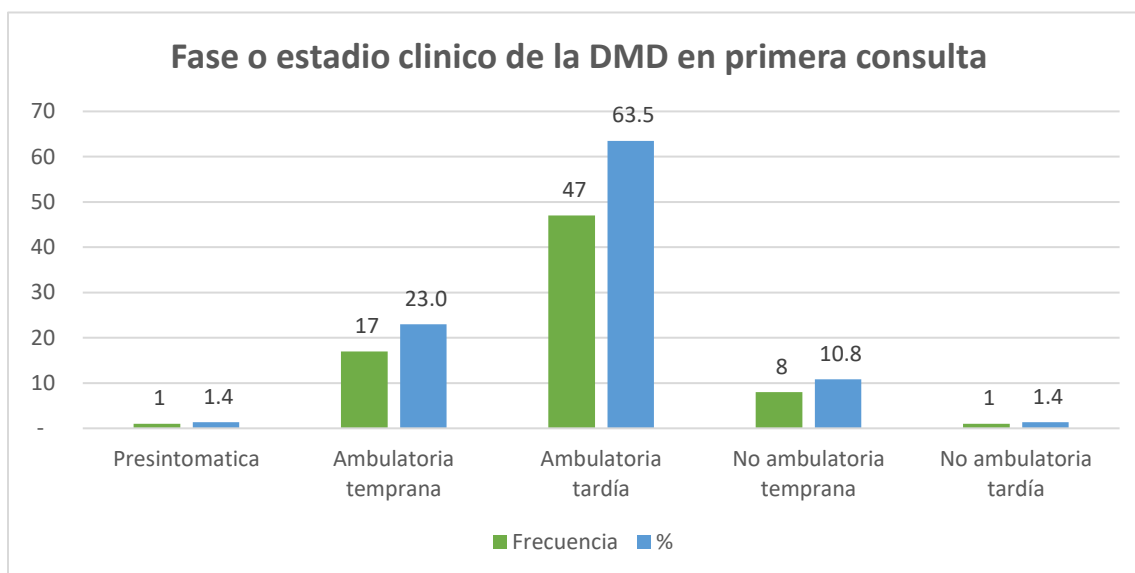


Gráfico 3. Fase o estadio clínico de la DMD

Los motivos de consulta más prevalentes fueron las caídas frecuentes en un 33.8% de la población y la alteración de la marcha en un 32.4% (Ver gráfico 4).

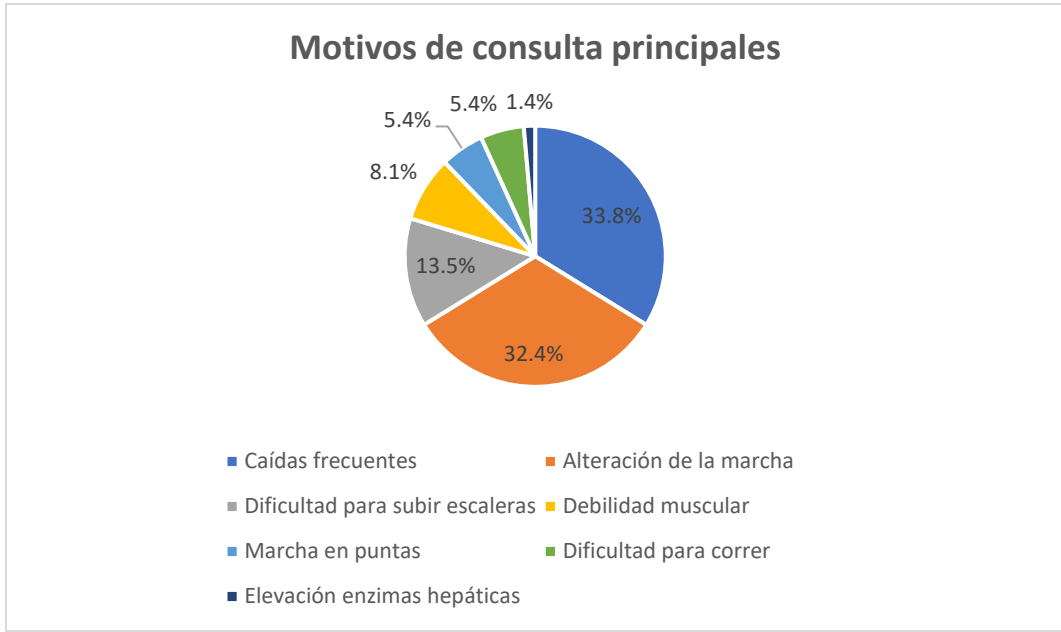


Gráfico 4. Frecuencia de principales motivos de consulta

Al estudiar los síntomas al inicio de la enfermedad encontramos que la marcha anormal y la dificultad para subir escaleras se presentó en el 100% de los pacientes mientras que las caídas frecuentes y la debilidad muscular en un 98%. Otra manifestación clínica encontrada fue el retraso del desarrollo motor en 66% de los pacientes, retraso de lenguaje en 35% y discapacidad intelectual en 41% de los pacientes (Ver gráfico 5).

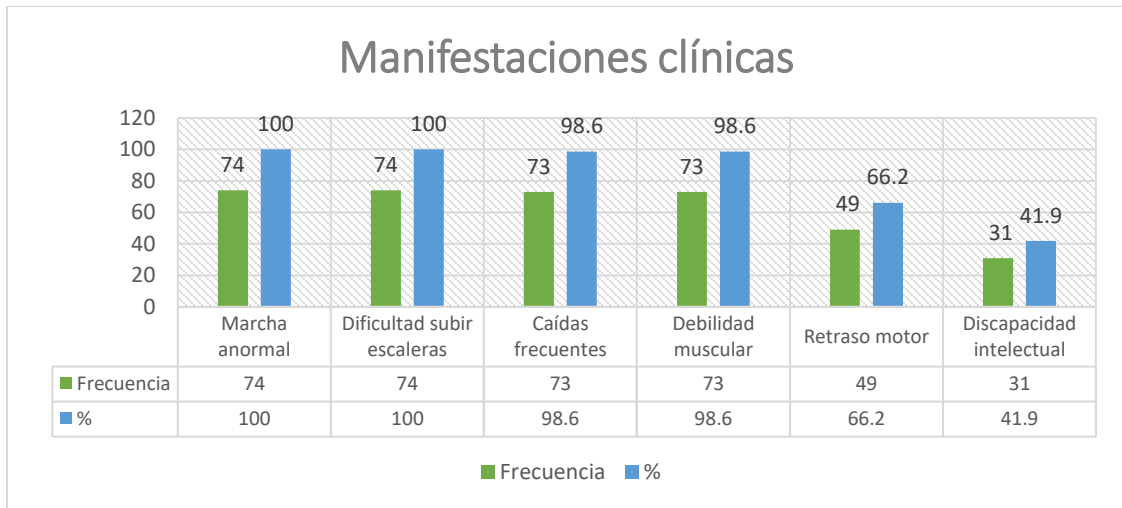


Gráfico 5. Frecuencia manifestaciones clínicas en la DMD

Los principales hallazgos a la exploración neurológica demostraron la presencia de hipertrofia de gastrocnemios en el 94% de los pacientes. El 87% de los pacientes presentó el signo de Gowers, la marcha en puntas se observó con menor frecuencia en un 47% y en el 67% de los pacientes los reflejos de estiramiento muscular estuvieron disminuidos (Ver gráfico 6).

