



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Correlación del coeficiente intelectual y los hallazgos en las imágenes por tensor de difusión en resonancia magnética nuclear de cerebro en pacientes con distrofia muscular de Duchenne del Hospital Infantil de México Federico Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. María Elena Palacios Valdiviezo

TUTOR:

Dr Eduardo Barragán Pérez



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

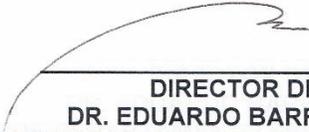
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOJA DE FIRMAS

DR.SARBELIO MORENO ESPINOZA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DIRECTOR DE TESIS
DR. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ
JEFE DE DEPARTAMENTO SERVICIO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



ASESORES DE TESIS
DR. DANIEL ÁLVAREZ AMADO
MÉDICO ADSCRITO AL DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ÍNDICE

DEDICATORIAS:	3
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
MARCO TEÓRICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	20
METODOLOGÍA.....	20
DEFINICIÓN DE VARIABLES	23
PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	24
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.....	25
RESULTADOS	26
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA	33
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	35
CRONOGRAMA	36
ANEXOS	37
CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	38

DEDICATORIAS:

Primeramente, a Dios por darme la vida y la oportunidad de cumplir mis deseos y metas, a mis padres Marlon y Elena por ser mi apoyo en todo momento, a Juan José por estar a mi lado y no dejarme desfallecer ante las dificultades, a mis amigos que han sabido ser una segunda familia en este país.

A mis maestros.

Por su gran apoyo y motivación para la culminación de mis estudios profesionales; por su tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional.

Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada por el Gobierno de México, a través de la Secretaría de relaciones exteriores

RESUMEN

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una distrofinopatía, causada por mutaciones del gen de la distrofina con prevalencia a nivel mundial de 1.3 a 2.1 por cada 10,000 recién nacidos vivos masculinos, se manifiesta clínicamente con pérdida progresiva de la fuerza muscular, imposibilitando la marcha a los 10 años asociado a esto los pacientes presentan disminución del coeficiente intelectual hasta 1.5 DE por debajo de la población sana, sin que hasta la actualidad se haya logrado determinar alteraciones estructurales del SNC que expliquen dicha alteración. El objetivo de este trabajo es buscar si existe correlación entre los resultados del coeficiente intelectual (CI) obtenido de la Escala Wechsler de Inteligencia para Niños (WISC IV) y los hallazgos de las Imágenes por tensor de Difusión (DTI) obtenidas de estudios de Resonancia magnética nuclear de cerebro de los pacientes con DMD.

Se incluyó a 10 pacientes con edades de 10+-2.9 años con diagnóstico de DMD, se estableció la correlación de los valores del test de WISC IV y subdominios: Índice de comprensión verbal, razonamiento perceptual, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y coeficiente intelectual total y los observados en DTI con regiones de interés (ROI) colocados en: corteza premotora bilateral, giro cingulado anterior, corteza parietal superior corteza prefrontal inferior y corteza prefrontal dorsolateral, mediante el análisis del coeficiente de correlación de Pearson buscando establecer un modelo teórico neuroanatómico funcional que dé una explicación a la disminución del CI en estos pacientes.

ANTECEDENTES

El descubrimiento de la ubicación de la proteína distrofina cerca de la superficie interna del plasmalema ha impulsado, esfuerzo de investigación sustancial dirigidos a investigar su función fisiológica en la membrana celular. La mayoría de los estudios se han centrado en la fisiopatología del músculo esquelético presente en la DMD y en modelos animales donde se sabe que la distrofina está ausente o presente en una forma no funcional, llegando a la conclusión de dos hipótesis principales del papel funcional de la distrofina en el músculo esquelético. La primera habla de una interrupción del calcio en la célula¹; dando como resultado un aumento en el calcio intracelular y la necrosis. La segunda hipótesis sugiere que la distrofina cumple un papel estructural en el sustento de la integridad de la bicapa lipídica frente a estrés mecánico y osmótico, y que en su ausencia la membrana se rompe permitiendo un influjo de iones extracelulares, particularmente calcio^{1,2}.

Desde la descripción original de la enfermedad por Duchenne en el año 1868, se informó algún grado de deterioro cognitivo en los pacientes, se ha debatido si existe un déficit cognitivo en los niños, este debate ha sido impulsado en gran medida por informes contradictorios sobre la prevalencia del deterioro cognitivo en casos individuales de niños con DMD. Gowers por su parte señaló que "en la mayoría de los casos registrados la mente no se ha visto afectada" y concluyó que el deterioro intelectual no es parte de la enfermedad³. Resultados similares fueron reportados por muchos investigadores hasta la década de 1970. Sin embargo, ahora existe una gran cantidad de evidencia que respalda la observación original de Duchenne de que en muchos casos hay un deterioro cognitivo significativo. La distribución del coeficiente intelectual en niños con DMD se desplaza 1DS más baja que la población pediátrica normal y en consecuencia, 30% de los niños con DMD tienen un cociente intelectual de <70^{4,5}.

Déficits en la expresión verbal, memoria⁶ lectura, matemáticas, ortografía⁷ y memoria de posición en serie⁸ han sido reportadas en pacientes con DMD. Más recientemente, Hinton y sus colegas anunciaron que, independientemente del cociente intelectual, había un perfil cognitivo específico, con bajo rendimiento en el lapso de dígitos, recuerdo de historias y comprensión, en estudios realizados con una muestra de 80 niños con DMD⁹. Los autores señalan que, aunque había un perfil constante de deterioro cognitivo, se presenta en grado variable, probablemente debido a las diferentes mutaciones del gen de la distrofina en los niños de la muestra.

En estudios de autopsia cerebral y de imágenes cerebrales estudiadas en pacientes con DMD los resultados no han sido consistentes. Dubowitz y Crome investigaron los cerebros en la autopsia de 21 casos de DMD clásica, y encontraron solo un caso de peso anormal del cerebro y dos casos en los que hubo anomalías histológicas⁴. Se llegó a la conclusión que la DMD no está asociada con ninguna anomalía macroscópica o histológica del cerebro permanente. De manera similar, un estudio que utilizó resonancia magnética convencional de Bresolin y sus colegas no encontró cambios focales o generalizados⁵.

Existen pocos estudios que han evaluado la correlación potencial del daño microestructural en los pacientes con DMD, en los que se ha observado importante relación entre anomalías microestructurales de predominio en el esplenio del cuerpo calloso que tienen relación con alteraciones cognitivas¹⁰, otros en los que se identifica una atrofia cortical leve con dilatación mínima de los ventrículos la cual se interpretó como atrofia de la sustancia blanca¹¹ se ha buscado por medio de autopsia cerebral una variedad de anomalías en el cerebro de pacientes con DMD incluyendo hallazgos patológicos de pérdida neuronal, heterotopías, gliosis, ovillos neurofibrilares, pérdida de células de Purkinje, anomalías dendríticas (longitud, ramificación e intersecciones), arquitectura desordenada, astrocitosis y vacuolación perinuclear².

En otros se han observado importantes diferencias morfológicas y microestructurales en el cerebro de los pacientes con DMD, en lo que se sugiere que estas diferencias surgen de la maduración cerebral alterada más que como tal de una atrofia, en los que involucran el papel de las isoformas de la distrofina, con lo que sugieren los estudios futuros deberían centrarse más en la evaluación de la conectividad estructural y funcional¹².

En año de 1995, se publicó un artículo que muestra la bioenergética alterada en DMD.¹³ en este estudio se usó pruebas neuropsicológicas y espectroscopía de resonancia magnética para examinar los cerebros de 19 niños con DMD y 19 niños control de la misma edad. Los resultados expusieron relaciones significativamente mayores de fosfato inorgánico en comparación con ATP, fosfomonoésteres (principalmente fosfocolina y fosfoetanolamina) y fosfocreatina. No hubo una correlación significativa entre estas razones y ninguna medida de la capacidad intelectual empleada. Curiosamente, se ha demostrado que el músculo esquelético de niños distróficos tiene una concentración de creatina y / o

fosfocreatina total reducida¹⁴. Se ha demostrado además que los pacientes con trastornos neuromusculares como DMD son crónicamente hipercápnicos¹⁵ debido al patrón de respiración rápida y superficial, y se podría esperar que esto tenga un efecto sobre la energía del cerebro.

Los niños con DMD tienen niveles elevados de compuestos que contienen colina (glicerol y fosfocolina) en ciertas regiones de sus cerebros. Un estudio de autopsia mostró un aumento (hasta tres veces mayor) de compuestos que contienen colina en la corteza frontal en niños mayores de 17 años¹¹, mientras que en otro que utilizó espectroscopia de resonancia magnética *in vivo* mostró aumento significativo de colina compuestos en el cerebelo, pero no en la corteza¹⁶ de niños menores de 13 años.

Las imágenes de tensor de difusión (ITD), obtenidas de la resonancia magnética nuclear permiten medir la difusión de agua en tejidos cerebrales vivos, siendo extraordinariamente sensibles a las variaciones en la microestructura de la sustancia blanca, incluyendo la coherencia axonal, la densidad de fibra y la integridad de mielina. Un índice de las imágenes de tensor de difusión de en la microestructura de la sustancia blanca es la anisotropía fraccional, que es una medida escalar indirecta de la direccionalidad y coherencia coordinada de las fibras dentro de los haces de la sustancia blanca. Una menor anisotropía fraccional puede indicar una reducción en la densidad de las fibras de sustancia blanca, pérdidas en la coherencia del haz axonal (pérdida de organización estructural) o variaciones en la permeabilidad de la membrana al agua¹⁷.

MARCO TEÓRICO

Las distrofias musculares han estado presentes al parecer desde inicio de los tiempos, pinturas egipcias que datan de 1500 años AC en las que se evidencian sujetos con lordosis lumbar y aumento del tamaño de las pantorrillas. Sin embargo la primera descripción clínica de la distrofia como tal puede ser atribuida a Charles Bell¹⁸, en 1830 en donde describe el caso de un masculino de 18 años con pérdida de fuerza en cuádriceps, sin alteración sensitiva, no se pudo llevar a cabo diagnóstico con certeza pero la descripción es compatible con distrofia muscular, posteriormente en 1838 Conte and Gioja¹⁹, describen dos hermanos con las mismas características clínicas, uno de los cuales fallece por falla cardiaca.

