

- **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA**
  - **DE MÉXICO**

Facultad de Medicina

Secretaría de Salud

Instituto Nacional de Rehabilitación

Especialidad en:

- ***Medicina de Rehabilitación***

**ESTUDIO CLÍNICO COMPARATIVO DE HETEROCIGOTAS OBLIGADAS  
DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE PARA DETERMINAR EL  
RIESGO DE SER PORTADORA Y CANDIDATA A DETECCIÓN  
MOLECULAR**

- **Tesis Profesional para obtener el título de especialidad en  
Medicina de Rehabilitación**

**P R E S E N T A :**

**Dra. Magda Norma Márquez Harper.**

**Profesor Titular: Luis Guillermo Ibarra I.**

**Asesor Titular de Tesis: Dra. Rosa Elena Escobar Cedillo.**

**Dr. Antonio Miranda Duarte.**

**Colaboradores: Dr. Ramón Coral (Centro Médico Siglo XXI)**

**Q.F.B. Norma Celia González Huerta.**

**M.A.F. y D. Azucena García Joya.**

**México D.F.**

**Marzo 2007.**



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.

## **AGRADECIMIENTOS.**

*A mis papás (Magda y Manuel) y a mis hermanos (Manuel y Melvin) por creer y confiar en mí, aún cuando hasta yo dudara de poder lograr las metas establecidas y por estar siempre junto a mí, apoyándome en todo momento.*

*A Miguel Ángel que ha sido mi gran apoyo, compañía y mi motor para luchar y poder llegar a este momento, por su gran amor y paciencia. Por demostrarme que mis triunfos son también los de él.*

*A todos mis maestros que fueron un pilar en mi enseñanza. Al Dr. Miranda por su gran paciencia y dedicación, así como por saber ser a parte de un maestro un amigo. A la Dra. Escobar por hacernos ver el lado humano de nuestros pacientes, por enseñarnos a luchar por ellos.*

*A mis compañeros que son y han sido un apoyo durante estos tres años, a los que ahora puedo llamar amigos.*

# ÍNDICE

Resumen	1
I. Antecedentes	2
II. Objetivo General.	7
III. Objetivos Específicos.	8
IV. Hipótesis.	9
V. Justificación.	10
VI. Pacientes y Métodos.	11
A) Pacientes.	11
1. Diseño de estudio.	11
2. Población de estudio.	11
2.a) Criterios de selección de la muestra.	11
2.b) Criterios de selección de controles.	12
B) Metodología.	13
1. Sintomatología	13
1.a) Metodología.	13
- Calambres.	13
- Mialgias.	13
- Fatiga.	13

- Debilidad.	13
- Otros síntomas.	14
2. Creatininfosfocinasa.	14
2.a) Método.	14
3. Electrocardiograma.	15
3.a) Método.	15
4. Fuerza Muscular.	17
4.a) Método.	17
- Protocolo isocinético de hombro.	18
- Protocolo isocinético de codo.	19
- Protocolo isocinético de cadera.	20
- Protocolo isocinético de rodilla.	22
5. Análisis Molecular.	23
5.a) Método.	23
C) Análisis Estadístico.	24
<b>VII. Resultados.</b>	26
1. Sintomatología.	29
1.a) Mialgias.	29
1.b) Calambres.	30
1.c) Fatiga.	31
1.d) Debilidad.	32

2. Niveles de cretininfosocinasa.	32
3. Electrocardiograma.	33
4. Fuerza.	35
5. Estudio Molecular	37
<b>VIII. Discusión.</b>	<b>39</b>
<b>IX. Conclusiones.</b>	<b>45</b>
<b>X. Referencias.</b>	<b>46</b>

## RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar metodología de escrutinio previa a pruebas genéticas comparando datos clínicos de heterocigotas obligadas para Distrofia Muscular Duchenne con mujeres sanas para determinar el riesgo de portadoras.

MATERIAL Y METODOS: Estudio casos y controles. Realizando valoración de sintomatología (mialgias, calambres, fatiga, debilidad), creatininfosfocinasa, fuerza muscular (isocinesia), electrocardiograma, estudio molecular (portadoras). Análisis estadístico: Estadística descriptiva y comparación de grupos (U Mann-Whitney, chi cuadrada y prueba exacta de Fischer).

RESULTADOS: 7 casos, 14 controles. Grupo de estudio: presencia de mialgias 42.9% ( $p$  0.026), calambres 57.1% ( $p$  0.15), fatiga 71% ( $p$  0.017), debilidad 57.1% ( $p$  0.006), creatininfosfocinasa de 252.5 UI ( $p$  0.01); electrocardiograma: onda R de 13.9 mm ( $p$  0.012), índice de Sokolov de 23.2mm ( $p$  0.05); pico de torque: portadoras para rotadores externos de hombro y flexores de codo de extremidad no dominante 19 Nm (control 12 Nm, 15 Nm grupo control,  $p$  0.01 y 0.024 respectivamente); delección 42.9% (exones 43 y 45).

DISCUSION: Observándose diferencia significativa en presencia de mialgias, fatiga, debilidad, CPK y electrocardiograma (alteraciones en la conducción) con concordantes con la literatura. Isocinesia valores ligeramente más elevados que grupo control, probablemente por que las portadoras obligadas realizan actividades que requieren mayor esfuerzo físico (traslados y transferencias de sus hijos). Porcentaje de delección es menor al reportador en la literatura.

CONCLUSION: mujeres con familiares con DMD que presenten valores elevados de CPK, calambres, mialgias son candidatas idóneas a realizar detección molecular, ya que posiblemente tienen un mayor riesgo de ser portadoras que las que no presentan estos datos.

## I. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO.

La *Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)* fue descrita por primera vez en 1855 por el neurólogo francés *Duchenne de Boulogne*. Es la enfermedad neuromuscular más común en varones afectando a 1 de 3,500 varones nacidos vivos. Es una enfermedad letal que muestra una herencia recesiva ligada al cromosoma X.<sup>1,2</sup>

En 1982 se demostró que el locus se ubica en el brazo corto del cromosoma X (**Xp21**) y en 1985 se identificó el gen; este abarca unas 2.4 megabases (2.4 millones de pares de bases) y consta de al menos 79 exones o regiones codificantes. Su producto es la **distrofina**, una proteína de gran peso molecular (427 kDa), localizada en la cara interna del sarcolema. El gen expresa isoformas particulares en músculo esquelético, liso, cardíaco y en tejido nervioso, lo cual indica que puede cumplir varias funciones.<sup>1, 2,3, 4</sup>

Las mutaciones en el gen de la distrofina resultan en una degeneración *progresiva del músculo* y, por lo tanto, en *muerte* a edades tempranas.<sup>1</sup> La mayoría de los individuos afectados tienen una *delección* de uno o mas exones agrupados en dos puntos calientes del gen (*hot spots*) localizados en la región central y proximal del mismo.<sup>1,5</sup>

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne son resultado de una mutación de novo, aunque algunas poblaciones reportan hasta un 66% de mutaciones novo.<sup>1</sup>

El **diagnóstico** se basa en lo siguiente:

- **Examen clínico:** Se observan signos de retraso del desarrollo, el más notable es que alrededor de 50% no caminan de forma independiente a los 18 meses de edad, no corren de forma adecuada y solo alrededor de 10% realiza saltos en 2 pies.

Los signos clásicos son la *debilidad proximal* y el *signo de Gowers* (el cual está siempre presente). Comúnmente hay *hipertrofia muscular*; generalmente de los músculos de la pantorrilla aunque también puede encontrarse en otros grupos musculares, y en ocasiones se observa *retraso global en el desarrollo*.<sup>6</sup>

La *debilidad muscular es progresiva* y causa pérdida de la deambulación independiente entre 9 y 13 años de edad, esta pérdida de la deambulación provoca otras complicaciones como: *escoliosis* y *alteraciones respiratorias*.<sup>6</sup>

Debido a que todos los músculos se afectan, el cardíaco también presenta alteraciones resultando en una cardiomiopatía dilatada.<sup>6</sup>

Los pacientes generalmente fallecen alrededor de los 19 años de edad; las principales causas son las *respiratorias* en 90% y las *cardíacas* en 10%. En la actualidad debido a los cuidados que se han implementado la edad de fallecimiento es en la tercera década de la vida.<sup>6</sup>

- **Niveles de creatinifosfocinasa (CPK)**, estos niveles se encuentran muy elevados, hasta 10 a 20 veces por arriba el valor normal, incluso algunos autores reportan un incremento de hasta 100 veces.<sup>4,6</sup>
- **Electromiografía (EMG)**: es utilizada para distinguir entre un proceso miopático de uno neurogénico.<sup>4,6</sup>

- **Biopsia muscular:** en el análisis inmuno-histoquímico de la biopsia se detecta deficiencia total de la distrofina, lo cual confirma el diagnóstico; sin embargo, el análisis deberá ser seguido por pruebas moleculares genéticas para ofrecer consejo genético adecuado a otros miembros de la familia.<sup>6,7</sup>
- **Pruebas genéticas:** por medio de estas se pueden detectar alteraciones como *deleciones*, *duplicaciones* y *mutaciones puntuales*.<sup>6,8</sup>

La *confirmación molecular del diagnóstico es imperativa* para la práctica clínica y el consejo genético de otros miembros de la familia.<sup>6</sup>