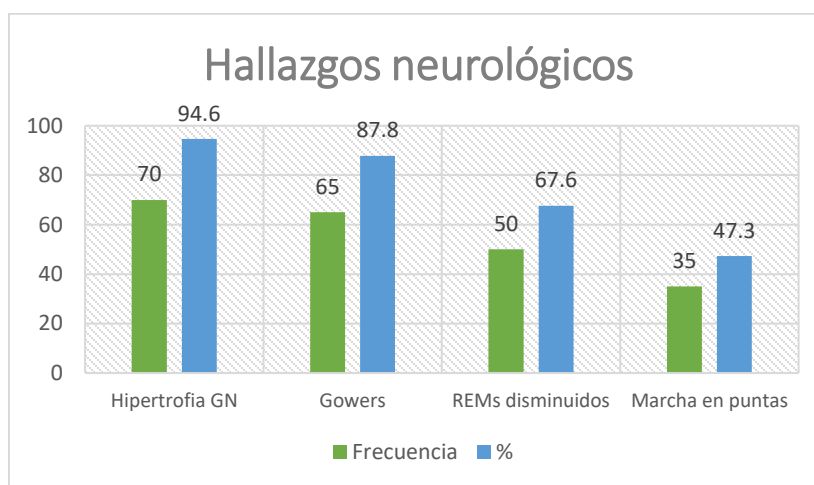


Gráfico 6. Frecuencia de principales hallazgos a la exploración neurológica dirigida

Diagnostico:

Bioquímica:

En cuanto a la valoración bioquímica se valoraron los niveles séricos de la CPK (creatin fosfocinasa) así como pruebas de función hepática. En este sentido se reportó la CPK en 82% de los pacientes, de los cuales el 100% la presentaba elevada, siendo la cifra más baja un valor de 1102 y la más alta de 58497 UI/L con una elevación entre 5.5 y 292 veces el valor normal (Ver gráfico 7).

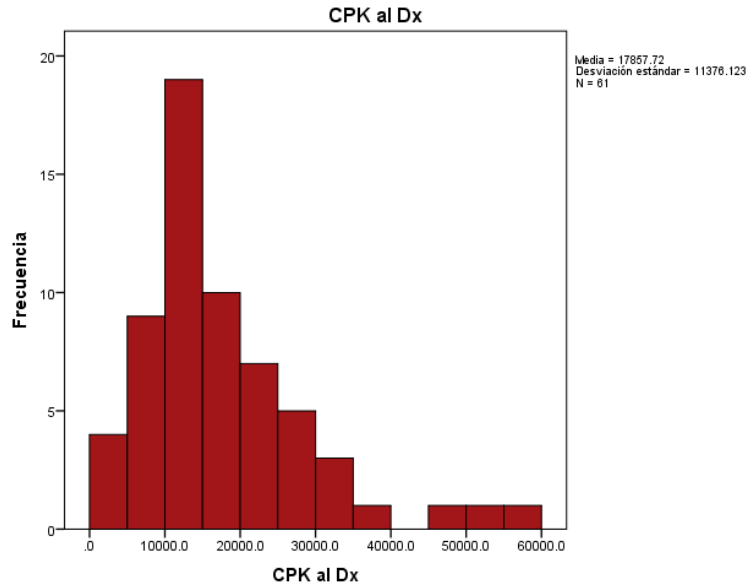


Gráfico 7. Niveles de CPK en DMD

En cuanto a las enzimas hepáticas se reportaron TGO (transaminasa glutámico oxalacética) y TGP (transaminasa glutámico pirúvica) en el 35% de los pacientes, encontrándose en ambas cifras por encima de 100UI/L en la mayoría de los pacientes, siendo la cifra más alta de TGO en 445UI/L (valor normal 30-65UI/L) mientras que los niveles de TGP se reportaron hasta en 639UI/L (valor normal 30-65UI/L). Se realizó biopsia hepática en 1 paciente por elevación persistente de transaminasas, con resultado normal (Ver gráfico 8).

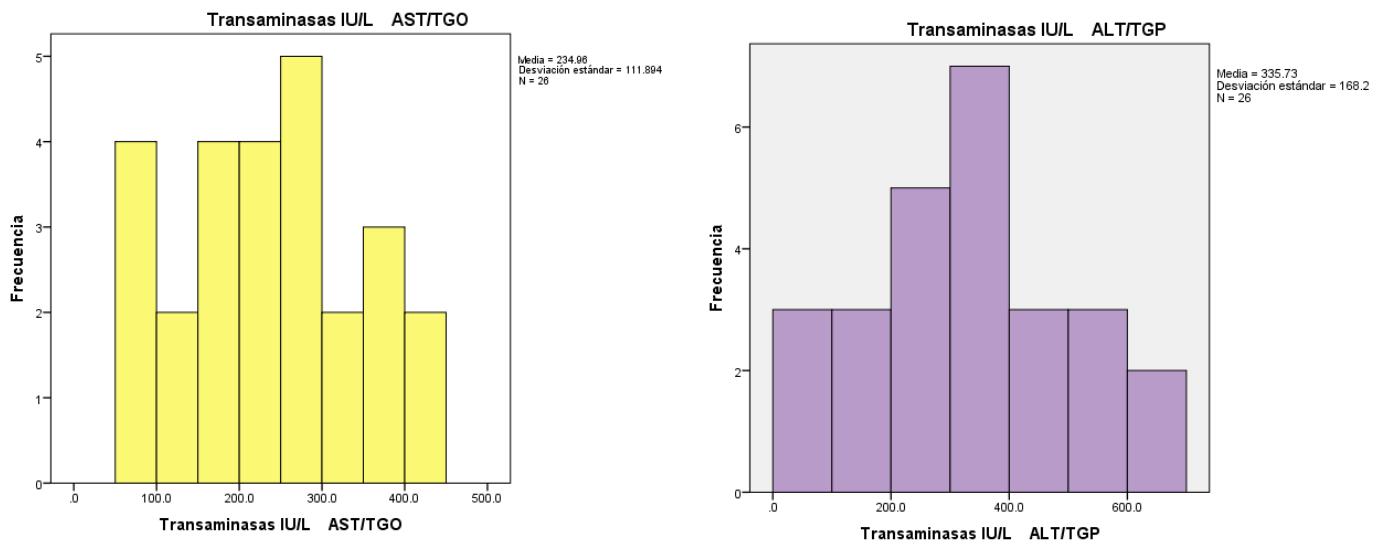


Gráfico 8. Niveles de transaminasas en DMD

Neurofisiológico e inmunohistoquímico:

Se realizó electromiografía en el 31% de los pacientes con reporte de patrón miopático en el 100% de los casos, mientras que en el 21.6% de los pacientes se realizó biopsia muscular con reporte de ausencia de distrofina, patrón distrófico en inmunohistoquímica y patrón muscular anormal en tinciones de hematoxilina y eosina en la totalidad.