En 1847 Mr. Partridge presenta un caso a la sociedad de patología de Londres en la que se examina tejido muscular en una autopsia la cual revela degeneración grasa diseminada, dando seguimiento a esto en 1853 Dr. W. J. Little estudia dos autopsias en las que describe degeneración adiposa.²⁰

Para la inicial y completa descripción de este desorden se da crédito al Dr. Edward Meryon de Londres²¹, quien en 1851 describe 8 masculinos afectados en tres familias concluyendo que esto era un padecimiento familiar con predilección por el sexo masculino, que afectaba primariamente el tejido muscular y no era como tal una enfermedad del sistema nervioso. Posteriormente Guillaume Benjamin Amand Duchenne, quien se nombraba a sí mismo como Duchenne de Boulogne, comienza su interés con un caso en 1858 el cual publica hasta 1861²², uniéndolo posteriormente a una revisión de 12 casos de los cuales llama la atención que 2 eran de sexo femenino, para 1870 ya contaba con 40 casos, Duchenne definió la enfermedad con debilidad progresiva del movimiento, con afección inicial de extremidades inferiores y posteriormente superiores, incremento gradual del tamaño de varios músculos afectados, incremento de tejido conectivo intersticial a nivel de los músculos afectados, con la producción de abundante fibrosis y sustitución por tejido adiposo en etapas avanzadas; logró recolectar biopsias de tejido en pacientes vivos en diferentes etapas de la enfermedad en el mismo paciente, estas observaciones lo llevaron

a concluir que la lesión anatómica fundamental era la hiperplasia de tejido conectivo intersticial²³.

El siguiente en hacer una contribución significativa fue William R. Growers en 1879²⁴, dando la más completa información de la enfermedad posible, con detalles en la clínica, patología, pronóstico y tratamiento posible, pero con interés particular en la presentación clínica en la que describía lo que en la actualidad se denomina como signo de Gowers o maniobra de Gowers. La debilidad de los músculos de la cadera y de los extensores de las rodillas causa dificultad para levantarse del piso o de una silla, como resultado cuando los pacientes tratan de ponerse de pie primero ponen las manos en el piso, luego estiran las piernas hacia atrás con el peso del tronco descansando sobre las manos, al tiempo que ponen los pies en el suelo y se empujan hacia atrás de manera en que se extiendan las rodillas, abriendo la base de sustentación lo más posible, en lo que las manos respecta se colocan en el piso y las mueven alternadamente hacia atrás, hasta traer una porción mayor del peso del tronco sobre las piernas, y la otra mano se coloca en la rodilla, y se empuja con esta lo suficiente para que los extensores de la cadera puedan llevar el tronco a la posición de bipedestación. Además de esta maniobra puso especial interés en la naturaleza heredable de la enfermedad en la que las mujeres eran severamente menor afectadas, además de la importante observación en la que esta nunca se transmitía del lado paterno. A esta altura de la historia estaba claro que la afectación era musculo esquelética y que era de carácter heredable, pero se notaba que no todos los casos tenían los mismos datos clínicos, por lo que Wilhelm Heinrich Erb, hizo una clasificación en la que se dividía por clínica a los pacientes a pesar de que esta ahora este cuestionada la importancia es que ya se tenía en cuenta que no era una sola enfermedad, si no un grupo heterogéneo de desórdenes.²⁵

En 1955 Becker comenzó su estudio con una familia a dos familias en 1962, y con esto demostró que la DMD y distrofia de Becker eran dos entidades completamente diferentes^{26,27}. A partir de 1959 a 1960 con el descubrimiento de CK en suero elevada en pacientes femeninas portadoras, 1970 se realizó el mapeo del gen defectuoso a un locus específico en el brazo corto del cromosoma X, Xp21, de 1978 a 1983 se estudió de las translocaciones, 1987 a 1988 detección de las deleciones, posteriormente la identificación y caracterización de la proteína afectada nombrada Distrofina, 1989 a 1990²⁸.

La Distrofia muscular de Duchenne DMD y la distrofia muscular de Becker DMO son

causadas por un gen defectuoso localizado en el cromosoma X²⁹ que comprende casi el 0,1% de todo el genoma humano³⁰. El gen de la distrofina tiene una alta tasa de mutación, con aproximadamente un tercio de todos los casos nuevos de DMD como resultado de una mutación espontánea¹¹. El gen de la distrofina (*DMD*) es el gen más grande identificado en humanos, y abarca aproximadamente 2.3 megabases en el cromosoma Xp21.2. El producto proteico también es extremadamente grande, con un peso de 427 kilodaltons (kD)³¹.

Múltiples isoformas de distrofina se expresan en el cerebro, principalmente en las células de Purkinje, la glía, hipocampo y corteza cerebral, pero se sabe poco acerca de su función. Al menos 4 isoformas más cortas de distrofina también están presentes en el sistema nervioso central, con pesos moleculares de 260, 140, 116 y 71 kDa, respectivamente. Estas isoformas derivan de sitios promotores específicos de tejidos alternativos que usan los siguientes exones como el dominio N-terminal: exón 30 para Dp260, exón 45 para Dp140, exón 56 para Dp116, y exón 63 para Dp71.8³².

La mayoría de las mutaciones del gen de la distrofina son delaciones de uno o más exones, que se encuentran en aproximadamente del 60 al 65 por ciento de los pacientes con DMD. También se han informado duplicaciones parciales de genes en aproximadamente del 5 al 10 por ciento de las personas afectadas. Las mutaciones en los pacientes restantes son variantes de nucleótidos únicos, pequeñas deleciones o inserciones en la secuencia codificante, o variantes del sitio de empalme. Los pacientes con fenotipos clínicos sugestivos de DMD, pero sin un patrón claro de herencia ligado a X, pueden tener defectos en otros genes, incluidos los que codifican las glicoproteínas asociadas a la distrofina³³.

La distrofina se localiza en la cara citoplásmica de la membrana plasmática de las fibras musculares y funciona como un componente de un complejo de glucoproteínas grande estrechamente asociado, normalmente proporciona refuerzo mecánico al sarcolema y estabiliza el complejo de glucoproteína, protegiéndolo así de la degradación. La distrofina proporciona estabilidad estructural al conectar la actina del filamento contráctil y la distrofina³². En su ausencia, el complejo de glucoproteína es digerido por proteasas. La pérdida de estas proteínas de membrana puede iniciar la degeneración de las fibras musculares, lo que produce debilidad muscular. Como parte del complejo de glicoproteínas, la distrofina asegura una cantidad de proteínas asociadas a la distrofina, incluida el óxido

nítrico sintasa neuronal (nNOS), al sarcolema. La nNOS sarcolemal es necesaria para la producción de óxido nítrico, que regula la vasodilatación y el aumento del flujo sanguíneo hacia los músculos, y es importante para la prevención de la fatiga muscular temprana con el ejercicio. La ausencia de distrofina en humanos se asocia con una pérdida de nNOS muscular, lo que resulta en fatiga muscular inducida por el ejercicio³⁴.

La interrupción de la regulación del calcio también puede desempeñar un papel en la patogénesis de la DMD. El daño de la membrana de la célula muscular relacionado con la pérdida de distrofina puede permitir la entrada patológica de calcio extracelular en las fibras musculares. Además, los mediadores inflamatorios en el músculo distrófico pueden aumentar la expresión del óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), que se une y desestabiliza los receptores de rianodina del retículo sarcoplásmico que regulan el flujo de iones de calcio. El resultado es una fuga de calcio del retículo sarcoplásmico hacia el citosol. El exceso de calcio citosólico puede activar las calpaínas, que promueven la proteólisis muscular³⁵.

No existe una correlación clara entre el tamaño de las deleciones en el gen de la distrofina y la gravedad o progresión del fenotipo DMD. La base molecular de la distrofia muscular de Duchenne más grave, está relacionada, al menos en parte, con la alteración o preservación del marco de lectura de la traducción de aminoácidos por las mutaciones de deleción^{36,37}. Durante la síntesis del ARNm maduro, los extremos de unión de los exones, después del corte y empalme de los intrones, deben estar en fase para mantener el marco de lectura abierta de la traducción correcta. Una eliminación que yuxtapone exones y desplaza el marco de lectura traduccional es decir, una eliminación fuera del marco, lo más a menudo conduce a ARNm inestable y a la producción de una molécula de distrofina severamente truncada. La proteína truncada se degrada rápidamente en la célula y da como resultado un fenotipo DMD severo. Las excepciones a la hipótesis del marco de lectura como fenotipo predictor ocurren en aproximadamente el 8 por ciento de los casos de DMD. Estas excepciones pueden ocurrir sobre la base de mutaciones en dominios críticos, eventos de omisión de exón, mecanismos postraduccionales y otros factores³⁷.

Las deleciones fuera del marco de los exones 3 a 7 o del exón 45 pueden dar como resultado BMD, DMD o un fenotipo intermedio. Los eventos de omisión o la activación de nuevos sitios de inicio de traducción críticos pueden crear situaciones en las que las supresiones aparentemente fuera del marco se comportan como eliminaciones dentro del

marco o viceversa. Las eliminaciones grandes en marco en la región 5' que se extienden en el dominio de la vara media dan como resultado fenotipo severo como serían Exones 3 a 31, 3 a 25, 4 a 41 o 4 a 18. Por el contrario, las delaciones grandes en el dominio de la barra que no implican el sitio putativo 5' de unión de actina de la distrofina dan como resultado un fenotipo leve. Sin embargo, pequeñas delaciones en el marco, como la eliminación de los exones 3 a 13, que interrumpen el dominio de unión 5' actina, se asocian con un fenotipo DMD. Estas excepciones subrayan la relevancia funcional del dominio de unión a actina 5'³⁸.

En los niños, la enfermedad se presenta como debilidad muscular que se manifiesta por primera vez en la edad escolar aproximadamente a los 3-4 años de edad. La debilidad muscular es ocasionada por una pérdida irreversible y continua de músculo esquelético, y da como resultado la necesidad de una silla de ruedas a 10 años de edad y la muerte a 20 años, normalmente debido a complicaciones cardiorrespiratorias³¹.

En estudios realizados en Europa y América del Norte, la prevalencia de la DMD varía de 1.3 a 2.1 por cada 10.000 nacidos vivos de hombres²⁹. El diagnóstico de DMD se confirma mediante el hallazgo de una mutación patológica en el gen de la distrofina con pruebas genéticas, o por biopsia muscular en caso de no contar con estas, y es por evidencia de ausencia total de distrofina.

