# REGISTRO DE PACIENTES CON DISTROFINOPATÍAS EN COLOMBIA

**ANDREA CECILIA ESLAVA OTÁLORA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**MAESTRÍA EN GENÉTICA HUMANA**

**Bogotá, 2016**

# REGISTRO DE PACIENTES CON DISTROFINOPATÍAS EN COLOMBIA

**ANDREA CECILIA ESLAVA OTÁLORA**

**Tesis de Grado presentada como requisito parcial para optar al título de**

**MAESTRÍA EN GENÉTICA HUMANA**

**Directora: HEIDI ELIANA MATEUS ARBELAEZ, MD, M.Sc.**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**MAESTRÍA EN GENÉTICA HUMANA**

**Bogotá, 2016**

**Dra. HEIDI ELIANA MATEUS ARBELAEZ, MD, M.Sc.**

**DIRECTORA DE TESIS**

**Dra. SANDRA YANETH OSPINA LAGOS, M.D., M.Sc.**

**JURADO**

**Dr. JUAN CARLOS PRIETO RIVERA, M.D., M.Sc.**

**JURADO**

**NOTA DE ADVERTENCIA**

Artículo 23 de la Resolución Nº 13 de Julio de 1996:

"LA UNIVERSIDAD NO SE HACE RESPONSABLE POR LOS CONCEPTOS EMITIDOS POR SUS ALUMNOS EN SUS TESIS DE GRADO".

**DEDICATORIA**

*A David, por su amor y apoyo incondicional.*

## AGRADECIMIENTOS

*A los docentes de la Universidad del Rosario por sus invaluables aportes a mi formación profesional.*

*A la Doctora Heidi Eliana Mateus por su confianza, apoyo, orientación y paciencia en cada etapa para el desarrollo de este trabajo.*

*A los pacientes y sus familias.*

*A la Doctora Dora Fonseca y al Doctor Carlos Restrepo por la confianza y colaboración.*

*A los Médicos que me apoyaron y colaboraron enviando los pacientes para el proyecto.*

*A Esteban y Sebastián, mis hijos, quienes compartieron su tiempo con este proyecto.*

**TABLA DE CONTENIDO**


**1. INTRODUCCIÓN ..... 11**

**2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA ..... 13**

**3. JUSTIFICACIÓN ..... 14**

**4. OBJETIVOS ..... 16**

4.1 GENERAL ..... 16
4.2 ESPECÍFICOS ..... 16

**5. MARCO TEÓRICO ..... 17**

5.1 HISTORIA ..... 17
5. 2 EPIDEMIOLOGÍA ..... 20

**6. ETIOLOGÍA ..... 21**

6.1 HERENCIA ..... 21
6.2 EL GEN DMD ..... 21
6.3 MUTACIONES EN EL GEN DMD ..... 23
6.4 REGLA DEL MARCO DE LECTURA ..... 25
6.5 LA PROTEÍNA DISTROFINA ..... 26

**7. FISIOPATOLOGÍA ..... 28**

**8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS ..... 30**

8.1 COMPROMISO CARDIACO ..... 33
8.2 COMPROMISO RESPIRATORIO ..... 33
8.3 COMPROMISO ARTICULAR ..... 34
8.4 COMPROMISO GASTROINTESTINAL ..... 34
8.5 COMPROMISO NUTRICIONAL ..... 34
8.6 COMPROMISO ÓSEO ..... 35
8.7. CLASIFICACIÓN DE LAS DISTROFINOPATÍAS ..... 35

**9. CORRELACIÓN GENOTIPO – FENOTIPO ..... 36**

**10. DIAGNÓSTICO CLÍNICO ..... 38**

10.1 CREATININ CINASA (CK) ..... 38
10.2 BIOPSIA MUSCULAR CON INMUNOHISTOQUÍMICA ..... 39
10.3 DIAGNÓSTICO MOLECULAR ..... 40
10.4 TAMIZAJE ..... 43

**11. TRATAMIENTO ..... 44**

11.1 GLUCOCORTICOIDES ..... 45
11.2 TRATAMIENTO MOLECULAR ..... 47
***11.2.1 SUPRESIÓN DE MUTACIÓN*** ..... *47*
***11.2.2 SALTO DEL EXÓN*** ..... *48*
***11.2.3 TERAPIA GÉNICA*** ..... *50*

**12. BASES DE DATOS EN EL MUNDO ..... 53**

12.1 MD STARNET ..... 53

12.2 DYSTROPHY.REGISTRY.CZ ..... 54
12.3 DUCHENNE CONNECT.ORG ..... 54
12.4 REGISTRY OF MUSCULAR DYSTROPHY (REMUDY) ..... 55
12.5 BASE DE DATOS DE DISTROFINOPATÍAS CHFU (CHILDREN´S HOSPITAL OF FUDAN UNIVERSITY) ..... 55
12.6 TRANSLATIONAL RESEARCH IN EUROPE – ASSESSMENT AND TREATMENT OF NEUROMUSCULAR DISORDERS (TREAT-NMD) ..... 56
12.7 BASE DE DATOS MUTACIONAL DE LEIDEN(AARTSMA-RUS ET AL., 2006)) ..... 57

**13. MATERIALES Y MÉTODOS ..... 58**

13.1 TIPO DE ESTUDIO ..... 58
13.2 POBLACIÓN Y MUESTRA ..... 58
13.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN ..... 58
***13.3.1 Datos de identificación*** ..... *59*
***13.3.2 Datos demográficos*** ..... *59*
***13.3.3 Antecedentes*** ..... *59*
***13.3.4 Examen físico*** ..... *59*
***13.3.5 Análisis molecular*** ..... *59*
***13.3.6 Paraclínicos*** ..... *60*
***13.3.7 Tratamiento*** ..... *60*

**14. CONSIDERACIONES ÉTICAS ..... 61**

**15. RESULTADOS ..... 63**

15.1 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN ..... 63
15.2 ANTECEDENTES ..... 66
15.3 EXAMEN FÍSICO ..... 67
15.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO ..... 69
15.5 PARACLÍNICOS ..... 69
15.6 ANÁLISIS MOLECULAR ..... 71
***15.6.1 MUTACIONES ENCONTRADAS*** ..... *71*
***15.6.2 MUTACIONES ENCONTRADAS vs BASES DE DATOS MUNDIALES*** ..... *74*
***15.6.3 CORRELACIÓN GENOTIPO – FENOTIPO*** ..... *75*
15.7 TIPO DE EXAMEN REALIZADO ..... 78
15.8 TRATAMIENTO ..... 79
15.9 COMPARACIÓN DATOS REPORTADOS EN DIFERENTES BASES DE DATOS MUNDIALES ..... 80

