



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACION TELETÓN A. C.

SISTEMA DE CENTROS DE REHABILITACIÓN INFANTIL TELETÓN

SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON Distrofia Muscular de  
Duchenne en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón  
Estado de México del 2001 al 2012.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA DE REHABILITACIÓN

PRESENTA

DR. ALFREDO VILLAFÁN LÓPEZ

ASESORES

DRA. MARIVI CERVERA GAVIRIA

DRA. ROSA LILY MADRIGAL MORALES



ESTADO DE MÉXICO

2014

1



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **Aprobación de tesis**

Supervivencia de pacientes con distrofia muscular de Duchenne en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Estado de México del 2001 al 2012

---

Dr. Alejandro Parodi Carbajal

Director Corporativo de Posgrado Universidad Teletón

---

Dra. Nayeli Castañeda Pérez

Subdirector Corporativo de Investigación Universidad Teletón.

---

Dra. Marivi Cervera Gaviria

Médico especialista en Genética Médica.

---

Dra. Rosa Lily Madrigal Morales

Médico especialista en Medicina de Rehabilitación

Posgrado en Rehabilitación Pediátrica.

---

Dr. Alfredo Villafán López.

TESISTA.

## **Título**

**Supervivencia de pacientes con distrofia muscular de Duchenne en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Estado de México del 2001 al 2012**

## **Agradecimientos y dedicatorias**

A Dios por darme la vida y la oportunidad de vivirla a lado de tan maravillosos seres humanos, pues he aprendido que solo somos una pieza más de su plan maestro

A Yolanda mi esposa, por darme siempre la paz y la fortaleza de seguir adelante y sacar lo mejor de mí, por ser mi refugio, mi hogar y el motivo de seguir soñando  
juntos

A Elisabet mi hija, por ser la luz y la alegría de mi vida, por hacerme conservar la capacidad de asombro ante lo maravilloso que es estar vivo

A mis padres por nunca dejar de creer en mí, por quienes ahora soy un ser humano que sirve con valores y respeto a la sociedad

A mi maestro el Dr. Parodi por mi guía en el camino de la rehabilitación a través de una visión humana y cálida, siempre con palabras veraces y certeras para corregir el rumbo

A la Dra. Cervera por su conocimiento aportado a este trabajo, tiempo y paciencia que tuvo para mí.

A mis compañeros residentes con los que compartí cuatro años de grandes enseñanzas y enormes retos, hacia la conclusión de un ciclo cargado de inolvidables experiencias.

Dedico esta Tesis a todos los niños con distrofia muscular de Duchenne.

## **Título**

Supervivencia de pacientes con distrofia muscular de Duchenne en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Estado de México del 2001 al 2012.

Dr. Alfredo Villafán López

## **Asesores de tesis**

Dra. Marivi Cervera Gaviria. Médico especialista en Genética Médica, Médico de Interconsulta del CRIT Estado de México.

Dra. Rosa Lily Madrigal Morales. Médico especialista en Medicina de Rehabilitación con posgrado en Rehabilitación Pediátrica, Subdirector de la Clínica 3 de Enfermedades Neuromusculares del CRIT Estado de México.

## **Contacto**

Dr. Alfredo Villafán López. Médico residente de 4to año de la especialidad en Medicina de Rehabilitación. Tel.- (55) 5379 3034, Cel.- 044 55 1963 7819.

E-mail.- [alfredovillafan\\_md@me.com](mailto:alfredovillafan_md@me.com)

## Índice

Marco teórico	7
Antecedentes	17
Pregunta de investigación	20
Justificación	21
Hipótesis	23
Objetivo general y objetivos específicos	24
Material y métodos	25
Resultados	28
Discusión	35
Conclusiones	38
Referencias bibliográficas	39
Anexos	41

## Marco teórico

### Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) y la distrofia muscular de Becker (DMB) son enfermedades neuromusculares con un patrón de herencia ligada al cromosoma X, causada por mutaciones del gen *DMD* localizado en el brazo corto del cromosoma X en la banda p21.2 aproximadamente, dicho gen está compuesto por 79 exones con 6 promotores diferentes. La proteína distrofina es el producto proteico primario, con localización intracelular en la membrana plasmática de todas las células miogénicas y ciertos tipos de neuronas. La deficiencia de distrofina en la membrana plasmática de las fibras musculares interrumpe el citoesqueleto de la membrana y conduce a la pérdida de componentes del citoesqueleto. La consecuencia primaria de la anomalía del citoesqueleto es la inestabilidad la misma, provocando lesiones de membrana por estrés mecánico. Lo anterior provoca una progresiva sustitución del músculo por tejido fibrótico con una eventual falla en la regeneración de la fibra muscular dañada y por lo tanto la pérdida de la fibra muscular. <sup>(1-2)</sup>

### Epidemiología

La incidencia de la distrofia muscular de Duchenne es de 1: 3600 a 1: 6000 varones nacidos vivos a nivel mundial, esto ha sido estimado en estudios de población y cribado neonatal. <sup>(1, 2)</sup> Aunque no existen estadísticas oficiales sobre la prevalencia de la DMD en México, se estima que debe de haber más de 6,300 varones afectados en el país. Sin embargo, resulta probable que la DMD sea todavía una entidad sub-diagnosticada en México. <sup>(12)</sup>

### Genética

Aproximadamente, del 60 a 65% de las mutaciones que causan DMD y DMB son deleciones grandes, las cuales se distribuyen principalmente en la región central del gen, denominada hotspot mayor (exones 44 al 52) y en el extremo 5' del gen o hotspot menor. Si la deleción del gen DMD altera el marco de lectura del ácido



ribonucleico mensajero (ARNm) de la distrofina, se sintetiza una proteína no funcional truncada en el extremo C-terminal, lo que provoca un fenotipo grave de la enfermedad.

La DMB es menos grave, ya que las deleciones se encuentran en el marco de lectura traduccional y se produce una proteína semifuncional. Del 5 al 10% de los casos presentan duplicaciones de uno o más exones del gen, que ocurren en el extremo 5´ y en la región central. Para el restante 30% de los pacientes, se han descrito mutaciones puntuales, pequeñas deleciones y duplicaciones, las cuales se distribuyen al azar a lo largo de la secuencia del gen. Los casos por mutaciones de novo, son aquellos pacientes con diagnóstico definitivo de DMD confirmado por un estudio molecular sin el antecedentes de tener algún familiar afectado con diagnóstico definitivo de DMD por rama materna.

En un estudio realizado por González-Huerta et al 2009, se demostró que en población mexicana, el mayor número de casos correspondían a mutaciones de de novo, (82.36% vs 17.64%) no acorde a lo descrito en la literatura mundial, pero sí acorde a reportado por Alcántara y colaboradores (1999), quienes reportaron en población mexicana, que el 62.2% de los casos fueron por mutaciones de novo. <sup>(15)</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

Existe una variabilidad de la edad de inicio pues la sintomatología se presenta antes de los 4 años de edad en 74% al 80% de los casos. Los pacientes tienen el antecedente de presentar hipotonía y retraso en la adquisición de habilidades motoras, generalmente estos pacientes no gatean y las anomalías son identificadas hasta que inicia la marcha. Los síntomas que se presentan con mayor frecuencia son la alteración de la marcha, caídas frecuentes y dificultad para subir escaleras. Una característica temprana es la tendencia a caídas frecuentes y signo de Gowers positivo. La mayoría se diagnostica entre los 5 y 6 años de edad. Ocasionalmente, la DMD es identificada en una fase pre-sintomática, en situaciones donde se obtiene un valor elevado de la enzima creatinín fosfoquinasa (CPK) en sangre, por presentar hipertermia maligna durante una intervención quirúrgica, tras la aplicación de anestesia general, o por el antecedente de un hermano mayor afectado con diagnóstico confirmado de la entidad. <sup>(1)</sup>

## **Patrón y progresión de la enfermedad**

Es frecuente observar de manera temprana una debilidad generalizada y progresiva. La debilidad de la cintura pélvica precede a la de la cintura escapular por varios años. Ésta progresa de forma continua, con un ritmo variable durante el curso de la enfermedad. Se ha demostrado que los pacientes pueden presentar una disminución de 40 al 50% de la fuerza muscular a los 6 años de edad, esta disminución se mantiene estable entre los 5 y 13 años. Por lo tanto la edad promedio de pérdida de la marcha en una población con DMD no tratada con corticoides es de 10 años (entre 7 a 13 años). Además cuando se indica una inmovilización esta puede conducir a una disminución marcada y rápidamente progresiva de la fuerza muscular, así como al desarrollo de contracturas y pérdida de la marcha. No es raro que una caída, asociada a una fractura, provoque inmovilización y la pérdida de la marcha secundaria. <sup>(1)</sup>

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de DMD se debe sospechar desde la exploración física, antecedentes familiares y pruebas de laboratorio (niveles de CPK más de 100-200 veces más de lo normal) y ser confirmado por el análisis genético del gen DMD <sup>(6)</sup> o por inmuno-histoquímica de la fibra muscular con análisis de distrofina <sup>(7)</sup>.