Existe una alta incidencia de *mutaciones de novo*, ya que hasta dos terceras partes de los casos no presentan historia familiar de la enfermedad, lo cual retrasa aún más el diagnóstico (*en promedio a los cuatro años y medio en casos sin historia familiar*).<sup>6</sup>

La frecuencia de las diferentes mutaciones varía entre los países y no hay estudios concluyentes sobre si el patrón de *deleciones* a lo largo del gen varía con la etnia o la nacionalidad. En general las *deleciones* de uno o más exones del gen de la *distrofina* son las más frecuentes (65%-70%), seguidas de *duplicaciones* (6%-15%) y el resto son *mutaciones puntuales*.<sup>2,4,6</sup>

La mayoría de las *deleciones* se agrupan alrededor de los *exones 3-19* (20%) y *44-52* (80%), regiones que podrían estar relacionadas con una alta frecuencia de recombinación intragénica ilegítima, aunque varios elementos de inserción podrían contribuir a la inestabilidad del gen.<sup>2,4,6</sup>

Alrededor de 8-10% de las *mujeres portadoras* tienen *manifestaciones* de la enfermedad, aunque estas manifestaciones son menores en comparación con la presentada en los niños afectados y son escasos los reportes de mujeres con debilidad tan importante como la presentada en los varones.<sup>6</sup>

Existen estudios sobre *portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne* en los que se reportan niveles elevados de CPK en 50% de ellas, debilidad muscular en 19%, dilatación del ventrículo izquierdo en 19%, cardiomiopatía dilatada en 8%, así como presencia de mialgias y/o calambres en 5%.<sup>8,9</sup>

La *enfermedad cardíaca* es una complicación reconocida en *portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne* en edad adulta. La fibrosis miocárdica y el desarrollo del reemplazo graso es una característica que resulta en cardiomiopatía hipertrófica y dilatada. La incidencia de anomalías cardíacas en portadoras incrementa con la edad.<sup>3</sup>

Se ha demostrado que las anomalías electrocardiográficas descritas en pacientes con DMD también se presentan en las portadoras, y estas pueden o no presentarse acompañados de debilidad muscular.<sup>9</sup>

Los síntomas en las *portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne* pueden variar desde dolor muscular y calambres, hasta debilidad muscular severa con dependencia para la deambulación en los casos muy severos. La debilidad generalmente es moderada, con distribución proximal y asimétrica. La cintura pélvica es más frecuente y tempranamente afectada que la cintura escapular. La

edad de inicio también es variable: desde la primera a la cuarta década. Cuando inicia antes de los 15 años de edad habitualmente presentará sintomatología severa.<sup>3</sup>

## II. OBJETIVO GENERAL.

Evaluar una metodología de escrutinio previa a las pruebas genéticas comparando los datos clínicos de heterocigotas obligadas para la *Distrofia Muscular de Duchenne* con los de mujeres sanas para determinar el riesgo de ser portadoras.

## III. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Estimar la proporción de *portadores de Distrofia Muscular de Duchenne* con *sintomatología*: debilidad, calambres, fatiga, así como las características de la presentación de dichos síntomas.
- Estimar la proporción de niveles de *CPK* en *portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne*.
- Evaluar *fuerza* a través del método isocinético en *portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne*.
- Evaluar la presencia de *anormalidades electrocardiográficas* en las *portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne*.
- Estimar la proporción de *anormalidades electrocardiográficas* en las *portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne*.
- Determinar el porcentaje y tipo de *delección en las portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne* (inferido del estudio molecular en los varones afectados).

## **IV. HIPÓTESIS.**

A partir de los niveles de séricos de creatininfosfocinasa, determinación de fuerza de las extremidades a través de evaluación isocinética, hallazgos en electrocardiograma y presencia de sintomatología clínica, es posible seleccionar adecuadamente a las candidatas para la realización de pruebas moleculares entre las *probables portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne*.

## V. JUSTIFICACIÓN.

En la *Distrofia Muscular de Duchenne* es primordial la detección de portadoras para dar un adecuado asesoramiento genético. Para realizar dicha detección son necesarias las pruebas moleculares, las cuales tienen un alto costo.

Los estudios clínicos como la medición de objetiva de la fuerza a través de pruebas de isocinesia, niveles séricos de CPK, evaluación del electrocardiograma y una historia clínica completa; con énfasis en presencia o ausencia de sintomatología (*calambres, mialgias, fatiga y debilidad*), podrán servir como escrutinio para seleccionar de manera mas adecuada, a las posibles candidatas para realizar estudios de detección molecular y de esta forma optimizar recursos.

Actualmente no hay estudios que intenten relacionar todos los datos clínicos que se han encontrado en las portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne y sugieran la probabilidad de ser portadora de la alteración genética.

## VI. PACIENTES Y METODOS

### A) PACIENTES.

#### 1. DISEÑO DE ESTUDIO:

Comparativo, transversal, observacional y prospectivo.

#### 2. POBLACIÓN DE ESTUDIO:

A partir de revisión de los registros de pacientes del *servicio de electrodiagnóstico y distrofia musculares del Instituto Nacional de Rehabilitación* se conformará una muestra de mujeres diagnosticadas como *portadoras obligadas de Distrofia Muscular de Duchenne*.

#### 2.a) Criterios de selección de la muestra:

- **Criterios de Inclusión:**
  - Portadoras obligadas en las que se observe una *herencia recesiva ligada al X bien definida (mujeres con un hijo y otro familiar de la línea materna afectados)* o cuando la mutación del gen de la distrofina haya sido comprobado por pruebas moleculares.
  - Edad entre 16 a 40 años.
  - No comorbilidad.
  - Arcos de movilidad completos.
  - Carta de consentimiento informado.
  -

- ***Criterios de exclusión:***
  - *Portadoras probables de Distrofia Muscular de Duchenne*, es decir mujeres con un solo familiar por rama materna con Distrofia Muscular de Duchenne.
  - Cirugía reciente.
- ***Criterios de eliminación:***
  - Que no completen todas las pruebas clínicas.

## **2.b) Criterios de selección de los controles:**

- ***Criterios de inclusión:***
  - Mujeres sin antecedentes familiares de Distrofia Muscular de Duchenne o alguna otra enfermedad neuromuscular.
  - Edad similar a la edad de las portadoras.
  - No comorbilidad.
  - Arcos de movilidad completos.
- ***Criterios de exclusión:***
  - Presencia de dolor que límite el movimiento.
  - Cirugía reciente de las extremidades.
- ***Criterios de eliminación:***
  - Que no completen todas las pruebas clínicas.

## B) METODOLOGIA:

Se conformó un grupo experimental de portadoras de DMD en los que se valoraron los niveles séricos de CPK, la sintomatología, el electrocardiograma, y la fuerza muscular a través de método isocinético, estudio molecular para detectar deleciones.

### 1. SINTOMATOLOGÍA:

#### 1.a) Método.

Se realizó un cuestionario en el que se interrogaba sobre las siguientes variables:

- **Calambres:** Sobre la presencia o ausencia de estos, y en caso de presentarlos, se investigaron algunas características de su presentación como: frecuencia de presentación (número de días en la semana), predominio de horario y localización(es).
- **Mialgias:** Presencia o ausencia de mialgias, y en caso de presentarlas se investigaron sobre la frecuencia de su presentación, predominio de horario, localización(es).
- **Fatiga:** Presencia o ausencia de mialgias, y en caso de presentarlas se investigaron sobre cuantos pisos debía subir por las escaleras para presentar fatiga (para de esta forma tener un dato menos subjetivo).
- **Debilidad:** Presencia o ausencia de debilidad, en caso de referir debilidad, se investigo sobre su localización(es).
- **Otros síntomas:** Se le preguntó sobre la presencia de algún otro síntoma, entre ellos disnea, palpitaciones.

## 2. CREATININFOSFOCINASA (CPK):

### 2.a) Método.

En dichos pacientes se tomó una muestra de 5mm de sangre periférica, a continuación se explica la técnica:

- Localizar una vena apropiada y, en general, se utilizan las venas situadas en la flexura del codo o la muñeca.
- El personal calificado encargado de tomar la muestra utilizará guantes, una aguja (con una jeringa o tubo de extracción) estéril.
- Le pondrá un torniquete (cinta de goma-látex) en el brazo para que las venas retengan más sangre y aparezcan más visibles y accesibles.
- Limpiará la zona con un antiséptico y mediante una palpación localizará la vena apropiada y accederá a ella con la aguja.
- Se retira el torniquete.
- Cuando la sangre fluya por la aguja, se realizará una aspiración (mediante la jeringa o mediante la aplicación de un tubo con vacío).
- Al terminar la toma, se extrae la aguja y se presiona la zona con una torunda de algodón para favorecer la coagulación y se le indicará que flexione el brazo y mantenga la zona presionada por unos minutos.