**16. DISCUSIÓN ..... 81**

**17. CONCLUSIONES ..... 94**

**18. PERSPECTIVAS ..... 95**

**19. BIBLIOGRAFÍA ..... 96**

**20. ANEXOS ..... 105**

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Organización del gen DMD e Isoformas de la Distrofina. ..... 22
Figura 2. Ubicación de los *hot spots* en el gen *DMD* ..... 24
Figura 3. Regla del marco de lectura. ..... 26
Figura 4. Diagrama de la proteína Distrofina, dominios y severidad del fenotipo ..... 27
Figura 5. Función de la Distrofina. (www.medwave.cl) ..... 29
Figura 6. Maniobra de Gowers. ..... 32
Figura 7. Algoritmo diagnóstico para DMD. ..... 42
Figura 8. Aproximación multidisciplinaria en DMD ..... 45
Figura 9. Representación mecanismo de acción de Ataluren. ..... 48
Figura 10. Aplicación de ASO para salto del exón. ..... 50
Figura 11. Diseño de mini y microdistrofina ..... 51
Figura 12. Estructura de distrofina y Utrofina. ..... 52
Figura 14. Origen de pacientes por departamentos ..... 65
Figura 15. Comparación en meses de adquisición de hitos del desarrollo. ..... 67
Figura 16. Distribución de pacientes por tipo de distrofinopatía. ..... 69
Figura 17. Distribución de las mutaciones puntuales. ..... 73
Figura 18. Comparación de mutaciones en las diferentes bases de datos. ..... 75
Figura 19. Distribución de grandes deleciones y duplicaciones en el gen DMD ..... 78
Figura 20. Técnica Molecular diagnóstica. ..... 79

# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Salto del Exón con Oligonucleótidos Anti sentido (ASO). .....50
Tabla 2. Porcentaje de distribución de pacientes por departamentos. .....64
Tabla 3. Adquisición (en meses) de hitos del desarrollo. .....66
Tabla 4. Datos clínicos de acuerdo a distrofinopatía. .....68
Tabla 5. Resultados paraclínicos.....70
Tabla 6. Distribución de mutaciones de acuerdo al diagnóstico.....71
Tabla 7. Mutaciones puntuales, pequeñas deleciones/duplicaciones y en sitios de *splicing* en pacientes DMD/DMB. .....73
Tabla 8. Distribución de mutaciones en las diferentes bases de datos.....74
Tabla 9. Deleciones y duplicaciones en pacientes DMD/DMB .....77
Tabla 10. Distribución de tratamiento de acuerdo a distrofinopatía.....79
Tabla 11 Comparación datos registros mundiales .....80

# 1. INTRODUCCIÓN

La distrofia muscular de Duchenne (DMD; OMIM # 310200) es una enfermedad neuromuscular caracterizada por atrofia y debilidad muscular progresiva, sin cura conocida. Afecta principalmente al sexo masculino, con una incidencia de 1 de cada 3500 niños nacidos vivos, y 20000 nuevos casos en el año a nivel mundial. Es la distrofia más diagnosticada en la infancia, generalmente se presenta antes de los 5 años con un pronóstico grave y esperanza de vida significativamente reducida. La cardiomiopatía y la insuficiencia respiratoria suelen ser la causa de muerte durante la adolescencia. La distrofia muscular de Becker (DMB; OMIM # 300376) es una forma alélica menos severa de la enfermedad que se presenta de manera más tardía, con una incidencia de 1 de cada 6000 niños nacidos vivos.

Las distrofinopatías, conocidas como Duchenne (DMD) y Becker (DMB), son enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, que ocurren debido a mutaciones en el gen *DMD*, ubicado en el brazo corto del cromosoma X (Xp21.2), el cual codifica para la proteína distrofina, la cual está localizada en el subsarcolema y cuya principal función es la unión del citoesqueleto a la matriz extracelular por medio del complejo distrofina – glicoproteína, actuando como bisagra manteniendo la integridad del músculo durante su contracción.

El gen *DMD* presenta una gran heterogeneidad mutacional, a la fecha se han descrito más de 35 mil mutaciones, la mayoría de las cuales son de carácter privado, lo cual hace necesario realizar una caracterización de la población y diagnóstico molecular; fundamental para el paciente teniendo en cuenta el advenimiento de tratamientos mutación específicos, y además de utilidad para las

familias de los afectados, a quienes se les puede ofertar no sólo un diagnóstico temprano, sino opciones reproductivas en el caso de las pacientes portadoras.

Conocer estos datos a través de un registro, permite tener la información que conlleve a realizar seguimiento a los estándares de tratamiento, información y educación a los pacientes y sus familias, mejoras en las políticas de salud del país y facilitar el acceso a los tratamientos de precisión que se encuentran en desarrollo.

## 2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

En Colombia no se cuenta con un registro adecuado de pacientes con distrofinopatías que permita conocer el número de afectados, estudiar su distribución geográfica, conocer los tipos de mutaciones y la historia natural de la enfermedad y de esta manera poder realizar seguimiento y tener una caracterización molecular que conlleve a tratamientos que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Es por ello que se hace indispensable iniciar el registro y de esta manera acceder a información valiosa desde el punto de vista clínico, genético, epidemiológico y molecular de la población colombiana.

## 3. JUSTIFICACIÓN

En las distrofinopatías existe una marcada variabilidad fenotípica, si bien, en la mayoría de los casos estas diferencias en el cuadro clínico son atribuibles a las características de la mutación. Esta correlación genotipo/fenotipo no se da en todos los casos, lo cual puede poner de manifiesto la presencia de otros factores ya sea genéticos o ambientales, que pueden estar ejerciendo algún tipo de efecto en la expresión de la enfermedad. Es por esto que el registro de las características clínicas y moleculares de un paciente, permite de una manera más eficiente establecer estas correlaciones y brindar una mejor compresión de los mecanismos moleculares involucrados en la fisiopatología de la enfermedad.