De acuerdo con las recomendaciones internacionales, el diagnóstico debe basarse en las manifestaciones clínicas y niveles elevados de CPK, debe ser confirmado mediante pruebas genéticas para identificar la mutación del gen DMD, o bien por biopsia muscular e inmunotinción para demostrar la ausencia de la distrofina. Basándose en los resultados paraclínicos de cada paciente, la Muscular Dystrophy Surveillance Tracking and Research Network (MD STARnet), de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Atlanta, propuso criterios para definir el grado de certeza diagnóstica de los casos con sospecha clínica de DMD. <sup>(Cuadro 1.)</sup>

Las técnicas más empleadas para la detección de mutaciones en el gen DMD son: reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex, multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) y secuenciación génica completa.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos en DMD STARnet.

Diagnóstico	Criterios
Definitivo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnóstico molecular definitivo, con detección de la mutación del gen DMD.</li> <li>2. Alteración de distrofina en la fibra muscular detectada por inmunofluorescencia o Western blot. Si el individuo tiene historia familiar, basta con el análisis de distrofina más una proteína control de integridad de membrana muscular, por ejemplo, espectrina; el individuo no tiene antecedentes familiares, se requiere el estudio de proteínas adicionales (disferlina, sarcoglucanos, distroglucanos, calpaina-3 y caveolinas-3, entre otras).</li> <li>3. Creatinfosfocinasa elevada, antecedentes familiares y un miembro de la familia que cumpla con los criterios 1 o 2.</li> </ol>
Probable	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Creatinfosfocinasa elevada y antecedentes familiares.</li> <li>2. Alteración de la distrofina, pero carece del resto de elementos para establecer un diagnóstico definitivo</li> </ol>
Posible	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Creatinfosfocinasa elevada, ninguna información adicional.</li> </ol>

Vázquez N, et al. Diagnóstico y tratamiento con esteroides de pacientes con distrofia muscular de Duchenne: experiencia y recomendaciones para México. Rev. Neurol. 2013; 57(10): 455-462

Tanto la técnica de PCR como la de MLPA permiten la identificación de deleciones; adicionalmente, con MLPA pueden detectarse deleciones pequeñas, duplicaciones y algunas mutaciones puntuales; en última instancia se emplea la secuenciación completa del gen, que permite identificar el resto de las mutaciones puntuales, pero su utilización es restringida por el alto costo de la técnica, por lo que la estrategia metodológica sugerida es emplear métodos de pre secuenciación para reducir el costo de la búsqueda de mutaciones pequeñas.

Las mutaciones más frecuentes en los pacientes con DMD son las deleciones extensas (72%), el 7% presentan duplicaciones de uno o más exones, y el 20%, pequeñas deleciones de nucleótidos o cambios de base. En los casos en los que no se detecta la mutación, es necesario realizar una biopsia muscular con inmunotinciones (inmunofluorescencia o Western blot) para determinar la ausencia o disminución de la distrofina. (1, 2, 13, 14)

El objetivo de contar con el diagnóstico definitivo y en el menor tiempo posible es para iniciar oportunamente las intervenciones que mejoren la calidad de vida en

estos pacientes, por lo que, aunque las características clínicas sugieran DMD, el estudio molecular resulta necesario; ya que existen otros tipos de distrofia muscular, como las distrofias musculares de cinturas (por sus siglas en ingles Limb Girdle Muscular Dystrophie: LGMD) del tipo de las sarcoglicanopatías como LGMD2D, LGMD2E, LGMD2C, LGMD2F y LGMD2A, así como también la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia congénita y distrofia miotónica, tienen gran similitud clínica con la DMD, por lo que debe tomarse en cuenta para el diagnóstico diferencial. El diagnóstico definitivo permite otorgar un adecuado asesoramiento genético, detección de portadoras en la familia, diagnóstico prenatal y, actualmente, para la medicina experimental, la opción de un tratamiento específico de acuerdo con el tipo de mutación. (12-14)

López-Hernández, et al 2014 mencionan que en México, existe un retraso en el diagnóstico, ocasionando que aproximadamente 60% de los pacientes estén en etapa de declive y 30% de los casos ya ha dejado de caminar cuando se establece el diagnóstico definitivo.(12) En México, la DMD se confunde frecuentemente con pie plano y se desestima como trastorno independiente, lo que retrasa el diagnóstico y, por lo tanto, también el manejo multidisciplinario.(12)

## **Complicaciones**

### **a) Escoliosis**

La prevalencia de escoliosis en pacientes no tratados con corticoides es del 90% y una pequeña posibilidad de desarrollar fracturas vertebrales por compresión debido a la osteoporosis. (2) La prevalencia de la escoliosis está fuertemente relacionada con la edad. El 50% de los pacientes adquieren escoliosis entre los 12 y 15 años de edad, asociado al crecimiento acelerado de la adolescencia. Oda et al, (1993) informaron que la probabilidad de una progresión rápida de la escoliosis podría ser inferida por el tipo de curva y la medición temprana de la función pulmonar. Los pacientes que carecen de cifosis o hiperlordosis significativa y una capacidad vital forzada absoluta (CVF) mayor de 2000ml, podrían no mostrar una progresión severa de la escoliosis. Así mismo, se ha establecido que no hay relación causa-efecto entre el inicio de la dependencia de la silla de ruedas y la aparición de escoliosis (1)

## **b) Función pulmonar**

En la DMD, ocurre una disminución lineal en el porcentaje de capacidad vital forzada (CVF) entre los 10 y 20 años de edad. Rideau et al (1981), reportaron que la disminución de la capacidad vital forzada (CVF) es un indicador predictivo de una progresión rápida de la escoliosis. Demostraron que en los casos más graves, el máximo de la CVF alcanzó una meseta de menos de 1,200ml y esto se asoció con la pérdida de la marcha antes de los 10 años de edad y una escoliosis progresiva severa. Los pacientes con una CVF pico mayor de 2,500ml tenían una progresión más lenta de la enfermedad, perdiendo el 4% del valor de CVF por año. Aquellos pacientes con una CVF pico menor de 1,700ml perdieron el 9.6% de CVF por año. Por lo tanto, el pico de valores absolutos CVF se obtienen usualmente en la primera parte de la segunda década de vida, este es un importante indicador pronóstico para la gravedad de la escoliosis, así como de máxima gravedad del compromiso pulmonar restrictivo debido a debilidad muscular. Por lo tanto se sugiere que la artrodesis espinal puede realizarse de forma segura en pacientes con DMD que presenten una disminución menor a 30% de la CVF. Por otra parte, las presiones respiratorias estáticas máximas, son los primeros indicadores de un compromiso pulmonar restrictivo, la disminución de estos valores se observan entre los 5 y 10 años de edad. En última instancia, la insuficiencia respiratoria es de inicio insidioso y como resultado de numerosos factores, incluyendo debilidad muscular y la fatiga respiratoria, alteración en la mecánica del sistema respiratorio, y el deterioro del control central de la respiración.<sup>(1, 2, 14)</sup>

## **c) Cardiomiopatía**

La afectación cardíaca que se manifiesta con mayor frecuencia en pacientes con DMD son la cardiomiopatía y las arritmias. La cardiomiopatía progresiva es la mayor fuente de morbilidad y mortalidad en DMD y DMB, particularmente desde los avances que se han hecho en el tratamiento de la enfermedad muscular y la función pulmonar. La afectación cardíaca en DMD requiere de un estudio complementario con las nuevas tecnologías de imagen, especialmente para definir el momento preciso de inicio, sin embargo está claro que la afectación cardíaca está presente mucho antes de la aparición de los síntomas. <sup>(14)</sup> En el tradicional enfoque reactivo,

el hecho de ver a un cardiólogo en la fase tardía de la enfermedad, después de que las manifestaciones clínicas de disfunción cardíaca son evidentes, han dado lugar a un tratamiento tardío y con malos resultados. <sup>(14)</sup> Las anomalías cardíacas pueden ser detectadas por examen clínico, electrocardiograma (ECG), ecocardiografía Doppler y monitoreo Holter. La mayoría de los pacientes mayores de 13 años muestran anomalías en el electrocardiograma. Las arritmias ventriculares y la disfunción del ventrículo izquierdo son complicaciones de la miocardiopatía en la DMD, y esta asociación probablemente explica los casos observados de muerte súbita. La cardiopatía clínicamente evidente se observa generalmente por primera vez después de 10 años de edad y es evidente en casi todos los pacientes mayores de 18 años. El desarrollo de la cardiomiopatía es un indicador de mal pronóstico. La muerte se ha atribuido a la insuficiencia cardíaca congestiva en un 40% a 50% de los pacientes con DMD. <sup>(1-2)</sup>

## **Tratamiento**

La historia natural de la enfermedad puede cambiar a través de la intervención sobre las complicaciones ya conocidas. <sup>(1)</sup> Las intervenciones respiratorias, cardíacas, ortopédicas, rehabilitadoras y farmacológicas (corticoides), han llevado a la mejoría de la función, calidad de vida, bienestar y longevidad de los niños que son diagnosticados entre los 4 y 5 años de edad, actualmente existe la posibilidad de una supervivencia hasta la cuarta década de la vida.