Estudio molecular:

Se realizó extracción del ADN genómico de los 74 pacientes a partir de sangre periférica para procesar alguno de los siguientes estudios genéticos: Reacción en cadena de polimerasa multiplex, "Multiplex ligation dependent probe amplification" (MLPA) o secuenciación del gen; en los cuales se reportaron 3 negativos y 71 positivos (Ver gráfico 9). Hubo 5 pacientes en quienes fue necesario realizar 2 o 3 estudios para confirmar el diagnóstico, al tener el inicial negativo, pero con clínica sugestiva de DMD (Ver tabla 1).

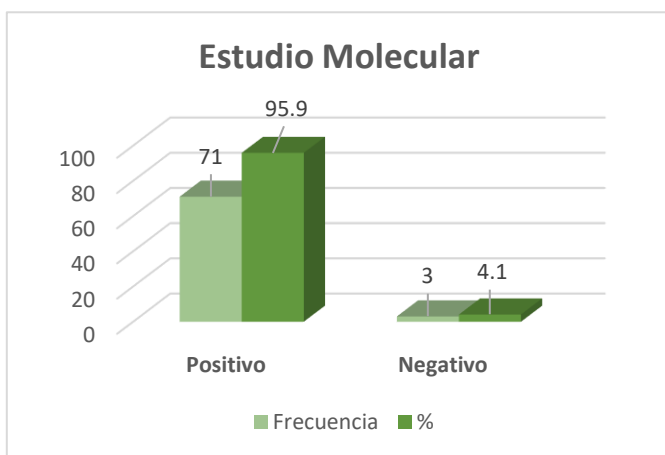


Gráfico 9. Estudio molecular

Paciente	PCR	MLPA	SEC
1	(-)	(+)	
2	(-)	(+)	
3	(-)		(+)
4	(-)	(-)	(+)
5	(-)	(-)	(+)

Tabla 1. Técnicas de estudio molecular

Dentro de el análisis mutacional del gen DMD de los 71 pacientes positivos, se encontraron alteraciones en el 87.3% de los casos en 1 o más exones con técnica de PCR multiplex y MLPA, siendo las deleciones las más frecuentes en un 83% de los casos mientras que las duplicaciones se registraron en el 4% restante. Por otro lado, en el 13% del total de pacientes con alteraciones se encontraron mutaciones puntuales por secuenciación del gen

(Ver gráfico 10). De las deleciones encontradas el 74% presentó mutación en exones 45 al 55 correspondientes a las denominadas zonas calientes del gen o “hot spots”.

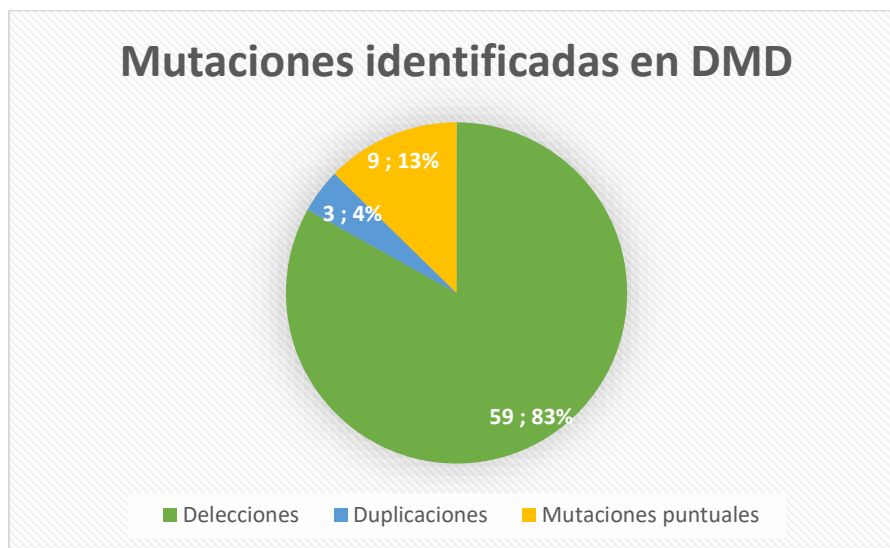


Gráfico 10. Principales mutaciones del gen DMD encontradas

Tratamiento

El 81% de los pacientes recibieron tratamiento con esteroide oral, de los cuales 73% fue manejado con Deflazacort y 8% con Prednisona, en su mayoría recibieron terapia diaria y el 10% terapia discontinua (Ver tabla 3).

TRATAMIENTO	TIPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Esteroides	Deflazacort	54	73%
	Prednisona	6	8.1%
Ninguno		14	18.9%

Tabla 3. Tratamiento en la DMD

La edad de inicio del tratamiento con esteroides tuvo una media de 6.7 años, con una DE 1.98. Con respecto a la edad de retiro de fármaco la media de edad fue de 10.8 años, con una DE 2.6, con un tiempo promedio de manejo de 3.3 años (Ver gráfico 11).

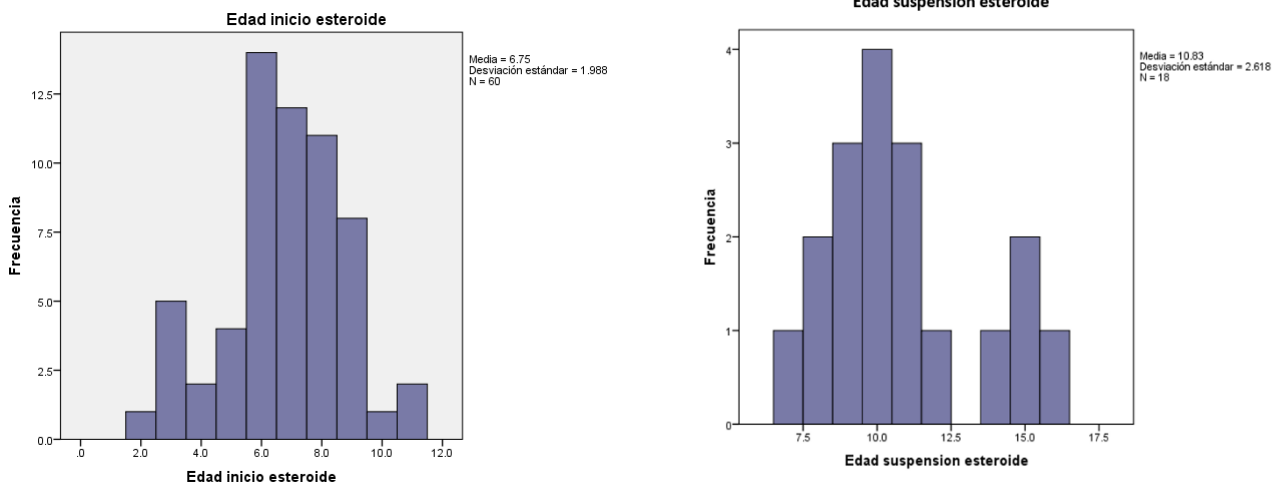


Gráfico 11. Edad de inicio y de suspensión de terapia con esteroides en DMD

Únicamente 5 pacientes fueron candidatos a recibir manejo en protocolo de terapia génica, de éstos 3 con Ataluren y 2 con Vitolarsen.