Los estudios previos realizados en la población colombiana han mostrado que los afectados con DMD/DMB presentan un menor número de mutaciones tipo deleción que la media universal.

En Colombia, la frecuencia de deleciones del 31% (Silva et al., 2004) es más baja que la media global calculada (70%) y la de varias poblaciones individuales; sin embargo, es similar con los porcentajes informados en otros estudios de Latinoamérica que incluyen series publicadas en Argentina 35% (Baranzini et al., 1998) y Venezuela 36% (Delgado et al., 1994).

En el caso específico de DMD/DMB, además de confirmar el diagnóstico clínico, el hallazgo de mutaciones específicas del gen *DMD* permite establecer en la mayoría de los casos, una correlación genotipo-fenotipo; ayuda a predecir el cuadro clínico del paciente, así como los posibles

tratamientos, información que es esencial para el médico, el paciente y sus familiares (Silva et al., 2004).

Teniendo en cuenta el número limitado de pacientes con distrofinopatías, la falta de caracterización epidemiológica de la población colombiana así como el perfil mutacional, su distribución y frecuencias, el comportamiento en cuanto a las funciones motora, respiratoria y cardiaca y en términos generales la historia natural de la enfermedad. Se hace necesaria la creación de un registro de pacientes que se constituya en un recurso importante para solventar estas necesidades de información y ser una herramienta útil para contribuir en el diseño de políticas en salud, aplicación de guías de manejo, acceso a tratamientos de última tecnología y permitir su comparación con otros registros disponibles a nivel mundial como fuente de conocimiento en los ámbitos clínico, genético y epidemiológico.

# 4. OBJETIVOS

## *4.1 GENERAL*

Realizar el primer registro en Colombia de los pacientes identificados con distrofinopatías, teniendo en cuenta características clínicas y paraclínicas, así como las mutaciones causales de esta patología.

## *4.2 ESPECÍFICOS*

- Identificar las características socio demográficas de la población.
- Realizar un registro y descripción de las manifestaciones clínicas de los pacientes colombianos con distrofinopatías.
- Describir las mutaciones causales de la enfermedad y su prevalencia en la población colombiana.
- Realizar una correlación genotipo – fenotipo de los pacientes colombianos con distrofinopatías.

# 5. MARCO TEÓRICO

## *5.1 HISTORIA*

De acuerdo con la revisión histórica realizada acerca del Doctor Edward Meryon y la distrofia muscular (Emery, A. E. H. & Emery, 1993), las primeras descripciones que hacen referencia a una enfermedad compatible con Distrofia Muscular de Duchenne, fueron realizadas en el siglo XIX por el cirujano y anatomista Charles Bell, en 1830 en la publicación ***"El Sistema Nervioso del Cuerpo Humano"*** en esta describió un paciente de 18 años con debilidad muscular progresiva que inició alrededor de los 10 años. Sin embargo para la época no se contaba con descripción patológica del músculo para establecer el diagnóstico.

La primera descripción clínica clara y detallada fue realizada por el profesor Gaetano Conte con la colaboración del Dr. L. Gioja, reportada en ***"Annali Clinici dell'Ospedale degli Incurabili di Napoli"*** en 1836, en el cual se describen dos hermanos cuyas manifestaciones iniciaron a los ocho años, con pantorrillas engrosadas y debilidad muscular progresiva que afectaba los miembros inferiores. Posteriormente presentaron contracturas en las rodillas y cadera. El hermano mayor falleció por falla cardiaca. En los dos casos la función sensitiva y mental era normal.

Años más tarde, en 1847 en el Hospital de Londres, el Dr. W.J. Little reportó dos hermanos afectados de 12 y 14 años, quienes habían perdido la capacidad de marcha a los once años y el mayor de ellos falleció a los 14 años. Durante la necropsia, el examen de los gastrognemios y los sóleos mostró que el tejido muscular había sido reemplazado por grasa.

Estas descripciones son consistentes clínicamente con un diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne, sin embargo la primera descripción sistemática y detallada de la enfermedad debe atribuirse a Edward Meryon.

Edward Meryon en 1851 presentó en la reunión de la Sociedad Médica y Quirúrgica el caso de ocho niños afectados en tres familias. Uno de los pacientes de la segunda familia, había sido descrito previamente por Mr. Partridge en 1847 a la Sociedad de Patología de Londres, cuyo examen muscular en la necropsia reportó degeneración grasa diseminada.

Se describió detalladamente la clínica de los pacientes*: "dificultad para caminar desde la temprana edad, posteriormente para subir escaleras, la marcha se pierde y la muerte ocurre en la segunda década. No se observaron fasciculaciones ni otros signos de disfunción nerviosa"*. Definiéndola así como una enfermedad de origen muscular.

Posteriormente, en 1858, Guillaume-Benjamin Duchenne, médico de la Sociedad de Medicina de París, describió un paciente con clínica compatible con la enfermedad. Continuó sus estudios con estimulación eléctrica externa, dando las bases de la electromiografía, por lo que se le considera el padre de la Electrofisiología. Hacia 1868 describe un grupo de pacientes con paraplejía hipertrófica de gastrognemios e inicialmente pensó que la causa era de origen cerebral; con estudios repetidos de múltiples biopsias musculares, considera que la enfermedad es de origen muscular (Chaustre & Chona, 2011).

Hacia 1886, Gowers describe el signo clásico que lleva su nombre tras observar varios niños afectados con DMD.

Las bases química y molecular de la enfermedad permanecieron desconocidas hasta los inicios de los 80, cuando el gen fue mapeado en Xp21 y posteriormente alrededor de 1987 cuando se inició el aislamiento y clonación del gen *DMD;* y en 1988 se llevó a cabo la secuenciación completa del cDNA y la deducción de la estructura primaria de la distrofina. (Koenig, M; Monaco, P; Kungel, 1988) Avance que permitió definir sus diferentes dominios, función y rol en los pacientes con DMD.

