



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE REHABILITACIÓN

IMPACTO DEL CONSEJO GENÉTICO EN LA
PREVENCIÓN DE DISCAPACIDAD A TRAVÉS DE LA
DETECCIÓN DE PORTADORAS DE DISTROFIA
MUSCULAR DE DUCHENNE

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE REHABILITACIÓN

P R E S E N T A :
DRA. MARÍA ELENA LERMA COLOMO

PROFESOR TITULAR: DR. LUÍS GUILLERMO IBARRA

ASESORES: DRA. ROSA ELENA ESCOBAR CEDILLO
DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2008



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.

**TRABAJO REALIZADO EN COLABORACIÓN CON LA UNIVERSIDAD
PANAMERICANA (LABORATORIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR).**

Dr. Luis Guillermo Ibarra I.

Director General del Instituto Nacional de Rehabilitación

Profesor Titular

Dra. Matilde L. Enríquez Sandoval

Directora de Enseñanza

Dra. Xochiquetzal Hernández López

Subdirectora de Enseñanza Médica y Educación Continua

Dr. Luis Gómez Velázquez

Jefe de la División de Enseñanza Médica

Dra. Rosa Elena Escobar Cedillo

Jefe de Servicio de Electrodiagnóstico y Clínica de Distrofias

Asesor Clínico

Dr. Antonio Miranda Duarte

Maestro en Ciencias

Asesor Metodológico

Dr. Francisco Javier Estrada Mena

Doctor en Ciencias

Laboratorio de Biología Molecular Universidad Panamericana

AGRADECIMIENTOS

A Dios por que me ha permitido llegar a este importante momento en mi vida, por mostrarme siempre el mejor camino a seguir, pues sin Él no habría logrado mis objetivos, ni habría llegado hasta aquí.

A mis padres Ramón y Ma. Elena por ser siempre base primordial de mis logros y fuente de inspiración en los momentos de debilidad. A Carlos y César agradezco el confiar siempre en mí y su apoyo incondicional incluso en ocasiones que ni yo creía en mí. A Felipe que en los tiempos difíciles ha sido mi apoyo, por su amor, paciencia y apoyo incondicional.

Al Dr. Luis Guillermo Ibarra por ser pilar, fortaleza y ejemplo de la rehabilitación en México, y a todos mis maestros del Instituto Nacional de Rehabilitación por esas incontables horas de enseñanzas.

A la Dra. Rosa Elena Escobar, por creer en mí y brindarme tantas oportunidades y enseñanzas no sólo académicas, sino personales también y sobre todo por motivarme por su incansable lucha por los pacientes. Al Dr. Miranda por su paciencia, y por nunca decir que no, aunque eso implicará complicar su existencia y por saber ser maestro y amigo.

A Javier por su paciencia, dedicación y las interminables horas de trabajo de laboratorio. A Memo, Nubia y Debbie por hacer divertidas las horas de trabajo pesado en el laboratorio.

A Celia González por haber iniciado este proyecto, y por haber dedicado tantas horas de trabajo al mismo.

A mis compañeros que han sido un gran apoyo durante estos tres años, durante los cuales los he conocido y ahora los considero mis amigos.

Muy especialmente a Isaac, por su gran disponibilidad, y por nunca decir que no, y por las miles de veces que a lo largo de estos tres años me ha ayudado incondicionalmente y por ser un gran amigo. Muchas gracias por hacer lo imposible..... posible.

“... Al final de la vida lo único que queda es lo que hayamos hecho por Dios y por nuestros hermanos los hombres...”

M.M.L.C.

ÍNDICE

I.	Resumen	8
II.	Antecedentes	9
III.	Justificación	15
IV.	Objetivos	16
V.	Material y métodos	17
	Procedimientos	18
	Análisis estadístico	19
	Aspectos éticos	19
VI.	Resultados	21
	Población de estudio	21
	Determinación de portadoras	21
	Conocimiento del consejo genético	21
	Etiología de la DMD y comprensión del modo de herencia	21
	Comprensión del riesgo reproductivo personal	22
	Preocupación por el riesgo reproductivo futuro	22
	Planes reproductivos futuros	22
	Utilidad del consejo genético y diagnóstico prenatal	22
VII.	Discusión	23
VIII.	Conclusiones	26
IX.	Bibliografía	28
X.	Anexos	32
	Carta de consentimiento informado	33
	Hoja de recolección de datos	34
	Evaluación inicial	38
	Guía para consejo genético	41
	Evaluación final	42
	Resultados detección de portadoras	45
	Tablas y gráficas	49

RESUMEN

Antecedentes: La DMD es una enfermedad recesiva ligada al X, con alta incidencia 1:3,500 a 1:5,618 RNV. Todos los masculinos que la padecen tienen un alto grado de discapacidad. No existe tratamiento definitivo aún. La mejor manera de prevenir la discapacidad ocasionada por la DMD es la prevención, la cual se puede realizar mediante consejo genético basado en la detección de portadoras de DMD.

Objetivo: Evaluar el impacto del consejo genético basado en la detección molecular de portadoras de DMD en la prevención de discapacidad.

Material y Métodos: Detección de pacientes con DMD que acuden a INR con antecedentes heredo-familiares positivos con madres y hermanas dispuestas a participar en el estudio; detección molecular de portadoras mediante amplificación por PCR de los marcadores STR del gen *DMD*; otorgar consejo genético y medir el impacto del mismo mediante cuestionario. Se realizó análisis estadístico descriptivo con test de Wilcoxon y McNemar.

Resultados: El consejo genético influye significativamente en la prevención de discapacidad. Después de la determinación de portadoras y del consejo genético hubo mejor comprensión de la etiología y modo de herencia ($P < 0.005$) de la DMD, comprensión del riesgo reproductivo personal ($P < 0.0005$), y cambios en los planes reproductivos futuros ($P < 0.05$).

Conclusión: El consejo genético influye de manera importante en la prevención de discapacidad, ya que es fundamental la toma de decisiones reproductivas de las portadoras. Teniendo como prioridad realizar seguimiento a largo plazo.

ANTECEDENTES

Las distrofinopatías son un grupo de enfermedades musculares causadas por mutaciones en el gen *DMD*, el cual codifica la proteína distrofina. Dentro este grupo de enfermedades encontramos a la Distrofia Muscular de Duchenne, en la cual se encuentra afectado de manera primaria el músculo esquelético. ⁽¹⁾

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) tiene una frecuencia elevada, con reportes que van desde 1:3,500 en España, hasta 1:5,618 recién nacidos masculinos vivos en Inglaterra.^(1,2,3) Usualmente se presenta durante la niñez entre los 2 y 4 años de edad con un retraso del desarrollo motor (40%), principalmente presentan dificultad para adquirir control de tronco y sedestación, así como la bipedestación y marcha independientes. Se presenta una debilidad primordialmente proximal, la cual condiciona una marcha anadina y dificultad para subir escaleras, así como el característico signo de Gowers. La DMD es rápidamente progresiva, y los niños afectados pierden la capacidad de deambular hasta los 12 años aproximadamente, quedando confinados a una silla de ruedas. En todos los pacientes con DMD se presenta una cardiomiopatía alrededor de los 18 años de edad. Algunos de estos pacientes sobreviven más allá de la tercera década de la vida, presentando complicaciones respiratorias, las cuales junto con la cardiomiopatía se convertirán en las principales causas de muerte en estos pacientes. ⁽¹⁾

La DMD se hereda de manera recesiva ligada a X. El riesgo para los hermanos de un afectado va a depender del estado portador de la madre. Las portadoras femeninas tienen un riesgo del 50% de transmitir la mutación del gen *DMD* en cada embarazo. Los varones que hereden la mutación serán afectados; y las hijas que hereden la mutación serán portadoras. ⁽¹⁾

El único gen que se encuentra relacionado con las distrofinopatías es el gen *DMD*. Este gen tiene 2.2 millones de pares de bases y 79 exones, se encuentra en el brazo corto del cromosoma X, en el locus 21. El ARNm de este gen codifica a la proteína distrofina, la cual tiene 427 kDa y 3,685 aminoácidos. ⁽¹⁾ En la DMD se presentan deleciones, duplicaciones y mutaciones. Se detectan deleciones en el 60% de los casos y duplicaciones en el 6%. El estudio de PCR dirigida a los puntos mutacionales o puntos calientes del gen permite detectar el 98% de las deleciones.