Comorbilidades:

La edad media de inicio de las comorbilidades cardiovasculares fue de 13 años, de las respiratorias 11 años, de las ortopédicas 8 años y endocrinológicas 10 años.

Con respecto a las comorbilidades neuropsiquiátricas se reportaron con mayor frecuencia trastorno de ansiedad y depresión que aparecían principalmente con la pérdida de la marcha y requirieron manejo farmacológico; además de trastorno en el aprendizaje y discapacidad intelectual.

La comorbilidad cardiaca fue identificada por medio de ecocardiograma el cual fue realizado en el 89% de los pacientes siendo los principales hallazgos encontrados fracción de eyección de ventrículo izquierdo disminuida, disfunción ventricular de predominio diastólico

y miocardiopatía dilatada, con base en estos hallazgos recibieron terapia farmacológica con IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) 7 pacientes, de los cuales 3 lo recibieron de forma profiláctica.

Se encontró que el SAHOS (síndrome de apnea e hipoapnea obstructiva del sueño) y el patrón restrictivo fueron las principales comorbilidades respiratorias, presentadas en el 27% de los pacientes, de los cuales el 35% fueron manejados con ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

La principal comorbilidad musculoesquelética asociada fue la escoliosis en un 24% de los casos, seguido de pie plano 17% este último identificado posterior a valoración médica por alteración de la marcha entre los 2 y 4 años de edad, manejados inicialmente con plantillas, sin embargo, al no contar con mejoría fueron referidos a consulta de neurología. Los pacientes con pie plano tuvieron una media de edad al momento del diagnóstico de 6.92 años y los pacientes sin pie plano 7.18 años. Así mismo, los pacientes con reporte de antecedente de pie plano tuvieron una mediana de inicio de síntomas a los 3 años y los pacientes sin dicho reporte, a los 3.5 años.

La obesidad fue la comorbilidad endocrinometabólica mas frecuentemente encontrada, reportándose en 21% de los pacientes, todos recibieron manejo con esteroide; otras manifestaciones gastrointestinales reportadas fueron la desnutrición en un 12% de los pacientes y el 5% presentó dificultad en la masticación /deglución/ atragantamiento, sin embargo, ninguno de ellos ameritó gastrostomía.

En cuanto a las comorbilidades endocrinológicas, la densitometría ósea fue realizada en el 8% de los pacientes, se reportó disminución de la densidad mineral ósea en el 83.3%. Se reportó además, deficiencia de vitamina D en el 14% de los pacientes mientras que resistencia a la insulina en un 5% y síndrome de Cushing en el 4% de los casos estudiados (*Ver tabla 4*).

TABLA COMORBILIDADES EN DMD

		Frecuencia	%	Tratamiento	Frecuencia
Neuropsiquiátrica	Ninguna	30	40.5%	NA	0
	DI	31	41.9%	NA	0
	Epilepsia	2	2.7	AVP	2
	Trastorno aprendizaje	2	2.7	Ninguno	0
	Depresión	2	2.7	Sertralina	1
				Fluoxetina	1
	Autismo	2	2.7	Risperidona	1
	TDAH	2	2.7	Metilfenidato	2
	Migraña	1	1.4	Ninguno	
	Trastorno de ansiedad	1	1.4	Ninguno	
	Trastorno de ansiedad + depresión	1	1.4	Sertralina	1
Cardiovascular	Ninguna	61	82.4	IECA	3
	Falla cardiaca	1	1.4	IECA	1
	Disfunción ventricular	2	2.7	IECA	2
	Cardiomiopatía dilatada	2	2.7	IECA	2
	Desconocida	8	10.8		
Respiratoria	Neumonía de repetición	4	5.4		
	Patrón restrictivo	8	10.8		
	SAHOS	12	16.4	VMNI	7
	Hipoventilación alveolar	2	2.7		
	Neumopatía obstructiva	1	1.4		
	Hiperreactividad bronquial	1	1.4		
	Hipertrofia amígdalas	1	1.4	Amigdalectomía	1
	Ninguna	41	55.4		

		Frecuencia	%	Tratamiento	Frecuencia
Ortopédica	Escoliosis	18	24.3	Osteosíntesis columna dorsal	1
	Pie plano	13	17.6	Plantilla	13
	Fractura femoral	6	8.1	Conservador	6
	Fractura humeral	1	1.4	Conservador	1
	Esguince tobillo	1	1.4		
	Acortamiento tendón de Aquiles	1	1.4	Alargamiento tendón de Aquiles	1
	Genu valgo	1	1.4		
Gastrointestinal y nutricional	Esteatosis hepática	1	1.4		
	Dificultad masticación /deglución/ atragantamiento	4	5.4		
	ERGE	2	2.7		
	Desnutrición	9	12.2		
	Obesidad	16	21.6		
	Constipación	6	8.1		
	Disfagia	1	1.4		
	Trastorno motilidad esofágica + esofagitis	1	1.4		
Endocrinológica	Deficiencia vitamina D	11	14.9	Vitamina D3	11
	Síndrome de Cushing	3	4.1		
	Talla baja	2	2.7		
	Hipotiroidismo	1	1.4	Levotiroxina	1
	Resistencia a insulina	4	5.4	Metformina	2
	Osteoporosis	1	1.4	Vitamina D3 + Ac. Zoledrónico	1

Tabla 4. Comorbilidades encontradas en los pacientes con DMD

Pronostico:

Se reportó solo un caso de defunción, la cual ocurrió a la edad de 16 años por insuficiencia respiratoria.

Al estudiarse la edad de la pérdida de la marcha, se encontró que en 44 pacientes se documentó pérdida de la marcha durante su seguimiento, a una edad media de 10.77 años y mediana 11 años.