## *5. 2 EPIDEMIOLOGÍA*

La incidencia estimada, varía entre 3600 a 6000 recién nacidos vivos para DMD, mientras que la DMB es 5 veces menos frecuente, 1:17000 (Brabec et al., 2009). Al tener en cuenta las incidencias reportadas por diferentes poblaciones, no se encuentran diferencias significativas entre las mismas (Mah et al., 2014). De acuerdo a este mismo estudio, en el cual se tuvieron en cuenta diez reportes previos (seis europeos, dos asiáticos, un norteamericano y uno africano), la prevalencia varía de 0.95 (África del Sur) a 16,76 (Suecia) por cada 100.000 hombres para el caso de DMD y de 0.13 (África del Sur) a 7.29 (Inglaterra) para la DMB.

Colombia no cuenta con datos estadísticos de la enfermedad, debido a la falta de registros, diagnóstico y un código CIE-10 específico, siendo clasificada la enfermedad bajo el código G71.0 que corresponde a Distrofias Musculares, generando un gran subregistro de los pacientes. Sin embargo, en los últimos años se ha avanzado en el país en materia de legislación, diagnóstico, registro y notificación en Enfermedades Raras, lo que permitirá conocer realmente la casuística de los pacientes con DMD.

# 6. ETIOLOGÍA

## *6.1 HERENCIA*

Las distrofinopatías son enfermedades que se heredan con un patrón de herencia recesiva ligada al X, por lo cual afecta principalmente hombres. En aproximadamente el 60% de los casos, las mujeres portadoras de la mutación para la enfermedad transmiten el gen mutado a la mitad de sus hijos hombres que serán afectados y a la mitad de sus hijas que serán portadoras. En este tipo de herencia no hay transmisión varón-varón.

## *6.2 EL GEN DMD*

El gen *DMD* es uno de los genes más grandes que se han descrito en el cuerpo humano. Tiene una longitud aproximada de 2.5 Mb, corresponde aproximadamente al 0.1% del genoma humano y comprende el 1.5% del cromosoma X (Hegde et al., 2009; Muntoni, Torelli, & Ferlini, 2003a).

Aproximadamente el 99% del gen está constituido por intrones y el 1% restante corresponde a 79 Exones y siete promotores que codifican para siete isoformas de proteína: la Distrofina **(Fig. 1).** (Esterhuizen, Wilmshurst, Goliath, & Greenberg, 2014; Muntoni, Torelli, & Ferlini, 2003b).

Se reconocen tres promotores externos que codifican para las formas largas de la proteína, con un peso de 427 KDa, las cuales son nombradas de acuerdo con el sitio de mayor expresión, aunque se pueden encontrar en otras localizaciones en menor concentración, estas son:

- Bp: Cerebral (neuronas corticales e hipocampo).

- Mp: Muscular (músculo estriado, cardiomiocitos, células de la glía).
- Pp: Purkinje (células de Purkinje y músculo esquelético).

Adicionalmente se encuentran cuatro promotores internos que codifican para las cuatro isoformas cortas, de diferente peso molecular:

- Rp: Retina (260 KDa).
- B3p: cerebro, retina y riñón (140 KDa).
- S: nervio periférico adulto (116 KDa).
- G: tejidos diferentes a músculo esquelético; cerebro, retina, riñón, hígado, pulmón y músculo cardíaco. (71 KDa).

Cada uno de los promotores utiliza un único primer exón que se empalma en los Exones 30, 45, 56 y 63 respectivamente.

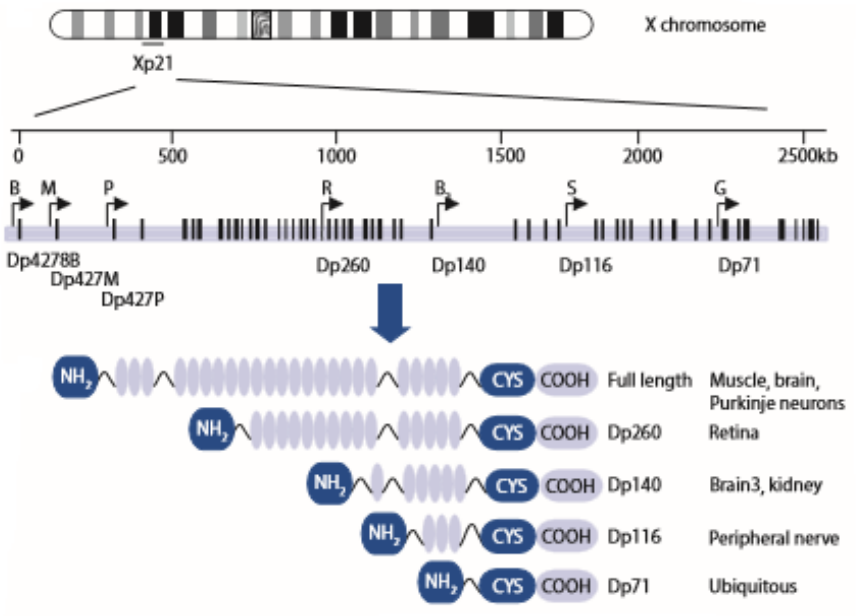



**Figura 1. Organización del gen DMD e Isoformas de la Distrofina**.
(Tomado de Esterhuizen et al., 2014)

### *6.3 MUTACIONES EN EL GEN DMD*

De acuerdo con la base de datos de mutaciones de Leiden (http://dmd.nl/DMD) hasta la fecha (febrero 2016) se han descrito más de 35000 mutaciones (Aatsma-Rus et al., 1996; White, 2006); sin embargo continuamente se reportan nuevas mutaciones en esta base de datos.

Debido a su gran tamaño, el gen *DMD* tiene una gran heterogeneidad mutacional, siendo las deleciones las mutaciones más comunes (68%), las duplicaciones se encuentran en el 11% de los casos y el 20% restante son pequeñas mutaciones (puntuales, sitios de splicing) (Aartsma-rus, Ginjaar, & Bushby, 2016)**.** Adicionalmente se estima que cerca de un tercio de las mutaciones son *de novo* y se encuentra una gran variedad de mutaciones diferentes, donde casi cada paciente tiene una mutación única (Aartsma-Rus, Van Deutekom, Fokkema, Van Ommen, & Den Dunnen, 2006).

