



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

PREVALENCIA DE COMORBILIDADES DURANTE EL
 SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR
 DE DUCHENNE.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

Neurología Pediátrica

PRESENTA:

Dr. Darío Roberto González Nava.

TUTORES:

Dr. Juan Carlos García Beristain

Dr. Eduardo Javier Barragán Pérez



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



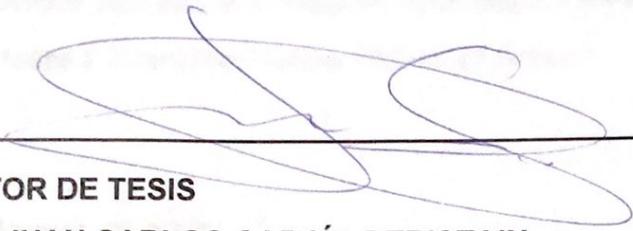
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

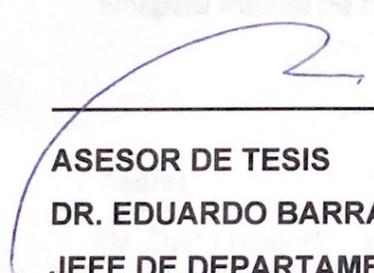
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ



TUTOR DE TESIS
DR. JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN.
MEDICO ADSCRITO DE NEUROLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ



ASESOR DE TESIS
DR. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ.
JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA.
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

Agradecimientos

Son infinitas las palabras que tengo de agradecimiento para todas las personas que han estado por un lado de conmigo en todo este camino, que representa 11 años de mi vida, desde el inicio de la carrera de medicina general, la especialidad en pediatría y ahora la subespecialidad en neurología pediátrica.

Hace 11 años comenzó todo, con la ilusión primero de ser especialista en alguna rama de la medicina, sin imaginarme el rumbo que tomaría durante la carrera, durante la cual Dios me guio para tomar las mejores decisiones.

La segunda mención se la lleva mi familia, la mejor familia, quien incondicionalmente ha estado en todo el camino, en la buenas, en las malas y en las peores, motivándome a que todo en esta vida se puede lograr. La admiración y el respeto a mi padre es muy grande, y siempre agradezco la forma en que me transmitió la seguridad de que lo podía lograr. De mi madre admiro la bondad, la inteligencia y el amor que siempre me ha dado, y es algo que siempre me voy a llevar. Mi hermana que con su admiración siempre me ha motivado a seguir dando todo de mí, y mi sobrino quien a raíz de lo vivió es la pieza principal de esto que hoy estoy logrando. No creo que haya palabras que alcancen para agradecerles por todo, en este momento solo se limitan a un párrafo sin embargo les dedico todo mi amor en agradecimiento por lo que han hecho por mí, porque ellos también vivieron el sacrificio, las distancias y las horas de agobio, y jamás quitaron un dedo del renglón.

En tercer lugar, agradezco a mis amigos, que siempre me ayudaron a crecer, siempre tratando de estar a la par de ellos. Ellos se convirtieron en mi segunda familia, y con su apoyo siempre fue más fácil lograr todo.

De aquí mis agradecimientos se dirigen a mis compañeros de residencia, que se convirtieron también en mis amigos, y quienes siempre propiciaron un muy buen ambiente de residencia, apoyándonos y entendiendo las dificultades que pasamos cada uno de nosotros.

Y, por último, pero no menos importante el agradecimiento es para mis médicos adscritos quienes me dieron la oportunidad de formarme con ellos como un buen neurólogo pediatra, siempre estando a atentos a las dudas que se presentaron a lo largo de dos años, ayudando a resolverlas siempre de una buena manera, y proporcionando experiencia en cada una de las situaciones clínicas que se presentaron.

INDICE

I.	Título.....	1
II.	Marco teórico.....	1
III.	Antecedentes.....	13
IV.	Planteamiento del problema.....	15
V.	Justificación.....	16
VI.	Pregunta de investigación.....	18
VII.	Hipótesis.....	18
VIII.	Objetivos.....	18
IX.	Material y métodos.....	18
X.	Plan de análisis estadístico.....	19
XI.	Descripción de variables.....	21
XII.	Resultados.....	23
XIII.	Discusión	25
XIV.	Conclusión.....	27
XV.	Cronograma de actividades.....	28
XVI.	Referencias bibliográficas.....	29
XVII.	Limitaciones del estudio.....	32
XVIII.	Anexos... ..	32

TÍTULO

Prevalencia de comorbilidades durante el seguimiento de pacientes con Distrofia muscular de Duchenne.

MARCO TEORICO

La distrofia muscular de Duchenne es un trastorno neuromuscular grave, progresivo y hereditario ligado al cromosoma X, la cual conduce gradualmente a alteraciones del movimiento y eventualmente la requerir ventilación mecánica tanto invasiva como no invasiva y muerte de forma prematura.

La DMD está causada por mutaciones en el gen DMD que codifica una proteína llamada distrofina (1), importante la cual a nivel de musculo se encarga de la estabilización de su membrana, esta mutación no solo produce la Distrofia muscular de Duchenne, también puede causar distrofia muscular de Becker la cual es una enfermedad más leve con un inicio más tardío y una progresión más gradual y lenta que la DMD.

En el músculo la función de la distrofina es la de unir la actina F del citoesqueleto con la matriz extracelular a través de sus dominios N y C Terminal. En la DMD las mutaciones que implican eliminación, duplicación y mutaciones puntuales provocan la alteración en la traducción de la proteína lo que conlleva a la producción de distrofina no funciona e inestable para realizar sus funciones (2).

Epidemiologia

La prevalencia de distrofia varía de acuerdo a la literatura, sin embargo, se considera actualmente como el trastorno neuromuscular más frecuente, afectando a 1/3600-6000 recién nacidos vivos del sexo masculino en todo el mundo. (3)

En el primer mundo los cuidados óptimos en pacientes con DMD propician una sobrevivencia de hasta 40 años (4) , esto gracias al desarrollo de guías para el manejo y el cuidado de pacientes con ésta enfermedad, esto contrasta con la

información previamente mencionada en la que se determina la media de supervivencia en México es de 20 años aproximadamente, esto por los retrasos en el diagnóstico, la falta de apego a la medicación, la aparición de efectos adversos secundarios a la terapia crónica y la falta de instauración de un correcto manejo multidisciplinario en los diferentes centros.