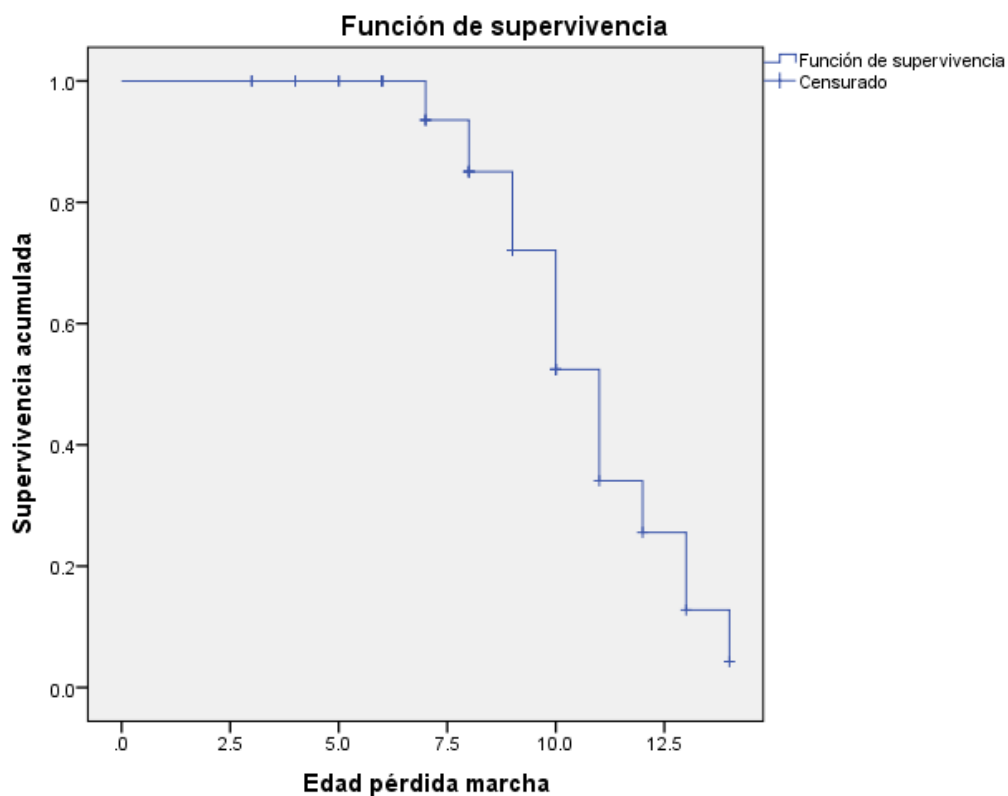


Gráfico 12. Método de estimación de Kaplan-Meier para Análisis de pérdida de la marcha

Con respecto a lo anterior se nombran las variables de distribución normal y no normal con su respectivo análisis estadístico (*Tabla 2*).

Variables de distribución normal	Media	(DE)	Variables de distribución no normal	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad al diagnóstico (años)	7.13	2.61	Edad de inicio de síntomas	3	2	9
Edad pérdida de la marcha (años)	10.1	1.93	Edad de primera consulta	7	1	15
Edad de inicio comorbilidades cardiovasculares (años)	13.7	2.69	Edad de inicio de comorbilidades ortopédicas	8	2	16
Edad de inicio de comorbilidades respiratorias (años)	11.14	3.62	Edad de inicio de comorbilidades endocrinológicas	10	4	13
AST/TGO IU/L	234.96	111.89	CPK al diagnóstico	14950	1102	58497
ALT/TGP IU/L	335.73	168.2	Tiempo de seguimiento (años)	2	0	14
Edad suspensión esteroide (años)	10.83	2.61				
Edad última consulta neurología (años)	10.14	3.61				

Tabla 2. Variables de distribución normal y no normal.

XIV. DISCUSIÓN

Se presenta un estudio demográfico que incluye una serie de 74 pacientes con diagnóstico confirmado de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), evaluados en un periodo de 12 años (2010 al 2022) en un Instituto de tercer nivel de atención en la Ciudad de México, justificado por la falta de reportes en esta población.

La DMD es una enfermedad genética ligada al cromosoma X, que genera debilidad muscular y pérdida de la función motora de forma severa y progresiva, condicionando a pérdida temprana de la marcha y mortalidad en la segunda década de la vida. Esta entidad se hace evidente desde la etapa preescolar; con un alto impacto social, familiar y personal. El diagnóstico tardío, se relaciona directamente con los resultados más adversos; siendo imprescindible, el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, con el fin de retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes ⁽¹⁾.

Esta enfermedad es ocasionada por mutaciones en el gen que codifica la proteína distrofina; debido a su gran tamaño se han descrito más de 7000 mutaciones, confiriendo mayor predisposición a mutaciones espontáneas o de novo las cuales han sido reportadas en la literatura en 1/3 de los casos (Blake DJ et al, Nascimento et al); resultando entonces pacientes con DMD en familias sin antecedentes de la enfermedad. En el presente estudio, se encontró que el 68.5% de la población estudiada no tenía familiares afectados, y de las madres estudiadas para detección de estado de portadoras, el 42.5% arrojaron resultados negativos, lo cual sugiere mutaciones de novo.

Nascimento et al, reporta en su publicación la ausencia de síntomas llamativos al nacimiento; sin embargo, informa la presencia de un porcentaje significativo de pacientes que pueden presentarse inicialmente con retraso en el neurodesarrollo; en el presente estudio, se reportó en el 66% retraso en el desarrollo motor y en el 35% de los pacientes retraso en el lenguaje.

El gen DMD codifica no solo la isoforma de la distrofina muscular específica, sino que también se han encontrado isoformas principalmente en el sistema nervioso central (SNC), lo cual explica los hallazgos reportados por S. Cotton y Thangarajh M et al, donde se informa que la DMD puede presentarse con discapacidad intelectual, problemas de aprendizaje y comportamiento; reportando que alrededor del 30% de los pacientes cursan

con déficit intelectual, síntomas del espectro autista y otras alteraciones cognitivas conductuales; sin embargo en el presente estudio el 41% de pacientes presentaron discapacidad intelectual como la comorbilidad neuropsiquiátrica más común, siendo mayor a lo reportado en la literatura.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, se encontró gran similitud con relación a lo reportado en la literatura internacional, donde casi la totalidad de los pacientes cursaron con alteraciones en la marcha, dificultad en subir escaleras, debilidad muscular, hipertrofia de gastrocnemios y la presencia del signo de Gowers.

La edad de presentación más comúnmente reportada es entre los 2-4 años (Birnkran DJ), sin variabilidad con lo encontrado en este estudio, donde se reportó una mediana de edad de 3 años. Sin embargo, a pesar de que el inicio de los síntomas aparece de forma temprana, la atención especializada y el diagnóstico se realizan tardíamente, con un retraso de aproximadamente 4 años.

La mayoría de los pacientes (63.5%) fueron valorados en consulta especializada en fase ambulatoria tardía; solo el 1% consultó en fase presintomática, pese a que el 28% de los pacientes tenían antecedente de familiar de DMD. De los pacientes que tenían marcha independiente en la primera consulta, el 49.2% la perdió durante el seguimiento, con una edad media de pérdida de marcha de 10.7 años, menor edad que la reportada por Nascimento et al, de aproximadamente 12-14 años.

Como parte del abordaje diagnóstico, Birnkran DJ et al; recomienda que ante la mínima sospecha de enfermedad neuromuscular se debe determinar los niveles séricos de CPK (creatin fosfoquinasa) los cuales superan 10-100 veces su valor normal en pacientes con distrofinopatías, principalmente en pacientes con DMD; en este estudio se realizó medición de CPK en el 82% de los pacientes, encontrando elevación desde 5.5 hasta 292 veces el valor normal, superando casi dos veces el límite superior de lo encontrado en la bibliografía. Otro marcador importante es la elevación de las transaminasas la cual no implica severidad, y es explicada por la fisiopatología de la enfermedad, de hecho, se han descritos casos con enfoque inicial de hepatopatía en quienes se ha realizado biopsia hepática sin hallazgos anormales, retrasando el diagnóstico definitivo. Las transaminasas en el presente estudio fueron documentadas en el 35% de los pacientes, siendo en todos superior a 100UI/L; en 1 caso se reportó la realización de biopsia hepática con informe normal ante la sospecha errónea de disfunción de hepática.