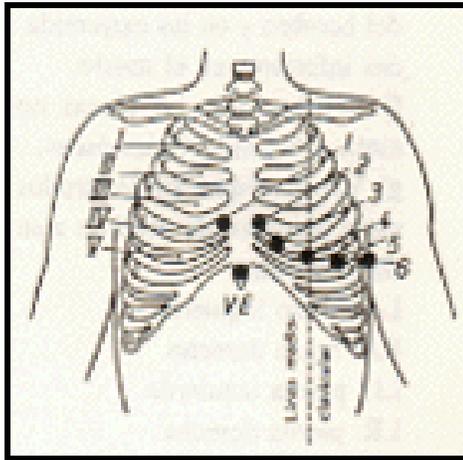
- Se colocan los 5ml de sangre en el tubo con ácido etilendiamino-tetra-acético (EDTA), el cual es un potente anticoagulante.<sup>5</sup>

### **3. ELECTROCARDIOGRAMA:**

#### **3.a) Método:**

El protocolo para la colocación de los electrodos (*Figura 1*) y toma del electrocardiograma fue el siguiente:

- a. Se le explica al paciente que el estudio no causara dolor, esto ayuda para que coopere adecuadamente, se encuentre tranquilo y no se altere su actividad cardiaca.
- b. El paciente debe estar en posición de decúbito dorsal.
- c. Descubrir la zona en que se colocarán los electrodos y el tórax, abrigar el resto del cuerpo, quitar el reloj.
- d. Limpiar la piel del tórax con una torunda de algodón con alcohol.
- e. Marcar los puntos precordiales para las distintas derivaciones:  
V1: Borde esternal derecho, 4° espacio intercostal.  
V2: Borde esternal izquierdo, 4° espacio intercostal.  
V3: Punto medio y equidistante entre V2 y V4.  
V4: Línea media clavicular, 5° espacio intercostal.  
V5: Línea axilar anterior y el mismo plano horizontal del punto 4.  
V6: Línea axilar media y mismo plano horizontal anterior.



**Figura 1. Diagrama de protocolo de colocación de electrodos para toma de electrocardiograma.**

En el trazo electrocardiográfico se buscaran algunos datos como: intervalo R-R, tamaño de onda R y S, máxima relación R/S en V1 o V2 y/o incremento del voltaje Q en las paredes inferiores o laterales, intervalo PQ, segmento PQ, duración QRS, Patrón QRS anticipado intervalo QT y cambios ST/T. Se calcula: índice de Sokolov (suma algebraica de onda R y S), QTc (QT/intervalo R-R), la presencia de anomalías en la conducción tales como taquiarritmia o bloqueo de rama.<sup>3,10</sup>

Se tomaron modelos idóneos para las variables: frecuencia cardiaca (FC), intervalo PQ, segmento PQ, intervalo QT corregido (QTc), RS en V1 para realizar las comparaciones necesarias.<sup>10</sup>

#### 4. FUERZA MUSCULAR:

##### 4.a) Metodología.

Se valoró de forma objetiva los grupos musculares de las cuatro extremidades con un equipo de isocinesia. Se valoraron dos grupos musculares (agonistas/antagonistas) en las articulaciones de hombro, codo, cadera y rodilla.

El parámetro más frecuentemente usado en el análisis isocinético de los músculos evaluados es el **pico de torque**, el cual puede ser obtenido basado sobre una serie de repeticiones de un movimiento dado. Este pico de torque coincide con un cierto ángulo articular, el cual es llamado *Angulo del Pico de Torque*. El ángulo del pico de torque es una combinación única de la longitud del músculo y el brazo de palanca para que resulte una fuerza máxima.<sup>11</sup>

El momento o pico de torque, valora la fuerza y su unidad es el Newton x metro (Nm). La unidad de Trabajo es el Joule (J) y la de potencia es el Watt (W).

Para asegurar la calidad y validez de las pruebas, todas las pruebas fueron realizadas de acuerdo a estrictos protocolos de isocinesia. El dinamómetro fue calibrado previo a la realización de cada estudio. Previo al inicio del protocolo de isocinesia hubo un periodo de calentamiento en bicicleta de 5 minutos, así como un periodo de familiarización del sujeto con el dinamómetro. En el estudio fue utilizado un dinamómetro de Isocinesia *Cybex Norm*. La dominancia de la extremidad inferior fue determinada por medio

de la dominancia de la extremidad superior (mano con la que escribe).<sup>11</sup>

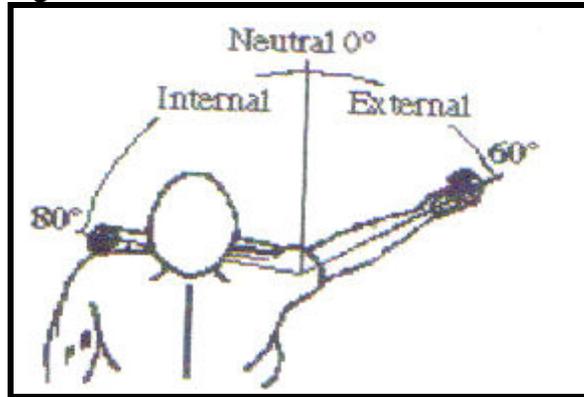
- ***Protocolo isocinético de Hombro.***

Los parámetros a analizar fueron *pico de torque, trabajo y potencia*, del grupo de músculos rotadores internos y externos (método concéntrico).

**Procedimiento:**

- *Preparación del asiento.* No se utilizó.
- *Preparación del dinamómetro.* El dinamómetro se colocó en un ángulo de 70°, a una rotación de 30° y altura de 0.0 cm.
- *Posición del paciente.* En bipedestación, se alineó la articulación del codo al dinamómetro y se colocó en una posición neutral con respecto a la rotación interna y externa, y los frenos de seguridad se establecieron a 80° para los rotadores internos y 60° para los rotadores externos (*Figura 2*).
- Se realizó rotación interna y externa siguiendo el plano transversal con el programa “Shoulder: internal/external rotation, mod-standing (DAP110), con previo calentamiento de 1 serie de 3 repeticiones a 90°/seg., seguido de 3 series de 5 repeticiones a 30, 60 y 90°/seg.

**Figura 2. Protocolo de isocinesia de hombro.**



- **Protocolo isocinético de Codo.**

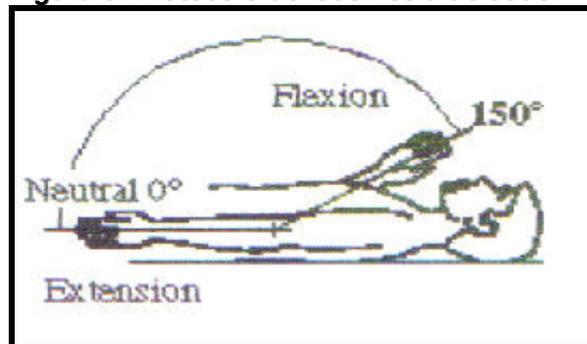
En este estudio el propósito fue evaluar cuantitativamente la fuerza de los músculos flexores y extensores de codo basados en isocinesia. El protocolo se enfocó al ejercicio concéntrico. Solo pocos autores han incluido pruebas excéntricas, éstas son más comúnmente valoradas en atletas, ya que parece más difícil aprender a realizar el modo excéntrico particularmente en sujetos sedentarios, lo que provoca mayores movimientos compensatorios. Dos movimientos son seleccionados para el modo concéntrico: 60°/s y 180°/s. Se eligió 60°/s como velocidad baja (ya que a velocidades más bajas provoca mayor dificultad para generar el movimiento) y 180°/s como velocidad alta (ya que a velocidades más altas es más preciso para valorar potencia).<sup>12</sup>

**Procedimiento.**

- *Preparación del asiento.* La rotación del asiento fue de 35°, respaldo de la silla en 0° y traslación de 0° (posición plana)

- *Preparación del dinamómetro.* Se colocó a una angulación de  $0^\circ$ , con altura de 4 cm y rotación de  $5^\circ$ . Se le instaló el adaptador de hombro/codo.
- *Posición del paciente.* Se colocó al sujeto en decúbito supino, se sujetó al paciente con los accesorios correspondiente para que el trabajo ejercido solo fuera con la articulación del codo al eje de rotación del dinamómetro. El monorraíl se colocó a 52cm. Se colocó el codo a una posición recta de  $0^\circ$  en la extensión y  $150^\circ$  de flexión para los frenos de seguridad automáticos (Figura 3). Se realizó flexión y extensión del codo siguiendo el plano sagital con el programa “Elbow extension/flexion (DAP115)” con 1 serie de calentamiento de 3 repeticiones a  $180^\circ/s$ , seguido de 2 series de 5 repeticiones a 60 y  $180^\circ/s$ .

**Figura 3. Protocolo de isocinesia de codo.**



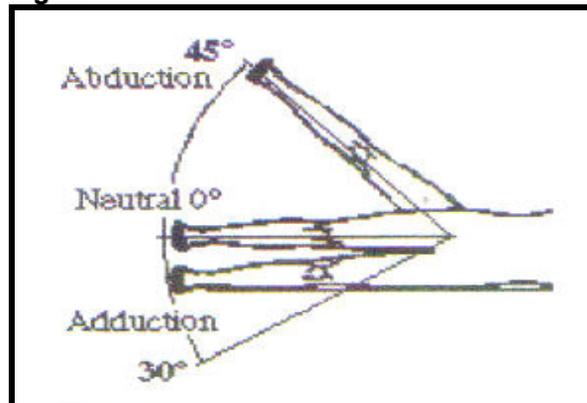
- **Protocolo isocinético de Cadera.**

**Procedimiento:**

- *Preparación del asiento.* La rotación del asiento fue a  $0^\circ$ , con una angulación de  $0^\circ$ , en posición plana.