Se sospecha del diagnóstico ante las siguientes situaciones:

- Cualquier evidencia de hitos motores retrasados en un niño pequeño con antecedentes familiares positivos de DMD
- Cuando no hay antecedentes familiares de DMD, un niño que no camina entre 16 y 18 meses, o la presencia del signo de Gower, en puntas o hipertrofia de la pantorrilla.
- Incrementos inexplicables en las transaminasas³⁹.

Dentro del enfoque diagnóstico cuando se sospecha distrofinopatía, se debe obtener un nivel sérico de creatina quinasa y se debe derivar al niño a un especialista neuromuscular. Un aumento del nivel de CK es compatible con el diagnóstico y debe conducir al análisis genético. Sin embargo, un nivel normal de CK hace que la DMD sea poco probable y debería solicitar una evaluación para diagnósticos alternativos³⁶. En la mayoría de los casos, las pruebas genéticas moleculares pueden confirmar un diagnóstico definitivo de una distrofinopatía sin recurrir a la biopsia muscular. Sin embargo, un pequeño porcentaje

de pacientes con distrofinopatía no tienen variantes patógenas en la región codificante y, por lo tanto, una mutación puede ser difícil de detectar³⁹.

Las pruebas genéticas moleculares están indicadas para pacientes con un nivel sérico de CK elevado y hallazgos clínicos que sugieren una distrofinopatía. El diagnóstico se establece si se identifica una mutación causante de enfermedad del gen DMD. Dada la alta frecuencia de delaciones y duplicaciones, es aconsejable realizar primero pruebas genéticas de delección/duplicación "amplias" y, si es negativo, proceder al análisis de secuencias, que incluye no solo el escaneo de mutaciones "puntuales" sino también el análisis de micro delecciones / duplicaciones. Existen diversas técnicas disponibles para el análisis genético molecular del gen DMD, entre las que se incluyen el análisis para delecciones / duplicaciones (la forma más común de mutaciones observadas en aproximadamente 70 a 80 por ciento de los casos) y el escaneo de mutaciones y análisis de secuencias para detectar mutaciones puntuales (que se encuentran en aproximadamente 20 a 30 por ciento de los casos). La amplificación de la sonda dependiente de la ligadura múltiple (MLPA) ha sido la principal técnica para la detección de delecciones y duplicaciones del gen DMD. Sin embargo, muchos laboratorios ahora usan secuenciación de próxima generación combinada con pruebas de eliminación y duplicación.⁴⁰

Aproximadamente el 98 por ciento de las eliminaciones también pueden detectarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa múltiple (PCR). La hibridación fluorescente in situ (FISH) se utiliza con menos frecuencia, pero todavía está disponible, y en algunos casos de alteraciones específicas del exón pueden detectar pequeñas delaciones. Otros métodos incluyen PCR cuantitativa, PCR de largo alcance y microarreglo cromosómico (CMA) que incluye el segmento gen / cromosoma DMD⁴¹.

Cerca del 6 al 10 por ciento de los hombres con DMD tienen mutaciones que causan enfermedades debido a duplicaciones que conducen a transcripciones en marco o fuera del marco⁴². Del 20 al 30 por ciento de las mutaciones DMD son pequeñas delecciones o inserciones, cambios de una sola base y mutaciones en el sitio de empalme. Estos generalmente se pueden detectar por secuenciación. La frecuencia de detección de la mutación se incrementó a casi el 100 por ciento a través de un enfoque basado en la biopsia muscular utilizando análisis basados en proteínas y ARN combinados con la secuenciación

directa de ADNc. Como técnica complementaria, el análisis de secuenciación de transcriptoma (secuenciación de ARN) del ARN muscular puede mejorar la detección e interpretación de las variantes de codificación y no codificación patogénica omitidas por técnicas genéticas de diagnóstico estándar.⁴³

La biopsia muscular con análisis de distrofina sigue siendo útil para confirmar el diagnóstico clínico de DMD en casos poco frecuentes con mutación negativa, particularmente cuando las pruebas genéticas para DMD, LGMD y un panel de genes basado en la secuenciación de próxima generación para miopatías son negativas o las pruebas genéticas detectan una variante patogénica probable de significado desconocido que puede confirmarse o excluirse como una mutación causal con la prueba de biopsia muscular, en tales casos, se indica una biopsia muscular para histología, inmunohistoquímica y análisis de distrofina, incluido el análisis del transcriptoma, si está disponible.⁴³ La histología muscular no es específica para el diagnóstico, pero muestra degeneración, regeneración, fibras hipertróficas "opacas" aisladas y reemplazo significativo del músculo por grasa y tejido conectivo.⁴⁴

PERFIL CONGNITIVO DE LOS PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Los niños con DMD con frecuencia tienen diversos grados de deterioro cognitivo leve o retraso en el desarrollo global^{45,46}. La distribución del coeficiente intelectual en niños con DMD se desplaza 1DS más baja que la población pediátrica normal y en consecuencia, 30% de los niños con DMD tienen un cociente intelectual de <70^{4,5}. Sin embargo, un niño ocasionalmente puede tener inteligencia promedio o superior a la media. En comparación con la población general, la DMD también se asocia con mayores tasas de trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y ansiedad⁴⁷⁻⁴⁹. Déficits en la expresión verbal, memoria⁶ lectura, matemáticas, ortografía⁷ y memoria de posición en serie⁸ han sido reportadas en pacientes con DMD.

Estudios realizados utilizando resonancia magnética funcional para valorar la activación de áreas de memoria, mediante test n-back categórico (CN-BT) demostrando que, en los adultos el patrón de activación involucra la corteza prefrontal medial inferior / ventral (L> R), la corteza temporal inferior bilateral (giro fusiforme), cíngulo posterior, precuneus y el cerebelo, lo que sugiere la implicación vía visual ventral del procesamiento de objetos. En

los niños el patrón de activación incluyó: la corteza premotora, parietal superior/inferior, temporal media, la ínsula anterior, caudado / putamen, y el cerebelo. Estas áreas están estrechamente relacionadas a la vía sensorio-motor y visuales dorsales, y se asocian con acción visual-espacial y el procesamiento cognitivo complejo, estos hallazgos son consistentes con un cambio gradual en el desarrollo desde las redes premotor/ estriatal/ parietal/ cerebelosa de maduración temprana en niños a redes ventrales prefrontal / inferior temporal. en adultos ⁵⁰

IMÁGENES POR TENSOR DE DIFUSION EN RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

Las imágenes de tensor de difusión (ITD), obtenidas de la resonancia magnética nuclear permiten medir la difusión de agua en tejidos cerebrales vivos, siendo extraordinariamente sensibles a las variaciones en la microestructura de la sustancia blanca, incluyendo la coherencia axonal, la densidad de fibra y la integridad de mielina⁵¹. Un índice de las imágenes de tensor de difusión de en la microestructura de la sustancia blanca es la anisotropía fraccional, que es una medida escalar indirecta de la direccionalidad y coherencia coordinada de las fibras dentro de los haces de la sustancia blanca la cual permite determinar la presencia o ausencia de conectividad entre dos regiones del cerebro. Una menor anisotropía fraccional puede indicar una reducción en la densidad de las fibras de sustancia blanca, pérdidas en la coherencia del haz axonal (pérdida de organización estructural) o variaciones en la permeabilidad de la membrana al agua¹⁷. La RM es inconstante si se usa para medir la difusión en un medio complicado, como lo son los tejidos biológicos y por ello se propone usar el “coeficiente de difusión aparente” (ADC) que es sensible a la composición y a la ultra/microestructura del material donde las moléculas difunden e interactúan entre ellas⁵².

La tractografía constituye la representación 3D de ITD, por medio de esta se grafican en mapas de color obtenidas dirección del desplazamiento de las moléculas del agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca, en los tres ejes del espacio: “x” representa derecha-izquierda, “y” anteroposterior y “z” rostrocaudal. Los tractos del eje “x” o comisurales aparecen en color rojo, como por ejemplo las fibras del cuerpo calloso. Los tractos del eje “y” que representan fibras de conexión interlobares tienen tonalidad verde y los tractos del eje “z” son los azules; como por ejemplo el haz piramidal.⁵³

En pediatría cada vez más se ha utilizado esta nueva técnica de imagen en la investigación

de múltiples patologías. Las imágenes con tensor de difusión (DTI) se han utilizado ampliamente para investigar el desarrollo de cerebro neonatal e infantil, y desviaciones relacionadas con diversas enfermedades o afecciones médicas como parto prematuro, en un estudio creando un mapa probabilístico de vías de fibra con datos conocidos para vías relacionadas con el las funciones motoras, somatosensoriales, auditivas, visuales y límbicas, así como importantes tractos de materia blanca, como el cuerpo caloso, el fascículo fronto-occipital inferior y el pedúnculo cerebeloso medio, delineando estas estructuras en once neonatos sanos nacidos a término, para caracterizar cambios relacionados con la maduración en las medidas de difusividad de estas vías, los mapas probabilísticos fueron aplicados al DTI de 49 bebés sanos que fueron explorados longitudinalmente en tres puntos temporales, aproximadamente cinco semanas de diferencia. Con lo cual se identificó retraso en el desarrollo en el cuerpo caloso y las vías visuales en bebés prematuros⁵⁴.

Recientes avances en cirugía incluyen el uso de imágenes por tensor de difusión en estimulaciones cerebral profunda (DBS) y proveen una vista detallada de los tractos la sustancia blanca y sus conexiones que no son vistos en imágenes de resonancia magnética convencional dado que la eficacia de la DBS depende de la orientación precisa de estos circuitos, un mejor planeamiento quirúrgico utilizando información obtenida de DTI permite tener mejores resultados⁵⁵

ESCALA DE INTELIGENCIA DE WECHSLER PARA NIÑOS

La inteligencia es un concepto difícil de definir, no hay una definición unitaria y aceptada de la inteligencia. Definir qué es la inteligencia ha sido siempre objeto de polémica. Una definición de inteligencia que probablemente es la más apropiada en el estado actual de nuestros conocimientos es: Inteligencia es un conjunto de habilidades cognitivas y conductuales que permite la adaptación eficiente al ambiente físico y social. Incluye la capacidad de resolver problemas, planear, pensar de manera abstracta, comprender ideas complejas, aprender de la experiencia. No se identifica con conocimientos específicos ni con habilidades específicas sino que se trata de habilidad cognitiva general, de la cual forman parte las capacidades específicas⁵⁶.