Genética

Se han encontrado miles de mutaciones diferentes en la DMD. Entre el 60-70% de las mutaciones en pacientes con DMD son deleciones, 5-15% duplicaciones y 20% mutaciones puntuales, inserciones o pequeñas deleciones.

Las deleciones y duplicaciones se agrupan en regiones de puntos críticos de DMD que se encuentra específicamente en los exones 45-55 y 3-9, aproximadamente el 47% y el 7% de los pacientes con DMD tienen mutaciones en estos puntos críticos respectivamente (5).

Las mutaciones de novo son comunes, hasta en un tercio de los pacientes. En particular las madres que no son portadoras somáticas de mutaciones de DMD pero que tienen hijos con DMD, corren el riesgo de tener otro hijo con la misma enfermedad, esto debido al mosaicismo de la línea germinal. La frecuencia de mosaicismo de la línea germinal en ovocitos y espermatozoides varía según el individuo, pero puede llegar a ser de hasta el 14% (6).

La Distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad que conlleva gradualmente la degeneración muscular y la necrosis del tejido. Hasta el momento se han debatido varias hipótesis sobre la muerte muscular antes del descubrimiento de la distrofina, incluyendo la isquemia muscular, la anomalía de la neurona motora, la deficiencia nutricional, y los defectos metabólicos, la disregulación del calcio y el daño del sarcolema. De éstos la teoría del sarcolema se consideraba como una de las principales ya que parecía explicar muchos de los hallazgos clínicos de la DMD. Según esta teoría la DMD está causada por defectos estructurales y funcionales de una proteína del sarcolema debido a

mutaciones en el gen codificante, lo que llevó a las investigaciones posteriores a identificar la distrofina como la proteína causal de la enfermedad (7).

El gen DMD produce la proteína distrofina específica del músculo (Dp427m) además de otras dos isoformas de longitud completa de los promotores Dp427c y Dp427p, estas isoformas se expresan además en neuronas corticales y células de Purkinje respectivamente. Hay otras isoformas las cuales se expresan en retina, riñón, nervios periféricos y células de Schwann (8).

Fisiopatología y diagnóstico

La producción de una distrofina defectuosa da como resultado la pérdida en la interacción entre la actina F y la matriz extracelular, esta interacción tiene importantes funciones mecánicas y de señalización para mantener la integridad estructural de las células musculares y la actividad contráctil. Por lo que la falta de interacción conlleva a diversas consecuencias a la función de las células musculares.

Primeramente, se da una isquemia funcional en los pequeños grupos de degeneración y regeneración muscular. Este hallazgo es explicado por el descubrimiento de que la distrofina coadyuva a la liberación de óxido nítrico a la vasculatura circundante en el músculo en el ejercicio lo que conlleva a la vasodilatación para asegurar la perfusión de sangre en los músculos que se contraen, en ausencia de distrofina la liberación de óxido nítrico se reduce comprometiendo la vasodilatación protectora y provocando daño isquémico en el músculo. (9)

Posteriormente se da una liberación mayor de radicales libres, colectivamente esta producción de radicales libres conduce a un aumento de los marcadores de oxidación de proteínas, lípidos y ADN en el músculo con DMD, lo que indica daño oxidativo continua y recurrente. El músculo distrófico también es más vulnerable que el músculo sano al estrés oxidativo.

La concentración de calcio citosólico aumenta en el paciente con DMD, lo que conlleva a una disfunción mitocondrial inducida por la sobrecarga de éste que da como resultado defectos metabólicos que contribuyen directamente a la muerte muscular al desencadenar vías degradativas como la calpaína proteasas y la fosfolipasa A2 dependientes de calcio y la necrosis dependiente de mitocondrias (10).

Los pacientes con distrofia muscular tienen una falta de regeneración que subyace en el desgaste muscular, fibrosis y reemplazo de grasa.

Actualmente los estudios de correlación genotipo-fenotipo han proporcionado perspectivas únicas sobre la patogénesis de la DMD. La comprensión de la patogenia se ha beneficiado además del estudio de pacientes con DMD que tienen la misma mutación, pero tienen variaciones en la gravedad. Estos estudios han resaltado la importancia de los modificadores genéticos por lo que las variaciones en los genes implicados, por ejemplo, en la formación de inflamación y fibrosis pueden influir en el resultado de la enfermedad.

Por ejemplo, variaciones genéticas en una región cercana a CD40 influye en la expresión de CD40, que está implicada en la polarización de las células T. La variante que causaba una mayor expresión de CD40 se asoció con una progresión más lenta de la enfermedad, donde los pacientes que portaban el alelo protector de esta variante perdieron la deambulacion significativamente más tarde en cinco cohortes de pacientes con DMD (11).

El diagnóstico de DMD conlleva un adecuado tamizaje, en el que se incluye la sospecha de la enfermedad, para pacientes varones jóvenes de entre 2-4 años de edad, que presentan hitos motores, retrasados, debilidad muscular, gemelos hipertróficos y signo de Gowers positivo. El 30% de los pacientes pueden presentar deterioro cognitivo en el momento de la presentación con retraso en la adquisición del habla, por lo que estos hallazgos también deben hacer sospechar de DMD (12).

La obtención de niveles de CPK plasmáticos es obligatorio en los pacientes con sospecha de DMD, éstos aumentan de manera importante en los pacientes con esta enfermedad. Los valores de AST y ALT también aumentan secundario al daño muscular continuo, sin embargo, éstos no se consideran parte del estudio estándar del paciente con DMD, ya que no son marcadores específicos de la enfermedad a menos que se encuentren en el contexto de la elevación de los niveles de CPK y el fenotipo ya descrito previamente.

Actualmente la identificación de la mutación causante es necesaria para iniciar una atención multidisciplinar que permita el análisis de la portadora y la consejería genética, para determinar si el paciente es candidato a las terapias específicas de la mutación actualmente aprobadas en diferentes regiones (13).

La secuenciación de exoma es clave, sin embargo, actualmente es más económico realizar un diagnóstico genético para las distrofinopatías utilizando un enfoque gradual. En primera instancia, la presencia y abundancia de los 79 exones de DMD se evalúan utilizando el estudio de amplificación de sonda dependiente de ligandos múltiples (MLPA), o hibridación genómica comparativa de matriz. La mayoría de los estudios diagnósticos genéticos emplean MLPA ya que es fácil de implementar debido a la alta disponibilidad de kits disponibles comercialmente. Como 75% de los pacientes presentan deleciones o duplicaciones de DMD, MLPA o array CGH detectarán la mutación causante en la mayoría de los pacientes. Cabe destacar que si MLPA identifica la eliminación de un solo exón es importante confirmar este hallazgo con una prueba secundaria para descartar si una de las sondas no pudo unirse debido a una pequeña mutación. Si MLPA o array CGH no logran identificar una mutación, se requiere de un pequeño análisis de mutación mediante secuenciación Sanger la cual no se encuentra disponible en nuestro hospital, durante el cual se secuencian cada uno de los 79 exones de la proteína distrofina (14).