Para poder establecer un diagnóstico de certeza de DMD debemos de tener una combinación de hallazgos positivos en los antecedentes heredofamiliares, en la exploración física, en la concentración sérica de CPK (elevación mínima de 5-10 veces su valor normal), un patrón miopático en la electromiografía, en las biopsias musculares encontraremos atrofia e hipertrofia de fibras, necrosis y regeneración de fibras, además de reemplazo por tejido conectivo y adiposo; el estudio inmunohistoquímico y de inmutransferencia con Western blot permite detectar la ausencia o deficiencia de distrofina. Como la DMD sólo presenta mutaciones en el gen *DMD*, en la mayoría de pacientes con esta enfermedad se pueden realizar pruebas de genética molecular, y de esta manera establecer el diagnóstico. Prácticamente el 100% de los varones con DMD presentan mutaciones identificables del gen *DMD*.

Actualmente el tratamiento de las distrofias musculares puede dividirse en diversos ámbitos: genético, bioquímico, celular, tisular, funcional y clínico. ⁽²⁾ La fisioterapia y los corticoides ayudan a hacer lenta la progresión de la enfermedad durante un lapso de tiempo, y la cirugía ortopédica corrige la escoliosis y las contracturas. Los tratamientos experimentales están relacionados con la terapia génica y la bioquímica. El tratamiento funcional consiste en dar seguimiento y mantener el mayor tiempo posible la fuerza muscular mediante terapia física. Ya que **desafortunadamente aún no existe el tratamiento para esta distrofia muscular la mejor forma de prevenir la DMD hasta el momento es mediante el consejo genético certero.** ^(1,2,4,5)

Consejo genético, según la Norma Oficial Mexicana para la Atención Integral a Personas con Discapacidad, es toda aquella información que proporciona un profesional especializado, a los individuos que son portadores de un gen y que se considera puedan tener un riesgo superior al normal de que su descendencia sufra alguna alteración genética. ⁽⁷⁾ Para lograr el objetivo (consejo genético) se deben conocer las probabilidades de recurrencia de la enfermedad en la familia afectada. Por este motivo, es clave definir si las madres y hermanas de los pacientes con DMD son portadoras.

La dificultad para establecer el consejo genético se presenta cuando la DMD es producto de mutaciones nuevas, lo cual sucede hasta en un 30%, y se sabe que hasta un 10-20% de las mutaciones nuevas son producto de mosaicismo gonadal, por lo cual la enfermedad podría repetirse en otros hijos, el riesgo de recurrencia en estos casos es de 7%. ⁽¹⁾

También es de especial importancia detectar la condición de portadoras en hermanas de niños con DMD. Se debe tener precaución en el manejo de la información, la cual debe entregarse a la hermana portadora cuando tenga la edad para tomar decisiones sobre su salud reproductiva.

El consejo genético no sólo es obligación de los genetistas, sino también del especialista en medicina de rehabilitación, neurólogos, trabajadores sociales, psicólogos, psiquiatras, ortopedistas, e incluso los terapeutas físicos y ocupacionales, es decir, es responsabilidad de un equipo multidisciplinario y no de un solo médico. ^(8,9)

Desde 1977 uno de los **principales objetivos del consejo genético es la prevención de defectos al nacimiento y enfermedades genéticas**, además de estimular a las familias a planear sus decisiones reproductivas y a enfrentar de una manera realista su problema genético. De lo que se trata es de armar o equipar a las familias con conocimientos e

información adecuada, ya que si se comprende el problema, se podrá usar esta información para tomar decisiones reproductivas lógicas y racionales. Uno de los principios del consejo genético es nunca guiar las decisiones de los pacientes, sino proveer toda la información necesaria para que ellos tomen decisiones informadas, concientes y racionales. ^(9,10)

En México la NOM-173 define a la acción de **prevención de discapacidad**, como todas aquellas acciones emprendidas por un grupo multidisciplinario dirigidas a evitar la aparición y estructuración de secuelas que impliquen la restricción o ausencia de la capacidad de realizar una actividad dentro del margen que se considera normal para el ser humano. Dentro de las actividades a realizar para lograrlo se encuentra la **evaluación del riesgo reproductivo**, y la detección temprana de patologías generadoras de discapacidad. En el apartado de discapacidad neuromotora, al cual pertenece la DMD, dentro de los estudios auxiliares marca a los **estudios genéticos como parte del tratamiento integral**. ⁽⁷⁾

Dentro del Programa Nacional de Salud 2001-2006 se creó el Programa de Acción para la Prevención y Rehabilitación de Discapacidades (**PreveR-Dis**), que en sus objetivos generales contempla **reducir la incidencia de las discapacidades** a través de la detección y diagnóstico tempranos. Las actividades del PreveR-Dis se realizan mediante seis subprogramas, siendo el primero de ellos el de prevención de discapacidades, que dentro de sus acciones contempla a la distrofia muscular progresiva señalando lo siguiente: "...Se trata de un padecimiento de origen genético en el cual se requiere de un **diagnóstico de precisión, y asesoramiento genético correspondiente...**". ⁽¹¹⁾ Cuenta también con líneas de refuerzo, siendo la primera de ellas el fomento de la investigación científica para la prevención y rehabilitación de discapacidades, "... Debe tomarse en consideración que los avances en la medicina permiten vislumbrar la solución en muchas condiciones consideradas como irreversibles, pero **ahora los conocimientos de la Biología Celular y Molecular, el Genoma Humano, la Terapia Génica y la Biotecnología deben ponerse al servicio de las personas con discapacidad...**". ⁽¹¹⁾

Es importante tener en cuenta que tanto el consejo genético como el diagnóstico prenatal son vistos de manera favorable por los pacientes con discapacidad. ⁽¹²⁾ Cuando el consejo genético y la determinación del estado de portadoras se realiza en hermanas de pacientes a edades tempranas, es necesario otorgar información en algún momento posterior, cuando ellas inicien su vida sexual activa y/o al casarse para incluir a la pareja y juntos puedan tomar una decisión basada en información y conocimientos correctos acerca de la enfermedad. ⁽¹³⁾

La media de edad de diagnóstico de los niños afectados está por encima de los 4 años. Esto significa que muchos padres tienen otros hijos varones durante la etapa asintomática de la enfermedad de su primer hijo. Parece claro que más del 15-20%^(3,15) de los casos de DMD se podrían prevenir mediante el diagnóstico precoz de un hermano afectado, evitándose así los casos de familias en los que muchos hermanos se afectan por esta enfermedad. ⁽¹⁵⁾

Duncan y Delatycki⁽¹⁶⁾ están de acuerdo con que se debe realizar detección de portadoras en edades jóvenes, ya que esto les puede ayudar a planear su futuro reproductivo⁽¹⁷⁾, además de que ayuda a los padres y al equipo multidisciplinario a prepararlas psicológicamente para enfrentar su problema. Sería adecuado realizar dichos estudios antes de que las probables portadoras inicien su vida sexual activa. ^(13,14) Está reportado que cerca del 25% de las hermanas (portadoras) de pacientes con DMD crecen sin saber su condición, lo cual puede tener consecuencias devastadoras.⁽¹⁸⁾ Además cuando a un niño se le diagnostica alguna enfermedad genética, usualmente los padres desean saber el estado de los hermanos sanos. ⁽¹⁴⁾

Taylor y cols ⁽¹⁹⁾ hacen énfasis en que dentro de los servicios de genética que se pueden ofrecer a las familias de DMD está la detección de portadoras, ya que esto tendrá

consecuencias importantes ya que de aquí se puede desprender el deseo de solicitar servicios de diagnóstico prenatal.

Bushby y cols ⁽²⁰⁾ recomiendan como parte integral del proceso de diagnóstico la determinación de portadoras, sobre todo de la madre y si es posible de las hermanas y otras familiares del sexo femenino con posibilidad de ser portadoras, con el objeto de proporcionar consejo genético a la familia.

Es muy importante considerar el aspecto ético en el consejo genético, y está demostrado que los genetistas mexicanos lo realizan de la manera más ética posible, ya que no influyen en las decisiones de sus pacientes directamente, y tampoco manejan como objetivo mejorar o crear individuos sin alteraciones genéticas. ⁽²²⁾

Hutton EM y cols ⁽¹³⁾ realizaron un seguimiento del consejo genético posterior a realizar detección de portadoras de DMD, y obtuvieron buenos resultados, ya que la incidencia de DMD disminuyó de 21 por cada 100 000 recién nacidos vivos a 7 por cada 100,000 en un período de 10 años.