El tratamiento debe ser multidisciplinario, que busca conservar la funcionalidad del paciente y evitar o corregir las complicaciones, principalmente cardíacas, respiratorias y esqueléticas. Se han implementado múltiples propuestas con la finalidad de mejorar la calidad de vida de estos pacientes. <sup>(12, 14)</sup>

### **a) Intervención farmacológica**

Diversos estudios han descrito los beneficios terapéuticos que ofrecen los corticoides a los pacientes en diferentes etapas de la historia natural de la enfermedad, sin embargo las evidencias demuestran que los mejores resultados se obtienen cuando se inician en etapa de ambulancia o antes de los 7 años de edad, con un periodo mínimo de 6 meses. No existe un consenso mundial sobre la edad

para iniciar el tratamiento con corticoides. <sup>(12,13)</sup> Los corticoides como es la prednisona y el deflazacort, pueden tener un efecto en el componente inflamatorio de las distrofias musculares, provocan una progresión lenta de la debilidad muscular, y por lo tanto prolongando el tiempo de ambulación, lo que retrasa la aparición de escoliosis y la disminución de la función pulmonar durante la segunda década de la vida.<sup>(1-2)</sup> Con ambos regímenes de corticoides, los pacientes deben ser monitoreados periódicamente para evitar la aparición de cataratas, hipertensión, aumento de peso, osteoporosis, retraso del crecimiento, diabetes y los efectos secundarios en el comportamiento. <sup>(1)</sup> En estudios de seguimiento a largo plazo (superiores a 3 años) se demostró que los principales beneficios son prolongar la ambulación hasta 5 años, mejorar la función pulmonar, retardar el inicio de ventilación no invasiva e incrementar la supervivencia y la calidad de vida del paciente. <sup>(12)</sup>

#### **b) Manejo de complicaciones respiratorias**

La debilidad muscular progresiva provoca una enfermedad pulmonar restrictiva y en última instancia hiperventilación, hipercapnia y falla respiratoria. Las guías para el manejo respiratorio de DMD indican que el equipo de atención debe incluir un médico y un terapeuta con experiencia en la iniciación y manejo de la ventilación no invasiva y las interfaces asociadas, así como técnicas de reclutamiento de volumen pulmonar, tos asistida manual y mecánicamente asistida. Las evaluaciones e intervenciones tendrán que ser revaloradas cuando las condiciones del paciente cambien. En la etapa ambulatoria, la evaluación mínima de la función pulmonar permite familiarizarse con el equipo y se puede valorar la función respiratoria máxima. La principal necesidad de atención pulmonar está en el período posterior a la pérdida de la ambulación independiente. Aunque el grupo de expertos reconoce que la ventilación asistida por traqueotomía puede incrementar la supervivencia, el esquema que se pretende apoyar fuertemente, es el uso de ventilación mecánica no invasiva. La ventilación mecánica no invasivas (VMNI) con presión positiva y negativa se ofrecen más a menudo a los pacientes con DMD, de manera nocturna y continua. <sup>(1,2,14)</sup> Inicialmente, los pacientes pueden requerir de ventilación mecánica no invasiva solo por la noche, mientras duermen, permitiendo que respiren por sí solos durante el día.

La ventilación mecánica intermitente puede mejorar los síntomas de la insuficiencia respiratoria, reducir la hipercapnia, aumentar la oxigenación y prolongar la supervivencia. (1,2 ,14) A continuación se describen las intervenciones respiratorias indicadas en pacientes con DMD por las guías internacionales actuales:

**Cuadro 2. Intervenciones respiratorias en DMD.**

Intervención	Descripción
Reclutamiento de volumen / Técnica de insuflación pulmonar profunda.	Técnica de reclutamiento de volumen / Técnica de inflación profunda del pulmón (por la bolsa de ventilación manual auto inflable o mecánica insuflación-exsuflación) cuando FVC <40% del valor predicho.
Técnicas de tos asistida manual y mecánica:	<p>Cuando sea necesario:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección respiratoria presente y la línea de base del flujo máximo de tos &lt;270 L / min *</li> <li>• Línea de basal máxima de tos con flujo &lt;160 L/min o presión espiratoria máxima &lt;40 cm de agua.</li> <li>• Línea de basal de FVC &lt;40% de lo predicho o &lt;1,25 L en adolescente mayor / adulto.</li> </ul>
Ventilación nocturna.	<p>Ventilación nocturna está indicada en pacientes con alguna de estas condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signos o síntomas de hipo ventilación (pacientes con FVC &lt;30% de lo predicho, están especialmente en alto riesgo)</li> <li>• Una línea de base SpO2 &lt;95% y / o sangre o CO2 espirado&gt; 45 mm Hg mientras se está despierto.</li> <li>• Un índice de apnea-hipopnea&gt; 10 por hora en la polisomnografía o cuatro o más episodios de SpO2 &lt;92% o caídas de la SpO2 de al menos un 4% por hora de sueño.</li> </ul> <p>En condiciones óptimas, el uso de reclutamiento de volumen pulmonar y técnicas de tos asistida siempre debe preceder a la iniciación de la ventilación no invasiva.</p>
Ventilación durante el día.	<p>En pacientes que ya están utilizando la ventilación asistida nocturna, la ventilación durante el día es indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto ampliación de la ventilación nocturna en las horas de vigilia.</li> <li>• Deglución anormal debido a la disnea, que se alivia con la asistencia ventilatoria.</li> <li>• Incapacidad para decir una frase completa sin disnea, y / o</li> <li>• Presencia de síntomas de hipoventilación basal con SpO2 &lt;95% y/o CO2 espirado&gt; 45 mmHg en sangre, mientras se está despierto.</li> </ul> <p>La ventilación asistida continua no invasiva (con tos asistida mecánicamente) puede facilitar la extubación endotraqueal en pacientes que fueron intubados durante la enfermedad aguda o durante la anestesia, seguido por el destete hasta la ventilación asistida no invasiva nocturna, en su caso.</p>
Traqueostomía.	<p>Las indicaciones para realizar una traqueotomía son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La preferencia del paciente y del médico clínico.</li> <li>• El paciente no puede utilizar correctamente la ventilación no invasiva.</li> <li>• Incapacidad de las infraestructuras médicas locales para apoyar la ventilación no invasiva.</li> <li>• Tres fracasos para lograr la extubación durante la enfermedad crítica a pesar de un uso óptimo de la ventilación no invasiva y la tos mecánicamente asistida.</li> <li>• La falta de métodos no invasivos de asistencia para la tos para evitar la aspiración de secreciones en los pulmones y caídas en la saturación oxígeno por debajo del 95% o de base del paciente, necesitando frecuentemente la aspiración traqueal directa a través de la traqueostomía.</li> </ul>

Bushby K, et al. Article of review: Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurology, 2010; 9: 177–89.