En los casos en los que se haya identificado una mutación causal en la paciente, la madre debe someterse a pruebas para evaluar si es portadora. Si se confirma que es portadora, su madre, sus hermanas, y potencialmente tías y primas

maternas también pueden ser portadoras por los que se debe ofrecer asesoramiento genético. Las madres que son portadoras tienen un 50% de posibilidades de tener otro hijo con DMD o una hija que también sea portadora (6). Cabe mencionar que las madres que no son portadoras también tienen un riesgo de hasta 14% como ya se mencionó de tener un hijo con DMD por el mosaicismo germinal.

Actualmente con el advenimiento de los estudios genéticos ya no es necesario la realización de una biopsia muscular de rutina para el diagnóstico de DMD. Éste estudio solamente se emplea cuando no se detectan mutaciones usando MLPA, array o secuenciación de Sanger, en estos casos el propósito es evaluar si la distrofina está correctamente localizada o si está ausente/reducida (13).

En países desarrollados se lleva a cabo el tamizaje para recién nacidos a partir del análisis de los niveles de CPK en plasma en gotas de sangre fresca, de encontrarse elevados se inicia el estudio genético para confirmar el diagnóstico genético, sin embargo, éste cribado actualmente no existe en México (15).

A pesar de los avances terapéuticos en los últimos 30 años, actualmente no existe un medicamento que propicie la cura de la enfermedad. A pesar de esto el enfoque multidisciplinario en los pacientes con síntomas de DMD puede alterar el curso natural de la enfermedad de manera importante, mejorando la calidad de vida y la vida media de supervivencia (16).

A pesar de ello al momento existen diferentes intervenciones farmacológicas basadas en estabilización clínica en pacientes con mutaciones sin sentido o bien tratamientos basados en saltos de exón los cuales dependen directamente de la variante genética detectada en los diferentes exones que constituyen el gen DMD.

Aunque la distrofia muscular de Duchenne afecta principalmente a los músculos cardiacos y esqueléticos también hay una gran cantidad de manifestaciones extra musculares y consecuencias secundarias de la debilidad muscular, éstas manifestaciones requieren de una abordaje coordinado, multidisciplinario y

centrado en el paciente a lo largo de las distintas etapas de la enfermedad. Este enfoque debe ocurrir desde el diagnóstico hasta el final de la vida, y debe anticipar las necesidades específicas del individuo según cada etapa de enfermedad.

Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la DMD sigue un curso estereotipado y predecible en la mayoría de los casos (17).

Afección motora

Los signos motores se suelen observar en los primeros tres años de vida. En la descripción clásica los primeros signos motores se suelen observar en los 3 primeros años de vida: el niño presenta un retraso en la marcha, camina pero tiene caídas frecuentes o empieza a caminar de puntillas. En la exploración ya se puede objetivar: debilidad axial al intentar incorporarse del decúbito; debilidad en cintura pélvica que obliga a levantarse del suelo con apoyo de los brazos sobre las piernas (maniobra de Gowers); leve retracción aquilea o aumento del volumen de los gemelos, que a la palpación tienen una consistencia blanda.

Alteraciones respiratorias

Todos los pacientes desarrollan complicaciones respiratorias con el paso del tiempo, pues la función ventilatoria se deteriora en paralelo a la progresión de la debilidad. La tos es inefectiva y aparece hipoventilación nocturna (y, posteriormente, diurna), que se debe sospechar ante cefalea, cansancio, falta de concentración y disminución del apetito. El fracaso respiratorio es la principal causa de muerte en la DMD.

Alteraciones cardíacas

Se detectan trastornos de la conducción y miocardiopatía hipertrófica o dilatada a partir de los 10 años. La incidencia de anomalías aumenta con la edad y hacia los 18 años prácticamente todos los pacientes están afectados. La escasa

movilidad que presentan favorece que en muchas ocasiones se trate de una miocardiopatía subclínica. No obstante, en el 20% de los casos de DMD el fallecimiento es de causa cardíaca.

Alteraciones osteoarticulares

En la fase ambulatoria, aparecen contracturas y retracciones en las articulaciones menos movilizadas (las retracciones aquíleas aparecen precozmente de forma característica). El 90% de los pacientes desarrollan escoliosis, habitualmente tras la pérdida de la deambulación. Progresan rápidamente con el crecimiento puberal e influye negativamente sobre la función respiratoria, la alimentación, la postura en sedestación y el confort³. El riesgo de fracturas es alto, tanto por las caídas como por la aparición de osteoporosis debida a la movilidad reducida.

Alteraciones cognitivas

Aunque la DMD es una enfermedad eminentemente muscular, puede asociar problemas cognitivos por la expresión a nivel cerebral de isoformas de la distrofina. Globalmente, el cociente intelectual de los pacientes está 1 desviación estándar por debajo de la media y se puede encontrar deficiencia intelectual en el 20-34% de los casos^{25,26}. Es habitual que se afecte en mayor medida la inteligencia verbal (18).

Portadoras de distrofia muscular de Duchenne

El 10% de portadoras son sintomáticas y presentan un fenotipo variable, que incluye debilidad muscular de diferente gravedad (puede existir afectación similar a los varones), mialgias o cardiomiopatía, asociadas o no a afectación cognitiva (16%).

Manejo multidisciplinario

Actualmente se han publicado pautas para la mejora en la atención de los pacientes, sin embargo, estas pautas no se basan en evidencia sólida ya que

faltan ensayos controlados aleatorios a gran escala para ésta enfermedad, sin embargo las recomendaciones que actualmente se dan incluyen cuidados respiratorios, cardíacos, ortopédicos, endocrinológico, gastrointestinal, urológico, neurodesarrollo y manejo neuropsicológico (19).

En cuanto a las comorbilidades respiratorias históricamente se habían considerado las principales causas de morbimortalidad en DMD sin embargo con el advenimiento de las diferentes modalidades de ventilación tanto ambulatorias como en el ámbito intrahospitalario éstas han pasado a segundo término por debajo de las causas cardíacas.