- *Preparación del dinamómetro.* El ángulo del dinamómetro fue a  $0^\circ$ , con altura de 23 cm, rotación a  $0^\circ$ .
- *Posición del paciente.* El sujeto en decúbito lateral, la articulación coxofemoral alineada al eje de rotación del dinamómetro, se coloca el brazo de palanca del adaptador de cadera a muslo distal, 5cm por arriba de los maleolos femorales, se sujeta al paciente al asiento con la finalidad de evitar que la fuerza sea ejercida por otros grupos musculares. Se coloró la cadera en posición neutra a la abducción y aducción; y los frenos de seguridad a  $45^\circ$  de abducción y  $30^\circ$  de aducción, además de hacerse corrección de la gravedad (*Figura 4*).
- Se realizó abducción y aducción de la cadera con el protocolo "Hip: abduction/adduction (DAP116)", con una serie de 3 repeticiones a  $90^\circ/s$  de calentamiento y 3 series de 5 repeticiones a 30, 60 y  $90^\circ/s$  como prueba.

**Figura 4. Protocolo de isocinesia de cadera.**

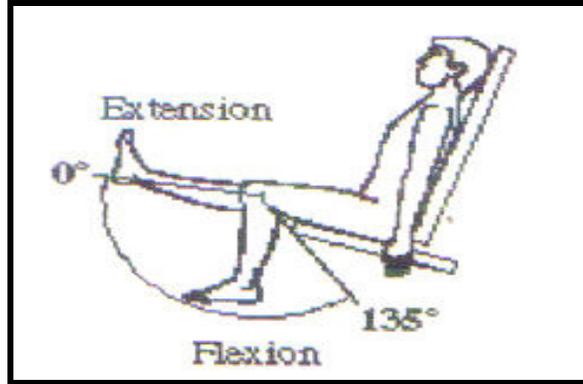


- **Protocolo isocinético de Rodilla.**

**Protocolo:**

- *Preparación del asiento.* Se colocó con rotación de 40° y el ángulo del asiento a 85°.
- *Preparación del dinamómetro.* Se colocó a 0°, a una altura de 8 cm y rotación de 40°, y se colocó el adaptador rodilla/cadera y el estabilizador de la extremidad contralateral.
- *Posición del paciente.* Se ajustó el asiento en la posición y traslación acorde a su complejión. Para evitar intervención de otros grupos musculares se sujeta al paciente con los accesorios correspondientes. Una vez que se alineó y estabilizó al paciente en el sistema de cómputo, se indicó el rango de movimiento en extensión a 0° y flexión a 90° y colocar automáticamente los rangos de seguridad (*Figura 5*); se hace corrección de la gravedad para tener en cuenta el peso de la palanca de la extremidad inferior.<sup>11</sup>
- Se realizó flexión y extensión siguiendo en plano sagital con el programa “Knee: extension/flexion – Seated (DAP101), 1 serie de calentamiento de 3 repeticiones a 90°/s y 3 series de 5 repeticiones a 30, 60, 90°/s.

**Figura 5. Protocolo de isocinesia de rodilla.**



## **5. ANÁLISIS DE MOLECULAR.**

Fue realizado en un varón afectado por la Distrofia Muscular de Duchenne de cada familia de las portadoras obligadas. Esto nos indica que tipo de alteración tiene la portadora obligada y nos ofrece la oportunidad para poder realizar la búsqueda de otras portadoras mediante la prueba molecular de FISH (esto último será realizado en un próximo estudio).

### **5.a) Método.**

Se realizó el análisis de los pacientes *varones afectados con Distrofia Muscular de Duchenne* para buscar deleciones en el gen de la distrofina usando las *reacciones de cadena de la polimerasa (PCR)*.<sup>5</sup>

El ácido desoxirribonucleico (DNA) fue purificado de los leucocitos obtenidos de la sangre periférica en el laboratorio del servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación.<sup>5</sup>

Posteriormente se realizó el *análisis de deleciones* en el Centro Médico Nacional Siglo XXI mediante el método de ***amplificación por PCR Multiplex*** descrito por Chamberlain y cols. Donde se

utilizó un juego de 6 pares de primers, este juego 6-plex fue dividido en dos sistemas: el 5-plex-1 que amplificó los *exones* 45, 48, 19, 51 y 8, y el 5-plex-2 que amplificó los *exones* 43, 45, 48, 19 y 51; la amplificación de los exones se realizó de manera simultánea para cada persona. Las muestras fueron desnaturalizadas, posteriormente se amplificaron en un termociclador programable. Obtenidos los productos amplificados se corrieron las muestras mediante electroforesis en geles de agarosa. Se obtuvieron los corrimientos electroforéticos donde se establecieron los pesos moleculares exactos de cada uno de los exones presentes en los afectados. Además se estableció el área específica para cada producto amplificado y un control normal.<sup>2</sup>

### **C) ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó *estadística descriptiva*, para las variables cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central (media y mediana) y como medidas de dispersión se calcularon desviación estándar y valores mínimo y máximo. Debido al tamaño de muestra se decidió reportar *mediana* y *valores mínimo y máximo*.

Para las variables cualitativas se calcularon sus *frecuencias*.

Para la comparación entre los grupos y debido al tamaño de la muestra se realizó prueba de *U Mann-Whitney* para las variables cuantitativas. En el caso

de las variables cualitativas se realizó prueba de *chi cuadrada* ( $\chi^2$ ) y cuando se encontraron dos valores esperados menores de 5 en dos celdas se realizó *prueba exacta de Fischer*.

Se consideraron *diferencias significativas* cuando el valor *p* fue  $\leq 0.05$ .

## VII. RESULTADOS.

Se encontraron 170 registros con diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne, entre un total de 1071 expedientes de pacientes con alguna enfermedad neuromuscular (los cuales fueron abiertos entre 1991-noviembre 2006), lo que quiere decir que 15.9% de todas las enfermedades neuromusculares corresponden a la Distrofia Muscular de Duchenne en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

Actualmente se encuentran en control (es decir, que asistieron a su cita médica en el transcurso de este año) 55 pacientes con DMD, de los cuales 16 tienen antecedentes familiares de DMD, lo que corresponde a 29.1%. De estos solo 14 pacientes pudieron ser localizados. A los pacientes y a sus padres se les invitó a participar en nuestro estudio vía telefónica; 3 rehusaron participar y el resto aceptó ingresar al estudio. En todos los casos los padres firmaron la carta de consentimiento.

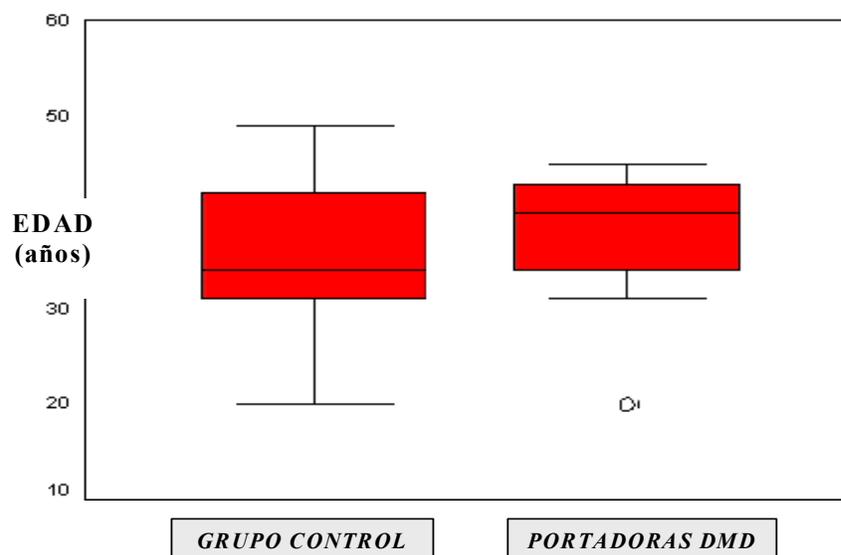
El estado de portadoras obligadas de Distrofia Muscular de Duchenne fue determinado por un análisis de árbol genealógico (definida herencia ligada al X) o cuando la mutación del gen de la distrofina fue comprobada.

Cuatro portadoras obligadas no completaron todos los estudios, por lo que la muestra está conformada por 7 pacientes *portadoras obligadas de Distrofia Muscular de Duchenne*. En este grupo el promedio de edad fue de  $34 \pm 8.4$  años (20-49 años) y el del peso de  $60 \pm 6.8$  Kg (51-71 Kg).