“...Es más costoso desatender la discapacidad que sufragar las acciones más caras de rehabilitación...”. ⁽¹¹⁾

JUSTIFICACIÓN

La mejor forma de prevenir las distrofias musculares en nuestros días es mediante el consejo genético certero.^(1,2,4,5) Para lograr este objetivo se deben conocer las probabilidades de recurrencia de la enfermedad de la familia afectada. Por este motivo, es clave definir si la madre y las hermanas de los pacientes con DMD son portadoras.⁽²⁾

En el presente estudio realizamos detección molecular de portadoras de DMD mediante análisis de STR's (polimorfismos de repeticiones cortas en tándem) dentro del gen de la distrofina, ya que tiene una certeza muy elevada en los casos en que se presentan deleciones, con la gran ventaja de que esta técnica ya está estandarizada para población mexicana, es más sencilla de realizar e implica costos menores que otras técnicas que se realizan actualmente en nuestro país.⁽²³⁾ También se determinó el impacto de esta detección en las portadoras de DMD.

OBJETIVOS

General

- Evaluar el impacto del consejo genético en la prevención de discapacidad.

Específicos

- Identificación molecular de portadoras de DMD en familias mexicanas, mediante amplificación por PCR de los marcadores STR del gen DMD.
- Otorgar consejo genético a las familias participantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Según la clasificación de Altman Douglas, se realizó un estudio experimental, prospectivo y longitudinal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de DMD, los cuales son atendidos en el Instituto Nacional de Rehabilitación en el Servicio de Electrodiagnóstico y Clínica de Distrofias Musculares. De entre ellos se identificaron 6 pacientes con antecedentes heredo-familiares positivos, pertenecientes a 5 familias, de las cuales se excluyó a una por no haber completado las valoraciones. Participaron en total el presente estudio 4 mamás y 10 hermanas en edad reproductiva para identificar a portadoras obligadas las cuales decidieron participar en el estudio voluntariamente previa firma de consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de DMD sin antecedentes heredo-familiares positivos y aquellas que no quisieron participar en el presente estudio, así como aquellas que no completaron las evaluaciones.

Para considerar que los pacientes tenían diagnóstico de Distrofia **Muscular de Duchenne** se tomaron en cuenta los siguientes criterios clínicos: retraso de desarrollo psicomotor, debilidad muscular proximal, signo de Gowers positivo, pseudohipertrofia de gemelos; elevación de CPK (cratinin-fosfocinasa) 1 a 10 veces su valor normal; estudios electrofisiológicos (neuroconducción y electromiografía compatibles con patrón miopático; y en algunos casos biopsia con tinciones de inmunohistoquímica con ausencia de distrofina⁽¹⁾.

Se consideraron como **portadoras obligadas** (heterocigoto obligado) a aquellas pacientes que clínicamente pueden no estar afectadas, pero deben de portar la mutación del gen recesivo ligado al cromosoma X en base a un análisis de los antecedentes familiares.⁽¹⁾

Se consideró como **delección** a la ausencia de un segmento de DNA, puede ser desde muy pequeña (una sola base), hasta muy grande (uno o más genes).⁽¹⁾ **Mutación** se consideró a cualquier alteración de la forma de un gen en su estado natural.⁽¹⁾

Consejo Genético según la NOM-173 es aquella información que proporciona un profesional especializado, a los individuos que son portadores de un gen y que se considera puedan tener un riesgo superior al normal de que su descendencia sufra alguna alteración genética. ⁽⁷⁾ **Prevención de Discapacidad** según la NOM-173 son las acciones emprendidas por un grupo multidisciplinario dirigidas a evitar la aparición y estructuración de secuelas que impliquen la restricción o ausencia de la capacidad de realizar una actividad dentro del margen que se considera normal para el ser humano. ⁽⁷⁾

Procedimientos

Se realizó búsqueda de pacientes con diagnóstico de DMD en la base de datos de la Clínica de Distrofias del Instituto Nacional de Rehabilitación, se identificaron todos aquellos pacientes con antecedentes heredo-familiares positivos y con madre y/o hermanas en edad reproductiva, se firmó el consentimiento informado (Ver anexo 1) y se realizó el llenado de la hoja de recolección de datos (Ver anexo 2). Se tomó muestra de sangre de vena periférica bajo técnica estéril y recolección en tubo de ensayo con anticoagulante EDTA, y posterior almacenamiento de la misma a 4° grados centígrados hasta el momento de procesamiento.

Se aplicó la evaluación de conocimientos inicial por medio de un cuestionario acerca de conocimientos generales de la enfermedad, tipo de herencia y riesgo reproductivo, así como de perspectivas personales sobre el consejo genético y el diagnóstico prenatal. El cuestionario fue realizado en base a estudios similares que se han realizado previamente.^(8,12,13,17,18) Consta de 6 partes para evaluar los siguientes rubros: a) conocimiento previo de consejo genético, b) etiología y comprensión del modo de herencia en DMD, c) comprensión del riesgo reproductivo personal, d) preocupación por el riesgo reproductivo futuro, e) planes reproductivos, f) utilidad del consejo genético y utilidad del diagnóstico prenatal (Ver anexo 3).

Se realizó el procesamiento de las muestras de sangre obtenidas en el laboratorio de biología molecular de la Universidad Panamericana, realizándose aislamiento de DNA genómico humano, amplificación de los marcadores STR en portadoras obligadas y posibles, análisis con software Gene Scan, análisis de electroferogramas y determinación de portadoras.

Una vez que se realizó la detección molecular de portadoras se informó a las pacientes los resultados y se tuvo una sesión de consejo genético, utilizando como guía el mismo material didáctico para otorgar el consejo genético en todos los casos (Ver anexo 4). Posteriormente se realizó la evaluación final de conocimientos, aplicándose el mismo cuestionario que en la evaluación de conocimientos inicial (Ver Anexo 5).

Análisis Estadístico

Se realizaron pruebas de estadística descriptiva para los datos demográficos, la primera parte del cuestionario para evaluar etiología y comprensión de la enfermedad, así como la segunda parte que evalúa la comprensión del riesgo reproductivo personal fueron consideradas como variables cualitativas dicotómicas no paramétricas, por lo que fueron analizadas con el test de Wilcoxon. El resto de las preguntas del cuestionario fueron consideradas como variables cualitativas no paramétricas, por lo que fueron analizadas con el test de McNemar modificado por Bishop, Fienberg y Holland, la cual es utilizada en muestras pequeñas. Se utilizaron los programas MatLab, SPSS 14.0 y Excel.

Aspectos Éticos

En este estudio se necesitará de una muestra de sangre de vena periférica de los pacientes, además de obtención de información personal, la cual se manejará de manera confidencial. La toma de muestra de sangre es un procedimiento invasivo el cual implica mínimos riesgos para los pacientes, por lo que garantizamos que a los participantes en el estudio se les protegerá al máximo de sufrir daños físicos, psicológicos y de cualquier otra índole.

Los pacientes deberán firmar una carta de consentimiento informado (ver anexo 2), en la cual se les otorga garantía de que la participación en el estudio es confidencial y de su derecho a participar en el estudio, seguir en él, o retirarse cuando lo consideren conveniente.

Es muy importante mencionar que se realizó determinación de estado de portadora en pacientes menores de edad, por lo que los resultados se entregaran a los padres, a quienes se apoyará psicológicamente para manejar la información con las menores de edad.

Los resultados de la determinación de portadoras se mantendrán bajo estricta confidencialidad, y sólo se otorgaran a los interesados.

RESULTADOS

Población de Estudio

Se identificaron 6 pacientes pertenecientes a 5 familias con DMD, sus perfiles personales se encuentran en la tabla 1. Se incluyeron un total de 16 posibles portadoras, de las cuales se excluyeron 2 por no completar las valoraciones ya que eran foráneas y no existió la posibilidad de que asistieran, los datos demográficos de las probables portadoras que concluyeron las valoraciones se encuentran en la tabla 2. En la tabla 3 se encuentran sus perfiles personales.

Determinación de Portadoras

Mediante amplificación de STR's (microsatélites) del gen de la distrofina, se logró detectar a 8 (N=14) portadoras, es decir el 57.1% fueron portadoras. Fig 1. Anexo 6 y 7 (Gráfica 1).