La mejora en la atención respiratoria ha aumentado la esperanza de vida en los pacientes. Las estrategias para el cuidado respiratorio incluyen la evaluación de la función respiratoria de manera anual desde su diagnóstico y posteriormente cada seis meses después de la pérdida de la deambulación (20).

La afección cardíaca en DMD se caracteriza por el desarrollo de una miocardiopatía dilatada progresiva, que resultará en el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y el riesgo de muerte súbita temprana. El manejo de las manifestaciones cardíacas incluye la detección temprana de síntomas de insuficiencia y arritmias a través de la evaluación en el momento del diagnóstico y posteriormente cada año, esta evaluación debe incluir exploración física, electrocardiografía y ecocardiografía cuando sea posible. Se ha recomendado incluso como tratamiento cardioprotector el uso de IECAs en los pacientes próximos a los 10 años para retrasar la aparición de síntomas cardíacos (21).

La distrofia muscular de Duchenne se caracteriza por el desarrollo de contracturas musculares en las extremidades y el acortamiento de los músculos que conducen a la deformidad y a la escoliosis. El metabolismo óseo además se ve comprometido por el uso continua de corticoesteroides, por lo que el objetivo general del tratamiento ortopédico es optimizar y preservar la función muscular debilitada y prevenir deformidades graves como contracturas y

escoliosis. La indicación de intervenciones quirúrgicas debe ser evaluada con miembros del equipo multidisciplinario. El tratamiento actual con glucocorticoides ha reducido la incidencia de escoliosis severa que requiere de cirugía sin embargo se continúa indicando la monitorización clínica y radiológica cuidadosa de la columna vertebral en pacientes que reciben esteroideos. Si se encuentran fracturas sobre todo a nivel vertebral por compresión se debe considerar el uso de bifosfonatos. Se recomienda la vigilancia cada 6-12 meses en pacientes con escoliosis.

A pesar de que los corticoides se asocian a mejoras en el curso de la enfermedad y la supervivencia en pacientes con DMD también se asocian a efectos adversos que afectan a diferentes sistemas, uno de éstos es el hormonal, por lo que los cuidados endocrinológicos deben abordar el deterioro del crecimiento, la salud ósea, el metabolismo de la glucosa y grasas, y el retraso en la pubertad. Desde el diagnóstico se debe proporcionar consejería dietética, propiciando una adecuada ingesta de calcio y vitamina D para minimizar el riesgo de fracturas (19).

La afección gastrointestinal viene condicionada por el compromiso del músculo liso visceral como retraso en el vaciamiento gástrico, que se vuelve más evidente a mayor edad de los pacientes. El estreñimiento y la enfermedad por reflujo gastroesofágico son complicaciones muy frecuentes, por lo que las medidas preventivas y las intervenciones farmacológicas deben abordar estos síntomas gastrointestinales. El tratamiento diario con laxantes osmóticos y/o lactulosa pueden ser útiles en estos pacientes. La debilidad orofaríngea y la dismotilidad esofágica pueden poner en peligro la ingesta adecuada y segura de alimentos, y provocar desnutrición, lo que debe conducir al uso de una sonda de gastrostomía para optimizar el estado nutricional y limitar los riesgos de broncoaspiración (19).

Una de las complicaciones poco frecuentes pero presentes en el paciente con distrofia son los signos y síntomas de disfunción de la vejiga, lo que resulta en urgencia urinaria, falta de retención o hipoflujo lo cual también requiere un

manejo cuidadoso de las complicaciones por lo que el seguimiento urológico está indicado al menos anualmente con los pacientes en edad avanzada (22).

Una situación que merece atención especial es el involucramiento de los servicios de psicología y psiquiatría, esto debido a que como ya se mencionó se han evidenciado afecciones hasta en el 30% de los pacientes con Duchenne, éstas incluyen deterioro cognitivo, trastornos por déficit de atención e hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista y trastornos del lenguaje. El abordaje adicional para mejorar en conocimiento de estas manifestaciones es crucial ya que tiene un efecto importante en el funcionamiento y la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus familias.

En cuanto al tratamiento de la DMD las guías más recientes recomiendan el uso de corticoides o deflazacort en niños cuando su desarrollo motor se detiene o comienza a declinar y continuar el tratamiento durante toda la vida. La edad de inicio es variable pero nunca debe iniciarse antes de que el paciente cumpla los 2 años de vida. No existe una indicación clara sobre que corticoide debe usarse ya que ambos tienen la evidencia de mejorar la fuerza y la función motora y retrasar la pérdida de la deambulación y la función pulmonar, reduciendo la necesidad de cirugía de escoliosis y retrasando la aparición de miocardiopatía. Estudios recientes han informado de un mejor posible papel del uso de deflazacort diario en comparación con la prednisona diaria para retrasar la pérdida de la deambulación y aumentar la supervivencia.

El mecanismo exacto por el que los esteroides retrasan la progresión de la enfermedad no está del todo aclarado ya que la activación del receptor tiene efectos pleiotrópicos. Sin embargo, se han sugerido que los corticoides disminuyen la inflamación, y aumentan la masa muscular total y la fuerza en pacientes con DMD a través de la estimulación de factores de crecimiento similares a la insulina, disminución de la producción de citocinas, disminución de la reacción de los linfocitos, aumento de la proliferación de mioblastos y regulación positiva de moléculas sinérgicas. Además, los glucocorticoides como prednisona y deflazacort también muestran actividad mineralocorticoide lo que

puede desempeñar un papel importante en la amplia variedad de efectos adversos asociados al tratamiento (23).

La Distrofia muscular de Duchenne es un trastorno progresivo y limitante, que afecta de manera importante la calidad de vida de los pacientes con la enfermedad, por lo que la importancia de documentar las comorbilidades mayormente asociadas en nuestro medio es de suma relevancia para ayudar a realizar guías que normen la actitud ideal ante los pacientes con DMD.

ANTECEDENTES

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es uno de los trastornos neuromusculares más comunes en centros de tercer nivel como nuestro hospital, con una alta tasa de incidencia de comorbilidades descritas durante su seguimiento, las cuales se atienden de manera oportuna de acuerdo al tipo y gravedad de ésta.

La distrofia muscular es una enfermedad grave, progresiva y desgaste muscular que gradualmente conduce a dificultades con el movimiento. Esta enfermedad es causada por mutaciones en el gen DMD que codifica la distrofina, lo cual resulta en la supresión de la distrofina en el musculo, que conduce a una pérdida progresiva de tejido y función muscular.