El coeficiente intelectual (CI) es un evaluador de la inteligencia general resultado de alguno de los test estandarizados diseñados para este fin. se basa en la proyección del rango medido del sujeto en una campana de Gauss formada por la distribución de los valores

posibles para su grupo de edad, con un valor central (inteligencia media) de 100 y una desviación estándar de 15 de 15. En términos generales, los valores mayores de 100 están por encima de la media, mientras que los valores menores de 100 están por debajo de la media, pero la desviación estándar hace que las personas con puntuaciones entre 85 y 115 se consideren puntuaciones dentro de los márgenes. La WISC IV (Escala de inteligencia de Wechsler para niños IV) es el referente internacional para medir la capacidad intelectual de los niños y adolescentes. Evalúa la capacidad cognitiva global y cuatro dominios específicos de inteligencia que permiten un análisis más preciso y profundo de los procesos cognitivos. La estructura de la WISC IV está formada por 15 pruebas (10 principales y 5 opcionales) mediante las que se obtiene un perfil de puntuaciones escalares, un CI total y 4 índices: Comprensión Verbal, Razonamiento Perceptivo, Memoria de Trabajo y Velocidad de Procesamiento. La WISC IV permite comparar el rendimiento en los distintos índices y pruebas, detectar puntos fuertes y débiles y realizar un análisis de procesamiento. La información obtenida mediante la WISC IV es importante para evaluar eficazmente dificultades de aprendizaje, funciones ejecutivas, lesiones cerebrales traumáticas, altas capacidades, discapacidad intelectual y otras alteraciones médicas y neurológicas⁵⁷.

Existen pocos estudios que han evaluado la correlación potencial del daño microestructural en los pacientes con DMD, en los que se ha observado importante relación entre anomalías microestructurales de predominio en el esplenio del cuerpo calloso que tienen relación con alteraciones cognitivas¹⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DMD como sabemos se produce por alteraciones en el gen de la distrofina, esta proteína está presente no solo en la membrana plasmática de las células musculares, sino también en el SNC principalmente en hipocampo, células de Purkinje, glía y corteza cerebral, clínicamente la enfermedad se manifiesta con debilidad muscular progresiva y los pacientes manifiestan deterioro cognitivo con valores de CI hasta 1.5 DE por debajo de la población sana, sin embargo hasta la actualidad se desconoce la causa de este deterioro ya que a pesar de que existen reportes tanto de análisis histopatológicos y de imagen no se ha logrado establecer un sitio de lesión que se relacione con las alteraciones en el perfil intelectual de los pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne, en el presente existen nuevas técnicas de radiología como las imágenes por tensor de difusión mediante las cuales se puede identificar vías virtuales de los tractos de fibras nerviosas principales y cuantificar las anomalías en estos tractos que subyacen a la interrupción del entorno microestructural con la consiguiente reducción de la anisotropía de difusión, reflejando alteraciones en la conectividad de la sustancia blanca, constituyéndose en un método diagnóstico que puede ayudar a conocer los sitios de lesión en el SNC de los pacientes con DMD.

En la actualidad escasos estudios han reportado la correlación existente entre el daño microestructural y la alteración de la cognición en los pacientes con Distrofia muscular de Duchenne. Estudios previos han demostrado que los pacientes con DMD con anomalías cerebrales identificables también pueden mostrar deterioro cognitivo. En el estudio de Septien *et al.* de 15 pacientes con DMD, las tomografías computarizadas mostraron una leve atrofia cortical con una dilatación mínima de los ventrículos en 9 pacientes con IQ promedio de 81, y tomografías computarizadas normales en 6 pacientes con un IQ promedio de 90.⁵⁸ Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Otros estudios al-Qudah *et al.*, al contrario no encontraron correlación entre los hallazgos de la resonancia magnética y las puntuaciones de inteligencia verbal en cuatro pacientes⁵⁹

Sin embargo, los resultados de la autopsia cerebral y, más recientemente, los resultados de las imágenes cerebrales en pacientes con DMD no han sido consistentes ⁴. Estas alteraciones en la estructura cerebral afectan la función cerebral, y son la probable etiología del déficit cognitivo observados en niños con DMD. La correlación entre la anomalía estructural y el deterioro funcional de IQ aún no se ha establecido claramente.

En la literatura, hay un reporte de un reporte de *Ya Fu y cols.* en el que se analizó la correlación entre el deterioro cognitivo y alteraciones en la tractografía de pacientes con Duchenne, reportándose como hallazgo disminución en la fracción anisotrópica del esplenio de cuerpo calloso¹⁰, sin embargo los ROI utilizados en este análisis fueron seleccionados al azar y no ubicando áreas específicas que participan en funciones mentales superiores como por ejemplo la memoria, las cuales son diferentes en pacientes pediátricos y adultos ya que se sabe que existe un cambio gradual en el desarrollo de las redes desde la infancia a la vida adulta, es importante realizar investigación utilizando áreas específicas relacionadas tomando en consideración estos factores, los hallazgos encontrados pueden abrir campo a nuevas hipótesis y obtener nuevos conocimientos importantes sobre la organización del cerebro y el efecto de los trastornos cerebrales en estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre el coeficiente intelectual y los hallazgos en las imágenes de tensor de difusión de resonancia magnética de cerebro de los pacientes con Distrofia muscular de Duchenne?

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con Distrofia muscular de Duchenne presentan alteraciones cognitivas con disminución del CI, mayor incidencia de retraso en el lenguaje, trastornos de aprendizaje dificultades en la lectura memoria y narrativa, sin embargo hasta la actualidad se desconoce las lesiones estructurales en SNC que expliquen este deterioro, lo que imposibilita el diagnóstico oportuno y por tanto la intervención con terapias cognitivas dirigidas de forma temprana en estos pacientes. Hasta la fecha en México se reportan pocos datos sobre los pacientes que sufren esta enfermedad hay estudios que revelan las deleciones del gen mediante PCR, pero no existen reportes sobre datos estadísticos básicos: incidencia y prevalencia, así como del perfil cognitivo de estos pacientes, por lo cual consideramos importante realizar estudios clínicos, aun con muestras pequeñas, para recolectar datos principalmente del perfil cognitivo y buscar correlacionar estos con alteraciones estructural a nivel cerebral.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Correlacionar el coeficiente intelectual con imágenes por tensor de difusión en resonancia magnética nuclear de cerebro en pacientes con distrofia muscular de Duchenne del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Objetivos secundarios

- Determinar la prevalencia de déficit intelectual en pacientes con DMD del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Describir hallazgos en las imágenes por tensor de difusión de pacientes con DMD

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, prospectivo, analítico y transversal.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Niños y adolescentes de edades comprendidas entre 6 años 0 meses y 16 años 11 meses con Diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Pacientes de ≥ 6 años hasta 16 años 11 meses años con diagnóstico por biopsia o estudio molecular de distrofia muscular de Duchenne en el servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Infantil de México,

Pacientes que tengan realizado estudio de Resonancia magnética nuclear de cerebro y que cuenten con secuencia de imágenes de tensor de difusión.

Criterios de exclusión

Pacientes que tengan diagnóstico clínico no confirmado por biopsia o estudio molecular de Distrofia muscular de Duchenne

Paciente que contaran con historial médico o quirúrgico de posible impacto en el funcionamiento neurocognitivo u anatómico.

Pacientes que no cuenten con secuencia de tensor de difusión en la resonancia magnética nuclear de cerebro

Criterios de eliminación

Retiro del asentimiento o consentimiento informado

No culminen con las pruebas neuropsicológicas

No acudan a citas médicas

PERÍODO DE ESTUDIO: desde el 1 de septiembre del 2018 hasta el 1 de abril del 2019

OBTENCIÓN DE LA IMAGEN: Se valoraron estudios previamente realizados de resonancia magnética convencional en todos los sujetos en un escáner MR 3.0 T

(Magnetom Skyra Siemens Medical Systems) con una bobina de cabeza SENSE de 32 canales, y las secuencias de imágenes incluyeron un ángulo bajo rápido axial potenciado en T1 secuencia de disparo [tiempo de repetición (TR) / tiempo de eco (TE) = 600 / 6 ms, grosor de corte = 4 mm, espacio de intersección = 1.2 mm, número de corte = 27, campo de visión (FOV) = 200 mm × 100 mm] , secuencias sagital y axial de eco turbo espín potenciadas en T2 (TR / TE = 6.000 / 99 ms, grosor de corte = 4 mm, espacio de intersección = 1.2 mm, número de corte = 27, FOV = 200 mm × 100 mm), y un eje axial Secuencia de recuperación de inversión atenuada por fluido (TR / TE = 9,000 / 81 ms, tiempo de inversión = 2,500 ms, grosor de corte = 4 mm, espacio de intersección = 1.2 mm, número de corte = 28, FOV = 220 mm × 100 mm). Las imágenes del tensor de difusión se adquirieron utilizando una secuencia de imágenes ecoplana ponderada por difusión spin-echo (TR / TE = 7000 / 98 ms, grosor de corte = 4 mm, número de cortes = 28, FOV = 200 mm × 100 mm, matriz = 220 × 100). se utilizará el software MedInria para la visualización, segmentación, colocación del ROI (trazado de regiones de interés) y medición de los tractos. Se colocará ROI en corteza premotora bilateral, giro cingulado anterior, corteza parietal superior, corteza prefrontal inferior y corteza prefrontal dorsolateral

EVALUACIÓN DEL IQ COEFICIENTE INTELECTUAL utilizando la escala de inteligencia Wechsler para niños (WISC-IV) para paciente mayores de 6 años.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se trata de un estudio de nivel correlacional en que se utilizó estadística descriptiva pues se presentan medidas de tendencia central y de dispersión para el análisis estadístico.