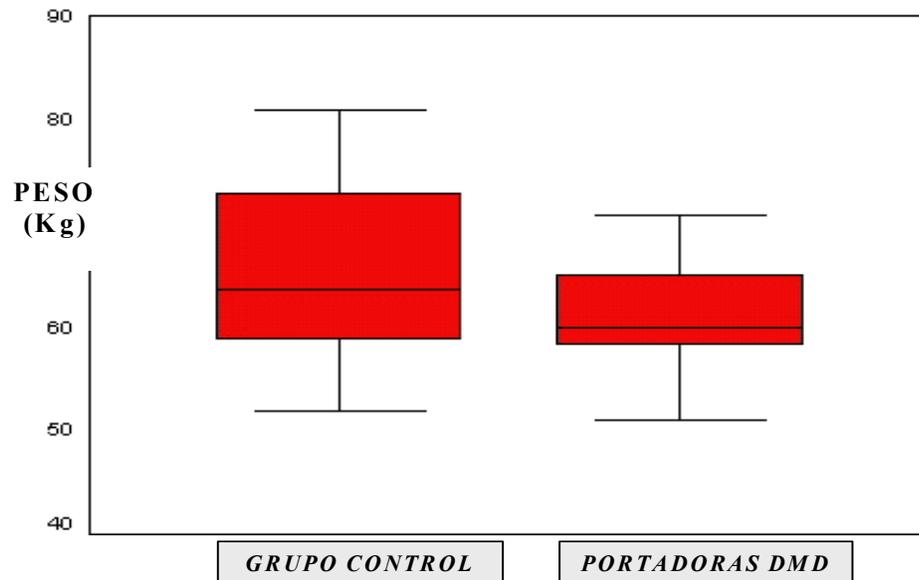
El grupo control se conformó por 14 mujeres sanas, con edad promedio de  $40 \pm 8.8$  años (20-45 años) (Figura 6) y un peso  $63.7 \pm 8.8$  Kg (52-81 Kg) (Figura 7).

En ambos casos no se observaron diferencias significativas ( $p \geq 0.05$ ).

**Figura 6. Edad de ambos grupos**



**Figura 7. Peso de ambos grupos.**



Las portadoras obligadas presentan en sus familias antecedentes de por lo menos 2 hasta 5 varones afectados con Distrofia Muscular de Duchenne.

Las 7 portadoras obligadas corresponden a 7 familias diferentes, en éstas se encontraron 2 portadoras más, las cuales no fueron incluidas por no cumplir con la edad requerida para el estudio. Dentro de estas 7 familias se encontraron 66 posibles casos de portadoras obligadas (portadoras en riesgo), y de estas 44 se encuentran en edad reproductiva. (Tabla 1).

**Tabla 1. Características principales de las familias de las Portadoras Obligadas de DMD.**

Núm. familias	de Portadoras obligadas	Portadoras en riesgo	en Portadoras en riesgo con posibilidades reproductivas*
7	9	66	44

\* Son consideradas como tales aquellas portadoras en riesgo con de 15 años de edad y las de mayor edad, sin infertilidad comprobada, que manifiestan interés de tener hijos.

## 1. SINTOMATOLOGIA.

### 1.a) Mialgias.

Del grupo de Portadoras Obligadas 42.9% refirieron presencia de *mialgias*, con localización como primer sitio en las pantorrillas (42.9%), y secundariamente en las extremidades superiores (14.3%), con predominio matutino y la presentación varía de 1 a 7 días a la semana (Tabla 2). En el grupo control se negó la presencia de mialgias. Por lo que se observan diferencias significativas entre los dos grupos ( $p$  0.026).

**Tabla 2. Características de las Mialgias presentadas en las Portadoras Obligadas.**

	Porcentaje %	Valor p
<i>Localización</i>		
• Pantorrillas	42.9 (3)	0.26
• Miembros Superiores	14.3 (1)*	0.33
<i>Horario:</i>		
• Matutino	28.6 (2)	0.03
• Nocturno	14.3 (1)	
<i>Días en la semana:</i>		
• Uno	14.3 (1)	0.07
• Dos	14.3 (1)	
• Siete	14.3 (1)	

PEF = Prueba Exacta de Fisher. \* = Localización secundaria, \*\* =  $\chi^2$

### 1.b) Calambres:

La presencia de *calambres* en el grupo de Portadoras Obligadas fue referida por 57.1%, con predominio de localización miembros pélvicos (42.9%), horario nocturno (42.9%) y frecuencia de presentación de 1 a 7 días a la semana; en el grupo control fue referida por 21.4%, de predominio en manos (14.3%), sin horario determinado de presentación (14.3%) y presentándose un día a la semana (21.4%) (Tabla 3). No se observó diferencia significativa entre la presencia o no de calambres en ambos grupos ( $p 0.15$ ).

**Tabla 3 . Características de la presentación de los calambres en ambos grupos.**

	Portadoras (N=7) %	Control (N=14) %	Valor $p^*$
<i>Localización</i>			
• MsPs	42.9 (3)	0	0.04
• Pies	14.3 (1)	7.1 (1)	
• Manos	0	14.3 (2)	
<i>Horario</i>			
• Nocturno	42.9 (3)	7.1 (1)	0.13
• Indeterminado	14.3 (1)	14.3 (2)	
<i>Días a la semana</i>			
• Uno	14.3 (1)	21.4 (3)	0.07
• Tres	28.6 (2)	0	
• Siete	14.3 (1)	0	

MsPs= Miembros Pélvicos, \* =  $x$ .

### 1.c) Fatiga.

Del grupo de Portadoras Obligadas refirieron presentar fatiga 71%; mientras que del grupo control fue referida por 14.3%. Se observó una diferencia significativa entre ambos grupos ( $p=0.017$ ) (Tabla 4).

**Tabla 4. Características de la presentación de fatiga en ambos grupos.**

	Portadoras (N=7) %	Control (N=17) %	Valor p*
Al subir por las escaleras:			
• Un piso	42.9 (3)	14.3 (2)	0.022
• 2 a 5 pisos	42.9 (3)	0	

\* =  $\chi^2$

#### 1.d) Debilidad.

Refieren presentar debilidad 57.1% de las Portadoras Obligadas; ningún sujeto del grupo control refiere debilidad. Encontrándose una diferencia significativa entre los dos grupos ( $p$  0.006) (Tabla 5).

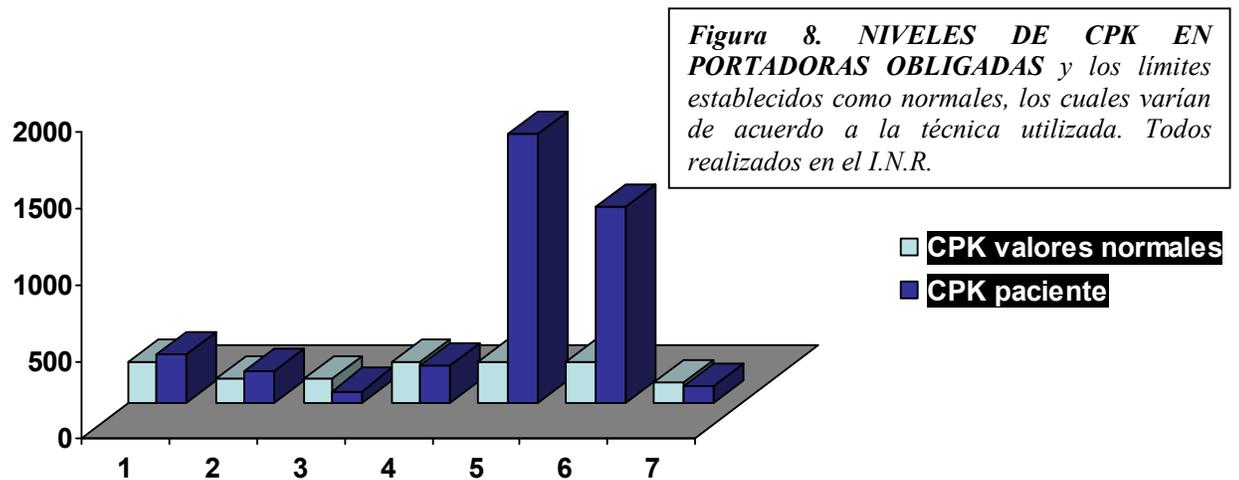
**Tabla 5. Características de la presentación de debilidad en portadoras obligadas de DMD.**

	Porcentaje %	Valor p*
Debilidad	57.1 (4)	0.006
Localización		
• Miembros Superiores	14.3 (1)	0.042
• Manos	14.3 (1)	
• Muslo	14.3 (1)	
• Piernas	14.3 (1)	

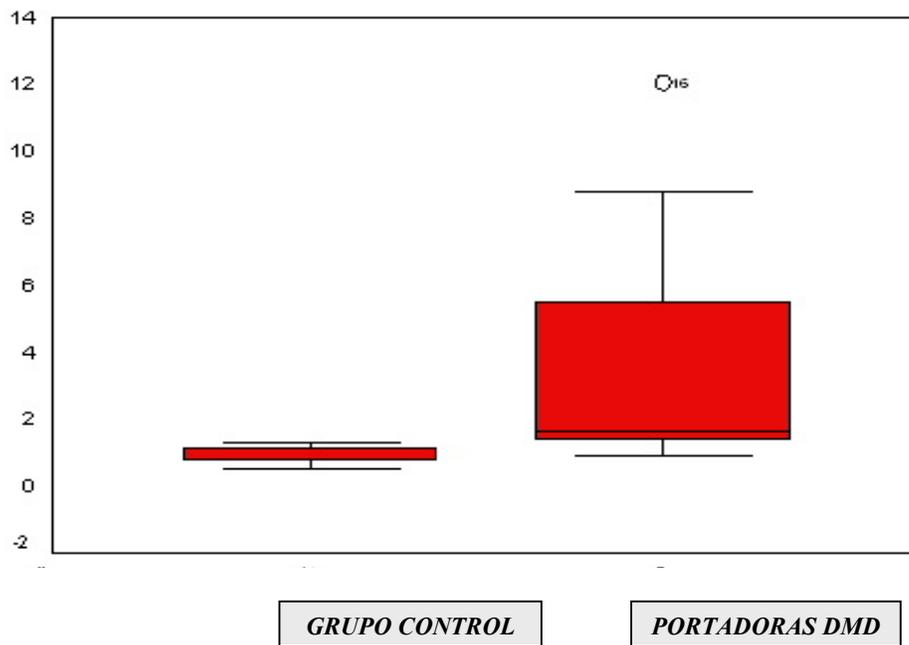
\* =  $\chi^2$

## 2) NIVELES DE CPK

Los niveles séricos de creatininfosfocinasa para el grupo de portadoras obligadas es de 252.50 UI (81-1754 UI) (*Figura 8*), que va desde 0.9 a 12.1 veces el valor establecido como normal (mediana 1.7); mientras que en el grupo control el valor medio es de 76.0 UI (48-163 UI), que va desde 0.5 a 1.3 veces el valor normal (media 0.8) (*Figura 9*). La diferencia entre ambos grupos tanto fue significativa ( $p$  0.01).