Actualmente en México los datos epidemiológicos sobre la enfermedad, no se consideran completamente fiables debido a la falta de información y el infra diagnóstico que existe, sin embargo, se ha estimado una prevalencia de 6300 casos en total.

En un comunicado de secretaria de salud se ofrecen además otros datos como la edad media de perdida de la deambulacion de 9 años, con una edad media de supervivencia de 20 años (3).

Ésta media de supervivencia no contrasta con la literatura internacional, en la que actualmente se describe que puede llegar a ser de hasta 40 años con cuidados óptimos.

Existe un estudio prospectivo publicado en Francia en 2013 por Kienny y colaboradores, donde se determinó que la esperanza de vida para los pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne después de 1970 es de hasta 40 años, esto con los cuidados optimizados, cambiando incluso la principal causa de muerte de respiratoria a cardiaca aumentando ésta última de 8% al 44% (23).

En centros de tercer nivel como nuestro hospital, la Distrofia muscular de Duchenne es actualmente la enfermedad neuromuscular más común que se

atiende en consulta externa, la cual está asociada a una alta tasa de comorbilidades, tanto por la patología como por complicaciones con el tratamiento.

En la consulta se otorga un manejo multidisciplinario de acuerdo a la patología de base y a la comorbilidad, incluyendo la intervención de los diferentes servicios como genética, cardiología, neumología, rehabilitación, endocrinología, ortopedia, oftalmología y gastroenterología.

Un estudio transversal publicado por Latimer y colaboradores en junio de 2017 en el cual se incluyeron 219 pacientes con DMD, se reportaron como principales condiciones asociadas a la DMD los déficits cognitivos, el estreñimiento, ansiedad, depresión y obesidad. Esto además de lo que ofrece la literatura internacional donde se describen las cardíacas pulmonares y ortopédicas (24).

Otro estudio encontrado fue el publicado por Hendriksen y colaboradores en mayo de 2018, de tipo descriptivo donde se reclutaron 228 pacientes mencionando el desarrollo de epilepsia en el 7.9% de la muestra (25).

Al ser la enfermedad neuromuscular más frecuente y con una alta tasa de comorbilidades el enfoque del estudio fue el de documentar cuales son en nuestro medio las comorbilidades más frecuentes que afectan al paciente con esta patología, ya que no se encontró un estudio con las mismas características en México.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A pesar de que se cuenta con estudios alrededor del mundo los cuales determinan las comorbilidades más frecuentemente relacionadas a DMD, en México no contamos con estudios de este tipo que nos permita realizar un proceso epidemiológico de conocimiento de comorbilidades ni el estado actual de la enfermedad, existiendo actualmente una brecha significativa entre el conocimiento previo establecido en la literatura y lo que realmente está aconteciendo en nuestra población mexicana con DMD.

En nuestra unidad la DMD se consolida como la principal enfermedad neuromuscular de predominancia genética que con mayor frecuencia diagnosticamos en la consulta externa, al día de hoy con el reciente reconocimiento de enfermedad de Duchenne dentro del catálogo de enfermedades raras consideramos una necesidad imperiosa el poder iniciar con la exploración, modelos de evaluación y estado del arte de la enfermedad.

Los retrasos en el diagnóstico y en el inicio de tratamiento propician un deterioro rápido de los pacientes con DMD, documentándose que la edad media de pérdida de la deambulacion es a los 9 años, y edades medias de supervivencia de 20 años, la mitad de la vida media esperada en los pacientes en países desarrollados donde llega a ser de hasta 40 años con los cuidados óptimos con el involucramiento de un equipo multidisciplinario.

La importancia de nuestro estudio radica en ofrecer a los pacientes una atención temprana de las comorbilidades de acuerdo a su aparición, ofreciendo información de la prevalencia de éstas en nuestro medio, contrastando la información con la literatura internacional donde se documentan comorbilidades graves que repercuten en la calidad de vida de los pacientes.

La DMD no es un problema mínimo, es un problema grave que amerita especial atención para su detección temprana, abordaje y tratamiento.

JUSTIFICACION

La justificación práctica del presente estudio radica en que a pesar que DMD es una enfermedad rara , al momento se cuenta con la posibilidad de realizar diagnósticos mucho más rápidos y económicos lo que ha permitido que recientemente la prevalencia de la enfermedad se modifique, logrando poco a poco incrementar los diagnósticos lo cual obliga al conocimiento basto de la enfermedad ante el advenimiento de tratamientos modificadores de la misma, los cuales se investigan a lo largo del mundo esperando que nuestro país no sea la excepción , por lo tanto las implicaciones clínicas de este proyecto están dirigidas a la posibilidad de conocer el estado actual de las comorbilidades que la población con DMD enfrenta.

A nivel social, es una realidad que las enfermedades raras en donde se incluye a la DMD han encontrado relevancia en los últimos tiempos, sobre todo con el reconocimiento de DMD cómo enfermedad rara en el catálogo de las mismas dentro de nuestro país lo cual exige el trabajo multimodal que permita continuar con el proceso de diagnóstico y la supervisión de comorbilidades.

Desde el punto de vista metodológico el presente estudio se constituye como un análisis retrospectivo de comorbilidades que permite conocer las más frecuentes y que a su vez llevará a la supervisión e intervención oportuna en casa uno de los casos.

La Distrofia Muscular de Duchenne es la enfermedad neuromuscular más frecuente en México y en el mundo, calculándose una prevalencia en el país de 6300 casos actualmente, con una incidencia anual aproximadamente de 1/3600-5000 recién nacidos vivos del sexo masculino, lo cual genera un gran impacto en la salud pública del país, tanto por el tratamiento de la enfermedad de base como por las complicaciones y la necesidad de la atención multidisciplinaria.

El servicio de Neurología pediátrica en nuestro hospital es un centro de referencia nacional que recibe a pacientes de todo el país, lo cual propicia una gran concentración de pacientes con diversas patologías como es el caso de la

DMD, logrando recolectarse un total de 67 pacientes considerándose como una buena muestra para la realización de nuestro estudio. Cada paciente cuenta con una historia clínica detallada donde se incluyen los antecedentes heredofamiliares, y personales patológicos, el abordaje de la enfermedad, el tratamiento y las comorbilidades detectadas durante su seguimiento

Los pacientes en seguimiento acuden en forma regular a la consulta de neurología pediátrica, por lo menos 2 a 3 veces por año, hasta ser contra referido al servicio de Pediatría de la Unidad a la que corresponda, por lo tanto, en el expediente clínico, se cuenta con notas médicas de cada consulta documentando los diagnósticos, el tratamiento, ajustes de éste, eventos adversos y deterioro gradual de la función con el tiempo. Para el diagnóstico se involucra al servicio de genética para realización del panel genético correspondiente de acuerdo a su disponibilidad.