Además de manera más específica el coeficiente de correlación de Pearson buscando establecer un modelo teórico neuroanatómico funcional que dé una explicación a la disminución del CI en estos pacientes y si existe una correlación específica entre áreas afectas, nivel de funcionalidad de la DM y la tractografía. El nivel de significancia se consideró con $P < 0.05$.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN METODOLÓGICA	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo de vida a partir del nacimiento	Numérica, Razón	Continua, Edad en años
SEXO	Distinción de género	Catagórica dicotómica	nominal Masculino Femenino
ÍNDICE DE RAZONAMIENTO PERCEPTUAL ESCALA WISC-IV	capacidad de usar la información sensorial (y en especial, la visual) con el fin de comprender el mundo que nos rodea e interactuar con él	Numérica, Razón	Continua, Puntuación del subtest de Razonamiento perceptual del WISC-IV
ÍNDICE DE COMPRENSION VERBAL ESCALA WISC-IV	expresa habilidades de formación de conceptos verbales, expresión de relaciones entre conceptos, riqueza y precisión en la definición de vocablos, comprensión social, juicio práctico, conocimientos adquiridos y agilidad e intuición verbal.	Numérica, Razón	Continua, Puntuación del subtest de Comprensión verbal del WISC-IV
ÍNDICE DE MEMORIA DE TRABAJO ESCALA WISC-IV	Capacidad para mantener información de manera temporal en la memoria, operar con dicha información y obtener un resultado.	Cuantitativa Discontinua	Puntuación del subtest de Memoria de Trabajo del WISC-IV
ÍNDICE DE VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO ESCALA WISC-IV	Capacidad para explorar, ordenar o discriminar información visual simple de forma rápida y eficaz.	Cuantitativa Discontinua	Puntuación del subtest de velocidad de procesamiento del WISC-IV
ROI Sustancia blanca de Corteza premotora	Tazado de región de interés	Numérica, Razón	Continua, Resultado de Medición de tracto de sustancia blanca
ROI Sustancia blanca corteza prefrontal dorsolateral	Tazado de región de interés	Numérica, Razón	Continua, Resultado de Medición de tracto de sustancia blanca

ROI Sustancia blanca Lóbulo parietal superior	Tazado de región de interés	Numérica, Continua, Razón	Resultado de Medición de tracto de sustancia blanca
ROI Sustancia blanca corteza prefrontal inferior	Tazado de región de interés	Numérica, Continua, Razón	Resultado de Medición de tracto de sustancia blanca

PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

1. Se creó una base de datos con la variable dependiente e independiente y con las categorías de cada una de ellas de acuerdo a la tabla de operacionalización de las variables
2. Se realizó revisión de 20 expedientes de los cuales solo 10 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión
3. Se hizo valoración neuropsicológica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez donde se aplicaron en sesiones con duración de 1 hora las siguientes pruebas:
 - 3.1. Determinación del coeficiente intelectual con la Escala Weschler completa para niños WISC-IV con subdominios de Índice de Velocidad de procesamiento, Índice de razonamiento perceptual, Índice de memoria de trabajo, Índice de Comprensión verbal y se catalogó los resultados en resultados del IQ en muy bajo, inferior, normal bajo, medio, normal alto, superior, muy superior
4. Se extrajeron imágenes de tensor de difusión con FA, ADC y Length en Resonancia magnética de cerebro realizadas previamente de los pacientes con Distrofia muscular de Duchenne.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se llevará a cabo de acuerdo al Artículo 103, del título quinto, capítulo único de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, no se privó a los pacientes

de las mejores medidas terapéuticas para su padecimiento, se trata de un estudio con riesgo mínimo sin embargo se solicitó consentimiento informado a los padres y consentimiento informado a los pacientes para la realización de valoración neuropsicológica, por lo que se sometió al Comité de Investigación, Ética y Bioseguridad de nuestra institución, siendo aprobado como protocolo de investigación HIM-2018-101

La información proporcionada por el paciente y sus familiares será de manejo exclusivo de los investigadores y se mantendrá en reserva en el expediente clínico y formatos de recolección de datos del estudio. Los resultados serán analizados de manera grupal, no caso por caso, por lo que no se publicarán resultados individuales sino el comportamiento de grupos de acuerdo a los resultados obtenidos.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Este estudio no contiene implicaciones de bioseguridad, ya que los estudios realizados en el paciente son test Neuropsicológicos.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 10 pacientes todos del sexo masculino con edad media de 10 ± 2.9 años, de los pacientes analizados la media del CIT fue de 75 ± 11 (nivel de inteligencia inferior), de los cuales los subdominios más afectados fueron IMT 74 ± 16 y IVP 76 ± 19 . (Tabla 1).

Luego del análisis de DTI se encontró que la media de ADC en giro frontal medio derecho fue de 2.30 con un valor mínimo de 2.20 y máximo de 2.47, y la FA con media de 0.37 con un valor máximo de 0.41 y mínimo de 0.33; en el giro frontal medio izquierdo la media de ADC fue de 2.30 con un valor mínimo de 2.16 y máximo de 2.45, la media de FA fue 0.38 con valor máximo de 0.41 y mínimo de 0.35.

En el lóbulo parietal superior derecho el valor medio de ADC fue 2.4 con un valor máximo de 2.53 y mínimo de 2.18 y la FA con media de 0.43 con un valor máximo de 0.40 y mínimo de 0.45; el lóbulo parietal superior izquierdo la media de ADC fue de 2.40 con un valor mínimo de 2.16 y máximo de 2.50, la media de FA fue 0.43 con un valor máximo de 0.47 y mínimo de 0.37.

En el giro prefrontal derecho el valor medio de ADC fue 2.316 con un valor máximo de 2.41 y mínimo de 2.1 y la FA con media de 0.46 con un valor máximo de 0.52 y mínimo de 0.40; el giro prefrontal izquierdo muestra una media de ADC fue de 2.26 con un valor mínimo de 2.12 y máximo de 2.40, la media de FA fue 0.45 con un valor máximo de 0.52 y mínimo de 0.38.

En la corteza cingulada anterior derecha el valor medio de ADC fue 2.37 con un valor máximo de 2.61 y mínimo de 2.15 y la FA con media de 0.38 con un valor máximo de 0.43 y mínimo de 0.30; la corteza cingulada anterior izquierda muestra una media de ADC fue de 2.35 con un valor mínimo de 2.14 y máximo de 2.50, la media de FA fue 0.36 con un valor máximo de 0.46 y mínimo de 0.28.

En el giro frontal inferior derecho el valor medio de ADC fue 2.42 con un valor máximo de 2.61 y mínimo de 2.25 y la FA con media de 0.41 con un valor máximo de 0.69 y mínimo de 0.38; el giro frontal inferior izquierdo muestra una media de ADC fue de 2.45 con un valor

mínimo de 2.34 y máximo de 2.50, la media de FA fue 0.40 con un valor máximo de 0.47 y mínimo de 0.36.

En la *tabla 2*. Mediante el coeficiente de correlación de Pearson se determina que existe una alta correlación positiva (0.659) entre la AF del área premotora izquierda y el IMT (*Fig. 1*), además del ADC del área prefrontal inferior izquierda y el IVP (0.64) (*Fig. 2*) y la AF del giro parietal superior derecho y el CIT (0.644) (*Fig. 3*).

TABLA 1.

VARIABLES	TOTAL DE OBSERVACIONES	FRECUENCIA RELATIVA	FRECUENCIA ABSOLUTA
ÍNDICE DE COMPRENSIÓN VERBAL			
<i>Inferior</i>	10	20%	2
<i>Muy bajo</i>	10	20%	2
<i>Normal bajo</i>	10	40%	4
<i>Medio</i>	10	20%	2
ÍNDICE DE RAZONAMIENTO PERCEPTUAL			
<i>Inferior</i>	10	20%	2
<i>Muy bajo</i>	10	10%	1
<i>Normal bajo</i>	10	40%	4
<i>Medio</i>	10	30%	3
ÍNDICE DE MEMORIA DE TRABAJO			
<i>Inferior</i>	10	30%	3
<i>Muy bajo</i>	10	30%	3
<i>Normal bajo</i>	10	30%	3
<i>Normal alto</i>	10	10%	1
ÍNDICE DE MEMORIA DE TRABAJO			
<i>Inferior</i>	10	50%	5
<i>Muy bajo</i>	10	30%	3
<i>Medio</i>	10	20%	2
COEFICIENTE INTELECTUAL TOTAL			
<i>Inferior</i>	10	10%	1
<i>Muy bajo</i>	10	40%	4
<i>Normal bajo</i>	10	40%	4
<i>Medio</i>	10	10%	1

TABLA 2.

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN					
VARIABLES	ICV	IRP	IMT	IVP	CIT
MFG DERECHO ADC	-0.292	0.079	-0.431	0.061	-0.362
MFG IZQUIERDO ADC	0.012	0.030	-0.308	-0.061	-0.264
MFG DERECHO AF	0.030	-0.503	0.460	-0.471	-0.166
MFG IZQUIERDO AF	0.128	0.190	-0.084	0.049	0.253
MFG DERECHO LENGHT	-0.036	-0.195	0.117	-0.524	-0.423
MFG IZQUIERDO LENGHT	-0.328	0.018	-0.271	0.012	-0.190
SPL DERECHO ADC	-0.103	0.097	-0.382	0.140	-0.141
SPL IZQUIERDO ADC	0.073	0.085	-0.412	-0.207	-0.337
SPL DERECHO AF	0.274	-0.164	0.535	0.598	0.644**
SPL IZQUIERDO AF	0.030	0.170	0.265	0.226	0.252
SPL DERECHO LENGHT	0.541	-0.201	-0.018	0.207	0.301
SPL IZQUIERDO LENGHT	-0.547	-0.140	-0.025	0.110	-0.092
PRG DERECHO ADC	-0.079	0.006	-0.394	-0.159	-0.313
PRG IZQUIERDO ADC	-0.287	-0.262	-0.188	-0.156	-0.449
PRG DERECHO AF	-0.165	-0.113	0.043	-0.208	-0.240
PRG IZQUIERDO AF	0.152	0.231	0.659**	0.256	0.472
PRG DERECHO LENGHT	-0.116	-0.103	-0.185	-0.299	-0.325
PRG IZQUIERDO LENGHT	0.322	0.261	0.283	0.116	0.423
CA ADC DERECHO	0.030	-0.122	-0.437	-0.128	-0.239
CA IZQUIERDO ADC	-0.073	-0.097	-0.222	-0.073	-0.276
CA DERECHO AF	0.237	0.298	0.320	0.268	0.362
CA IZQUIERDO AF	0.310	0.486	0.172	0.579	0.595
CA DERECHO LENGHT	0.322	0.353	0.326	0.262	0.374
CA IZQUIERDO LENGHT	0.340	0.480	0.000	0.378	0.472
IFG DERECHO ADC	-0.201	0.286	0.068	0.561	0.325
IFG IZQUIERDO ADC	-0.085	0.365	0.166	0.640**	0.522
IFG DERECHO AF	0.049	0.055	0.499	0.280	0.423
IFG IZQUIERDO AF	0.095	0.226	0.269	0.248	0.449
IFG DERECHO LENGHT	0.444	0.565	0.012	0.470	0.534
IFG IZQUIERDO LENGHT	-0.250	-0.070	-0.562	-0.648**	-0.615

*Significativo al 90% con respecto a los niños
**Significativo al 95% con respecto a los niños
***Significativo al 99% con respecto a los niños

FIGURA 1. CORRELACIÓN ENTRE IFG IZQUIERDA Y EL IVP.