### **c) Manejo de las complicaciones cardiacas**

Los inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina (IECA) son la primera línea de tratamiento, su uso es justificado en la DMD, cuando la fracción de eyección medida del ventrículo izquierdo está por debajo del 55%. Los pacientes con arritmias están en riesgo de taquiarritmias mortales y pueden beneficiarse de un medicamento antiarrítmico. La terapia anticoagulante será considerada para prevenir eventos de tromboembolia sistémica al presentarse disfunción cardiaca severa. (1, 2, 14)

### **d) Escoliosis**

La artrodesis de columna vertebral es efectiva en el tratamiento en escoliosis por DMD. La decisión de obtenerla instrumentación de la columna vertebral posterior implica la consideración de la gravedad de la enfermedad pulmonar restrictiva, la cardiomiopatía, la severidad y flexibilidad de la deformidad de la columna, y la probabilidad de que la deformidad de la columna seguirá progresando. (1,14)

### **Pronóstico**

Los pacientes presentan una debilidad progresiva, hasta llegar a la pérdida de la ambulación y, eventualmente, la muerte, con una esperanza de vida no mayor a los 30 años de edad, aunque existen notificaciones en países desarrollados, como Japón, donde los pacientes han alcanzado incluso los 39 años de edad. En México la edad media de fallecimiento de los pacientes es de 19 años, cifra menor que en los países desarrollados.(13) Sin embargo se describe que los pacientes que presentan complicaciones respiratorias, ortopédicas y cardiacas, tendrán una edad media de muerte alrededor de los 19 años de edad, sin intervención médica alguna.(1)

## Antecedentes

Actualmente no existen estadísticas oficiales sobre la prevalencia de la DMD en México, se estima que debe haber más de 6,300 varones afectados en el país <sup>(12)</sup> por lo tanto existen escasos datos sobre la supervivencia en esta entidad.

En general, la supervivencia de la enfermedad se define como el tiempo transcurrido desde el estado inicial hasta el estado final. El estado inicial debe ser definido de manera que la fecha en que se produjo el evento pueda ser conocida exactamente (fecha de nacimiento). El acontecimiento estudiado en este caso la edad de supervivencia, estará perfectamente definido para poder determinar exactamente la fecha de la misma. La supervivencia se define como el tiempo que transcurre entre el nacimiento y la muerte de un paciente.

La aparición de complicaciones sin un tratamiento oportuno condiciona una muerte temprana, estas complicaciones, algunas mortales e irreversibles, pueden ser tratadas y minimizar sus consecuencias al realizar un diagnóstico oportuno y seguimiento del paciente. La supervivencia es el reflejo de la eficacia y efectividad de las intervenciones realizadas para disminuir el impacto de esta enfermedad mortal y generadora de discapacidad como la DMD, con este parámetro podremos concluir si la conducta terapéutica seguida ha impactado en el aumento de la expectativa de vida de los pacientes con DMD y nos proporcionará una perspectiva clara y real de la situación actual.

Podremos dar prioridad a las intervenciones multidisciplinarias necesarias para modificar el curso clínico de la enfermedad, favoreciendo el apego a los diferentes tratamientos por parte de los pacientes y sus cuidadores y así generar mejoría en la calidad de vida, aumentando el bienestar y la supervivencia de los niños con DMD.

En la actualidad hay un retraso de 2.5 años entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico definitivo en los casos de novo, lo cual complica el diagnóstico. <sup>(2)</sup>

Passamano et al, realizaron un estudio en Italia en el 2012, para determinar la mejoría de la supervivencia a través de las últimas décadas en pacientes con DMD con ventilación mecánica no invasiva nocturna y con tratamiento de la afectación cardíaca.

Donde también compara, la proporción de casos familiares y de novo por décadas (cuadro 3.), proporción de tipo de mutaciones (cuadro 4) y tasas de supervivencia de 20 y 25 años de edad (cuadro 5).

Cuadro 3. Proporción de casos familiares y de novo por décadas.

Década	% Casos familiares	% Casos de novo
60's-70's	59.6	38.5
80's	20	75-80

Cuadro 4. Proporción de mutaciones genéticas.

Tipo de mutación	%
Deleciones (hotspot)	69.3
Duplicaciones	14.7
Puntuales	16

Cuadro 5. Tasas de supervivencia a 20 y 25 años de edad por décadas

Década	% a 20 años	% a 25 años
1960-1969	23.3%	13.5%
1970-1979	54%	31.6 %
1980-1989	59.8%	49.2 %.*

\* Durante la última década los datos son parciales, ya que se limitan a los pacientes que ya tienen 25 años de edad.

Passamano et al, reportaron que la edad y la causa de la muerte son importantes parámetros clínicos para analizar. En el 28.8% de los casos, la causa de la muerte fue desconocida. Sin embargo, las principales causas de muerte reportadas fueron la insuficiencia respiratoria y la cardíaca. <sup>(1,2)</sup>

La edad media de supervivencia de los pacientes que murieron por causa respiratoria fue de 17.7 años (rango de 11.6-27.6 años) sin VMNI. La edad media de supervivencia se incremento a 27.9 años (rango 23-38.6 años) en pacientes con VMNI. En este estudio confirma que la VMNI incrementa la esperanza de vida de los pacientes con DMD de manera significativa.

Rall, et al, realizaron un estudio en Alemania en el 2012, para determinar la supervivencia en 94 pacientes alemanes con diagnóstico de DMD, de estos

pacientes se formaron 2 grupos. El primer grupo con 67 pacientes (71%) con diagnóstico definitivo de DMD y el segundo grupo con 27 pacientes (29%) con diagnóstico clínico de DMD. Esta división se hizo para asegurar que los tipos más leves de distrofia muscular no perjudicarán a las estadísticas de supervivencia del primer grupo. Se reportó la diferencia de tasa de supervivencia a 24 años entre ambos grupos (cuadro 6), y la supervivencia media del grupo con diagnóstico molecular en pacientes con y sin VMNI. (Cuadro 7)

Cuadro 6. Comparación de Tasa de supervivencia a 24 años en ambos grupos.

Grupos	Tasa de supervivencia a 24 años
Diagnóstico molecular	50%
Diagnóstico clínico	67%

Rall et al, 2012

Cuadro 7. Edad media de supervivencia en pacientes con diagnóstico molecular con y sin VMNI

VMNI	Edad media de supervivencia
Con	19.0 años
Sin	27 años

VMNI: ventilación mecánica no invasiva. Rall et al, 2012

Yasuma et al, reportaron una media de supervivencia de pacientes con DMD que no recibieron VMNI de 20.1 años, y Eagle et al, reportaron una media de supervivencia sin VMNI de 19.3 años, en contraste, la mediana de supervivencia de los pacientes que utilizan VMNI ascendió a 30.4 años y 25.3 años respectivamente. La diferencia observada entre los pacientes no ventilados y ventilados apoya claramente que la VMNI tiene un impacto importante en la supervivencia. (Cuadro 8).<sup>(4,8)</sup>

Cuadro 8. Comparación de edad media de supervivencia entre Yasuma et al y Eagle et al.

Edad media de supervivencia	Yasuma et al	Eagle et al
sin VMNI	20.1 años	19.3 años
con VMNI	30.4	25.3

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál será la edad de supervivencia en pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Estado de México del 2001 al 2012?

## Justificación

La supervivencia en pacientes con distrofia muscular de Duchenne ha presentado un aumento década por década. Eagle et al, en el 2002 reportaron que la edad media de supervivencia en la década de 1960 fue de 14.4 años de edad, mientras para 1990 en aquellos con VMNI nocturna fue de 25.3 años de edad. (8)

En un estudio de cohorte realizado por Fraser L, et al; en Reino Unido en el 2011, se reportó que la supervivencia media para pacientes con DMD ha tenido una incremento década por década, más del 50% de los nacidos en los años 1991 al 2000 seguían vivos, por lo que no se obtuvo un tiempo medio de supervivencia. (10)

Cuadro 9. Edad de supervivencia por década

Década	Edad media de supervivencia
70's	20.2 años
80's	24.7 años

Fraser et al 2011.

Passamano, en el 2012, observó una mejoría significativa década por década, mostró los siguientes resultados.

Cuadro 10. Comparación de tasas de supervivencia década por década.

Década	T. S a 20 años	Década	T.S a 25 años
1961-1970	23.3 %	1961-1970	13.5%
1971-1980	54%	1971-1980	31.6%
1981-1990	59.8%	1981-1990	49.2%

T.S: Tasa de supervivencia.

Passamano et al 2012

En cuanto a las causas de muerte en los estudios previamente mencionados, la causa de muerte fue cardiaca y respiratoria, con una mayor prevalencia de la respiratoria hasta 1980. La miocardiopatía acorta significativamente la supervivencia a 19 años de edad con un promedio de edad de 19. 6 años.