**Figura 9. Relación de las proporciones de niveles de CPK en ambos grupos.**



### 3. ELECTROCARDIOGRAMA.

En el trazo electrocardiográfico de ambos grupos se valoraron de forma minuciosa, encontrándose solo diferencia significativa en la medición de la onda R en V5 ( $p=0.012$ ), con una mediana en el grupo de estudio de 13.9 (12-21) y en el grupo control de 10.2 (8-19). El índice de Sokolov ( $RV5 + SV1$ ) en el grupo control fue de 23.2 (19-27) y en el grupo control de 19 (16-29), se encontró diferencia significativa ( $p \leq 0.05$ ). El resto de los parámetros valorados no tuvieron diferencia significativa, incluyendo el eje eléctrico (Tabla 6 y 7).

**Tabla 6. Variables cuantitativas del Electrocardiograma en ambos grupos.**

	PORTADORAS			CONTROLES			P
	MEDIANA	MIN	MAX	MEDIANA	MIN	MAX	
<i>FC</i>	58	44	77	64.5	54	93	0.24
<i>R en V1</i>	4	1	10	2.5	1	7	0.13
<i>R en V5</i>	13.9	12	21	10.2	8	19	0.012
<i>R en V6</i>	13	8	18	9	7	14	0.06
<i>RS en V1</i>	1	0	1	0	0	1	0.13
<i>RS en V6</i>	1	0	1	0.5	0	1	0.76
<i>S en V1</i>	7	5	12	9	6	11	0.43
<i>S en V6</i>	1	0	2	1	0	3	0.53
<i>DEFL V6</i>	1	0	1	0	0	1	0.54
<i>SOCOLOV</i>	23.2	19	27	19	16	29	0.05

**DEFL V6= Deflexión en V6**

**Tabla 7. Variables cualitativas del Electrocardiograma en ambos grupos.**

	PORTADORAS (N=7)		CONTROLES (N=14)		Valor <i>p</i>
	N	%	N	%	
<i>Intervalo PR</i>					
• <i>Alargado</i>	1	14.3	0	0	0.33*
<i>QTc alargado</i>	4	57.1	10	71.4	0.41**
<i>Q en AVR</i>					
• <i>Normal</i>	5	71.4	13	92.9	0.24*
• <i>Alterada</i>	2	28.6	1	7.1	
<i>SOCOLOV</i>					
• <i>Normal</i>	4	57.1	12	85.7	0.28*
• <i>Aumentada</i>	3	42.9	2	14.3	
<i>Onda T</i>					
• <i>Negativa en AVR y V1</i>	5	71.4	11	78.6	1.0*
<i>Segmento ST</i>					
• <i>Desniv</i>	5	71.4	6	42.9	0.36*

\* Prueba Exacta de Fischer, \*\*Chi<sup>2</sup>

#### 4. FUERZA

Se tomó la velocidad angular mas baja del protocolo de isocinesia de cada articulación, ya que es a ésta en la que el dinamómetro ejerce mayor resistencia y por lo tanto el paciente debe de realizar mayor fuerza para vencer dicha resistencia.

Se observó que en forma general en las variables de pico de torque (*Tabla 8*), trabajo (*Tabla 9*) y potencia (*Tabla 10*) hay una tendencia valores mas altos en el grupo de Portadoras Obligadas que en el grupo control, estas diferencias son solo significativas para pico de torque de los músculos rotadores externos del hombro no dominante ( $p=0.01$ ) y para los músculos flexores del codo dominante ( $p=0.024$ ), así como para la potencia de los músculos rotadores internos del hombro dominante ( $p=0.044$ ) y los músculos rotadores externos del hombro nodominante ( $p=0.015$ ).

**Tabla 8. Pico o Momento de Torque en ambos grupos.**

	Portadoras			Controles			Valor p
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max.	
<b>HOMBRO</b>							
• RI Dom	22	15	32	20	14	26	0.16
• RI NoD	22	13	27	16	13	24	0.15
• RE Dom	14	10	18	12	8	21	0.20
• RE NoD	19	12	27	12	8	18	<b>0.01</b>
<b>CODO</b>							
• FI Dom	20	8	22	16.5	9	25	0.45
• FI NoD	19	13	33	15	11	20	<b>0.024</b>
• Ext Dom	26	16	33	17.5	9	32	0.67
• Ext NoD	21	11	54	16.5	5	24	0.134
<b>CADERA</b>							
• Ab Dom	66	27	80	63.5	40	91	0.43
• Ab NoD	71	42	91	57	33	86	0.19
• Ad Dom	37	22	108	45	14	87	0.62
• Ad NoD	52	25	110	40	15	91	0.23
<b>RODILLA</b>							
• FI Dom	53	36	81	46.5	31	91	0.55
• FI NoD	53	29	65	47	28	81	0.94
• Ext Dom	97	72	111	96	26	156	0.94
• Ext NoD	101	74	126	92	48	139	0.50

Ext=Extensores, FI=Flexores, RE=Rotadores Externos, RI=Rotadores Internos, Ab=Abductores, Ad=Aductores, Dom=Dominante, NoD=No dominante.

**Tabla 9. Trabajo en ambos grupos.**

	Portadoras			Controles			Valor p
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max.	
<b>HOMBRO</b>							
• RI Dom	37	21	58	33	23	48	0.26
• RI NoD	31	16	49	27	24	34	0.29
• RE Dom	22	15	37	21.5	13	32	0.82
• RE NoD	27	15	33	21	14	30	0.09
<b>CODO</b>							
• FI Dom	25	4	37	22	11	32	0.17
• FI NoD	26	9	56	20.5	12	29	0.06
• Ext Dom	45	18	49	25.5	12	56	0.05
• Ext NoD	30	16	69	25	4	37	0.23
<b>CADERA</b>							
• Ab Dom	57	19	67	52.5	35	81	0.88
• Ab NoD	58	37	76	53.5	31	84	0.60
• Ad Dom	44	6	100	23	12	113	0.60
• Ad NoD	37	19	110	35	8	104	0.41
<b>RODILLA</b>							
• FI Dom	52	40	88	47	33	103	0.60
• FI NoD	54	28	69	47	30	94	0.94
• Ext Dom	94	68	116	92	30	148	0.91
• Ext NoD	84	73	120	87	53	136	0.65

Ext=Extensores, FI=Flexores, RE=Rotadores Externos, RI=Rotadores Internos, Ab=Abductores, Ad=Aductores, Dom=Dominante, NoD=No dominante.

**Tabla 10. Potencia de ambos grupos.**

	Portadoras			Controles			Valor p
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max.	
<b>HOMBRO</b>							
• RI Dom	8.3	4.5	12.2	6.55	4.6	10.4	<b>0.044</b>
• RI NoD	7.6	4.3	10.4	5.6	4.7	9.6	0.079
• RE Dom	4.9	4	7	4.15	3	6	0.086
• RE NoD	6.3	4.3	6.8	4.2	2.7	6.5	<b>0.015</b>
<b>CODO</b>							
• FI Dom	9.5	1.7	13.3	8.5	4.6	16.4	0.45
• FI NoD	9.7	3	20.7	7.9	4.3	12.9	0.14
• Ext Dom	15.3	7.9	19.5	13.1	6.1	22.2	0.39
• Ext NoD	14.4	5.4	31.3	10.1	1.6	84	0.26
<b>CADERA</b>							
• Ab Dom	17.6	7.2	20.6	17.15	10.1	24.4	0.68
• Ab NoD	17.4	10	24	16.40	12	24	0.70
• Ad Dom	9.2	3.1	35.9	15.4	2.4	27.4	0.60
• Ad NoD	14.3	6.8	33.4	12.1	2.7	27.4	0.23
<b>RODILLA</b>							
• FI Dom	17.8	8.8	27.2	16.4	9.6	33.3	0.91
• FI NoD	16.5	7.4	25.6	16.1	9.5	28	0.68
• Ext Dom	25.7	17.4	34.1	26.05	8.9	48.7	0.60
• Ext NoD	26.3	18	36.1	28.1	18.9	44.4	0.33

Ext=Extensores, FI=Flexores, RE=Rotadores Externos, RI=Rotadores Internos, Ab=Abductores, Ad=Aductores, Dom=Dominante, NoD=No dominante.