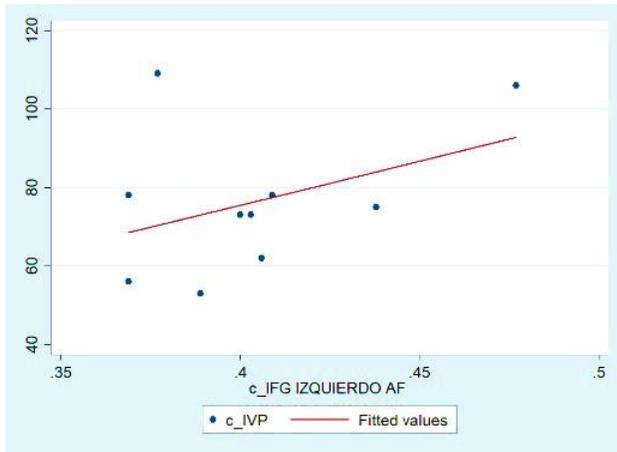


FIGURA 2. CORRELACIÓN ENTRE AF DE PRG IZQUIERDO Y EL IMT.

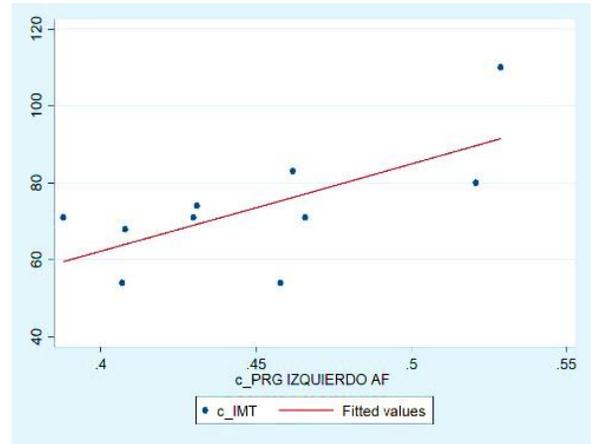
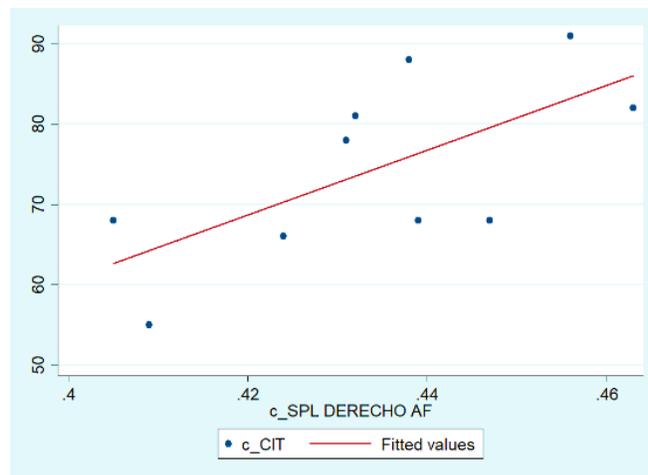


FIGURA 2. CORRELACIÓN ENTRE AF DE SPL DERECHO Y EL CIT.



DISCUSIÓN

Como sabemos la discapacidad intelectual es un componente integral de la Distrofia muscular de Duchenne generalmente se expresa de forma leve y no es progresiva⁵, las puntuaciones de coeficiente intelectual de los pacientes con Distrofia muscular de Duchenne obtenidas en este estudio son muy similares a las obtenidas en estudios previos⁴ en los que se reporta IQ totales menores a 70 sin embargo a diferencia de reportes previos en los que se manifiesta mayor involucro del índice de comprensión verbal, en nuestro grupo de estudio evidenció mayor afección del índice de memoria de trabajo, con incapacidad de retención, almacenamiento de información, o dificultad para transformar y generar nueva información, y en la velocidad de procesamiento con falta de habilidad para focalizar la atención, explorar, ordenar o discriminar información visual con rapidez y eficacia lo cual refleja las habilidades de procesamiento cognoscitivo, esto se justifica por la variabilidad en expresión del deterioro cognitivo en estos pacientes⁶⁰, hay que recordar que los pacientes con DMD no muestran un patrón generalizado de deterioro intelectual o cognitivo, sugiriendo que el proceso de la enfermedad afecta a algunos sistemas funcionales más que otros y que dicho deterioro no puede ser explicado por influencias ambientales concluyéndose por lo tanto la participación del sistema nervioso central, ya que se conoce que la distrofina se encuentra distribuida principalmente en la glía, corteza cerebral, el hipocampo y las neuronas cerebelosas, su ausencia puede producir cambios en los tractos de sustancia blanca conectados a la materia gris del cerebro además durante el desarrollo neural, la distrofina se expresa dentro del tubo neural y en áreas seleccionadas de la neuraxis embrionaria y posnatal, y puede regular distintos aspectos de la neurogénesis, la migración neuronal y la diferenciación celular⁶¹.

Correlacionando el perfil cognitivo mediante el test de WISC IV y la DTI cerebral demostramos la correlación positiva del índice de memoria de trabajo y la fracción anisotrópica (FA) del área premotora izquierda, del índice de velocidad de procesamiento y el cociente de difusión aparente de (ADC) del giro frontal inferior izquierdo y del coeficiente intelectual total y el lóbulo parietal superior. Es decir, a mayor AF y ADC en los valores de los tractos mencionados mayor IVP, IMT y CIT de los pacientes con DMD. En las habilidades del procesamiento cognoscitivo (IVP e IMT) participan varias áreas cerebrales, en pacientes pediátricos principalmente el área premotora, lóbulo parietal superior e inferior, cíngulo anterior, giro frontal inferior y cerebelo, mientras que en adultos la corteza

prefrontal dorsolateral, cíngulo anterior y lóbulo temporal, diferencias consistentes con un cambio gradual en el desarrollo desde las redes premotor / estriatal / parietal / cerebelosa de maduración temprana en niños hasta las redes ventrales prefrontal / inferior temporal en adultos⁵⁰. Esta correlación nos enseña que existe un factor anatómico alterado en la estructura de la sustancia blanca de los pacientes con DMD lo cual altera conectividad de estos pacientes, lo que justificaría las alteraciones cognitivas de la enfermedad, sin embargo, se necesita más ensayos clínicos aleatorizados para determinar el mecanismo exacto de los cambios cerebrales microestructurales en la DMD.

CONCLUSIONES

En pacientes con DMD las alteraciones cognitivas están presentes con mayor afección en los IVP e IMT por lo que se recomienda en base a estos resultados incluir la valoración neuropsicológica temprana como parte de abordaje de los pacientes con Distrofia muscular de Duchenne y el inicio de intervenciones con terapia cognitiva dirigida principalmente a la mejora del procesamiento cognoscitivo.

Existe una alta correlación positiva entre los hallazgos clínicos determinados por el Test de WISC IV y alteraciones en la FA principalmente en áreas a la memoria de trabajo, lo cual refleja alteraciones en la integridad de la sustancia blanca y por tanto en la conectividad cerebral lo cual explicaría las alteraciones cognitivas de pacientes con DMD.

La Tractografía es un método avanzado de resonancia magnética que permite la evaluación de la estructura de sustancia blanca siendo altamente sensible para cuantificar las anomalías en los tractos de sustancia blanca que subyacen a la interrupción del entorno microestructural se deberá continuar realizando más estudios de investigación en pacientes con DMD buscando aumentar el número de pacientes así como establecer los parámetros de normalidad de FA y ADC mediante el uso de tractografías en pacientes con desarrollo típico en la población Mexicana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Head, B. Y. S. I. August 1992). 11–19 (1993).
2. ROSES, AD, Y APPEL, S. 1967. FOSFORILACION DEL PICO II DE LA ESPECTROSINA DE LOS ERITROCITOS EN LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE. *Rev. CIENCIAS NEUROLÓGICAS* 185–193 (1976).
3. Emery, A. E. H., Emery, M. L. H., Benjamin, G. & Duchenne, A. Edward dystrophy. 506–511 (1993).
4. Leibowitz, D. & Dubowitz, V. Intellect and Behaviour in Duchenne Muscular Dystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.* **23**, 577–590 (1981).
5. Bresolin, N. *et al.* Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* **4**, 359–369 (1994).
6. Karagan, N. J. & Zellweger, H. U. Early Verbal Disability in Children with Duchenne Muscular Dystrophy. 435–441 (1978).
7. Billard, C., Gillet, P., Barthez, M., Hommet, C. & Bertrand, P. Reading ability and processing in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Ann Rheum Dis.* **56**, 641–8. (1997).
8. Anderson, S. W. & Ionasescu, V. V. WITH DUCHENNE MUSCULAR D.
9. Hinton, V. J., De Vivo, B. C., Nereo, N. E., Goldstein, E. & Stern, Y. Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy. *Neurology* **54**, 2127–2132 (2000).
10. Fu, Y. *et al.* Diffusion tensor imaging study in Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Transl. Med.* **4**, 109–109 (2016).
11. Anderson, J. L., Head, S. I., Rae, C. & Morley, J. W. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain* **125**, 4–13 (2002).
12. Lidov, H. G. W., Byers, T. J. & Kunkel, L. M. The distribution of dystrophin in the murine central nervous system: An immunocytochemical study. *Neuroscience* **54**, 167–187 (1993).
13. Tracey, I. *et al.* Brain abnormalities in Duchenne muscular dystrophy: phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and neuropsychological study. *Lancet (London, England)* **345**, 1260–4 (1995).
14. Tarnopolsky, M. A. & Parise, G. Direct measurement of high-energy phosphate compounds in patients with neuromuscular disease. *Muscle and Nerve* **22**, 1228–1233 (1999).
15. Misuri, G. *et al.* Mechanism of CO₂ Retention in Patients With Neuromuscular Disease. *Chest* **117**, 447–453 (2000).
16. Rae, C. *et al.* Brain biochemistry in Duchenne muscular dystrophy: A 1 H magnetic resonance and neuropsychological study. *J. Neurol. Sci.* **160**, 148–157 (1998).
17. Pizzini F, Belgranello A, P. E. W and DT MR brain imaging: principles and applications. *Riv. di Neuroradiol.* **16**, 207–20 (2003).
18. Bell, S. C. & Scott, W. Sir Charles Bell (1774-1842). **86**, 353–354 (1993).
19. Hannah, N. L. Muscular Dystrophy – A Review. **8**, 657–660 (2016).
20. (1853), L. W. *On the nature and treatment of the deformities of the human frame: being a course of lectures H.* (1843).
21. Granular and fatty. (1851).
22. Baillièrre et fils, P. *De l'électrisation localisée et son application à la pathologie et à la thérapeutique.* (1872).
23. Archives Générales de Médecine. Duchenne GBA (1868). Recherches sur la paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myo-sclérosique. in 11, 5–25, 179–209, 305–21, 421–3, 552, 588.
24. (1879)., G. W. *Pseudo-hypertrophic muscular paralysis—*.
25. (1884), E. W. *Über die 'juvenile Form' der progressiven Muskelatropie und ihre Beziehungen zur sogenannten Pseudohypertrophie del Muskeln.*
26. PE., B. Two new families of benign sex-linked recessive muscular dystrophy., *Rev. Can. Biol.* **21**, 551–66.
27. F, B. P. and K. Eine neue X-chromosomale Muskeldystrophie. *Arch. für Psychiatr. und*