La edad media de mortalidad por enfermedades respiratorias fue de 17.7 años de edad en los pacientes sin ventilación mecánica, mientras que aumentó a 27.9 años en los pacientes que recibieron ventilación mecánica. La VMNI tiene un papel muy significativo en la mejoría de la edad media de supervivencia década por década en este comportamiento. (5)

Kohler M, et al, en el 2007, reportó que la edad de inicio de la VMNI fue de 19.8 años, donde la tasa de supervivencia a 30 años fue 85% y la media de supervivencia fue de 35 años. Por lo tanto concluyen que en comparación con los datos históricos, la supervivencia ha mejorado considerablemente. (9)

Rall et al, en el 2012, reportaron que la tasa de supervivencia a 24 años en el grupo estudiado de pacientes con DMD fue del 50% para los pacientes con diagnóstico molecular y del 67% en pacientes sin confirmación molecular o diagnóstico clínico. Sin embargo la supervivencia media para pacientes con VMNI fue de 27 años y de 19 años para lo que no se indicó VMNI. (4) Nuevamente; por lo tanto se concluye que en comparación con los datos históricos, la supervivencia ha mejorado considerablemente. (9)

La atención multidisciplinaria probablemente aumentó la tasa de supervivencia del 0% para 25 años en la década de 1960, al 4% en el 1970 y 12% en la década de 1980, pero el impacto de la VMNI nocturna ha mejorado aún más esta oportunidad de 53% para pacientes que se les indica VMNI desde 1990. (8)

Dado lo mencionado, saber la supervivencia de nuestra población de pacientes con DMD en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Estado de México es fundamental para conocer hacia dónde dirigir los esfuerzos y acciones para cambiar este panorama de la esperanza de vida de estos niños.

## **Hipótesis**

El presente estudio no requiere de hipótesis a comprobar por ser descriptivo y la definición operacional de variables se considera suficiente para poder desarrollarlo.



## **Objetivo general y específicos**

### **General**

- Conocer la edad de supervivencia en pacientes finados con distrofia muscular de Duchenne del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Estado de México en el periodo comprendido entre los años 2001 al 2012

### **Específicos**

- Conocer la edad media del diagnóstico clínico y molecular
- Conocer el tipo de mutación genética más frecuente del gen DMD
- Conocer la frecuencia de casos familiares y de novo
- Conocer la frecuencia con la que indica el tratamiento con corticoides, inicio y duración
- Conocer la frecuencia de uso de ventilación mecánica no invasiva
- Conocer la frecuencia de realización de la corrección quirúrgica de la escoliosis
- Conocer la frecuencia de afectación cardíaca
- Conocer la causa más frecuente de defunción

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda en el Sistema informático del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón (SCRIT) de pacientes de la Clínica 3 de Enfermedades Neuromusculares, con estatus de defunción, con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne, se identificaron a 41 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, posteriormente se dividieron en 2 grupos, el primer grupo formado por 31 pacientes con diagnóstico clínico (criterios de probable y posible) y el segundo grupo con diagnóstico definitivo confirmado con estudio molecular, formado por 10 pacientes. Se obtuvieron los datos que correspondieron a las variables descritas del expediente clínico electrónico, las cuales se vaciaron a una hoja de cálculo en el software Excel de Microsoft. Posteriormente se obtuvieron las medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Se realizó el respectivo análisis estadístico descriptivo cualitativo y cuantitativo. Así como también se realizó un análisis de supervivencia por medio del método de Kaplan-Meier. Después se hicieron la discusión y las conclusiones respectivas y pertinentes para el tipo de estudio.

### Criterios de inclusión

1. Pacientes de la clínica de enfermedades neuromusculares del CRIT Estado de México con diagnóstico clínico y molecular de distrofia muscular de Duchenne con estatus de defunción.
2. Pacientes sin el antecedente de tener un familiar con diagnóstico definitivo confirmado por estudio molecular o biopsia muscular con inmunotinción para análisis de distrofina serán considerados como casos de novo y pacientes con antecedentes de un familiar con diagnóstico definitivo de DMD por medio de estudio molecular o biopsia con inmunotinción para análisis de distrofina, serán considerados como caso familiar.
3. Pacientes con expediente clínico completo.
4. Expedientes con nota de defunción en expediente clínico, que especifique fecha y causa de muerte.

### Criterios de exclusión

1. Pacientes sin datos necesarios para este estudio en el expediente físico y electrónico.
2. Pacientes que no cuenten con nota de defunción en físico en su expediente clínico.
3. Pacientes cuya causa de muerte no se relacione con el padecimiento de base (DMD), ya sea accidental o suicidio un expediente clínico incompleto.

### Criterios de eliminación

1. Pacientes sin expediente clínico completo.

Recursos humanos, físicos y financieros.

Se utilizaron los expedientes clínicos electrónicos e impresos para corroborar los datos necesarios para el estudio, así mismo se utilizó el equipo de cómputo del CRIT-Estado de México.

La impresión de formatos y materiales se efectuó en las instalaciones del CRIT con insumos de la institución.

El CRIT- Estado de México aportó en especie los insumos en consumibles de computación e impresiones, así como el acceso para el uso de equipo de cómputo e impresoras.

Respecto al pago del recurso humano, el médico residente realizó las actividades propias de la investigación de manera voluntaria. Estas actividades se desarrollaron sin recibir remuneración económica adicional a su percepción por su el puesto como médico residente.

### **Tipo de estudio**

**Control de maniobra:** Descriptivo

**Captación de información:** Retrospectivo

**Medición del fenómeno en el tiempo:** Transversal

**Dirección de análisis:** Retrospectivo.

**Cálculo de tamaño de la muestra:** Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

**Tipo de análisis estadístico:** Pruebas no paramétricas.

### **Método estadístico**

Estadística descriptiva: De acuerdo con la medición de variables, para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias simples y porcentajes; para las cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda). Se utilizó software para el análisis de los datos con Excel. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier.

### **Consideraciones éticas.**

Para su desarrollo, este trabajo consideró las normas éticas internacionales sobre investigación biomédica y de la Secretaría de Salud para la elaboración de escritos médicos, así como la normatividad y Código de ética del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Estado de México ya que:

- Se solicitó permiso de las autoridades del CRIT por escrito para tener acceso a los expedientes clínicos de los pacientes de la clínica 3.
- Se garantizó la confidencialidad en la información obtenida, identidad y privacidad del paciente y su familia.
- El protocolo de investigación se sometió a la revisión del Comité de Ética en Investigación del CRIT- Estado de México.

## Resultados

La muestra fue de 41 expedientes de pacientes con diagnóstico de DMD. Los casos fueron divididos en 2 grupos. El grupo 1 conformado por 31 expedientes con el diagnóstico clínico (CPK elevada, electromiografía con miopatía y biopsia muscular) sin molecular confirmatorio de delección del gen *DMD* y el grupo 2 conformado por 10 casos con diagnóstico molecular confirmado por análisis de delecciones del gen *DMD* por PCR en 22 exones.

La edad de media de supervivencia en el grupo 1 fue 17.8 años de edad (entre 13 y 26 años de edad).

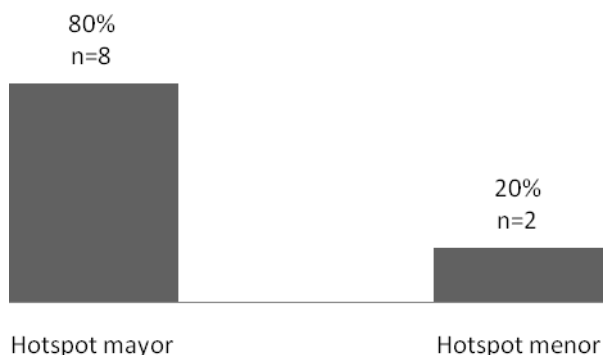
La edad media de supervivencia en el grupo 2 fue 17.7 años de edad (entre 10 y 24 años de edad).

Con respecto a la edad media de diagnóstico clínico para el grupo 1 fue de 5.8 años de edad (de 2 a 9 años) y para el grupo 2 fue de 5.1 años de edad (de 2 a 8 años de edad), la edad media de diagnóstico molecular para el grupo 2 fue de 13.1 años de edad (de 9 a 19 años de edad).

Se observó que en el grupo 2, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico molecular tuvo una media de 8 años (de 4 a 17 años) y el periodo entre el diagnóstico molecular y la muerte tuvo una media de 4.6 años (de 0 a 8 años) y en el grupo 1 el tiempo transcurrido entre el diagnóstico clínico y la defunción tuvo una media de 12 años (de 7 a 21 años) y en el grupo 2 fue de 12.6 años (de 5 a 22 años).