Conocimiento de Consejo Genético

En la primera evaluación 35.7% (N=5) de las pacientes refirió que conocía el término consejo genético, y 64.3% (N=9) refirió que no lo conocía. 28.6% (N=4) pacientes refirieron que habían tenido sesiones previas de consejo genético. Tabla 3.

En la segunda evaluación el 100% (N=14) de las pacientes refirió conocer el término consejo genético y haber tenido al menos una sesión del mismo.

Etiología de la DMD y comprensión del modo de herencia

En esta parte del cuestionario que consta de 4 preguntas, las respuestas antes del consejo genético de manera global fueron correctas en menor porcentaje en comparación con las respuestas después del consejo genético, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.003$). Tabla 4.

Comprensión del riesgo reproductivo personal

Esta sección incluyó 3 preguntas, las respuestas antes del consejo genético y de la detección de portadoras fueron correctas para la pregunta 1 en 69.2%, para la pregunta 2 en 15.4%, y para la pregunta 3 un 31%. Tabla 5. Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.0005$).

Preocupación por el riesgo reproductivo futuro

Para esta sección del cuestionario se usó una escala visual análoga, el análisis estadístico nos indica que el conocer el riesgo reproductivo posterior al consejo genético no tiene un impacto significativo en el nivel de preocupación por el riesgo de generaciones futuras de presentar DMD. Sin embargo la mediana antes del consejo genético es de 5 y después es del mismo es de 10, y los rangos intercuartílicos disminuyen de 5 a 1.25, lo cual nos indica que hay menor variabilidad en la respuesta después del consejo genético.

Planes reproductivos futuro

Esta sección consta de 5 preguntas, para las cuales se obtuvieron porcentajes notablemente diferentes entre las respuestas antes del consejo genético y después del mismo, pero sólo se obtuvo diferencia estadísticamente significativa para la pregunta ¿desea tener más hijos? en las pacientes portadoras de DMD, obteniéndose una significancia de 0.05 con la prueba de McNemar, el resto de las preguntas no mostraron diferencia significativa. Tabla 8.

Utilidad del consejo genético y diagnóstico prenatal

En la última parte del cuestionario se incluyen dos preguntas respecto a qué tan útil se considera el consejo genético y el diagnóstico prenatal para las cuales no hubo diferencia significativa ya que el 100% de las pacientes contestó a ambas preguntas que era muy útil. Tabla 7.

DISCUSIÓN

Para nuestro conocimiento este es uno de los pocos estudios que ha tratado de determinar la influencia del consejo genético en familias afectadas por la distrofia muscular de Duchenne.

En este estudio encontramos varias limitaciones, una de ellas es que no se utilizó una encuesta estandarizada, y que tenemos una muestra muy pequeña, por consiguiente no se pudo estandarizar nuestro cuestionario. Es necesario aclarar que este trabajo será la base de investigaciones subsecuentes, en las cuales se tratará de validar dicho cuestionario mediante el reclutamiento de más pacientes. Idealmente este trabajo tendría que tener un seguimiento a largo plazo, por lo cual se tiene contemplado dar seguimiento al mismo. Otra de las limitantes de nuestro trabajo es que sólo podemos realizar detección de portadoras de DMD en familiares del sexo femenino de pacientes con diagnóstico de DMD con deleciones comprobadas o en casos de pacientes de DMD con antecedentes heredofamiliares positivos, es decir sólo se puede realizar en portadoras obligadas. En un futuro se podrá realizar la detección de portadoras también en pacientes con mutaciones de novo, ya que se está trabajando en la determinación de dichas mutaciones en todos los pacientes con DMD que acuden al Instituto Nacional de Rehabilitación.

En México se han utilizado también sondas de DNA genómico y de DNA complementario para realizar hibridaciones que permiten la detección tan sólo del 55% de las mutaciones del gen, aparte esta metodología es larga y relativamente cara en comparación con la técnica usada en este estudio. ^(4,24,25)

Conocimiento de consejo genético

En el presente trabajo encontramos que el 64.3% de nuestras pacientes conocían algo acerca del consejo genético pero sólo el 35.7% de ellas refirió haber tenido una sesión previa de consejo genético, a pesar de que parte del protocolo de atención y seguimiento en el Instituto Nacional de Rehabilitación a los pacientes con DMD incluye valoración por el servicio de genética. En comparación con los resultados de Arnold y McEntagart ⁽⁸⁾ ellos encontraron que un 64% de su población de estudio nunca había tenido consejo genético, lo cual coincide con nuestros hallazgos. La pregunta sería ¿qué pasa en la consulta de los genetistas? Probablemente no aclaran a los pacientes su diagnóstico, el modo de herencia ni su riesgo reproductivo. Por lo que sería interesante realizar un estudio para evaluar las sesiones o consultas de los médicos especialistas en genética.

Etiología de la DMD y comprensión del modo de herencia y comprensión del riesgo reproductivo personal

En esta sección obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa, similar a la obtenida por James et al ⁽¹⁸⁾, ya que ellos encontraron que su población de estudio tenía una comprensión moderada del modo de herencia y el riesgo reproductivo personal, pero también encontraron que en familias con enfermedades recesivas ligadas a X el grado de comprensión de la herencia es mayor, lo cual sucedió en nuestra población de estudio. También observamos que después del consejo genético la comprensión del modo de herencia mejoró notablemente. Por lo que creemos que es necesario dar atención individualizada a las portadoras hasta asegurarnos de que comprendan el modo de herencia y su riesgo reproductivo personal, para el cual lo ideal es realizar la determinación de portadoras.

Preocupación por el riesgo reproductivo futuro

James et al⁽¹⁸⁾ encontraron que la determinación o cálculo del riesgo reproductivo no influye en la preocupación por las generaciones futuras, ya que desde antes de tener dicha información ya presentan el mismo grado de preocupación, esto coincide también con nuestro estudio. James et al encontraron en su estudio que las madres de pacientes con enfermedades ligadas a X tienen un mayor grado de preocupación en comparación a madres de pacientes con enfermedades autosómicas recesivas, y que esto se asocia a sentimientos de culpa.

Planes reproductivos futuros

Eggers et al⁽¹⁷⁾ encontraron en su estudio que aproximadamente un 65% de las mujeres que participaron después de 8 años de seguimiento continuaban sin tener hijos debido al riesgo genético personal que se les había determinado. En el presente estudio encontramos que después del consejo genético las pacientes que deseaban tener hijos antes de saber su estado de portadoras cambiaron de idea, y después del consejo genético decidieron que no deseaban tener más hijos, o tomaron en consideración la opción de la adopción.

Utilidad del consejo genético y diagnóstico prenatal

En esta área no obtuvimos diferencia significativa, debido a que el 100% de las pacientes contestó desde antes de recibir consejo genético que eran muy útiles tanto el consejo genético como el diagnóstico prenatal. Chen y Schiffman⁽¹²⁾ realizaron un estudio en población discapacitada para determinar su opinión acerca del consejo genético y del diagnóstico prenatal y encontraron que la mayoría de ellos lo encontraba como muy útil, ya que esto les permitía planear adecuadamente su futuro reproductivo. En donde hubo más variabilidad fue en la parte referente al diagnóstico prenatal, ya que encontraron que a la mayoría de la población discapacitada le interesaba para prepararse en caso de tener un hijo con discapacidad y necesidades especiales, y en segundo lugar para tomar decisiones como detener el embarazo y/o irse preparando e informando para tomar decisiones que implicaran la salud del bebé.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que es de gran importancia determinar el estado de portadoras de mujeres con familiares diagnosticados con DMD, ya que el consejo genético certero influye de manera muy importante en las pacientes, además de que debemos de tener especial cuidado al otorgar las sesiones de consejo genético, y repetirlas las veces que sea necesario para asegurarnos de que la información quede clara y sea comprendida por parte de los pacientes y sus familias, la información durante el consejo genético debe de otorgarse de una manera clara y sencilla, y si es necesario debe de adaptarse al nivel social y cultural del paciente.

Una vez que los pacientes afectados y sus familias hayan comprendido toda la información acerca de la enfermedad, del modo de herencia y el riesgo genético personal podrán tomar decisiones reproductivas adecuadas y basadas en información certera, además tendrán en cuenta que pueden solicitar las sesiones de consejo genético que sean necesarias en el momento que ellos lo consideren oportuno, así como también sabrán la importancia de el diagnóstico prenatal y la detección mediante DNA de enfermos y de portadoras.