Sansović et al, informa que debido a que aproximadamente el 85% de los pacientes con DMD tiene delección o duplicación de uno o varios exones en el gen de la distrofina, la prueba de delección y duplicación debe ser el primer test de confirmación; el mejor estudio es el “Multiplex ligation dependent probe amplification” (MLPA), ya que la PCR multiplex solo puede identificar delecciones, y en caso de que estas sean negativas se debe realizar secuenciación del gen para detectar las mutaciones restantes atribuidas a la DMD (aproximadamente 15%), donde se incluyen mutaciones puntuales, pequeñas delecciones o inserciones. En el estudio actual se realizó el diagnóstico molecular por medio de PCR multiplex y MLPA en el 87.3% de los pacientes, encontrando incremento en las delecciones (83%) en comparación con lo reportado en la literatura (65%). De las delecciones encontradas, el 74% de los pacientes tenían mutación en los exones 45-55 correspondientes a las denominadas zonas calientes del gen o “hot spots”, mayor a lo reportado por Dongsheng Duan et al, de aproximadamente el 47%. En este estudio fue necesario realizar 2 o 3 pruebas a 5 pacientes en los que la técnica de confirmación inicial fue negativa.

Aunque la biopsia muscular fue una herramienta importante antes del advenimiento del estudio molecular, al ser una técnica invasiva; Okubo M et al, indica que en la actualidad solo se debe realizar cuando la sospecha clínica persiste y las pruebas anteriores no confirman el diagnóstico de DMD, con el fin de detectar ausencia de la proteína distrofina por medio de inmunohistoquímica. En este estudio, la biopsia muscular fue realizada en el 21.6% de los pacientes, de los cuales 3 pacientes (4%) fueron diagnósticas para DMD al contar con pruebas moleculares negativas.

Las guías más recientes recomiendan enfáticamente el uso de los glucocorticoides en niños con DMD cuando su desarrollo motor se detiene o comienza a declinar y se debe continuar el tratamiento durante toda la vida. La edad de inicio de los esteroides varía entre los pacientes, pero no debe ser antes de los 2 años de edad y, por lo general, se inicia entre 4 y 5 años, según lo indicado en el manuscrito de Birnkrant, D. J. et al. Estos medicamentos siguen siendo los únicos utilizados en la práctica clínica con potencial comprobado para retrasar la progresión de la enfermedad; disminuyendo la aparición de la escoliosis y prolongando el tiempo de marcha. Existe controversia sobre el tipo de esteroide a usar, sin embargo, se ha demostrado que tanto la Prednisona como el Deflazacort son igual de efectivos, aunque se ha reportado mayores efectos adversos con el uso de prednisona; por lo tanto, estudios recientes informan un posible mejor papel del Deflazacort, el cual se debe

usar aun en la fase no ambulatoria ante la evidencia de retraso en la afectación pulmonar y cardiaca, además de reducir la progresión de la escoliosis y preservar la fuerza de los extremidades superiores. En este estudio se encontró que el 81% de los pacientes fue manejado con esteroides, de ellos el 73% recibió Deflazacort, mientras que la prednisona fue administrada al 8% restante, en su mayoría en esquema continuo; reportando un tiempo promedio de tratamiento de 3.3 años, con una edad media de inicio de 6.7 años y edad media de retiro de 10.8 años; mostrando un retraso en el inicio del tratamiento y realizando un retiro temprano del mismo, aun cuando la literatura informa de su beneficio al usarlo de forma indefinida.

Mercuri E et al, informan que la terapia génica se ha convertido en una de las líneas de investigación más prometedoras para el tratamiento de la DMD, con esta se busca proporcionar una copia funcional del gen de la distrofina en las células musculares afectadas, de modo que se pueda producir la proteína distrofina de una forma adecuada. Sin embargo, aunque la terapia génica ha avanzado significativamente en los últimos años y ha mostrado resultados alentadores en ensayos clínicos tempranos, su utilidad depende del tipo de mutación genética presentada, lo cual hace que aun enfrente varios desafíos. En este estudio solo 5 pacientes correspondientes al 6.7% de la población estudiada fueron candidatos a tratamiento con terapia génica, 3 con Ataluren y 2 con Vitolarsen.

A pesar de los importantes avances terapéuticos de las ultimas 3 décadas, aun no existe cura para la DMD. No obstante, un adecuado enfoque multidisciplinario que aborde los aspectos médico, quirúrgico y de rehabilitación centrado en la morbilidad de la DMD, puede modificar el curso natural de esta enfermedad, resultando en mejoría de la calidad de vida y supervivencia (Eagle, M. et al).

A nivel respiratorio las enfermedades más comúnmente encontradas en nuestra población fueron el Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) y el patrón restrictivo en un 27%, de los cuales el 32% requirió ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o dispositivo de tos asistida. Se ha demostrado en diversos estudios que la mejoría en el cuidado respiratorio ha aumentado de manera considerable la esperanza de vida. Finder, J.D. et al, indica que las pautas para la vigilancia respiratoria incluyen evaluación de la función respiratoria cada año desde el momento del diagnóstico y luego cada 6 meses cuando se ha perdido la marcha, con uso de dispositivo de tos asistida o ventilación mecánica en aquellos pacientes con hipoventilación.

La afectación cardíaca se caracteriza por el desarrollo de miocardiopatía dilatada progresiva así como anomalías en la conducción cardíaca con riesgo de muerte súbita temprana; los pacientes sintomáticos o con alteración ecocardiográfica se tratan con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueadores; sin embargo Mc Nally, EM et al, en su publicación hace referencia al uso de IECA de forma temprana como tratamiento cardioprotector en pacientes próximos a cumplir los 10 años de edad, ya que se ha sugerido que el tratamiento profiláctico retrasa la aparición de síntomas cardíacos. En el presente estudio se realizó ecocardiograma al 89% de los pacientes, en la mayoría de ellos de forma anual, de estos en el 6.7% se documentó disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y recibieron tratamiento con IECA, sin embargo, solo el 4% de los pacientes asintomáticos y sin hallazgos anormales en el estudio ecocardiográfico recibieron IECA de forma profiláctica.

La DMD se caracteriza por la presencia de escoliosis que aumenta en la fase no ambulatoria, además de la reducción del metabolismo óseo como característica bien conocida en la DMD y que se afecta negativamente por la terapia con glucocorticoides y puede predisponer a la presencia de fracturas. En el presente estudio se evidenció escoliosis en un 24% de los pacientes, mientras que las fracturas de huesos largos se presentaron en el 9.4%. Un aspecto interesante y que llama la atención, es que el 17.6% de los pacientes recibieron como diagnóstico inicial pie plano y fueron manejados con plantillas ortopédicas, sin embargo al no contar con mejoría fueron referidos a consulta de neurología donde posteriormente se les diagnosticó DMD, lo cual implicó que el diagnóstico verdadero no se realizará en primera instancia; similar a lo reportado por Álvarez M et al, donde informan un retraso en el diagnóstico de DMD secundario a enfoque inicial de pie plano y otros hallazgos ortopédicos que implican alteración en la deambulación.