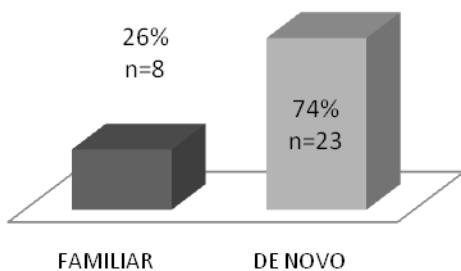
Con respecto al tipo de mutaciones más frecuentes se observó que en el grupo 2 en 80% de los casos (n=8) las mutaciones se localizaron en el “hot spot mayor” (exones 44-52). El 20% (n=2) de los casos la mutación se localizó en el “hot spot menor” (exones 1-19 y 6-19) región central del gen *DMD*. (Figura 1)

**Figura 1. Localización de mutaciones**

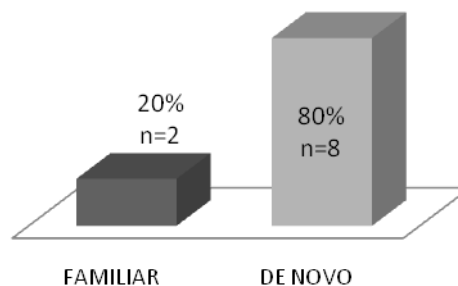


Se observó que el grupo 1, tuvo 74% (n=23) de casos de novo y 26% (n=8) de casos familiares (figura 2) y el grupo 2 tuvo 80% (n=8) de casos de novo y 20% (n=2) de casos familiares. (Figura 3).

**Figura 2. Tipo de mutación genética grupo 1**



**Figura 3: Tipo de mutación genética grupo 2**



Con respecto al tratamiento farmacológico observamos que a todos los casos se indicó el tratamiento farmacológico, sin embargo los padres de los pacientes no continuaron el tratamiento por el costo o por los efectos secundarios de los corticoides.

Así que en el grupo 1 solo el 9% (n=3) de los casos recibieron el tratamiento farmacológico con corticoides por 1 año, de ellos, 2 murieron a los 15 y 16 años respectivamente, y el otro murió a los 23 años por hemorragia de tubo digestivo. Los fármacos empleados fueron prednisona en 2 pacientes y en 1 paciente deflazacort.

En el grupo 2, ningún paciente recibió tratamiento farmacológico con corticoides, por razones no referidas en el expediente.

El uso de VMNI para el manejo del deterioro de la función pulmonar se observó que en el grupo 1 solo el 13% (n=7) usó VMNI; indicada a una edad media de 16.7 años (entre los 13 y 22 años), durante un periodo promedio de uso de 3.1 años (de 1 a 4 años). (Figura 4)

En el grupo 2 solo un paciente de 10 años (10%), usó VMNI a la edad de 15 años, con un periodo de 9 años, este paciente tuvo una supervivencia hasta los 24 años de edad. Se desconoce el motivo por el que no se usó VMNI en los demás casos. (Figura 5)

Figura 4. Uso de VMNI en grupo 1

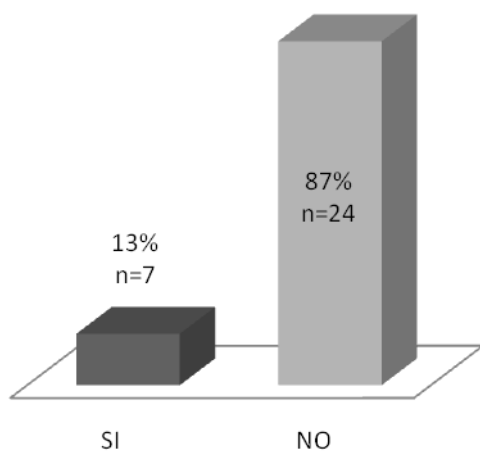
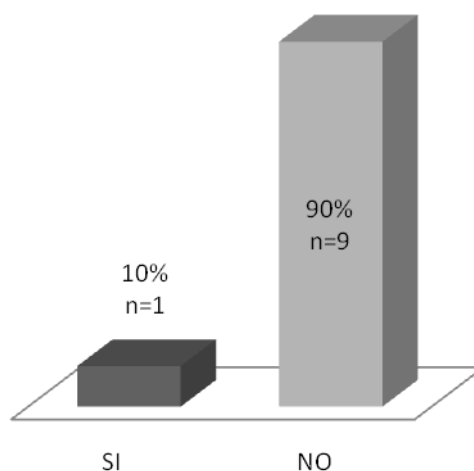


Figura 5. Uso de VMNI en grupo 2



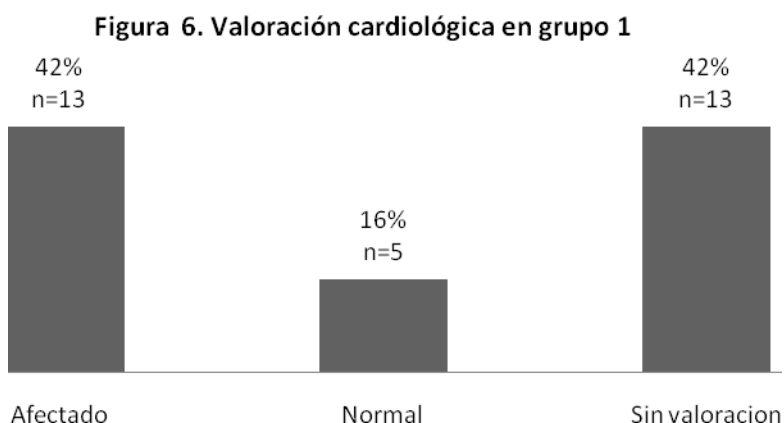
Todos los pacientes que sobrevivieron o ingresaron después del año 2005, recibieron terapia pulmonar, ya que en este año se inicio el servicio de rehabilitación pulmonar pediátrica en el CRIT Estado de México, el 51% de los pacientes del grupo 1 la recibieron rehabilitación pulmonar y el 100% de los pacientes del grupo 2 en el CRIT Estado de México.

Con respecto al manejo quirúrgico de la escoliosis se observó que en el grupo 1 en 2 casos se realizó corrección quirúrgica de la escoliosis y en el grupo 2 en 2 casos.

Se desconoce el motivo por el cual no se realizaron intervenciones quirúrgicas a otros pacientes.

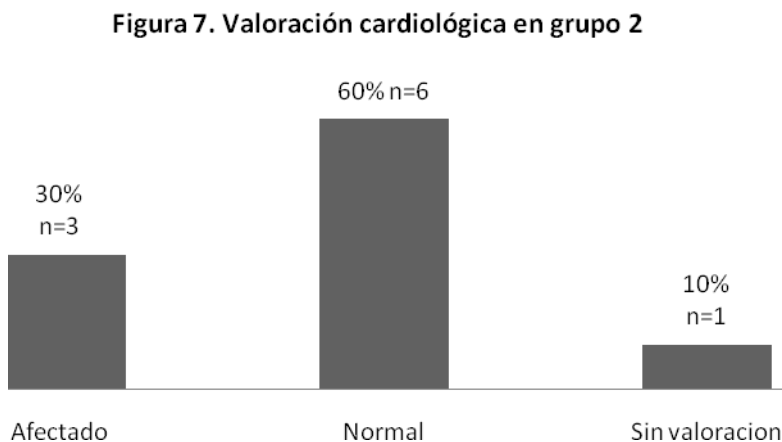
En cuanto a la valoración cardiológica, la cual se realiza de manera externa al CRIT, la mayoría de las veces solo se cuenta con el reporte verbal del familiar responsable legal del paciente el cual se reporta de forma escrita en el expediente y en el menor de los casos se le extiende al paciente el reporte escrito de la valoración cardiológica de la institución de salud, en base a esto se obtienen los siguientes resultados.

En el grupo 1 se encontró que el 16% (n=5) de los pacientes no presentaron afectación cardiaca, el 42% (n=13) tuvieron una afectación cardiaca y el 42% (n=13) no obtuvo una valoración cardiológica. (Figura 6)



En el grupo 2 el 60% (n=6) de los pacientes no presentaron afectación cardiaca, el 30% (3) con afectación cardiaca y el 10% (n=1) sin valoración cardiológica.