Con todos lo beneficios mencionados anteriormente y que se derivan de un adecuado consejo genético, basado en la detección de portadoras, pudimos demostrar que podemos influir en la prevención de discapacidad de una manera simple y certera: la educación de los pacientes y sus familias.

Es importante dar seguimiento a las portadoras y acompañarlas durante su etapa reproductiva para orientarlas y proporcionar toda la información necesaria para que puedan tomar adecuadas decisiones reproductivas.

Ahora que ya se realizó la detección molecular en los pacientes con DMD y se ha determinado a las portadoras de algunas familias que acuden al Instituto Nacional de Rehabilitación, logramos otorgar consejo genético basado en la detección molecular, por lo que estamos realizando acciones para prevenir la discapacidad (disminuir incidencia de DMD) y al mismo tiempo estamos cumpliendo con la Norma Oficial Mexicana para la Atención Integral de Personas con Discapacidad y con los objetivos del PreveR-Dis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Darras BT, Korf BR, Urion DK. (Actualizado 25 Agosto 2005). Dystrophinopathies. En: GeneReviews en GeneTest-Gene Clinics: Medical genetics information resource [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle.1997-2001. Disponible en <http://genetest.org>.
2. Erazo – Torricelli R. Actualización en Distrofias Musculares. *Rev Neurol* 2004;39(9):860-871.
3. Mohamed K, Appleton R, Nicolaidis P. *Eur J Paed Neurol* 2000;4:219-223.
4. Alcántara MA, Villarreal MT, Del Castillo V, Gutiérrez G, Saldaña Y, Maulen I, Lee R, Macías M, Orozco L. High frequency of de novo deletions in Mexican Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. Implications for genetic counseling. *Clin Genet* 1999;55:376-380.
5. Hofman EP, Pegoraro E, Scacheri P, Burns RG, Taber JW, Weiss L, Spiro A, Blattner P. Genetic Counseling of Isolated Carriers of Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Med Genet* 1996;63:573-580.
6. Hoffman EP, Hoffbuhr K, Devaney J, Scacheri CAG. "Molecular Analysis and Genetic Testing" en Katirji B *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Tomo I. Butterworth-Heinemann publications 2002, pág 295-306.
7. SSA. Norma Oficial Mexicana para la Atención Integral a Personas con Discapacidad. NOM-173-SSA1-1998.

8. Arnold A, McEntagart M, Younger DS. Psychological Issues That Face Patients With Charcot-Marie-Tooth Disease: The Role of Genetic Counseling. *J Genet Couns* 2005; 14(4):307-318.
9. Biesecker BB. Goals of genetic counseling. *Clin Genet* 2001;60:323-330.
10. Ormond KE, Gill CJ, Semik P, Kirschner KL. Attitudes of Health Care Trainees About Genetics and Disability: Issues of Access, Health Care Communication, and Decision Making. *J Genet Couns* 2003;12(4):333-349.
11. SSA. Prevención y Rehabilitación de Discapacidades PreveR-Dis. Plan Nacional de Desarrollo 2001-2006.
12. Chen EA, Schiffman JF. Attitudes Toward Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis Among a Group of Individuals with Physical Disabilities. *J Genet Couns* 2000; 9(2):137-152.
13. Hutton EM, Thompson MW. Carrier detection and genetic counselling in Duchenne muscular dystrophy: a follow-up study. *Can Med J* 1976;115:749-752.
14. Järvinen O, Lehesjoki AE, Lindlöf M, Uutela A, Kääriäinen H. Carrier Testing of Children from Two X-Linked Diseases: A Retrospective Study of Comprehension of the Tests Results and Social and Psychological Significance of the Testing. *Pediatrics* 2000;106(6):1460-1465.
15. Fernández – Mayoralas DM, San Antonio Arce V, Campos – Castelló J. Diagnóstico precoz de la distrofia muscular de Duchenne mediante *screening* neonatal selectivo. *Rev Neurol* 2002; 35(6):595-596.

16. Duncan RE, Delatycki MB. Predictive genetic testing in young people for adult-onset conditions: Where is the empirical evidence? *Clin Genet* 2006;69:8-16.
17. Eggers S, Pavanello RCM, Passos-Bueno MR, Zatz M. Genetic Counseling for Childless Women at Risk for Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Med Genet* 1999;86:447-453.
18. James CA, Hadley DW, Holtzman NA, Winkelstein JA. How does the mode of inheritance of a genetic condition influence families? A study of guilt, blame, stigma, and understanding of inheritance and reproductive risks in families with X-linked and autosomal recessive diseases. *Genet Med* 2006;8(4):234-242.
19. Taylor PJ, Maroulis S, Mullan GL, Pedersen RL, Baumli A, Elakis G, Piras S, Walsh C, Prósper Gutiérrez B, De La Puente F, Bell CG, Mowat DR, Johnston HM, Buckely MF. Measurement of the clinical utility of a combined mutation detection protocol in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Med Genet* 2007;44:368-372.
20. Bushby K, Bourke J, Bullock R, Eagle M, Gibson M, Quinby J. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Curr Paed* 2005;15(8):292-300.
21. Hinton VJ, Nereo NE, Fee RJ, CyruLink SE. Social Behavior Problems in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Devel and Beh Ped* 2006; 27(6):470-476.
22. Lisker R, Carnevale A, Armendares S. Mexican geneticists' views of ethical issues in genetics testing and screening. Are eugenic principles involved? *Clin Genet* 1999;56:323-327.

- 23.** Estrada Mena FJ, Diagnóstico Molecular de Portadoras de la Distrofia Muscular de Duchenne Mediante la Amplificación por PCR de Secuencias Intragénicas STR. Tesis Doctoral Instituto Politécnico Nacional y Departamento de Genética y Biología Molecular del CINVESTAV 1997.
- 24.** Coral VR et al. Pattern of deletions of the dystrophin gene in Mexican Duchenne/Becker muscular dystrophy patients: the use of new designed primers for the analisis of the major deletion “hot spot” region. *Am J of Genet* 1997;70:240-246.
- 25.** Arenas D. Estudio molecular de la Distrofia Muscular de Duchenne. Tesis Doctoral. Universidad Nacional Autónoma de México y Departamento de Genética y Biología Molecular del CINVESTAV 1996.

ANEXOS

1. Carta de consentimiento informado
2. Hoja de recolección de datos
3. Evaluación inicial
4. Guía para consejo genético
5. Evaluación final
6. Resultados detección de portadoras
7. Tablas y Gráficos

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente doy mi consentimiento para participar en el estudio "Impacto del Consejo Genético en la Prevención de Discapacidad a través de la Detección de Portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne." En este estudio mi participación consistirá en acudir a una cita para valoración clínica y toma de muestra de sangre. Se me ha explicado ampliamente en que consiste el estudio, por lo que voluntariamente acepto participar en el mismo. También se me ha explicado que de rehusarme a participar en el mismo no demeritará de ninguna manera la calidad de atención que recibo actualmente y en el futuro en el Instituto Nacional de Rehabilitación, y con la opción de retirarme del estudio en el momento en que lo considere oportuno y conveniente.

Nombre del paciente _____

Expediente _____

Firma _____

Nombre y firma de testigo _____

Parentesco con el paciente _____

Nombre y firma de testigo _____

Parentesco con el paciente _____

Médico Responsable: Dra. Ma. Elena Lerma Colomo

Cédula Profesional: 4252918

México, D.F., a _____ de _____ del 200____

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

“Impacto del Consejo Genético en la Prevención de Discapacidad a través de la Detección de Portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne.”