Las deleciones pueden ocurrir en cualquier sitio a lo largo del gen, sin embargo de acuerdo con la distribución de mutaciones por Exones, se han descrito dos sitios proclives o *"hot spots"* **(Fig. 2)** donde se concentran la mayoría de estas mutaciones:

- Proximal o menor: Comprende los Exones 2 al 20.
- Distal o mayor: Entre los Exones 45 al 55. Es la región con mayor número de mutaciones: 70% (Aartsma-Rus et al., 2006).




**Figura 2. Ubicación de los *hot spots* en el gen *DMD***
Modificado de (Kole & Leppert, 2012)

Estos puntos calientes fueron el fundamento para el uso de la PCR multiplex como método diagnóstico, mediante el cual al analizar solo 19 de los 79 exones se detectaba alrededor del 98% de las deleciones (Muntoni et al., 2003b). Sin embargo, de acuerdo con los estudios realizados en Colombia se alcanzó un porcentaje de detección mucho menor: 31% (Silva et al., 2004).

Las duplicaciones presentan una mayor frecuencia cerca de la región 5´terminal del gen, entre los exones 2 al 7 (Aartsma-rus et al., 2016; White et al, 2006) sin embargo otros estudios han reportado mayor frecuencia de duplicaciones en los Exones 22 al 55 (Brabec et al., 2009).

### *6.4 REGLA DEL MARCO DE LECTURA*

En el caso del gen *DMD*, los efectos en el fenotipo no dependen del tamaño de la deleción, sino de si se altera o no el marco de lectura. Si el número de nucleótidos que se duplica o deleciona es divisible por tres, no hay corrimiento del marco de lectura y la proteína será más larga o más corta en el centro, pero mantiene los dominios N- terminal y C-terminal, fundamentales para conectar la actina a la matriz extracelular y será parcialmente funcional. Este tipo de mutaciones son encontradas en los pacientes con DMB (Aartsma-rus et al., 2016).

En el caso de la duplicación o deleción de nucleótidos que no son múltiplos de tres, ocasiona un corrimiento en el marco de lectura, lo que produce la incorporación de aminoácidos aberrantes durante la traducción de la proteína; adicionalmente se pueden generar codones de parada prematuros que conllevan a la interrupción temprana de la traducción y una proteína truncada. En este caso la ausencia de proteína funcional conlleva a la presentación del cuadro severo de distrofia muscular, conocido como DMD **(Fig.3).**

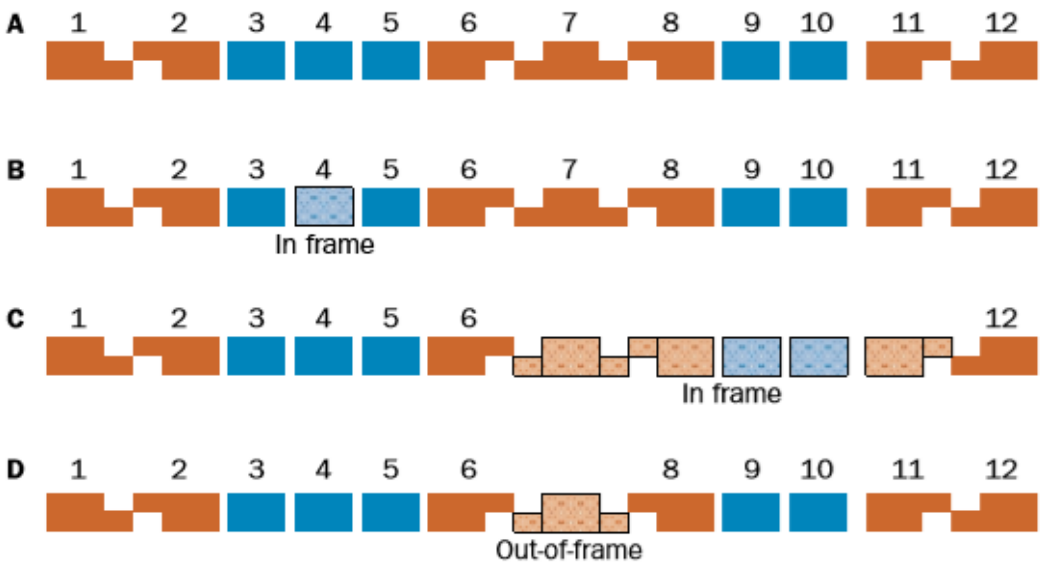



**Figura 3. Regla del marco de lectura.**

**A.** Traducción normal. **B – C.** Deleción del exón 4 y 7 al 11 respectivamente, que conllevan a una deleción *in frame*. **D.** Deleción exón 7 que genera una deleción *out frame*.
(Tomado y traducido al español de Muntoni et al., 2003b).

### *6.5 LA PROTEÍNA DISTROFINA*

La distrofina es una proteína con forma de bastón que tiene 427 KDa y está conformada por cuatro dominios **(Fig.4)**:

- Región N-terminal: contiene tres subdominios de unión a la actina (ABD) que permiten la interacción de la distrofina con el citoesqueleto. Se encuentra codificada por los exones 1 al 8.
- Región central (Rod): presenta una sucesión de 24 repeticiones similares a la espectrina y cuatro regiones bisagra (H1 – H4) que le dan elasticidad y flexibilidad a la proteína y un subdominio adicional de unión a la actina (ABD) en las repeticiones 11 a 17. Se encuentra codificada por los Exones 9 al 62.

- Dominio rico en cisteína: es el sitio de anclaje al β distroglicano, se encuentra codificado por los Exones 63 al 69.
- Región carboxiterminal: presenta una región de unión a la α sintrofina (ASD) y a la distrobrevina (DBD), lo codifican los Exones 70 al 79.