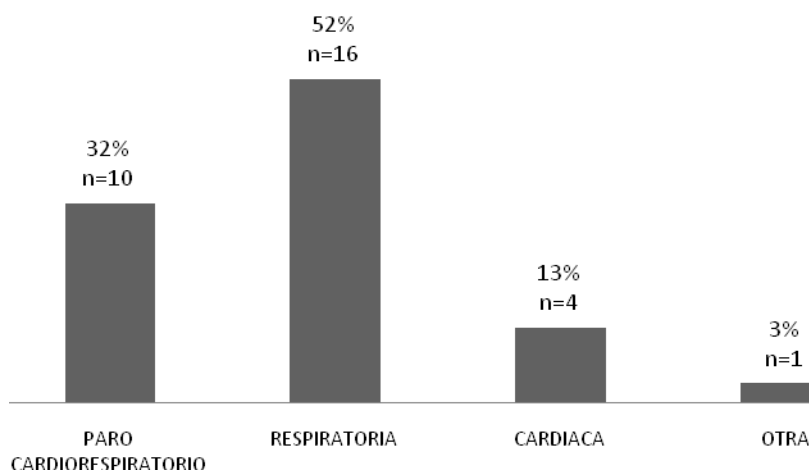
(Figura.7)





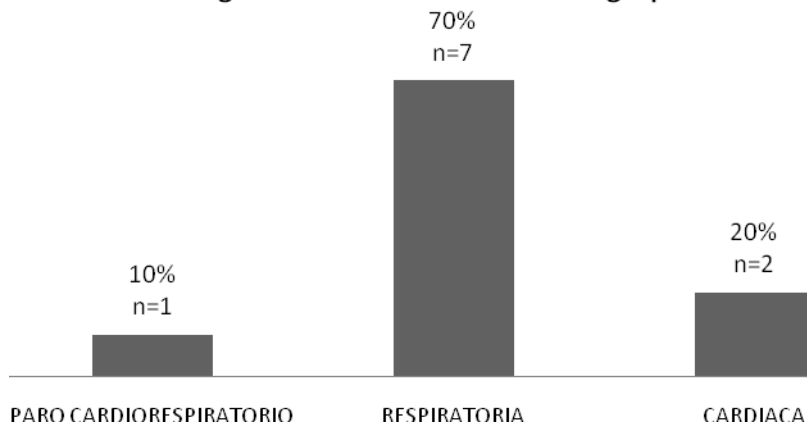
Con respecto a la causa de muertes de estos casos se observó que el grupo 1 la causa de muerte más frecuente fue origen respiratorio con 52% (n=16) de los casos, cardiaca con 13% (n=4) y paro cardiorespiratorio no especificado con 32% (n=10), con 3%(n=1) de los casos fue una probable complicación relacionada con el consumo de corticoides en la DMD, por lo tanto se consideró en el estudio (Figura 8).

**Figura 8. Causas de muerte del grupo 1.**



En el grupo 2 la causa de muerte más frecuente fue de origen respiratorio con 70% de los casos, cardiaca con 20% de los casos y paro cardiorespiratorio no especificado con 10% de los casos. (Figura 9).

**Figura 9. Causas de muerte del grupo 2**



Con resultados que obtuvieron se pudieron hacer las observaciones siguientes: de los 7 pacientes del grupo 1 que usaron VMNI solo 4 tuvieron una supervivencia mayor a la media de este estudio, de estos pacientes solo uno uso corticoides por un año con una edad de supervivencia de 23 años, la causa de muerte fue por hemorragia de tubo digestivo. (Cuadro. A).

Cuadro A. Análisis de intervenciones terapéuticas en el grupo 1.

Paciente	E. Inicio VMNI	Duración	Esteroide	Cirugía de Columna	Edad Defunción
1	18	1	NO	NO	19
2	14	2	NO	NO	16
3	14	8	NO	NO	22
4	17	4	NO	NO	21
5	19	2	NO	NO	26
6	13	4	NO	NO	17
7	22	1	PREDNISONA 1 AÑO	SI	23

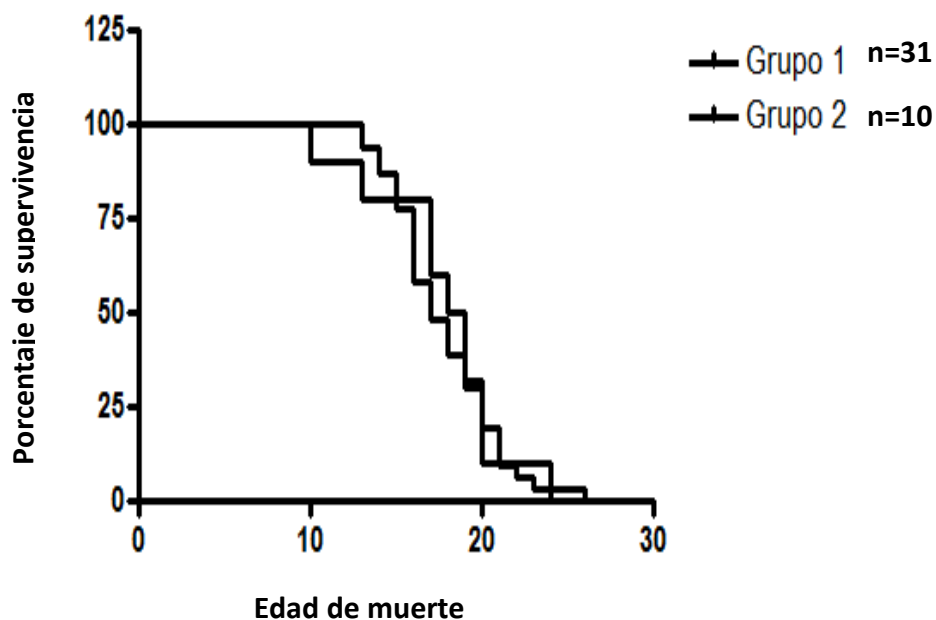
Además, los 2 pacientes del grupo 2 que usaron VMNI ambos tuvieron una supervivencia mayor a la media de este estudio, ninguno usó corticoides y solo uno fue sometido a cirugía de columna, usó VMNI por menos de 1 año y su edad de supervivencia fue de 20 años de edad.

El paciente que falleció a los 24 años de edad usó VMNI por 9 años, iniciando a los 15 años de edad, sin embargo su causa de muerte fue cardiaca. (Cuadro B)

Cuadro B. Análisis de intervenciones terapéuticas en el grupo 2.

Paciente	E. Inicio VMNI	Duración	Corticoides	Cirugía de Columna	Edad Defunción
1	20	<1 año	NO	SI	20
2	15	9 años	NO	NO	24

Figura 10. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier)



Las curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) (figura 10) compararon el porcentaje de supervivencia del grupo 1(diagnóstico clínico) versus el grupo 2 (diagnóstico molecular) Logrank Test para el grupo 1 vs grupo 2. Chi cuadrado 0.0136,  $P= 0.9072$ , No existe diferencia significativa entre las curvas. La media de supervivencia de grupo 1 es 17 años de edad (Ratio 0.9189) (IC95% 0.4286 a 1.409) y del grupo 2 es 18.5 años de edad (Ratio 1.039) (IC95%0.4781 a 2.296).

## Discusión

La distrofia muscular de Duchenne es considerada una enfermedad progresiva con un pronóstico desfavorable y una expectativa de vida limitada a los 20 años de edad, considerada como el inicio de la edad adulta. <sup>(5)</sup> Sin embargo, nuestro resultado fue menor a lo esperado, ya que para nuestra población la expectativa de vida no va más allá de los 18 años de edad. Hay que considerar que las intervenciones terapéuticas que pueden incrementar la supervivencia de los pacientes con DMD son el tratamiento con corticoides, la ventilación mecánica no invasiva, valoración y manejo cardiológico y la corrección quirúrgica de la escoliosis. La división en dos grupos se hizo para asegurar que los tipos más leves de distrofia muscular seguramente incluidos en el grupo 1, ya que solo contaban con un diagnóstico clínico, no perjudicarán a las estadísticas de supervivencia del grupo 2 que contaban con diagnóstico definitivo de DMD, tomando como referencia el estudio realizado por Rall et al en el 2012.

En nuestros casos se determinó que la media de supervivencia de 2001 al 2012 fue de 17.8 años de edad (n=31) en el grupo 1 con diagnóstico solamente clínico (probable y posible), y en el grupo 2 con diagnóstico definitivo (molecular) fue de 17.7 años de edad (n=10). Sin embargo, estos resultados coinciden parcialmente con el reportado en Alemania, un estudio realizado por Rall, et al, determinó que la supervivencia media de los pacientes sin uso de VMNI fue de 19.0 años, en comparación con una supervivencia media de 27.0 años para los que con uso de VMNI.<sup>(1,4)</sup> Esto indica que existe una tendencia hacia el incremento de años de supervivencia con el transcurso del tiempo y que hay una gran oportunidad de incrementarla si los pacientes usaran VMNI en un momento oportuno.

Observamos que la edad media de diagnóstico clínico (probable y posible) fue 5.8 años de edad en el grupo 1 y en el grupo 2 fue de 5.1 años de edad, lo que concuerda con la literatura referida, ya que el intervalo de diagnóstico se encuentre entre los 5 y 6 años. <sup>(1)</sup> El periodo de tiempo entre el diagnóstico clínico y definitivo no está descrito en la literatura, quizás debido a que el diagnóstico definitivo en países desarrollados se realiza a esas edades, ya que cuentan con los recursos.