## 5. ESTUDIO MOLECULAR

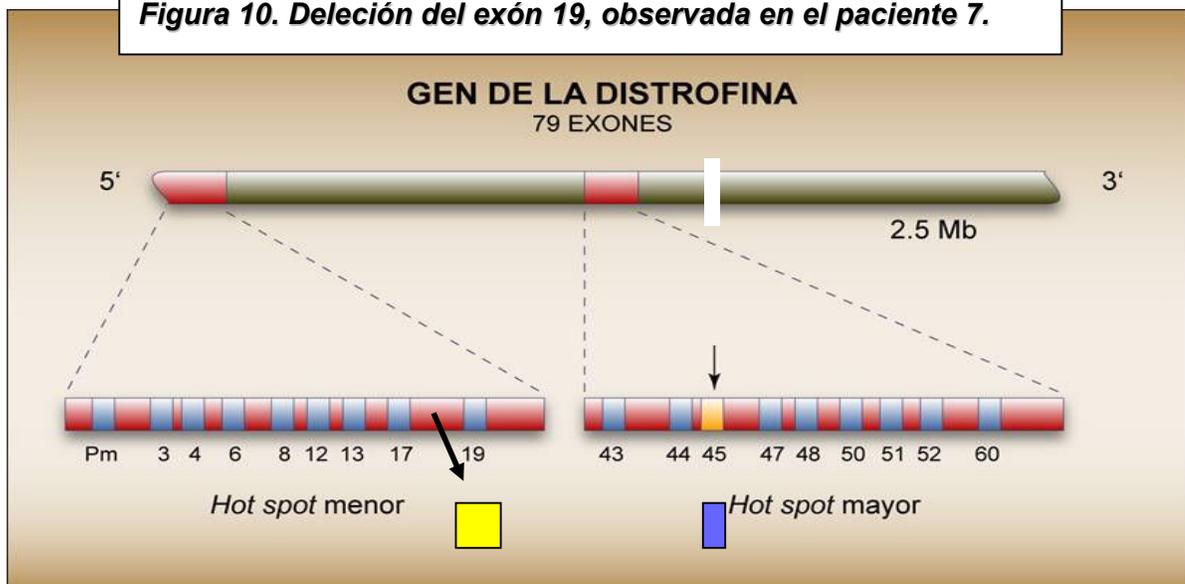
Se realizó el estudio molecular a uno de los varones afectados de DMD de cada una de las familias de las mujeres portadoras obligadas, siendo en total 7 estudios moleculares específicos para deleciones, en los que se detectó deleción en 6 sujetos (*Tabla 11*).

**Tabla 11. Resultados del estudio molecular de cada uno de los pacientes.**

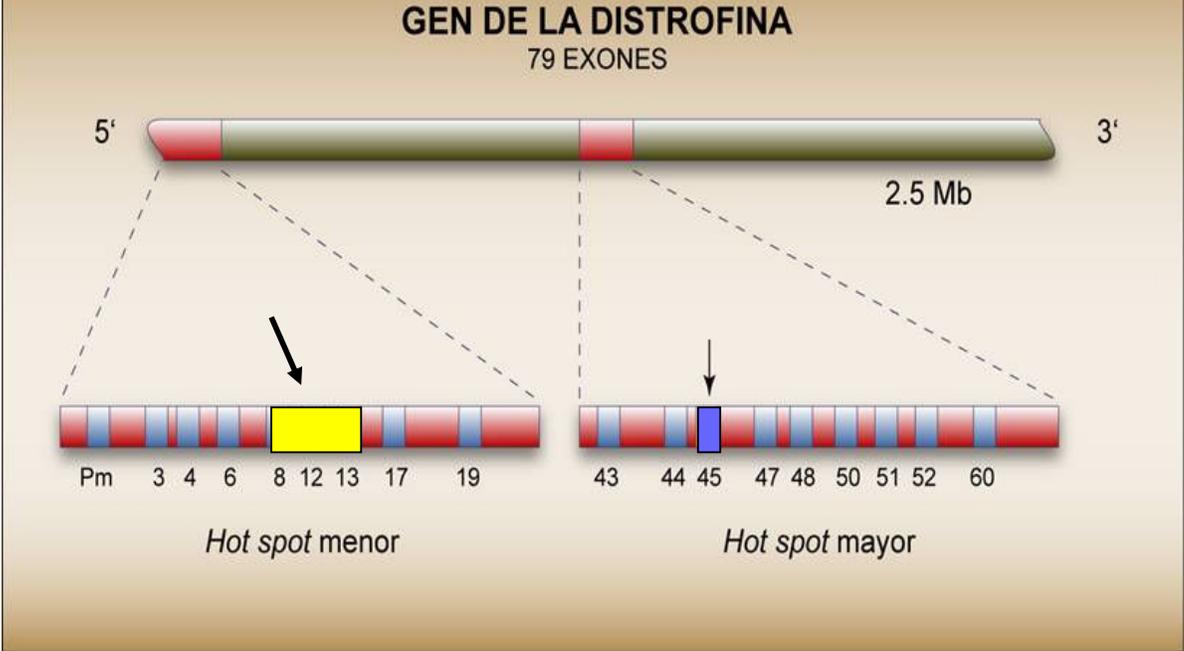
PACIENTES	RESULTADOS DEL ESTUDIO MOLECULAR
1	Deleción del 8 al 43
2	No deleción.
3	Deleción del 6.
4	Si hay deleción, pero es necesario repetir.
5	Deleción 51
6	Deleción del 8 al 13 y promotor
7	Deleción del 19

Estas deleciones pueden ser de un solo exón como en el caso del paciente 7 (*Figura 10*), otras presentan deleción de varios exones como el paciente 6 (*Figura 11*), o tan grandes como la presentada en el paciente 1.

**Figura 10. Deleción del exón 19, observada en el paciente 7.**



**Figura 11. Deleción de los exones 8 al 19, observadas en el paciente 1, observada en el paciente 7.**



## VIII. DISCUSION:

En este estudio se presentaron síntomas como mialgias en 42.9% ( $p$  0.026), calambres 57.1% ( $p$  0.15), fatiga en 71% ( $p$  0.017), percepción de debilidad en 57.1% ( $p$  0.006), los cuales son porcentajes más elevados que los presentados en otro estudio realizado en 85 portadoras definitivas de DMD, de 18-60 años de edad, con una edad promedio 36.9 años de edad, en el que reportan la presencia de mialgias/calambres en 4.8%.<sup>9</sup>

En este estudio 57.1% de portadoras presentaron niveles de CPK arriba del límite normal y la proporción fue hasta 12 veces, lo que coincide con lo reportado por la literatura.<sup>9</sup>

Desde la década de los 60s hay reportes de anormalidades en el ECG, con un patrón similar en varones afectados que en mujeres portadoras, estas anormalidades que se refieren a la HVI y previo a esto se encuentran alteraciones en la conducción.<sup>3</sup> En nuestro estudio también encontramos datos que nos sugieren alteraciones de la conducción, así como datos sugestivos o indirectos de HVI.

El parámetro considerado como normal para R en V5 es hasta 14mm, por lo que observamos que la mediana del grupo de estudio se encuentra limítrofe (13.9), el aumento de este parámetro nos habla de alteraciones de la conducción en el ventrículo izquierdo, el cual es un dato incipiente de hipertrofia ventricular izquierda (HVI).<sup>13</sup>

El parámetro considerado como normal para el índice de Sokolov es  $<35\text{mm}$ , mayor de  $35\text{mm}$  nos indica HVI, algunos autores consideran que  $\geq 25\text{mm}$  es dato sugestivo de HVI, nuestro grupo de estudio tuvo una mediana de  $23.2\text{mm}$  ( $19\text{mm}$ - $27\text{mm}$ ).<sup>13</sup>

En algunos pacientes de ambos grupos se encontraron desniveles de segmento ST (segm. ST) solo en algunas derivaciones del trazo electrocardiograma, lo que nos podría sugerir alteraciones en la repolarización ventricular cuando se acompañan de aplanamiento inversión de la onda T (lo cual ocurría en varios sujetos del grupo de estudio).<sup>13</sup>

Este estudio incluyó solo a portadoras obligadas mayores de 16 años de edad, ya que en un estudio de portadoras menores de 14 años a las que se les realizó evaluación clínica, electrocardiograma y ecocardiograma, no se encontraron anomalías cardíacas.<sup>3</sup>

Nuestro estudio concuerda con otros estudios como el de Politano y cols, que sugieren que la mayoría de las portadoras continúan como sintomáticas de anomalías cardíacas incluso con evidencia subclínica de daño miocárdico.<sup>3</sup>

En nuestro estudio el pico de torque para el grupo de músculos flexores y extensores de codo en el grupo control es de  $16.5\text{Nm}$  y  $17.5\text{Nm}$  respectivamente y en el grupo de portadoras obligadas es de  $20\text{Nm}$  y  $26\text{Nm}$ . En la literatura existen reportes sobre el grupo de músculos flexores de codo desde  $26\text{Nm}$  y para el grupo de extensores de  $35\text{Nm}$ .<sup>9</sup> Esto muestra que en nuestro estudio ambos grupos se encuentran por debajo de los parámetros reportados como

normales. A pesar de esto nuestro estudio concuerda con los reportes previos en el aspecto de que los músculos extensores del codo son más fuertes que los flexores.