Las Distrofia Muscular de Duchenne es se encuentra como una de las principales causas de discapacidad motriz en nuestro hospital, por lo que consideramos de suma relevancia la documentación de sus complicaciones, todo esto como un intento de realizar acciones correspondientes que lleven a mejorar la calidad de vida de los pacientes, retrasando sus principales complicaciones y mejorando su funcionalidad una vez que las presenten.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las comorbilidades más frecuentes encontradas en los pacientes pediátricos con Distrofia Muscular de Duchenne del HIMFG?

Hipótesis alterna

La principal comorbilidad relacionada a Distrofia muscular de Duchenne en niños es la cardiopatía.

Hipótesis nula

La principal comorbilidad relacionada a Distrofia Muscular de Duchenne en niños no es la cardiopatía.

OBJETIVO GENERAL

Documentar la prevalencia de las comorbilidades asociadas a la Distrofia muscular de Duchenne en la población pediátrica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Establecer la edad media de pérdida de la deambulaci3n de los pacientes con DMD.

Documentar la edad media de diagn3stico de los pacientes con DMD.

Determinar el n3mero de pacientes que habían perdido la deambulaci3n al momento del diagn3stico.

Documentar a que edad son más comunes las comorbilidades más graves.

MATERIAL Y METODOS

Expediente clínico físico y electrónico.

Computadora del servicio de neurología pediátrica.

Programa Excel.

Tipo de análisis: Descriptivo, observacional.

1.- Se revisaron las hojas de consulta diaria del servicio de neurología pediátrica, de todos los pacientes con diagnóstico de Distrofia muscular de Duchenne desde el 01 de enero del 2020 al 30 de abril del 2023.

2.- Posteriormente, se realizó una búsqueda en los expedientes tanto electrónicos como físicos de estos pacientes, para determinar cuántos se encuentran diagnosticados genéticamente con la enfermedad.

3.- Se documentaron las comorbilidades confirmadas en los expedientes, la edad de diagnóstico, la pérdida de la deambulacion y el tratamiento instaurado.

4.- Se vació la información en tablas de Excel o Word para que se puedan evaluar.

5.- A partir de esto se enumeraron y ordenaron por frecuencia las comorbilidades registradas.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional.

Descriptivo.

Corte transversal.

TEMPORALIDAD

Se revisarán las hojas de consulta diaria del servicio de neurología pediátrica, de todos los pacientes con diagnóstico de Distrofia muscular de Duchenne desde 01 de Enero de 2020 al 30 de Abril del 2022, para tener nuestra base de datos.

UNIVERSO

Pacientes que acuden o acudieron a la consulta de neurología pediátrica de los 0-18 años con diagnóstico de Distrofia muscular de Duchenne.

UNIDAD DE TRABAJO

Consultorio de neurología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Computadora con archivos electrónicos de consulta diaria de neurología pediátrica.

Archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico confirmado de Distrofia Muscular de Duchenne.

Paciente que se encuentren en seguimiento en consulta externa de neurología desde el 01 de enero del 2020 al 30 de abril del 2023.

Pacientes con edad comprendida entre 0-18 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes con comorbilidades previas al diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne y las no relacionadas directamente con la enfermedad.

RECURSOS HUMANOS.

1.- Personal del servicio de Archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

2.- Especialista que da seguimiento a los casos.

3.- Pacientes con el diagnóstico de DMD, a los cuales se les está dando seguimiento.

4.- Investigador.

PRESUPUESTO

Limitado.

CONCEPTUALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Años de vida del paciente	Cuantitativa	Númerica	0-18 años.
Sexo	Conjunto de condiciones anatómicas, fisiológicas, psicológicas que distinguen a un hombre de una mujer.	Género al que pertenece cada uno de los pacientes.	Cualitativa	Nominal	Mujer Hombre
Comorbilidad	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo.	Enfermedad asociada o relacionada la condición de base.	Cualitativa	Nominal	Cardiopatía, neumopatía, patología ortopédica.
Cardiopatía	Enfermedad que afecta al corazón o	Cualquier afección	Cualitativa	Nominal	Arritmias, miocardiopa

	sus vasos sanguíneos.	independiente de la naturaleza asociada a la enfermedad.			tía, disfunciones .
Distrofia muscular de Duchenne	Enfermedad neuromuscular de origen genético, que se produce a partir de la traducción defectuosa de la proteína distrofina.	Enfermedad que muestra afección del músculo esquelético y cardíaco, que propicia la pérdida del movimiento de forma gradual con deterioro importante de la calidad de vida.	Cualitativa	Nominal	Panel genético

PRESENTACION DE RESULTADOS

Se recolectó la información como previamente se estableció con un total de 67 pacientes de la consulta externa de neurología pediátrica con el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne, esto se hizo a través del Sistema HarmoniMD (Expediente electrónico) y de los expedientes físicos. Con ayuda del programa GraphPad Prism 9, se graficaron los datos obtenidos. De los pacientes estudiados se obtuvieron las siguientes variables: sexo, edad actual en años, edad en años al diagnóstico de la patología, edad al diagnóstico de las comorbilidades, comorbilidad diagnosticada, tratamiento actual, y preservación de la deambulación al momento del diagnóstico.

Se considera que la DMD es una enfermedad ligada al cromosoma X, por lo tanto, el 100% de los pacientes eran del sexo masculino, sin contar dentro de nuestros datos recopilados algún paciente de sexo femenino, cabe destacar que en la literatura se describen casos esporádicos de portadoras asintomáticas, o incluso sintomáticas con afecciones mínimas (Ver anexo 1).

Se documentó la edad al momento del diagnóstico de DMD, lo cual llama la atención de forma importante ya que la mayor proporción de los pacientes con DMD se encuentra en una edad comprendida entre los 6-8 años, lo cual se considera tardía en comparación con la literatura internacional donde se documenta una media de diagnóstico de entre los 4 y 5 años, lo cual propicia retrasos en el inicio del tratamiento lo que provoca la aparición de forma temprana de complicaciones asociadas a la enfermedad. La mayoría se encuentra en el rango de edad de los 7 años con un total de 17 pacientes que representan el 25.37%, de ahí en orden descendente se encuentran los pacientes de 6 años con un registro de 15 pacientes (22.38%), 8 años con 14 pacientes (20.8%), 5 años 6 pacientes (8.9%), 10 años con 4 pacientes (5.9%), 11 y 4 años 1 paciente (1.49%). (Ver anexo 2).