En el grupo 2 se observó que la edad media de diagnóstico definitivo a través de una prueba genética (detección de mutación del gen DMD) fue de 13.1 años de edad. Existe un periodo de tiempo entre el diagnóstico clínico y la confirmación con el diagnóstico molecular en este grupo, con una media de 8 años (entre 4 y 17 años). Cabe mencionar que en el CRIT Estado de México no se realizan las pruebas genéticas, éstas deben ser costeadas por los familiares de los pacientes, los cuales lo hacen en el tiempo que sus recursos económicos así lo permitan.

En cuanto a la localización de mutaciones genéticas en los casos estudiados observamos que hubo 80% de mutaciones en el hot spot mayor (exones 44 al 52) y 20% de mutaciones en el hot spot menor (exones del extremo 5´), lo que coincidió con los resultados reportados por González L et al, 2009, las mutaciones en el hot spot mayor fueron del 60 al 65%.

En la población estudiada existió una proporción en el grupo 1 de casos de novo de 74% y 26% familiares y el grupo 2 tuvo 80% de casos de novo y 20% de casos familiares. Este resultado coincide con Alcántara et al (1999), donde se demuestra que en la población mexicana se presentan con mayor frecuencia casos de novo.<sup>(15,11)</sup>.

Actualmente las recomendaciones internacionales del tratamiento de DMD (Bushby K, et al, 2010) con corticoides como prednisona y deflazacort, disponibles en México, se debe iniciar cuando el paciente se encuentre en la etapa de meseta o ambulatoria, antes de los 7 años, y no antes de que el paciente siga alcanzando habilidades motoras esto sucede en promedio entre los 4 y 6 años de edad, sin embargo no existe un consenso en la edad de inicio exacta. <sup>(14,15)</sup>

Los casos que recibieron corticoides lo iniciaron a los 5 y 13 años por menos de un año, por lo tanto no se espera algún beneficio mayor del uso de los corticoides, como se ha reportado en Bushby K, et al, 2010. <sup>(12, 14)</sup>. Además, se considera en la recomendaciones internacionales (Bushby K, et al, 2010), que el principal requisito para iniciar el tratamiento con corticoides es contar con el diagnóstico definitivo <sup>(12)</sup> Sin embargo en el grupo 2 con diagnóstico definitivo no usaron ningún tipo de corticoide, se desconoce la razón ya que no está descrito en el expediente clínico.

El uso de VMNI a largo plazo es una de las intervenciones con mayor evidencia sobre la supervivencia en pacientes con DMD con una tasa de supervivencia del

50% entre 33 y 35 años de edad en países desarrollados <sup>(13)</sup> Sin embargo en nuestra población, del grupo 1 con diagnóstico clínico (probable y posible) solo 22.5 % (n=7) de los casos usaron VMNI y en el grupo 2 solo 20% (n=2) de los casos. A pesar de que solo 4 de los pacientes del grupo 1 y 2 del grupo 2 fueron los que usaron VMNI, presentaron una supervivencia mayor al promedio reportado en este estudio coincidiendo con Rall y Passamano del 2012. Por lo que la supervivencia media de ambos grupos se puede comparar con la reportada en los estudios en donde se analizan grupos sin VMNI. Como se mencionó anteriormente la supervivencia que observamos en nuestro estudio es similar a la reportada en casos sin VMNI.

En el CRIT Estado de México se inició el servicio de rehabilitación pulmonar infantil en el año 2005, este dato puede estar relacionado con la mejoría de supervivencia a partir de la implementación del manejo inicial básico pulmonar como lo son las técnicas de reclutamiento de volumen, insuflación pulmonar profunda y la técnica de tos asistida manual y mecánica, así como las valoraciones correspondientes para su adecuado manejo.

Con respecto al manejo quirúrgico de la escoliosis, observamos que el 9.7% (n=4) de los casos de ambos grupos se realizó la intervención quirúrgica para su corrección.

En cuanto a la valoración cardiológica, pudimos observar que 39% (N=16) de los casos de ambos grupos tuvo una afectación cardiaca, el tipo de afectación cardiaca no fue especificado en la nota y certificado de defunción, ya que solo se describió como cardiomiopatía y cardiopatía. Según Bushby K, et al (2010), la muerte de pacientes con DMD de origen cardiaco se le ha atribuido a la insuficiencia cardiaca congestiva en 40% a 50% de los casos.<sup>(1,2)</sup> Por lo tanto es importante considerar solicitar que los pacientes sean valorados por un cardiólogo familiarizado con la entidad y se elabore un reporte escrito para realizar las intervenciones oportunas.

Dado que este estudio no tuvo la intención de evaluar las intervenciones terapéuticas, si no de describir a nuestra población y poder identificar alguna asociación entre estas y el incremento de la supervivencia, sólo se registro el uso, edad de inicio y la duración de las intervenciones, para poder entender la edad media de supervivencia obtenida.

## Conclusiones

La distrofia muscular de Duchenne todavía no es curable, pero se puede tratar para mejorar la calidad de vida y la supervivencia. La supervivencia media de los casos estudiados no fue mayor a 19 años edad, actualmente muy por debajo de la supervivencia media reportada en otros países. El diagnóstico clínico se realizó a una edad media dentro de lo esperado en la literatura mundial, la confirmación diagnóstica definitiva se estableció de forma tardía en la evolución de la enfermedad. En la mayoría de los casos no existieron antecedentes familiares de DMD y por lo tanto no se debe descartar este diagnóstico por dicha circunstancia. El análisis de PCR del gen *DMD* es una prueba genética útil para la confirmación de DMD de primera elección. Los resultados de nuestro estudio podrían ser útiles para el personal de salud involucrado en la atención de los pacientes con DMD y para el asesoramiento genético.

## Referencias bibliográficas

1. Alexander M. Pediatric Rehabilitation, principles and practice. 4a ed. Demos Medical; 2010. p. 287-293.
2. Bushby K, et al. Article of review: Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet of Neurology*. 2010; 9: 77–93.
3. Lopez-Hernandez L, et al. Article of review: Mejoras en el diagnóstico de distrofinopatías: ¿Qué hemos aprendido después de 20 años? *Revista de Neurología*. 2011; 52(4):239-249.
4. Rall S, et al. Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myologica*. 2012. XXXI: 117-120.
5. Passamano L, Taglia A, et al. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myologica*. 2012; XXXI: 121-125.
6. Koenig M, Beggs AH, Moyer M, et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *American Journal of Human Genetics*. 1989. 45: 498–506.
7. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A, et al. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurology*. 2003. 2: 731–740.
8. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, et al. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscular Disorders*. 2002. 12: 926–929.
9. Kohler M, et al. Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy. *J Neural Neurosurgery Psychiatry*. 2009. 80:320-325.
10. Fraser L, et al. A cohort study of children and young people with progressive neuromuscular disorders: clinical and demographic profiles and changing patterns of referral for palliative care. *Palliative Medicine*. 2011. 26(7); 924-927.
11. Gonzalez PA, et al. Identificación de deleciones en el gen de la distrofina y detección de portadoras en familias con distrofia muscular de Duchenne/Becker. *Revista de Neurología*. 2009. 48(2):66-70.



12. Vazquez N, et al. Diagnóstico y tratamiento con esteroides de pacientes con distrofia muscular de Duchenne: experiencia y recomendaciones para México. *Revista de Neurologia*. 2013. 57: 455-62.
13. Bach J, et al. Duchenne Muscular Dystrophy: continuous noninvasive ventilatory support prolongs survival. *Respiratory Care*. 2011. Vol. 56. No.6
14. Bushby K, et al. Article of review: Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurolog*. 2010. 9: 177–89.
15. Alcantara MA, et al. High frequency of de novo deletions in Mexican Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. Implications for genetic counseling. *Clinic Genetics*. 1999 Mayo; 55 (5): 376-80.

**ANEXO 1.**

DRA. VIRGINIA MALDONADO VILLALOBOS

DIRECTORA MÉDICA

CENTRO DE REHABILITACION INFANTIL TELETON DEL ESTADO DE MÉXICO

PRESENTE

Por medio de la presente me dirijo a usted con el propósito de solicitar su autorización para tener acceso a los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes de la Clínica 3 de Enfermedades Neuromusculares con estatus de defunción con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne para poder llevar a cabo el trabajo de investigación para obtener el grado de especialidad en Medicina de Rehabilitación, titulado:

**Supervivencia de pacientes con distrofia muscular de Duchenne en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Estado de México del 2001 A 2012.**

Agradeciendo de antemano su atención, reciba un cordial saludo.

**Atentamente**

-----  
**Dr. Alfredo Villafán López**