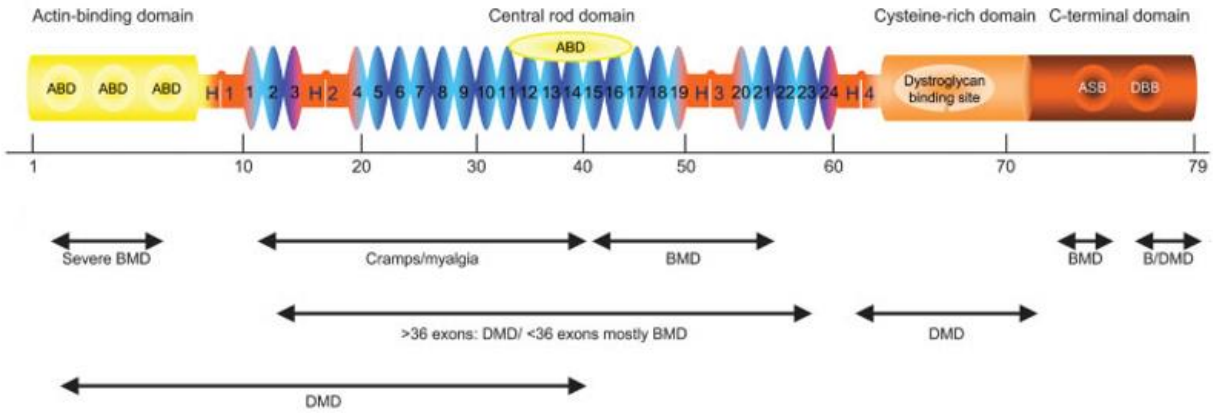



**Figura 4. Diagrama de la proteína Distrofina, dominios y severidad del fenotipo** (Aartsma-Rus et al., 2006)**.**

La distrofina se encuentra ubicada en el sarcolema y su principal función es interactuar entre las proteínas integrales de membrana (sarcoglicanos, distroglicanos, sintrofina y distrobrevina) a través de sus diferentes dominios para constituir el complejo distrofina – glicoproteína. Este complejo forma un puente a través del sarcolema, conectando la lámina basal de la matriz extracelular con el citoesqueleto; de esta manera estabiliza el sarcolema y protege la integridad de la fibra muscular contra la ruptura y necrosis durante la contracción (Muntoni et al., 2003b).

## 7. FISIOPATOLOGÍA

La distrofina se encuentra en el sarcolema donde se une con las proteínas integrales de la membrana, de manera tal que une la actina del aparato contráctil a la membrana de tejido conectivo que rodea cada fibra muscular; normalmente actúa como un amortiguador durante la contracción muscular, manteniendo así la integridad de la fibra **(Fig.5).**

Al presentarse mutaciones en el gen *DMD*, se traduce una proteína defectuosa, lo que conlleva a la pérdida de la unión entre la actina del citoesqueleto y el tejido conectivo y las fibras musculares se rompen fácilmente llevando a daño muscular crónico, inflamación y eventualmente reemplazo de la fibra muscular por grasa y tejido conectivo fibroso, con la consecuente pérdida de la función (Muntoni et al., 2003b; Wilton, Fletcher, & Flanigan, 2014).

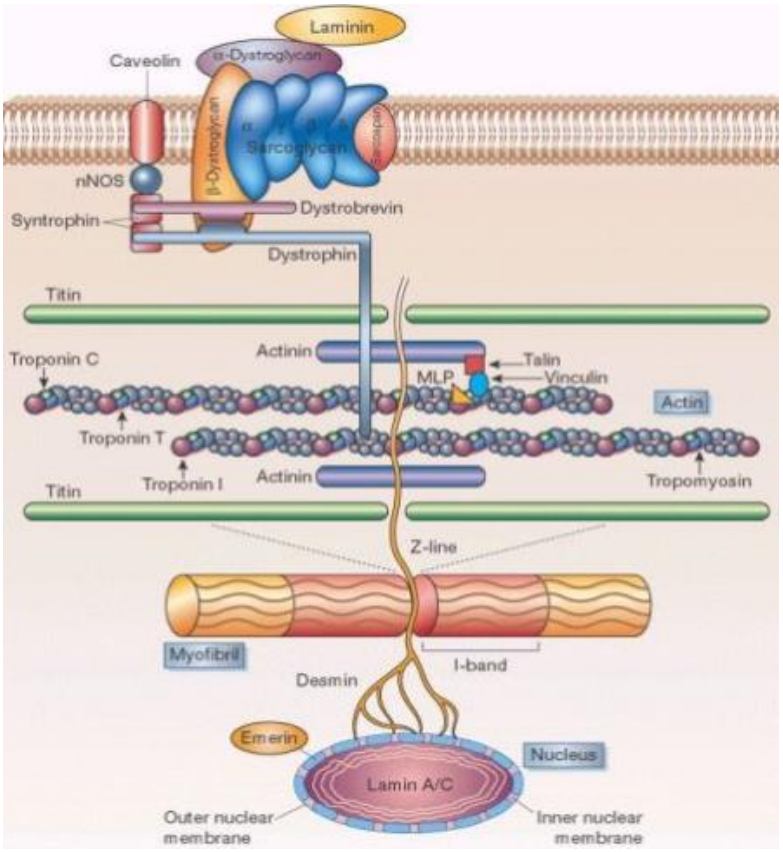



**Figura 5.** Función de la Distrofina**. (**www.medwave.cl)

## 8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DMD es una enfermedad progresiva, que produce debilidad muscular proximal, simétrica que típicamente afecta los niños y se manifiesta antes de los cinco años.

Las mutaciones que producen ausencia o defecto funcional en la proteína distrofina, conllevan a la degeneración muscular progresiva, generando pérdida de la deambulación.

Los pacientes pueden presentar antecedentes de retraso leve o moderado en el desarrollo psicomotor, incluso en el lenguaje, así como las manifestaciones secundarias a la debilidad muscular proximal. La mayoría de pacientes son diagnosticados alrededor de los cinco años, cuando sus habilidades motoras difieren marcadamente de las de sus pares de la misma edad (Rodino-klapac & Mendell, 2013).

Sin tratamiento, su fuerza muscular se deteriora y los pacientes requieren el uso de silla de ruedas en promedio a los 9.5 años de edad, con un rango de 6 a 12 años (Pane et al., 2015). Posteriormente sobrevienen complicaciones respiratorias y cardiacas que, sin intervención, son la principal causa de muerte de estos pacientes, alrededor de los 19 años (Bushby et al., 2010a).

La variante alélica menos severa, la DMB, presenta los mismos síntomas pero de una manera más tardía con una afectación motora menor; la pérdida de la marcha se da alrededor de los 16 años.