Otra de los resultados que se obtuvieron el análisis de nuestro datos, y consideramos relevante dar a conocer en el trabajo, son los pacientes que preservaban la deambulación al momento del diagnóstico, los cuales fueron la mayoría con 52 pacientes versus 15 pacientes que se encontraban confinados a silla de ruedas, haciendo hincapié sobre todo en éstos últimos ya que es importante la cantidad de pacientes que llegan una vez que pierden la marcha lo cual reduce considerablemente la calidad de vida. (Ver anexo 3).

La finalidad principal de nuestro estudio fue el de determinar las principales comorbilidades asociadas a DMD en nuestro medio, al realizar el análisis de los datos y contrastarlo con la literatura internacional, coincide con un porcentaje mayor de las enfermedades cardiacas entre éstas destacando las miocardiopatías y la presencia de arritmias con un total de 15 pacientes (22.3%). Como segunda complicación más prevalente en nuestro medio destacan las afecciones ortopédicas demostrándose en 14 pacientes (20.8%) que si bien no conllevan un riesgo directo en la mortalidad condiciona considerablemente la calidad de vida. En tercer lugar, se encuentran las complicaciones pulmonares, las cuales se encontraban asociadas o no a las enfermedades cardiacas, con 7 pacientes (10.4%). De los 67 pacientes, se encontraron 4 pacientes (5.9%) con epilepsia como comorbilidad, encontrándose, en 4to lugar en orden de prevalencia. Un total de 28 pacientes se encontraron libre de comorbilidades, sin consignarse ninguna confirmada en el expediente, esto nos da un porcentaje de 41.7%. El total de la suma de las comorbilidades no resulta en 100%, esto debido a que un paciente podía presentar hasta 3 comorbilidades en este caso fueron 12 pacientes los que presentaron más de una, llamando la atención de comorbilidades más graves en una etapa más avanzada de la enfermedad (Ver anexo 4). Se encontraron hasta 10 pacientes con otras comorbilidades no relacionadas, entre éstas afecciones dermatológicas, tumores, y afecciones endocrinas no relacionadas con el tratamiento.

La edad actual de los pacientes varió de los 4-17 años, y se recopiló la información acerca del tratamiento de los pacientes, de los cuales el 100% tenían tratamiento con corticoesteroides.

DISCUSIÓN

Como hemos mencionado a lo largo de éste estudio la Distrofia Muscular de Duchenne tiene importante impacto en la calidad de vida, nosotros como proveedores de salud estamos obligados a mejorar las condiciones de los pacientes que se presentan a la consulta diaria con éste diagnóstico, esto incluye desde un buen abordaje y una historia clínica detallada, hasta el tratamiento y retraso de las complicaciones que conlleva la historia natural de la enfermedad, motivo por el cual la atención de éste estudio se centró en éstas últimas.

Actualmente los avances médicos han propiciado que la vida media de supervivencia se prolongue hasta los 40 años en países de primer mundo, esto con la intervención multidisciplinaria atendiendo a cada una de las necesidades de los pacientes, lo cual se intenta replicar en nuestro hospital, englobando en la atención de la DMD a los servicios de genética, rehabilitación, oftalmología, endocrinología, neumología y cardiología.

Al igual que los descrito en la literatura internacional, los datos obtenidos en nuestro estudio muestran como principal comorbilidad la patología cardíaca, seguido de ortopédicas y pulmonares. Existe una proporción semejante de desarrollo de epilepsia con el estudio mencionado realizado por Hendriksen y cols (Mayo 2018).

Sin embargo, posterior al análisis de cada una de las patologías llama la atención que no encontramos consignados con frecuencia en los expedientes diagnósticos trastornos de neurodesarrollo, discapacidad intelectual, e incluso valoraciones por las áreas de psicología y paidopsiquiatría, lo cual consideramos

sumamente relevante ya que la literatura menciona que hasta el 30% de los pacientes con DMD desarrollará alguna comorbilidad neuropsiquiátrica.

Se observó además que a mayor edad mayores comorbilidades graves se asociaron con las enfermedades, sobre todo las de origen cardiaco.

Y si bien no era el objetivo principal de nuestro estudio, se obtuvo información valiosa con las características del paciente al momento de su conocimiento en nuestro hospital, evidenciando la edad media del diagnóstico y la pérdida de la deambulacion.

CONCLUSIONES

Los resultados que se obtuvieron de nuestro estudio brindan información importante de las principales comorbilidades en el Hospital Infantil de México, lo cual propicia un mejor enfoque durante la atención del paciente con DMD.

Es necesario implementar un tamizaje adecuado desde el primer y segundo nivel de atención de los pacientes con sospecha de enfermedad neuromuscular, para realizar un abordaje temprano y optimizar las modalidades de tratamiento con un enfoque multidisciplinario.

Hacer énfasis en el adecuado seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne, incluyendo las patologías neuropsiquiátricas y los trastornos del neurodesarrollo como parte del espectro de esta enfermedad y realizar un ejercicio interno que refuerce y fortalezca el abordaje integral del paciente con distrofinopatía.

Al ser las comorbilidades cardíacas las más prevalentes en nuestro medio, se sugiere implementar la terapia con IECAS como uso de rutina en los pacientes próximos a los 10 años de edad, independiente de la presencia o no de patología cardíaca en ese momento, esto de acuerdo a los estudios publicados en los que se observa un retraso en la aparición de complicaciones de ésta índole.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- 1.- Consulta de expedientes de los casos reportados de Mayo del 2022 a Abril del 2023.
- 2.- Seguimiento de los pacientes acuden a consulta externa de Mayo del 2022 a Abril del 2023.
- 3.- Análisis y procesamiento de la información Abril-Mayo 2023.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Suthar R, Sankhyan N. Duchenne muscular dystrophy: A practice update. *Indian J Pediatr.* 2018 Apr,85(4):276-281.
2. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 7, 13 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
3. Secretaria de salud comunicado. Distrofia muscular de Duchenne. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/prensa/015-distrofia-muscular-duchenne-afecta-a-1-de-cada-3-500-recien-nacidos-a-nivel-mundial>. 11 de enero del 2018.
4. Kieny, P. et al. Evolución de la esperanza de vida de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne en el centro AFM Yolaine de Kepper entre 1981 y 2011. *Ann. física rehabilitación Medicina.* 56 , 443–454 (2013).
5. Aartsma-Rus, A., Van Deutekom, J. C. T., Fokkema, I. F., Van Ommen, G. J. B. & Den Dunnen, J. T. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve* 34, 135–144 (2006).
6. Helderma-van den Enden, A. T. et al. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Clin. Genet.* 75, 465–472 (2009).
7. Mokri, B. & Engel, A. G. Distrofia de Duchenne: hallazgos microscópicos electrónicos que apuntan a una anomalía básica o temprana en la membrana plasmática de la fibra muscular. *Neurology* 25, 1111–1120 (1975).
8. Górecki, D. C. et al. Expresión de cuatro transcripciones alternativas de distrofina en regiones cerebrales reguladas por diferentes promotores. *Hum. Mol. Genet.* 1, 505–510 (1992).