Hay reportes para los músculos rotadores externos del hombro un pico de torque de 20Nm, trabajo de 32J, potencia de 14W y para los músculos rotadores internos del hombro un pico de torque de 36Nm, Trabajo 60J, potencia 28W.<sup>14</sup> En nuestro estudio los valores obtenidos para fuerza, trabajo y potencia en ambos grupos se encuentran por debajo de los reportados; pero concuerda en que los músculos rotadores internos son más fuertes que los rotadores externos.

En este estudio los resultados de la valoración de los músculos abductores y aductores de la cadera en ambos grupos se encuentran por debajo de lo reportado en otro estudio en el cual valoran sujetos sanos (11 mujeres, 17 hombres) de 20 a 30 años de edad ( $23.6 \pm 2.5$ ). Se investigaron los parámetros de la fuerza (concéntrica) de los músculos abductores y aductores de cadera, reportando 119Nm y 107Nm respectivamente.<sup>15</sup>

En el estudio reportamos un pico o momento de torque para los músculos flexores de rodilla de 56 y 46.5 Nm y para los músculos extensores de rodilla 97 y 96 Nm en el grupo de portadoras y controles respectivamente. En otro estudio realizado en mujeres sanas y sedentarias se reportó para flexión 52Nm y extensión 67Nm y en otros estudios es de 111Nm para la extensión.<sup>11,16</sup> Por lo que los valores obtenidos en nuestro estudio sigue estando por debajo de los valores reportados previamente.

Es importante enfatizar que todos los estudios comentados fueron realizados con dinamómetro de características similares al utilizado en este estudio, así como en mujeres sanas, sedentarias y de edad similar a los de nuestro estudio, pero con características de peso y talla diferente (debido a las características étnicas y geográficas del lugar donde fueron realizados).

En nuestro estudio a pesar de que ambos grupos son similares en cuanto a la edad, el peso, extremidad dominante y actividad deportiva (sedentarias), aunque en general no se observaron diferencias significativas en los parámetros estudiados para evaluar la fuerza, sin embargo se observó que el grupo de portadoras presentaban valores ligeramente más elevados que el grupo control. Es posible que esto se deba a que las portadoras aunque no realizan una actividad deportiva como tal, si realizan actividades que requieren mayor esfuerzo físico, como ayudar a traslados y transferencias de sus hijos con DMD en comparación con el grupo control que fueron mujeres totalmente sedentarias tomando en cuenta que la edad de los varones afectados varía desde 4 a 16 años. Dichas actividades requieren mayor esfuerzo de los músculos, sobre todo de las extremidades superiores, que fueron algunos de ellos en los que se encontró una diferencia estadística.

Las *deleciones* se presentan en un 65-70%, se agrupan alrededor de los *exones* 3-19 (20%) y 44-52 (80%), regiones que podrían estar relacionadas con una alta frecuencia de recombinación intragénica ilegítima, aunque varios elementos de inserción podrían contribuir a la inestabilidad del gen.<sup>2,4,6</sup> En nuestro estudio el porcentaje de deleción fue 85.8%, es decir, mayor que lo reportado y el

porcentaje en el que se agruparon las deleciones alrededor de los exones 3-19 y 44-52 en nuestro estudio fue invertido, es decir se presentaron 66.7% de las deleciones alrededor de los exones 3-19 y el resto alrededor de los exones 44-52.

El objetivo inicial de este estudio era calcular el posible riesgo que confieren las variables estudiadas. Se intentó calcular este riesgo a través de una tabla de contingencias de 2x2 y se observó que para la mayoría de ellas había un riesgo incrementado, sin embargo este dato no es tan confiable dado el tamaño de muestra, por lo que es conveniente continuar con este estudio y en caso de realizar valoración de la fuerza a través de estudios isocinéticos sería de suma importancia buscar controles que aparte de ser similares en edad, peso, actividad deportiva, también lo sea en la realización de las actividades cotidianas; por ejemplo, podrían ser útiles aquellas personas que tengan que cuidar a un paciente de custodia, como las madres de hijos con PCI. Sería de gran interés continuar el estudio aún sin valorar la fuerza a través de un método isocinético, ya que con nuestros resultados se puede inferir que algunas variables como niveles séricos de CPK, sintomatología como: mialgias, fatiga, debilidad, así como variables electrocardiográficas como R en V5, posiblemente nos proporcionarían un riesgo de ser portadora y candidata idónea para realizar pruebas moleculares. Los parámetros antes mencionados se pueden obtener de forma sencilla en éste y en cualquier otro hospital que cuente con un electrocardiograma, laboratorio y personal médico adecuadamente capacitado, lo que podría disminuir los costos de la detección de portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne.

## **IX. CONCLUSIONES.**

Se concluye que mujeres con familiares con DMD que presenten valores elevados de CPK, calambres, mialgias son candidatas idóneas a realizar detección molecular, ya que posiblemente tienen un mayor riesgo de ser portadoras que las que no presentan estos datos. Con esta muestra es posible decidir si existen diferencias significativas en los datos estudiados, sin embargo no es posible calcular un riesgo debido al tamaño de la muestra.

## X. REFERENCIAS:

1. M.A. Alcántara, R. García-Cavazos, E. Hernández-U, A. González-del Angel. *Carrier Detection and Prenatal Molecular Diagnosis in a Duchenne Muscular Dystrophy Family without any Affected Relative Available.* *Annales de Génétique.* 2001; 44:149-153.
2. Patricia Hernández Rodríguez, Carlos Martín Restrepo. Identificación de Deleciones en Afectados de Distrofia Muscular de Duchenne y Becker y Diagnóstico por Metodologías Moleculares.
3. M.A. Nolan, O.D.H. Jones, R.L. Pedersen, H.M Johnston. *Cardiac Assessment in Childhood Carriers of Duchenne and Becker Muscular Dystrophies.* *Neuromuscular Disorders.* 2003;13:129-132.
4. Sancho V, Saborio M, SABORIO. Tamizaje de deleciones en pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) o Becker-Kiener (BMD) mediante PCR Multiplex en Costa Rica, 1998-2000. *Acta pediátr. Costarric.* 2001;15 (2):78-85.
5. Baranzini, Sergio E ; G. Florencia, V. Dalamon, C. Barreiro. Carrier detection in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Argentine Families. *Clinic Genetic.* 1998 ;54(6):503-511
6. K. Bushy, J. Bourke, R. Bullock, M. Eagle. *The Multidisciplinary Management of Duchenne Muscular Dystrophy.* *Current Paediatrics.* 2005;15:291-300.
7. Sachiko Hoshino, Norio Ohkoshi, Masahiko Watanabe. Immunohistochemical Staining of Dystrophin on Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Section in Duchenne/Becker Muscular Dystrophy and

Manifesting Carriers of Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2000;10:425-429.

8. E.M. Hoogerwaard, E. Bakker, P.F. Ippel, J.C. Oosterwijk. *Signs and Symptoms of Duchenne Muscular Dystrophy and Becker Muscular Dystrophy Among Carriers in the Netherlands: a cohort study*. *Lancet* 1999; 353: 2116-19.
9. Bruce R. Korf, Brasil T. Darras, David K. Urion. *Dystrophinopathies*. *GeneReviews*. 2004.
10. L. Grain, M Cortina-Borja, C. Forfar, D. Hilton-Jones. Cardiac abnormalities and skeletal muscle weakness in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies and controls. *Neuromuscular Disorders*. 2001;11:186-191.
11. A. Slocker de Arce, J. Carrascosa Sánchez, F. J. Fernandez Camacho. Isokinetic Evaluation of the Healthy Knee : Position of the joint at the peak torque. *Isokinetics and Exercise Science*. 2001;9:151-154.
12. D. Maquet, B. Forthomme, C. Demoulin, B. Jidovtseff, J.M. Crielaard. Isokinetic Strength and Fatigue of the Elbow Flexors and Extensors in Sedentary Women. *Isokinetics and Exercise Science*. 2004;12 :203-208
13. J. F. Guadalajara. *Cardiología*. Ed. Méndez Editores. 4° edición. 99-152.
14. Marc Dauty, Claire Delbrouck, Dominique Huguet, Bertrand Rousseau. Reproducibility of Concentric and Eccentric Isokinetic Strength of the Shoulder Rotators in Normal Subjects 40 to 55 Years Old. *Isokinetics and Exercise Science*. 2003;11:95-100.
15. P. M. Dugailly, E. Brassinne, E. Pirotte, D. Mouraux, V. Feipel, P. Klein. Isokinetic Assessment of Hip Muscle Concentric Strength in Normal

Subjects : A reproducibility study. *Isokinetics and Exercise Science*.  
2005;13:129-137.

16. Melzer, N. Benjuya, J. Kaplanski. Age Related Changes in Muscle Strength and Fatigue. *Isokinetics and Exercise Science*. 2000;8:73-83.