Un avance importante que se menciona en el manuscrito de David J Birnkrant et al, titulado "Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2_ respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management", y que distingue la orientación actual, es el control de la salud ósea, utilizando la densitometría ósea como adyuvante en un enfoque orientado en los primeros signos de fragilidad ósea, además de radiografías de columna vertebral seriadas y vigilancia de los niveles séricos de calcio y vitamina D con el fin de suplementarlos de forma temprana. Por nuestra parte encontramos que la densitometría fue únicamente realizada al 8% de los pacientes, y de estos el 83.3% presentó disminución de la densidad mineral ósea, la vitamina D fue utilizada de forma profiláctica en 11

pacientes, sin embargo, solo en 2 se evidenció la presencia de niveles bajos y en ninguno paciente se obtuvo niveles de calcio sérico.

Como se ha mencionado, algunas complicaciones gastrometabólicas y endocrinas pueden ser secundarias al tratamiento con esteroides, en esta serie la principal afección fue la obesidad en el 21% mientras que la desnutrición se presentó en el 12%, también se informó alteración en la deglución en el 5% y talla baja en el 2.7%.

XV. CONCLUSIONES

La Distrofia Muscular de Duchenne es una enfermedad rara, en esta serie se reportan 74 pacientes identificados en el transcurso de 12 años, lo cual equivale a 6 por año; en quienes se logró realizar un adecuado diagnóstico por medio de estudio molecular; sin embargo, se requiere la extensión de las pruebas a la población femenina relacionada con el paciente para establecer su condición de portadoras, con el fin de recibir adecuado asesoramiento genético y establecer el riesgo de afección de la descendencia.

A pesar del advenimiento de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas, en nuestro medio los pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) continúan teniendo resultados desfavorables, probablemente relacionado con la baja sospecha clínica, que conlleva al retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento en fases tardías.

Se considera que ante la presencia de retraso en el neurodesarrollo principalmente en el área motora, la sospecha clínica debe estar dirigida a descartar por parte de los médicos de primer contacto, patología neuromuscular con medición de CPK, de este modo tratar de disminuir el importante retraso en el diagnóstico y atención con respecto al inicio de los síntomas.

Con el objeto de mejorar la calidad de vida y desenlaces en pacientes con DMD, es necesario implementar protocolos institucionales, que incluyan estrategias de detección temprana, unificación de criterios diagnósticos y terapéuticos, y manejo multidisciplinario basado en el soporte científico actual, con el fin de prevenir e intervenir las complicaciones relacionadas a esta entidad.

Actualmente su tratamiento se fundamenta en el manejo con esteroides a largo plazo, aún en fase no ambulatoria, y en medidas sintomáticas multidisciplinarias que han modificado favorablemente el curso de la enfermedad. Por lo tanto, se debe sistematizar y optimizar la valoración neumológica para establecer estrategias preventivas; así como evaluación cardiológica e inicio de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como cardioprotector en pacientes mayores de 10 años de edad; vigilancia activa de la salud ósea y gastrometabólica con prevención temprana de la obesidad; con el fin de mantener a los pacientes en un mejor estado de salud a la espera de mayor disponibilidad de terapias modificadoras de enfermedad.

Con base en el presente estudio, se propone a continuación el siguiente flujograma (Ver figura 12).