9. Brenman, J. E., Chao, D. S., Xia, H., Aldape, K. & Brecht, D. S. Óxido nítrico sintasa complejada con distrofina y ausente del sarcolema del músculo esquelético en la distrofia muscular de Duchenne. *Celda* 82, 743–752 (1995).
10. Allen, D. G., Whitehead, N. P. & Froehner, S. C. Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: roles of Ca^{2+} , reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy. *Physiol. Rev.* 96, 253–305 (2016).
11. Tidball, J. G., Welc, S. S. & Wehling-Henricks, M. Inmunobiología de las distrofias musculares hereditarias. *Compr. Physiol.* 8, 1313–1356 (2018).
12. Aartsma-Rus, A. et al. Consenso basado en la evidencia y revisión sistemática sobre la reducción del tiempo hasta el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne. *J. Pediatr.* 204, 305–313.e314 (2019).
13. Aartsma-Rus, A., Ginjaar, I. B. & Bushby, K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J. Med. Genet.* 53, 145–151 (2016)
14. Chamberlain, J. S. et al. Diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies by polymerase chain reaction. A multicenter study. *JAMA* 267, 2609–2615 (1992).
15. Moat, S. J. et al. Characterization of a blood spot creatine kinase skeletal muscle isoform immunoassay for high-throughput newborn screening of Duchenne muscular dystrophy. *Clin. Chem.* 63, 908–914 (2017).
16. Moxley, R. T. 3rd, Pandya, S., Ciafaloni, E., Fox, D. J. & Campbell, K. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management. *J. Child Neurol.* 25, 1116–1129 (2010).
17. A.Y. Manzur, M. Kinali, F. Muntoni, Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*, 93 (2008), pp. 986-990.
18. Camacho A. Distrofia Muscular de Duchenne. *Anales de pediatría continuada. Hospital Universitario* 12 de octubre. Madrid España. Vol 12. Num2. Pag 47-54.
19. Birnkrant, D. J. et al. Diagnóstico y manejo de la distrofia muscular de Duchenne, parte 1,2,3: manejo respiratorio, cardíaco, óseo y ortopédico. *Lancet Neurol.* 17, 347–361 (2018).

20. Finder, J. D. et al. Cuidados respiratorios del paciente con distrofia muscular de Duchenne: declaración de consenso de ATS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170, 456–465 (2004).
21. Buddhe, S. et al. Manejo cardíaco del paciente con distrofia muscular de Duchenne. *Pediatrics* 142 (Suppl. 2), S72–S81 (2018).
22. Bertrand, L. A., Askeland, E. J., Mathews, K. D., Erickson, B. A. & Cooper, C. S. Prevalencia y molestia de los síntomas del tracto urinario inferior informados por el paciente en las distrofias musculares. *J. Pediatr. Urol.* 12, 398.e391–398.e4 (2016).
23. McDonald, C. M. et al. Tratamiento con deflazacort vs prednisona para la distrofia muscular de Duchenne: un metanálisis de las tasas de progresión de la enfermedad en ensayos clínicos multicéntricos recientes. *Nervio muscular* 61, 26–35 (2020).
24. Latimer, R et cols. Secondary conditions among males with Duchenne or Becker muscular Distrophy . *J Child Neurol.* 2017 Jun. Epub 2017.
25. C Hendriksen and cols. Brain related comorbidities in boys and men with duchene muscular dystrophy. A descriptive study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018, may 22(3).

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.

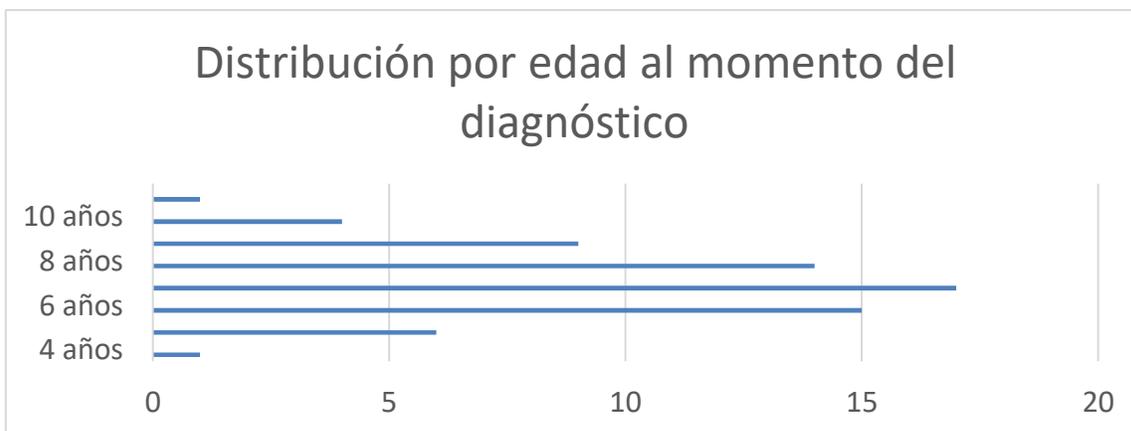
Consideramos que la limitación de nuestro estudio se encontró en la poca variedad en las comorbilidades descritas de los pacientes en seguimiento, probablemente por la falta de asentimiento de éstas en los expedientes.

ANEXOS

Anexo 1. Sexo de pacientes.



Anexo 2. Distribución por edad al diagnóstico.



Anexo 3. Preservación de la deambulaci3n.

PRESERVA DEAMBULACIÓN

■ Deambulaba ■ No deambulaba



ANEXO 4. PRINCIPALES COMORBILIDADES ENCONTRADAS.

PRINCIPALES COMORBILIDADES

■ Principales comorbilidades