- Nervenkrankheiten*, 193, 427–48.
28. (1840–921), K. E. and R. R. (1990). W. H. E. *Muscle and Nerve*,.
 29. Romitti, P. A. *et al.* Prevalence of Duchenne and Becker Muscular Dystrophies in the United States. *Pediatrics* **135**, 513–521 (2015).
 30. Moat, S. J., Bradley, D. M., Salmon, R., Clarke, A. & Hartley, L. Newborn bloodspot screening for Duchenne Muscular Dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur. J. Hum. Genet.* **21**, 1049–1053 (2013).
 31. Koenig, M. *et al.* Complete cloning of the duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* **50**, 509–517 (1987).
 32. Doorenweerd N, Straathof C, Dumas E, *et al.* Reduced Cerebral Gray Matter and Altered White Matter in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Am. Neurol. Assoc.* 403–411 (2014). doi:doi.org/10.1002/ana.24222
 33. Takeshima, Y. *et al.* Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne / Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. *J. Hum. Genet.* **55**, 379–388 (2010).
 34. Sander, M. *et al.* Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. **97**, (2000).
 35. Blake, D. J., Weir, A., Newey, S. E. & Davies, K. A. Y. E. Function and Genetics of Dystrophin and Dystrophin-Related Proteins in Muscle. 291–329 (2019).
 36. Basil T Darras, MD, David K Urion, MD, and Partha S Ghosh, M. Dystrophinopathies. *GeneReviews* (2018).
 37. Baumbach LL1, Chamberlain JS, Ward PA, Farwell NJ, C. C. Molecular and clinical correlations of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurology.* **39(4)**, 465–74.
 38. Nicholson LV, Bushby KM, Johnson MA, *et al.* Predicted and observed sizes of dystrophin in some patients with gene deletions that disrupt the open reading frame. *J Med Genet* **29**, 892 (1992).
 39. Birnkrant, D. J. *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* **17**, 211–212 (2018).
 40. Lalic T, Vossen RH, Coffa J, Schouten JP, Guc-Scekic M, Radivojevic D, Djuriscic M, Breuning MH, White SJ, den D. J. Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet.* **13(11)**, 1231–4
 41. Wilde, E. A. *et al.* Diffusion tensor imaging in the corpus callosum in children after moderate to severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* **23**, 1412–26 (2006).
 42. Galvagni, F., Saad, F. A., Danieli, G. A. & Vitiello, L. A study on duplications of the dystrophin gene : evidence of a geographical difference in the distribution of breakpoints by intron A study on duplications of the dystrophin gene : evidence of a geographical difference in the distribution of breakpoints b. (1994).
 43. Cummings, B. B. *et al.* Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing. *Sci. Transl. Med.* **9**, eaal5209 (2017).
 44. Bell, C. D. & Conen, P. E. Histopathological changes in Duchenne muscular dystrophy. *J. Neurol. Sci.* **7**, 529–544 (1968).
 45. Mirski, K. T. & Crawford, T. O. Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: Implication for early diagnosis. *J. Pediatr.* **165**, 1008–1010 (2014).
 46. Sarrazin, E., Hagen, M. Von Der, Schara, U., Von Au, K. & Kaindl, A. M. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **18**, 38–44 (2014).
 47. Banihani, R. *et al.* Cognitive and neurobehavioral profile in boys with duchenne muscular dystrophy. *J. Child Neurol.* **30**, 1472–1482 (2015).
 48. Pane, M. *et al.* Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in duchenne muscular dystrophy: Phenotype-genotype correlation. *J. Pediatr.* **161**, 705-709.e1 (2012).
 49. Hendriksen, J. G. M. & Vles, J. S. H. Neuropsychiatric Disorders in Males With Duchenne Muscular Dystrophy : Frequency Rate of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), Autism Spectrum Disorder , and Obsessive – Compulsive Disorder. *J. Child Neurol. / 477–*

- 481 (2015).
50. Ciesielski, K. T., Lesnik, P. G., Savoy, R. L., Grant, E. P. & Ahlfors, S. P. Developmental neural networks in children performing a Categorical N-Back Task. *Neuroimage* **33**, 980–990 (2006).
 51. Renoux, J. *et al.* MR diffusion tensor imaging and fiber tracking in inflammatory diseases of the spinal cord. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **27**, 1947–51 (2006).
 52. Del, M. *et al.* TRACTOGRAFÍA Y TENSOR DE DIFUSIÓN TRACTOGRAPHY AND DIFFUSION TENSOR IMAGING IN THE STUDY OF THE. 59–64 (2009).
 53. Carlos, R., Juan Pablo, G., Juan, M. & Alejandro, T. Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. *Rev. Argentina Neurocienc.* **21**, 49–52 (2007).
 54. Godi, C. *et al.* Longitudinal MRI quantification of muscle degeneration in Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **3**, 607–622 (2016).
 55. Ciccarelli, O., Catani, M., Johansen-Berg, H., Clark, C. & Thompson, A. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol.* **7**, 715–727 (2008).
 56. Falta, N. O. S. & Investigar, P. O. R. INTELIGENCIA . ¿ QUÉ SABEMOS Y QUÉ. 97–103
 57. Wechsler, D. WISC-IV, Escala de inteligencia de Wechsler para niños -IV.
 58. Septien L, Gras P, Borsotti JP, Giroud M, Nivelon JL, D. R. Desarrollo mental en la distrofia muscular de Duchenne. Correlación de datos del escáner cerebral. **46 (12)**, 817–9.
 59. al-Qudah AA, Kobayashi J, Chuang S, Dennis M, R. Etiología del deterioro intelectual en la distrofia muscular de Duchenne. *Neurol Pediatr.* **1990 enero**, P 57-9
 60. Angelo, M. G. D. & Bresolin, N. COGNITIVE IMPAIRMENT IN NEUROMUSCULAR DISORDERS. 16–33 (2006). doi:10.1002/mus.20535
 61. Mehler, M. F. Brain dystrophin , neurogenetics and mental retardation. (2000).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

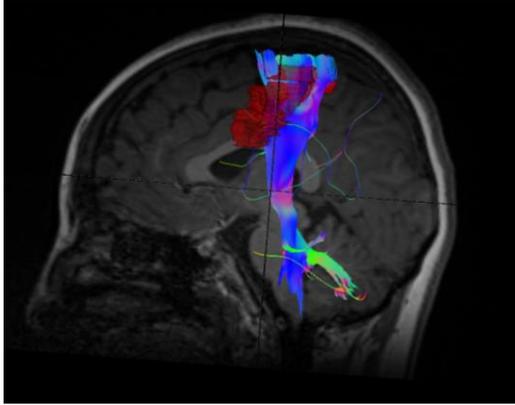
Existen varias limitaciones, principalmente la n pequeña de la muestra y la falta de controles, lo cual le confiere escasa significancia estadística.

CRONOGRAMA

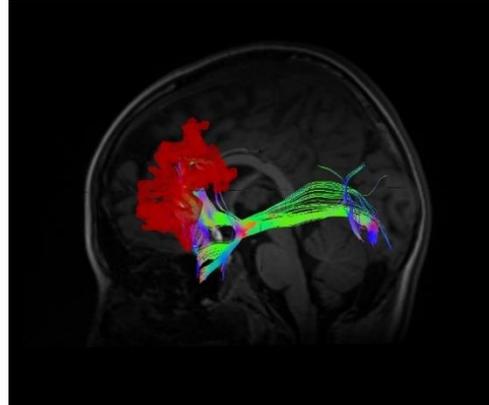
ACTIVIDAD / MES 2018	ABRIL / MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO 2019	FEBRERO 2019	MARZO 2019	ABRIL 2019
Diseño del protocolo												
Revisión bibliográfica												
Realización de pruebas												
Recopilación de resultados												
Análisis de datos												
Reporte de resultados												