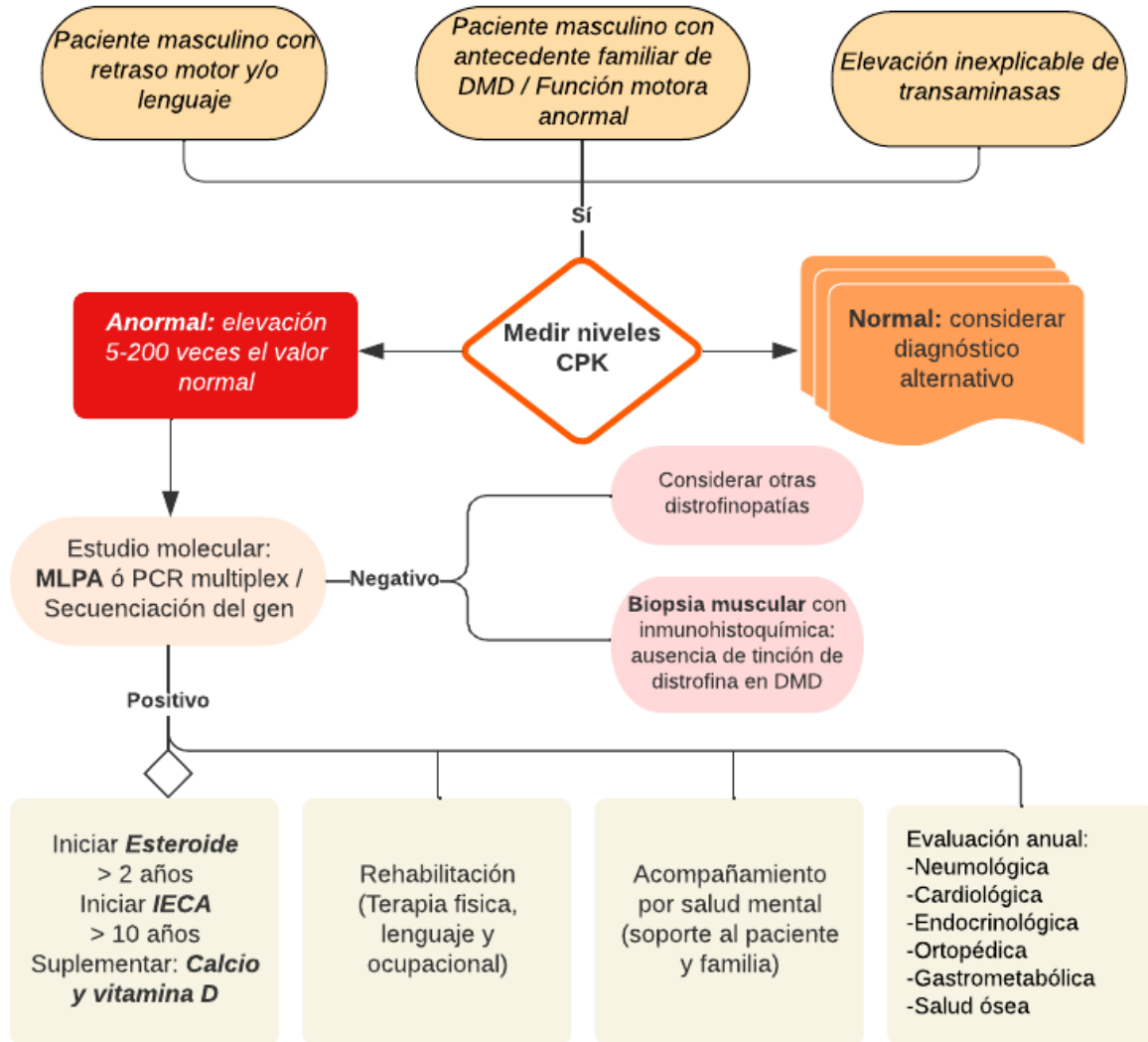


Figura 12. Flujograma diagnóstico y terapéutico en DMD

XVI. BIBLIOGRAFIA

1. Dongsheng Duan, Nathalie Goemans, Shin'ichi Takeda EM, Aartsma-Rus and A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Neurol*. 2021;7:13.
2. Salari N, Fatahi B, Valipour E, Kazeminia M, Fatahian R, Kiaei A, et al. Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2022 Dec 1;17(1):1–12.
3. Ishizaki M, Kobayashi M, Adachi K, Matsumura T, Kimura E. Female dystrophinopathy: Review of current literature. *Neuromuscul Disord*. 2018 Jul 1; 28(7):572–81.
4. Chaustre R. DM, Chona S. W. Distrofia muscular de Duchenne. *Perspectivas desde la rehabilitación. Rev Med*. 2011;19
5. Magrath P, Maforo N, Renella P, Nelson SF, Halnon N, Ennis DB. Cardiac MRI biomarkers for Duchenne muscular dystrophy. *Biomark Med*. 2018;12(11):1271–89.
6. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev*. 2002; 291–329.
7. Lovering RM, Iyer SR, Edwards B, Davies KE. Alterations of neuromuscular junctions in Duchenne muscular dystrophy Graphical abstract HHS Public Access. *Neurosci Lett*. 2020;737:135304.
8. ForumKamdarMD. Daniel J.GarryMD P. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2533–46.
9. Elangkovan N, Dickson G. Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(s2):S303–16.
10. Aartsma-Rus A, Hegde M, Ben-Omran T, Buccella F, Ferlini A, Gallano P, et al. Evidence-Based Consensus and Systematic Review on Reducing the Time to Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr*. 2019 Jan 1; 204:305-313.
11. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia*. 2019;34(7):469–81.

12. Mirski KT, Crawford TO. Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: Implication for early diagnosis. *J Pediatr.* 2014 Nov 1;165(5):1008–10.
13. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Vol. 17, *The Lancet Neurology.* 2018. p. 251–67.
14. Okubo M, Minami N, Goto K, Goto Y, Noguchi S, Mitsuhashi S, et al. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations. *J Hum Genet.* 2016 Jun 1;61(6):483.
15. Kumar SH. Comprehensive genetic analysis of 961 unrelated Duchenne Muscular Dystrophy patients: Focus on diagnosis, prevention and therapeutic possibilities. 2020.
16. Ellis JA, Vroom E, Muntoni F. 195th ENMC International Workshop: Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy 14-16th December. 2013 Aug;23(8):682–9.
17. Al-Khalili Szigyarto C, Spitali P. Biomarkers of Duchenne muscular dystrophy: current findings. Vol. Volume 8, *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease.* 2018. p. 1–13.
18. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet* 2018;391(10119):451–61.
19. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, Hart KA, Tawil R, Martens WB, et al. Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Apr 19:1456–68.
20. Verhaart IEC, Aartsma-Rus A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(7):373–86.
21. Ortez C, Natera De Benito D, Carrera García L, Expósito J, Nolasco G, Nascimento

- A. Avances en el tratamiento de la distrofia de Duchenne. *Med (Buenos Aires)*. 2019;79:77–81.
22. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1489–98.
 23. Khan N, Eliopoulos H, Han L, Kinane TB, Lowes LP, Mendell JR, et al. Eteplirsén Treatment Attenuates Respiratory Decline in Ambulatory and Non-Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(2):213.
 24. Li D, Mastaglia FL, Fletcher S, Wilton SD. Precision Medicine through Antisense Oligonucleotide-Mediated Exon Skipping. *Trends Pharmacol Sci*. 2018 Nov 1;39(11):982–94.
 25. Ho PP, Lahey LJ, Mourkioti F, Kraft PE, Filareto A, Brandt M, et al. Engineered DNA plasmid reduces immunity to dystrophin while improving muscle force in a model of gene therapy of Duchenne dystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Sep 25;115(39):E9182–91.
 26. Le Guiner C, Servais L, Montus M, Larcher T, Fraysse B, Moullec S, et al. Long-term microdystrophin gene therapy is effective in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *Nat Commun* 2017;8(1):1–15.
 27. Guiraud S, Aartsma-Rus A, Vieira NM, Davies KE, Van Ommen GJB, Kunkel LM. The Pathogenesis and Therapy of Muscular Dystrophies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2015 Aug;16:281–308.
 28. Bianchi ML, Biggar D, Bushby K, Rogol AD, Rutter MM, Tseng B. Endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2011;21(4):298–303.
 29. van Bruggen HW, Van Den Engel-Hoek L, Steenks MH, Bronkhorst EM, Creugers NHJ, de Groot IJM, et al. Reduced mandibular range of motion in Duchenne Muscular Dystrophy: predictive factors. *J Oral Rehabil*. 2015 Jun 1;42(6):430–8.
 30. Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med*

Rehabil. 2002;81(6):411–5.

31. McNally EM. New approaches in the therapy of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Annu Rev Med.* 2007, 2022 Dec 29;58:75–88.
32. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Vol. 17, *The Lancet Neurology.* 2018. p. 347–61.
33. Valderrama ibb, florez sjv. Calidad de vida en pacientes con distrofia muscular de duchenne y sus cuidadores pertenecientes a la fundación colombiana de distrofia muscular en el año 2019. Universidad del rosario escuela de medicina y ciencias de la salud; 2019.
34. Broomfield J, Hill M, Guglieri M, Crowther M, Abrams K. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy: Reproduced Individual Patient Data Meta-analysis. *Neurology.* 2021 Dec 12;97(23):e2304.

SALUD

Instituto Nacional de Pediatría
DIRECCION DE ESEÑANZA
GRUPO ACADEMICO
2022

INP

FORMATO DE REGISTRO DE TRABAJO DE TESIS

Fecha 11-01/2023

Nombre del Alumno Rosa Helena Múnera Liberos Teléfono 5626407075

Correo Electrónico **LETRA LEGIBLE** drarosamunera@gmail.com ext _____

Universidad o Institución universidad autónoma de México / Instituto Nacional de Pediatría

Cursos de Pregrado

Licenciatura

Curso de Posgrado

Especialidad Curso de Alta Especialidad Maestría Doctorado

Posdoctorado Subespecialidad Otros

Especialidad (especificar) Neurología pediátrica Generación 2022 - 2024

Modalidad de estudio: Investigación Prospectiva _____ Retrospectiva Informe de casos _____

Revisión de tema _____ Otro _____

NOMBRE DE TITULO DE TESIS COMPLETO Y LEGIBLE _____

Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con distrofia muscular de Duchenne que acuden a la consulta externa de neurología del Instituto Nacional de Pediatría.

Tutor de tesis _____

Adscripción Neurología Extensión _____

Comité de Investigación

Proyecto o área de Investigación en la que se incorpora el alumno _____

Número de Registro en la Comisión de Investigación _____

Responsable del Proyecto _____

Fecha de inicio _____

Fecha probable de término _____

Nombre y Firma de Alumno

Nombre y Firma tutor o tutores responsables

Firma del Profesor Titular del Curso

VoBo. Jefe Laboratorio y/o Servicio