Expediente :__::__: / __::__: / __: / __::__: Teléfono: _____

Nombre: _____

Fecha de nacimiento :__::__: / __::__: / __::__: Edad :__::__:

día mes año

Escolaridad: _____

AHF de Distrofia Muscular de Duchenne Si :__: No :__:

1º grado Si :__: No :__:

Especificar: _____

2º grado Si :__: No :__:

Especificar: _____

3º grado Si :__: No :__:

Especificar: _____

4º grado Si :__: No :__:

Especificar: _____

Edad de inicio: __:__:

Primera manifestación de inicio: _____

Inicio de marcha: __:__:

Dificultad para subir escaleras Si :__: No :__:

Caídas frecuentes Si :__: No :__:

Dificultad para levantarse Si :__: No :__:

Marcha de puntas Si :__: No :__:

Pseudo hipertrofia de gemelos Si :__: No :__:

Gowers Si :__: No :__:

ESCALAS FUNCIONALES

Escala de Vignos:

Graduación funcional Brooke (Extremidades superiores e inferiores):

Pruebas de Laboratorio:

	Ingreso		
CPK			
Aldolasa			
LDH			
TGO			
TGP			

Electromiografía:

Observaciones:

Escala de Vignos

1. Defecto manifiesto en la postura y en la posición de bipedestación en la marcha (apoyo sobre dos pies) pero el paciente camina y asciende escaleras sin ayuda.
2. Camina, pero asciende escaleras sólo con el auxilio de pasamanos.
3. Camina pero asciende ocho escaleras estándar en 25 segundos con el auxilio de pasamanos.
4. Camina pero no puede ascender escaleras.
5. Camina sin auxilio pero no puede ascender escaleras o levantarse de una silla.
6. Camina sólo con el auxilio de órtesis.
7. Está en silla de ruedas. Se sienta erecto, puede girar el cuerpo en la silla de ruedas y practicar actividades cotidianas en la cama o en la silla.
8. Está en la silla de ruedas. Se sienta erecto pero no puede practicar actividades cotidianas en la cama o en la silla sin ayuda.
9. Está en la silla de ruedas. Se sienta erecto sólo apoyo. Puede practicar solamente un mínimo de actividades de la vida diaria.
10. Incapacidad en la cama. No practica actividad alguna de la vida diaria sin auxilio.

Graduación Funcional Brooke

Extremidades superiores

1. Inicia con los brazos a los lados, puede abducir los brazos y hacer un círculo completo por arriba de la cabeza. Puede colocar un peso mayor de 0.5 kg sobre el nivel de los ojos.
2. Puede elevar los brazos arriba de la cabeza, no puede cargar un peso de 0.5 kg.
3. Puede elevar los brazos arriba de la cabeza flexionando los codos y usando músculos accesorios.
4. No puede elevar los brazos por arriba de la cabeza, puede llevarse un vaso con agua a la boca.
5. No puede llevarse las manos a la boca, puede usar las manos para coger una pluma y recoger monedas sobre la mesa.
6. No se puede llevar las manos a la boca y no es útil la función de las manos.

Extremidades Inferiores.

1. Camina y sube escaleras sin asistencia.
2. Camina y sube escaleras con ayuda de barandales.
3. Camina y sube escaleras lentamente. Con ayuda sube más 4 escalones en más de 12 seg.
4. Camina sin asistencia y se levanta de una silla pero no puede subir escaleras.
5. Camina sin asistencia, no puede levantarse de una silla ni puede subir escaleras.
6. Camina con asistencia o independientemente con ortesis de las extremidades inferiores.
7. Camina con ortesis de extremidades inferiores pero requiere de asistencia para balancearse.
8. Puede estar de pie con ortesis. No puede caminar inclusive con asistencia.
9. Está en una silla de ruedas.
10. Confinado a una cama.

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

“Impacto del Consejo Genético en la Prevención de Discapacidad a través de la Detección de Portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne.”

EVALUACIÓN INICIAL

Por favor encierre en un círculo o subraye la respuesta correcta

Edad: _____ **Sexo:** masculino femenino

Escolaridad: primaria terminada secundaria terminada preparatoria terminada

Licenciatura terminada

Otro: _____

Estado civil: Soltera Casada Viuda Divorciada Unión libre

Ocupación: _____

¿Tiene usted hijos? Sí No

En caso de tener hijos, llene el siguiente cuadro.

Nombre	Edad	Sexo	Estado de Salud

¿Había oído antes el término consejo genético? Sí No

¿Había tenido antes alguna sesión de consejo genético? Sí No

¿Cuántos familiares afectados (con diagnóstico de Distrofia muscular de Duchenne tiene)? _____

¿Qué parentesco tiene con el/ellos?

1. ¿Cuál es la etiología o causa de la Distrofia Muscular de Duchenne?

A) Viral B) Genética C) Deficiencia de hierro D) No se sabe

2. En familias como la mía:

- A) Sólo los niños/hombres pueden ser portadores
- B) Sólo las niñas/mujeres pueden ser portadoras
- C) Los hombres y las mujeres pueden ser portadores

3. Si una mujer en tu familia es portadora de DMD, cual es la posibilidad de que su hijo tenga DMD? (El papá no tiene DMD y no es portador de DMD)

- A) Ninguno B) 25% C) 50% D) 75% E) 100%

4. Si una mujer en tu familia es portadora de DMD cual es la posibilidad de que su hija también sea portadora? (El papá no tiene DMD y no es portador de DMD)

- A) Ninguno B) 25% C) 50% D) 75% E) 100%
-

1. Si usted fuera a tener un hijo (otro) del sexo MASCULINO, cuál es la posibilidad de que tenga DMD?

- A) Ninguno B) 25% C) 50% D) 75% E) 100%

2. Si usted fuera a tener un hijo (otro) del sexo FEMENINO, cuál es la posibilidad de que tenga DMD?

- A) Ninguno B) 25% C) 50% D) 75% E) 100%

3. Si usted fuera a tener un hijo (otro) del sexo FEMENINO, cuál es la posibilidad de que sea portadora?

- A) Ninguno B) 25% C) 50% D) 75% E) 100%

¿Qué tanta es su preocupación por la posibilidad de tener otro familiar afectado en la familia? (Hermano, hijo, sobrino, primo, etc...)

Marque en la línea su nivel de preocupación.

0

5

10

0= No me preocupa

5= Me preocupa de manera regular

10= Me preocupa demasiado

¿Desea tener hijos?

- A) Sí B) No

En caso de que desee usted tener hijos conteste lo siguiente:

Elija su preferencia:

A) Hijo propio B) Hijo adoptado

En caso de que usted desee tener un hijo propio conteste lo siguiente:

¿Solicitaría consejo genético?

A) Sí B) No

¿Solicitaría diagnóstico prenatal?

A) Sí B) No

¿Solicitaría análisis de DNA?

A) Sí B) No

¿Qué tan útil considera PARA USTED el consejo genético?

A) Muy útil B) Moderadamente útil C) Poco útil D) No es útil

¿Qué tan útil considera PARA USTED el diagnóstico prenatal?

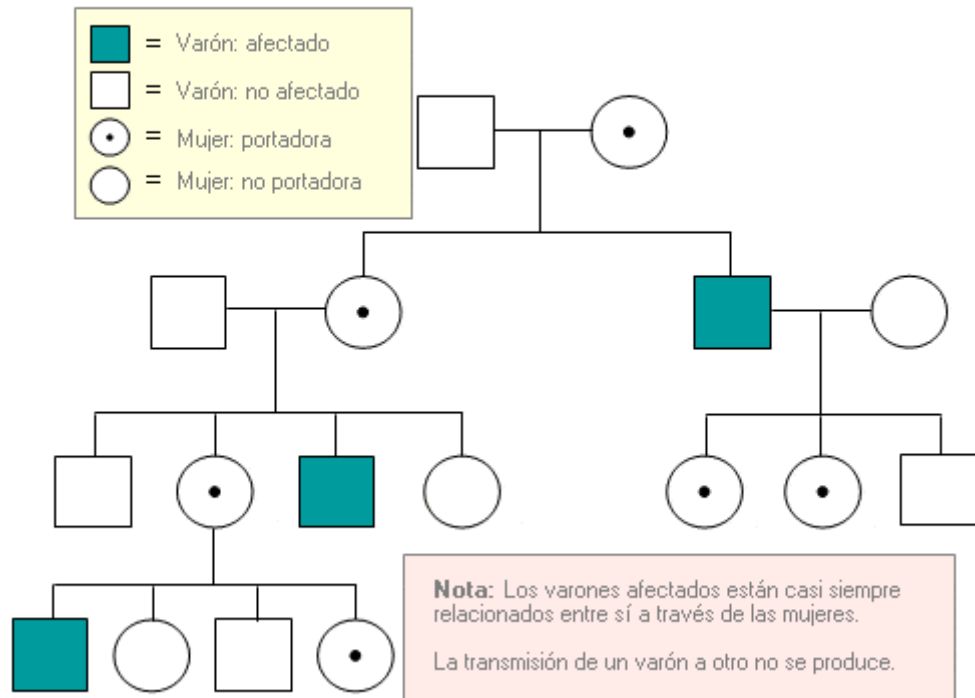
A) Muy útil B) Moderadamente útil C) Poco útil D) No es útil

Fecha: _____ Firma: _____

GRACIAS POR SU PARTICIPACIÓN.....