La función cognitiva se encuentra alterada en aproximadamente la tercera parte de los pacientes con DMD y puede estar relacionada con la expresión de distrofina a nivel cerebral. Se presenta un espectro de dificultades cognitivas que incluye: alteraciones en el aprendizaje, trastornos del espectro autista, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de atención e hiperactividad, hasta discapacidad intelectual (Pane et al., 2012; Pillers, 2014). La disfunción cognitiva no es progresiva y no se correlaciona con la severidad de la enfermedad muscular (Moizard et al., 1998).

Se ha descrito que entre un 2.5 a 7.8% de las mujeres portadoras de la mutación pueden presentar algún tipo de manifestación de la enfermedad (Soltanzadeh et al., 2010) como mialgias, calambres, alteración cognitiva o cardiopatía. Dos terceras partes de las portadoras presentan niveles persistentemente elevados de creatinin cinasa (CK) (Abbs et al., 2010a).

Clásicamente se han descrito cinco etapas o fases de la enfermedad:

- **Etapa 1: Pre sintomática.** En esta fase se puede evidenciar un retardo del desarrollo psicomotor de leve a moderado, sin compromiso de la marcha. En algunos pacientes con historia familiar positiva se pueden solicitar niveles de CPK y realizar un diagnóstico temprano.

- **Etapa 2: Ambulatoria temprana.** Es en esta fase en donde se empiezan a manifestar los signos secundarios al compromiso muscular proximal, comenzando con los miembros inferiores: Maniobra de Gowers **(Fig. 6)**, marcha de pato, marcha en puntas de pies, dificultad para subir escaleras, saltar, correr.

- **Etapa 3: Ambulatoria tardía.** Se observa mayor dificultad en la marcha, asociada a la pérdida de la capacidad para subir escaleras y levantarse del piso.

- **Etapa 4: No ambulatoria temprana.** En esta fase se ha perdido la capacidad de deambular, pero aún es capaz de mantener su postura e auto impulsar la silla de ruedas. Inicia el desarrollo de la escoliosis.

- **Etapa 5: No ambulatoria tardía.** En la cual, mantener la postura y la función de los miembros superiores es muy limitada.



**Figura 6. Maniobra de Gowers.** (En & Emergencia, n.d.)

### *8.1 COMPROMISO CARDIACO*

Las principales manifestaciones de enfermedad cardiaca en pacientes con DMD son cardiomiopatía dilatada y arritmias.

La cardiomiopatía progresiva es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con distrofinopatías. Del 9 al 50% de los pacientes mueren por falla cardiaca secundaria a la miocardiopatía dilatada.

La inactividad prolongada de los pacientes hace que la falla cardiaca usualmente no sea diagnosticada, ya que los pacientes no presentan síntomas clásicos como la intolerancia al ejercicio, adicionalmente su evaluación se dificulta por la presencia de tórax en tonel, aumento de la adiposidad en la pared torácica, escoliosis y la posición sedente (Ishikawa, Bach, & Minami, n.d.; C. F. Spurney, 2011; C. Spurney et al., 2014).

Los signos clínicos presentes son: taquicardia en reposo, ingurgitación yugular y desplazamiento del ápex cardiaco.

### *8.2 COMPROMISO RESPIRATORIO*

Los pacientes con DMD están en riesgo de presentar complicaciones respiratorias a medida que su condición progresa, debido a la debilidad de los músculos respiratorios y las alteraciones mecánicas secundarias al desarrollo de escoliosis. Las principales complicaciones son: tos no efectiva, hipoventilación nocturna, apnea del sueño y falla respiratoria. La implementación de

técnicas como la tos asistida y ventilación nocturna ha mostrado que prolonga la sobrevida de los pacientes (Bushby et al., 2010c).

### *8.3 COMPROMISO ARTICULAR*

Las contracturas en DMD son el resultado de la interacción de diferentes factores: la pérdida de movilidad activa de las articulaciones, posición estática, imbalance muscular y cambios fibróticos en el tejido muscular.

### *8.4 COMPROMISO GASTROINTESTINAL*

El estreñimiento y el reflujo gastroesofágico son las principales manifestaciones gastrointestinales de los pacientes con DMD.

### *8.5 COMPROMISO NUTRICIONAL*

Los pacientes están en riesgo de cursar con cuadros de desnutrición/obesidad en diferentes edades y por diferentes circunstancias, como disminución en la ingesta, sedentarismo o disfagia secundaria a debilidad de músculos faríngeos.

La disfagia se puede manifestar con: pérdida del 10% de peso corporal, tiempo prolongado de comidas (mayor a 30 minutos), fatiga, babeo, tos persistente, náuseas o asfixia durante el proceso de alimentación.

### *8.6 COMPROMISO ÓSEO*

Los pacientes que no reciben tratamiento con glucocorticoides tienen un 90% de posibilidades de desarrollar escoliosis y en menor proporción fracturas secundarias a osteoporosis y compresión medular (Bushby et al., 2010c).

### *8.7. CLASIFICACIÓN DE LAS DISTROFINOPATÍAS*

Las distrofinopatías, se clasifican en Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) que es la forma más severa de la enfermedad y Distrofia Muscular de Becker (DMB), la variante alélica menos severa. Su clasificación es clínica y se realiza teniendo en cuenta principalmente la edad en la cual el paciente pierde la capacidad de la marcha, siendo menores de 12 años para DMD y mayores de 13 para DMB (Takeshima et al., 2010).

Adicionalmente los pacientes son clasificados de acuerdo con el estadio clínico en el cual se encuentran así: pre sintomático, ambulatorio temprano, ambulatorio tardío, no ambulatorio temprano y no ambulatorio tardío.

## 9. CORRELACIÓN GENOTIPO – FENOTIPO

No hay una relación directa entre el tamaño de la deleción y la severidad de la enfermedad; los efectos en el fenotipo dependen entonces no solo de la extensión de la deleción o duplicación, sino principalmente si altera o no el marco de lectura; así las mutaciones que mantienen el marco de lectura (*in-frame),* generalmente producen una proteína parcialmente funcional y es asociado a un fenotipo menos severo: DMB. En los casos en que el marco de lectura se ve interrumpido (*frame-shift*), se produce una proteína inestable, no funcional, generando el espectro más severo de la enfermedad: DMD (Aartsma-rus et al., 2016).