ANEXOS

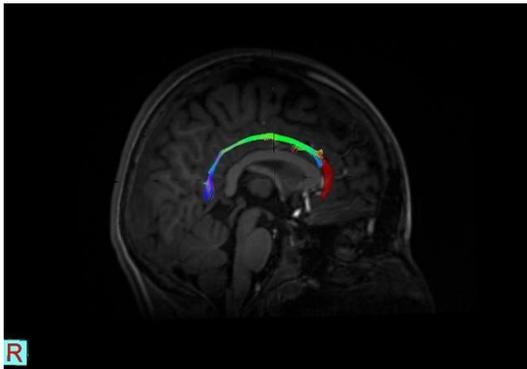
ANEXO 1. TRACTOGRAFÍAS



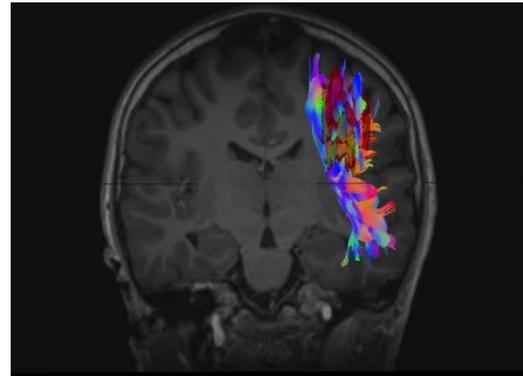
PREMOTORA



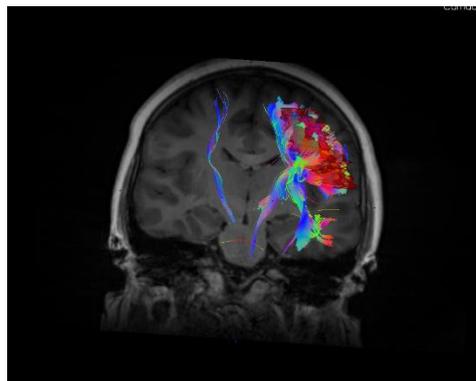
PREFRONTAL INFERIOR



CINGULADO ANTERIOR



LOBULO PARIETAL SUPERIOR



PREFRONTAL DORSOLATERAL

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Información para el padre/madre/tutor legal y forma de permiso

Título del protocolo:

CORRELACION ENTRE EL COEFICIENTE INTELECTUAL Y LOS HALLAZGOS DE LAS IMÁGENES POR TENSOR DE DIFUSION EN RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE CEREBRO EN PACIENTES CON Distrofia Muscular de Duchenne DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Investigadores:

- Dr. Eduardo Barragán Pérez
- Dr. Daniel Álvarez Amado
- Dra. María Elena Palacios Valdiviezo

Nombre del Centro: Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dirección del Centro:

Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México

Número de teléfono: 55 5228-9917 ext 2147

Lea cuidadosamente éste documento

Se invita a su hijo/a a participar en un estudio de investigación porque su hijo/a tiene Distrofia Muscular de Duchenne La participación en un estudio de investigación es voluntaria. Antes de decidir, es importante que sepa por qué se realiza la investigación y qué implica. Tómese su tiempo para decidir y lea esta forma detenidamente. Consulte al médico del estudio (o a su personal) si tiene alguna pregunta. También puede llevarse a su casa una copia sin firmar de esta forma para leerla otra vez. Tómese su tiempo para pensar y hablar de ello con su familia antes de tomar una decisión. La participación en un estudio de investigación no es parte de la atención médica de rutina de su hijo/a la cual ya se encuentra recibiendo en ésta institución.

¿Por qué se realiza este estudio?

En la actualidad existen diversas pruebas neuropsicológicas que además de medir el coeficiente intelectual el cual es un referente para medir la capacidad intelectual de niños y adolescentes, nos ayudan a evaluar las funciones de comprensión verbal las cuales se ha visto son las más afectadas en pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Aunque estas pruebas no se realizan de rutina en los pacientes con DMD, son una herramienta útil para evidenciar déficits en diversas áreas cognitivas o de inteligencia, lo que nos puede ayudar a explicar, por ejemplo, por qué una persona ha reducido su rendimiento en ciertas actividades como por ejemplo el rendimiento escolar, o por qué nunca ha llegado a adquirir destreza en ellas y así aconsejar a las personas implicadas tanto a ponerse en contacto con un profesional especializado, como a participar en programas de intervención cognitiva

¿Qué sucederá durante el estudio?

A continuación se presenta una lista de las cosas que se realizarán durante el estudio:

- **Revisión de la historia médica:** se revisará la historia médica de su hijo/a con el fin de determinar si cumple con los criterios de inclusión al estudio
- **Examen físico/revisión de sistemas:** esto incluirá una exploración física general así como valoración neurológica clínica.
- **Constantes vitales:** se medirán el pulso, la frecuencia respiratoria, la temperatura y la presión arterial de su hijo/a durante la valoración clínica y neurológica
- **Pruebas Neuropsicológicas:** una vez determinado el diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne en la consulta externa de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez se aplicará 1 sesión de duración de 1 hora para: 1) Determinación del coeficiente intelectual con la Escala Wechsler completa para niños WISC-IV,

¿Qué tiene que hacer usted y/o su hijo/a?

Mientras su hijo/a participe en el estudio, usted o su hijo/a deben:

- Proporcionar información correcta y exacta sobre la historia médica y la afección actual de su hijo/a.
- Informarle al médico del estudio acerca de cualquier problema de salud que tenga su hijo/a durante el estudio.
- Acompañar a su hijo/a a las valoraciones neuropsicológicas y a sus citas médicas

¿Cuáles son los beneficios por participar en el estudio?

Podría no haber beneficio alguno para su hijo/a. Sus síntomas podrían mejorar, permanecer iguales o incluso empeorar durante el estudio. Ya que el tratamiento que recibe su paciente será manejado por el servicio de consulta externa de Neurología del Hospital Infantil Federico Gómez, nuestro equipo de investigación solo realizará las pruebas neuropsicológicas y no ajustes al tratamiento médico. Mientras su hijo/a participe en este estudio, el médico del estudio de su hijo/a dará seguimiento de cerca a su afección. La participación de su hijo/a en este estudio podría ayudar a pacientes en el futuro.

¿Se me pagará?

Usted no recibirá ningún pago por la participación de su hijo/a en este estudio.

¿Qué sucederá con las valoraciones neuropsicológicas que se le realizarán a mi hijo/a?

Además de ser informado de los resultados, se realizará un análisis estadístico en conjunto con los resultados de otros pacientes, siendo presentados los resultados en forma conjunta y no individual, manteniendo así el anonimato de su hijo/a.

¿Qué pasa si cambio de opinión?

La participación de su hijo/a en este estudio es voluntaria. Su hijo/a no está obligado/a a participar en este estudio de investigación. En caso de no desear participar, esto no afectará la capacidad de su hijo/a de recibir toda la atención y seguimiento por parte de la consulta externa de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

¿Con quién debo comunicarme en caso de requerir más información?

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, comuníquese con:

Investigador Principal: Dra. María Elena Palacios

Teléfono: 55 52289917 ext. 2147

Si acepta, lea y luego firme a continuación.

Esta forma de consentimiento contiene información importante. Le ayudará a decidir si desea que su hijo/a participe en este estudio. Si todavía tiene preguntas, hágalas al médico del estudio de su hijo/a o a uno de los integrantes del personal del estudio, antes de firmar esta forma.

Acuerdo para participar en el estudio

- He leído esta información.
- Está redactada de una manera que puedo leer y comprender.
- Se me ha explicado este estudio.
- Todas mis preguntas sobre el estudio, el medicamento del estudio, y los riesgos y efectos secundarios posibles han sido respondidas a mi entera satisfacción.
- Con base en esta información, acepto que mi hijo/a participe en este estudio.

Usted recibirá una copia original de esta Información para el padre/madre/tutor legal y Forma de permiso firmadas.

Nombre completo del niño/a/paciente del estudio

Nombre completo de uno de los padres/tutor legal

Firma del padre/madre/tutor legal

Fecha

Si corresponde:

Nombre completo del representante legalmente autorizado

Relación del representante legalmente autorizado con el paciente

Firma del representante legalmente autorizado

Fecha

Dirección y teléfono del representante legalmente autorizado

Declaración del testigo imparcial

Confirmando que la información contenida en la forma de consentimiento se les explicó con precisión a los padres y/o al representante legalmente autorizado.

Nombre completo del testigo imparcial 1

Firma del testigo imparcial 1

Fecha

Dirección y teléfono del testigo imparcial 1

Nombre completo del testigo imparcial 2

Firma del testigo imparcial 2

Fecha

Dirección y teléfono del testigo imparcial 2

Doctor/persona que administró el consentimiento: escriba su nombre completo, firme y escriba la fecha si ha explicado este estudio, incluidos los riesgos asociados, y se ha asegurado de que todas las preguntas se respondieran.

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento

Firma de la persona que obtiene el consentimiento

Fecha

ANEXO 3. ASENTIMIENTO INFORMADO

ASENTIMIENTO INFORMADO

CORRELACIÓN ENTRE EL COEFICIENTE INTELECTUAL Y LOS HALLAZGOS CON IMÁGENES POR TENSOR DE DIFUSIÓN EN RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CEREBRO EN PACIENTES CON Distrofia Muscular de Duchenne del Hospital Infantil de México Federico
--

Hola mi nombre es María Elena Palacios Valdiviezo y trabajo en el Departamento de Neurología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez de Actualmente el departamento de Neurología está realizando un estudio para conocer acerca de la Enfermedad que padeces, la cual se llama Distrofia Muscular de Duchenne y para ello queremos pedirte que nos apoyes.

- Tu participación en el estudio consistiría en:
- Proporcionar información correcta y exacta sobre la historia médica y la afección actual que padeces.
- Informarle al médico del estudio acerca de cualquier problema de salud que tenga durante el estudio.
- Acudir a valoraciones neuropsicológicas y a tus citas médicas

Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aun cuando tus papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que si en un momento dado ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Toda la información que nos proporcionas/ las mediciones que realicemos nos ayudarán a evaluar las funciones de comprensión verbal las cuales se ha visto son las más afectadas en pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Aunque estas pruebas no se realizan a todos los pacientes con esta enfermedad, son una herramienta útil para evidenciar pérdidas en diversas áreas de inteligencia, lo que nos puede ayudar a explicar, por ejemplo, por qué una persona ha reducido su rendimiento en ciertas actividades como por ejemplo el rendimiento escolar, o por qué nunca ha llegado a adquirir destreza en ellas y así aconsejar a las personas implicadas tanto a ponerse en contacto con un profesional especializado, como a participar en programas de intervención.

Esta información será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas (O RESULTADOS DE MEDICIONES), sólo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio. Se dará información a tus padres y solicitaremos su autorización si decides participar .

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (✓) en el cuadrito de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre.

Si no quieres participar, no pongas ninguna (✓), ni escribas tu nombre.

Sí quiero participar

Nombre: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento:

Fecha: _____ de _____ de _____.