GUÍA PARA CONSEJO GENÉTICO EN DMD

- I. Etiología
- II. Modo de herencia



- III. Riesgo Reproductivo
 - i. Personal
 - ii. Familiar
- IV. Consejo Genético
- V. Diagnóstico Prenatal

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

“Impacto del Consejo Genético en la Prevención de Discapacidad a través de la Detección de Portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne.”

EVALUACIÓN FINAL

1. ¿Cuál es la etiología o causa de la Distrofia Muscular de Duchenne?

- A) Viral B) Genética C) Deficiencia de hierro D) No se sabe

2. En familias como la mía:

- D) Sólo los niños/hombres pueden ser portadores
E) Sólo las niñas/mujeres pueden ser portadoras
F) Los hombres y las mujeres pueden ser portadores

3. Si una mujer en tu familia es portadora de DMD, cual es la posibilidad de que su hijo tenga DMD? (El papá no tiene DMD y no es portador de DMD)

- A) Ninguno B) 25% C) 50% D) 75% E) 100%

4. Si una mujer en tu familia es portadora de DMD cual es la posibilidad de que su hija también sea portadora? (El papá no tiene DMD y no es portador de DMD)

- A) Ninguno B) 25% C) 50% D) 75% E) 100%

1. Si usted fuera a tener un hijo (otro) del sexo MASCULINO, cuál es la posibilidad de que tenga DMD?

A) Ninguno B) 25% C) 50% D) 75% E) 100%

2. Si usted fuera a tener un hijo (otro) del sexo FEMENINO, cuál es la posibilidad de que tenga DMD?

A) Ninguno B) 25% C) 50% D) 75% E) 100%

3. Si usted fuera a tener un hijo (otro) del sexo FEMENINO, cuál es la posibilidad de que sea portadora?

A) Ninguno B) 25% C) 50% D) 75% E) 100%

¿Qué tanta es su preocupación por la posibilidad de tener otro familiar afectado en la familia? (Hermano, hijo, sobrino, primo, etc...)

Marque en la línea su nivel de preocupación.

0

5

10

0= No me preocupa

5= Me preocupa de manera regular

10= Me preocupa demasiado

¿Desea tener hijos?

B) Sí B) No

En caso de que desee usted tener hijos conteste lo siguiente:

Elija su preferencia:

A) Hijo propio B) Hijo adoptado

En caso de que usted desee tener un hijo propio conteste lo siguiente:

¿Solicitaría consejo genético?

A) Sí B) No

¿Solicitaría diagnóstico prenatal?

A) Sí B) No

¿Solicitaría análisis de DNA?

A) Sí B) No

¿Qué tan útil considera PARA USTED el consejo genético?

A) Muy útil B) Moderadamente útil C) Poco útil D) No es útil

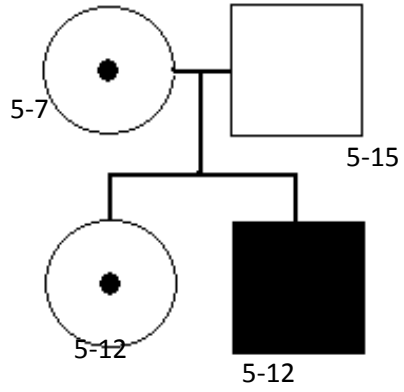
¿Qué tan útil considera PARA USTED el diagnóstico prenatal?

A) Muy útil B) Moderadamente útil C) Poco útil D) No es útil

GRACIAS POR SU PARTICIPACIÓN.....

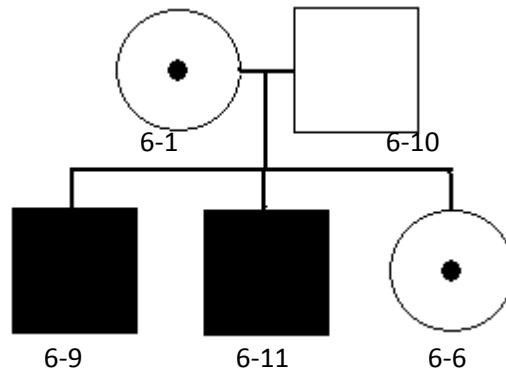
RESULTADOS DETECCIÓN DE PORTADORAS

FAMILIA 1



	5 7		5 15	5 12	5 13	
45	172	174	176		176	174
49	211	241	246	241	241	246
50	230	238	229	238	230	229
60	249	249	249	249	249	249
Dys	185	205	215	205	215	205

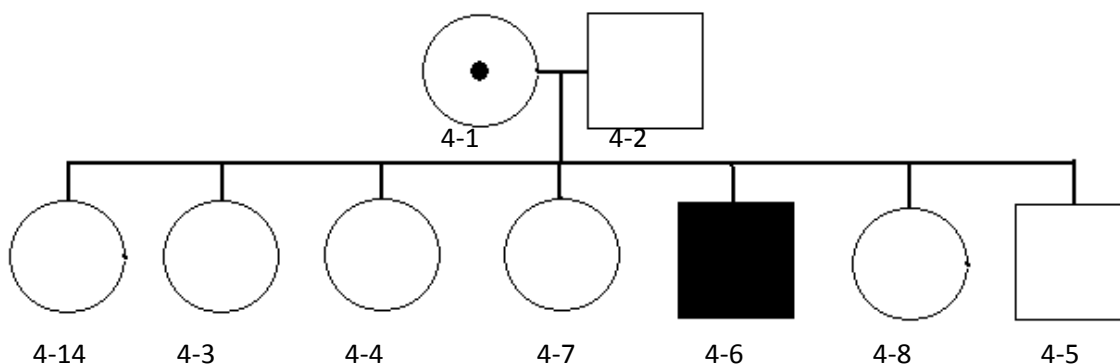
RESULTADOS DETECCIÓN DE PORTADORAS
FAMILIA 2



	6 1		6 10	6 9	6 11	6 6	
45	160	139	165	159	159	159	165
49	245	218	228	245	245	245	228
50	137	238	238	238	238	238	238
60			249	249	249	200	249
Dys	205	222	205	205	205	205	205

RESULTADOS DETECCIÓN DE PORTADORAS

FAMILIA 3

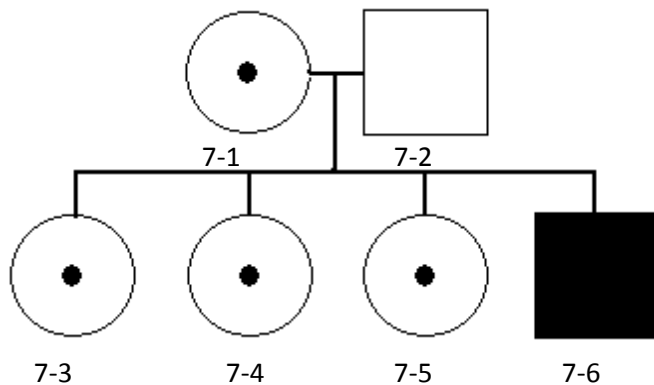


	4 1		4 2		4 14		4 3		4 4		4 6		4 7		4 8		4 5	
45	176	156	172	172	176	172	151	172	176	156	172	156	177	155	172	176		
49	245	215	247	245	246	247	216	245	246	245	245	246	247		247	245		
50	238	214	239	209	238	238	214	214	239	239	238	214	238	214	238			
60	249		252	251	249	252	250	252	249	250	251	249	249		251	249		
Dys	205	218	223	223	206	223	219	205	222	218	223	205	205		223	206		

En esta familia no se puede determinar aún el estado de portadoras de las hermanas debido a la presencia de una recombinación genética en los alelos de varios microsatélites, por lo que se deberá determinar el lugar de las deleciones en el *Dys* del paciente 4-6, y posteriormente buscar en el mismo lugar las deleciones en las hermanas.

RESULTADOS DETECCIÓN DE PORTADORAS

FAMILIA 4



	7 1		7 2	7 3		7 4		7 5		7 6	
45	174	176	174	176	174	176	174	176	174	176	
49	232	230	239	238	244	242	239	208	238	236	
50	242	238	238	238	238	238	238	238	238	238	
60				249	249	249	249	249	249	249	
Dys					205	203	205	203	205	203	

Tabla 1. Perfiles personales de pacientes con DMD.

Paciente	Edad	Escolaridad	Edad Inicio	Vignos*	Brooke MsTs*	Brooke MsPs*
1	10	PI	2	6	3	4
2	16	PI	3	9	5	9
3	10	PI	4	5	3	5
4	12	P	1	8	4	9
5	10	PI	1	4	2	4
6	14	P	2	7	4	9

*Ver anexo 3. PI = primaria incompleta; P = primaria completa.

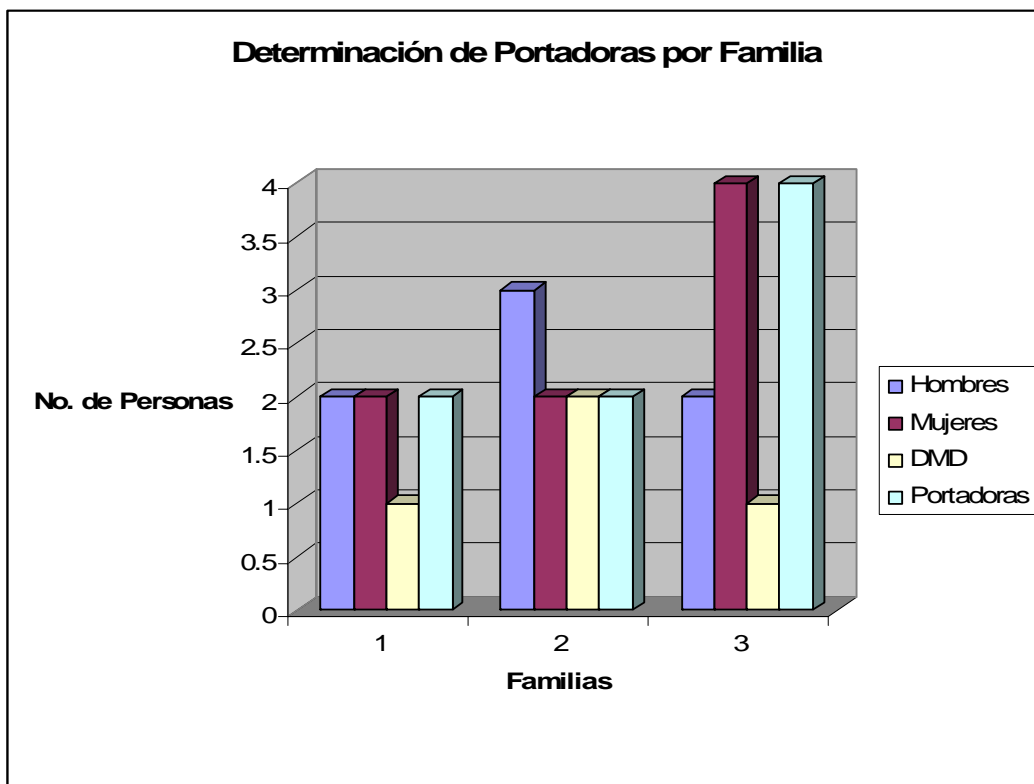
Tabla 2. Datos demográficos de probables portadoras (N=14)

	Número	Porcentaje
Edad		
10 a 20	5	35.7
21 a 30	5	35.7
31 a 40	2	14.2
41 a 50	2	14.2
Parentesco		
Madre	4	28.6
Hermana	10	71.4
Escolaridad		
Primaria incompleta	1	7.1
Primaria completa	3	21.4
Secundaria	5	35.7
Bachillerato	5	35.7
Estado civil		
Soltera	5	35.7
Casada	5	35.7
Unión libre	4	28.6
Ocupación		
Hogar	6	42.9
Empleada	4	28.6
Estudiante	3	21.4
Otra	1	7.1
Hijos		
Sí	9	64.3
No	5	35.7

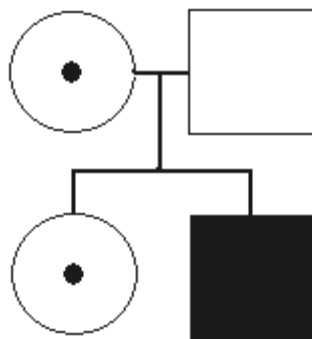
Tabla 3. Perfiles personales de probables portadoras.

Portadora probable	Parentesco con DMD	Edad	Escolaridad	Edo. civil	Ocupación	No. De Hijos
1	M	48	P	C	H	2
2	H	31	B	C	E	2
3	H	28	B	C	H	2
4	H	25	B	UL	E	2
5	H	23	B	SI	E	1
6	H	11	PI	S	St	1
7	M	29	P	C	H	2
8	H	12	P	SI	St	1
9	M	42	S	UL	E	2
10	H	19	S	UL	H	2
11	M	40	S	C	H	2
12	H	21	B	UL	H	2
13	H	19	S	SI	O	1
14	H	15	S	SI	St	1

M = madre; H = hermana; P = primaria terminada; B = bachillerato; PI = primaria incompleta; S = secundaria; C = casada; UL = unión libre; SI = soltera; H = hogar; E = empleada; St = estudiante



Gráfica 1. Determinación de portadoras pr familia.



STR 45	172	174	176
STR 49	211	241	246
STR 50	230	238	230
STR 60	249	249	249
Dys	185	205	215
45	174	176	---
49	241	246	241
50	230	230	238
60	249	249	249
Dys	185	205	205

Figura 1. Árbol genealógico y STR's de familia 1.

Tabla 3. Consejo genético previo (N=14)

Portadora probable	Número	Porcentaje
Conoce CG		
Sí	5	35.7
No	9	64.3
CG previo		
Sí	4	28.6
No	10	71.4

CG = Consejo genético.

Tabla 4. Comprensión de la etiología y modo de herencia

Pregunta	Antes CG	Después CG
	% correctas	% correctas
1	78.6	100
2	50	85.7
3	79	92.8
4	42.9	92.9

CG = Consejo genético.

Tabla 5. Comprensión del riesgo reproductivo personal.

Pregunta	Antes CG	Después CG
	% correctas	% correctas
1	69.2	92.3
2	15.4	92.3
3	31	92.31

CG = Consejo genético

Tabla 6. RR Futuro.

Portadoras probables	Antes CG	Después CG
1	5	10
2	5	10
3	5	5
4	5	0
5	5	10
6	10	5
7	10	10
8	10	10
9	10	10
10	10	10
11	10	10
12	10	10
13	5	10
Mediana	5	10
Rango intercuartilico	5	1.25

RR = riesgo reproductivo; CG = consejo genético

Tabla 7. Utilidad del CG y el Dx PN.

	Número	Porcentaje
Utilidad del CG		
Muy útil	13	100
Utilidad del Dx PN		
Muy útil	13	100

CG = Consejo genético; Dx PN = diagnóstico prenatal.

Tabla 8. Planes reproductivos futuros.

	Antes CG		Después CG	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Desea tener más hijos				
Portadoras				
Sí	3	42.9	0	0
No	3	42.9	5	71.4
No sabe	1	14.2	2	28.6
No portadoras				
Sí	3	100	3	100
No	0	0	0	0
No sabe	0	0	0	0
Propio ó adoptado				
Portadoras				
Propio	4	57.1	1	14.2
Adoptado	2	28.6	2	28.6
No sabe	1	14.2	4	57.1
No portadoras				
Propio	3	100	3	100
Adoptado	0	0	0	0
No sabe	0	0	0	0
Solicitaría CG				
Portadoras				
Sí	6	85.7	7	100
No	0	0	0	0
No sabe	1	14.2	0	0
No portadoras				
Sí	3	100	3	100
No	0	0	0	0
No sabe	0	0	0	0
Solicitaría Dx prenatal				
Portadoras				
Sí	3	42.9	7	100
No	1	14.2	0	0
No sabe	3	42.9	0	0
No portadoras				
Sí	3	100	2	66.7
No	0	0	1	33.3
No sabe	0	0	0	0
Solicitaría análisis de DNA				
Portadoras				
Sí	4	57.1	7	100
No	1	14.2	0	0
No sabe	2	28.6	0	0
No portadoras				
Sí	2	66.7	1	33.3
No	0	0	0	0
No sabe	1	33.3	2	66.7

CG = Consejo genético; Dx = diagnóstico.

“... Al final de la vida lo único que queda es lo que hayamos hecho por Dios y por nuestros hermanos los hombres...”

M.M.L.C.