De acuerdo con la localización de las deleciones se han descrito algunos fenotipos relacionados (Aartsma-Rus et al., 2006):

- Primera parte del dominio central Rod: han sido encontradas en pacientes asintomáticos, pacientes con niveles elevados de CK o pacientes que presentan calambres con el ejercicio.
- Deleciones *in-frame* que comprometen los exones 2 al 8 (ABD) causan DMB severo, en contraste las que se presentan en el *hot spot* mayor, se asocian a DMB clásico.
- Deleciones *in-frame* que involucran el dominio de unión a la actina y parte del dominio central Rod causa DMD, al perder adicionalmente el sitio de unión secundario a la actina.
- Región rica en cisteína: nunca ha sido descrita en pacientes con DMB, lo cual permite deducir que es una región fundamental para la función de la distrofina.

- Deleciones en Exones 2 al 9, 12, 14 al 17 y 45 al 49 tienen una presentación temprana de cardiomiopatía y deleciones en exones 51 y 52 se han asociado a menor riesgo de compromiso cardiaco (C. F. Spurney, 2011).

Finalmente mutaciones *non sense* antes del exón 74 causan DMD; las que se ubican más allá han sido descritas tanto en DMB como en DMD.

Las mutaciones *in-frame, out-frame,* los niveles de expresión de distrofina, así como su calidad y distribución en las fibras musculares; la expresión secundaria de los niveles de utrofina, así como los sitios donde se presentan las mutaciones en el gen *DMD,* juegan un papel importante al delinear los fenotipos clínicos (Na et al., 2013).

# 10. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico de DMD es clínico, por lo cual el examen físico es fundamental, de acuerdo con la edad, podemos encontrar las diferentes manifestaciones clínicas; típicamente tenemos un niño con retardo en el desarrollo psicomotor de leve a moderado, con una edad de marcha un poco tardía, pero dentro de límites normales, asociado a pseudo hipertrofia de gemelos, con caídas frecuentes y dificultad para correr, saltar o subir las escaleras y marcha en puntas. Adicionalmente se puede encontrar el signo de Gowers, que sin ser patognomónico de la enfermedad, nos orienta hacia una distrofia muscular proximal.

El diagnóstico de DMD debe considerarse independientemente de la historia familiar del paciente, enfocado en tres posibles escenarios (Bushby et al., 2010a):

1. El primero de ellos y el más frecuente, es la alteración en la función muscular motora en un niño.
2. Detección de niveles elevados de CK (creatinin cinasa).
3. Posterior al hallazgo de niveles elevados de transaminasas (ALT –AST). En este punto es fundamental considerar el diagnóstico de DMD antes de realizar una biopsia hepática.

## *10.1 CREATININ CINASA (CK)*

Es una enzima muscular que es liberada en la sangre como consecuencia del daño muscular. Es usado en DMD como un biomarcador diagnóstico; sin embargo no es específica para DMD o

distrofia muscular ya que puede encontrarse elevada en personas sanas, secundario a lesión muscular o ejercicio intenso (Aartsma-Rus, Ferlini, & Vroom, 2014).

Se eleva 50 a 200 veces su valor normal (Ciafaloni et al., 2009), cifra que va disminuyendo a medida que la enfermedad avanza y hay menor masa muscular.

En pacientes con debilidad muscular proximal y con valores elevados de CK orienta al profesional a un diagnóstico de DMD.

### *10.2 BIOPSIA MUSCULAR CON INMUNOHISTOQUÍMICA*

La biopsia muscular con inmunohistoquímica, es el *gold standard* para el diagnóstico de DMD. En este estudio, se dirigen tres anticuerpos que reconocen tres regiones de la proteína distrofina:

- N-terminal: DYS3 (exón 10-12).
- Rod intermedia: DYS1 (exón 31).
- C-terminal: DYS2 (17 últimos aminoácidos).

En pacientes con DMD puede encontrarse el 1% de fibras teñidas que corresponden a fibras revertidas, en pacientes con DMB 50% de fibras teñidas y en pacientes portadoras un patrón en mosaico.

En la **Figura 7** podemos ver el algoritmo diagnóstico propuesto en la Guía de Distrofias Musculares realizada por el Ministerio de Salud y el Panel de Expertos en el 2015.

### *10.3 DIAGNÓSTICO MOLECULAR*

Entender el tipo y la frecuencia de las mutaciones específicas de los pacientes que conllevan a los fenotipos asociados a DMD es una herramienta invaluable para el diagnóstico genético, básico para la investigación y mejora el cuidado clínico, permitiendo potencialmente la implementación de tratamientos personalizados para la enfermedad (Bladen et al., 2015).

Adicionalmente nos permite realizar una adecuada asesoría genética, diagnóstico prenatal y diagnóstico preimplantación.

Para realizar un adecuado diagnóstico molecular, se disponen de diferentes métodos diagnósticos:

- **PCR múltiplex:** Esta estrategia de amplificación se basa en la presentación de deleciones en *clusters* en los sitios conocidos como *hot spots*. Se amplifican los Exones que más frecuentemente presentan deleciones,

  Con el set de Chamberlain se amplifican los exones 4, 8, 12, 17, 19, 44, 45,48 y 51 y permite detectar aproximadamente el 80% de las deleciones. El set de Beggs amplía la cobertura de exones y permite la detección de aproximadamente el 98% de las deleciones.

  No permite caracterizar los puntos de corte para determinar la extensión de la deleción ya que no estudia todos los exones y tampoco es útil para la detección de duplicaciones ni portadoras (Abbs et al., 2010b; Hegde et al., 2009; Narvaja & Luisa, 2012).

- **MLPA:** Esta técnica amplifica los 79 exones del gen *DMD* y se emplea para la detección de deleciones y duplicaciones; así mismo permite evaluar las portadoras. Puede presentar falsos negativos en caso de deleciones parciales en los cuales no coinciden los sitios de unión o por hibridación inadecuada de la sonda por la presencia de SNP o mutación puntual. (Santos et al., 2014).

- **Secuenciación:** Mediante esta técnica se detectan las mutaciones puntuales y pequeñas deleciones y duplicaciones (de ocho a diez nucleótidos).

- **aCGH:** Evalúa el número de copias en toda la región genómica del gen DMD y permite detectar puntos de rearreglos, pérdidas y ganancias de material genético, así como mutaciones intrónicas profundas (Abbs et al., 2010a).

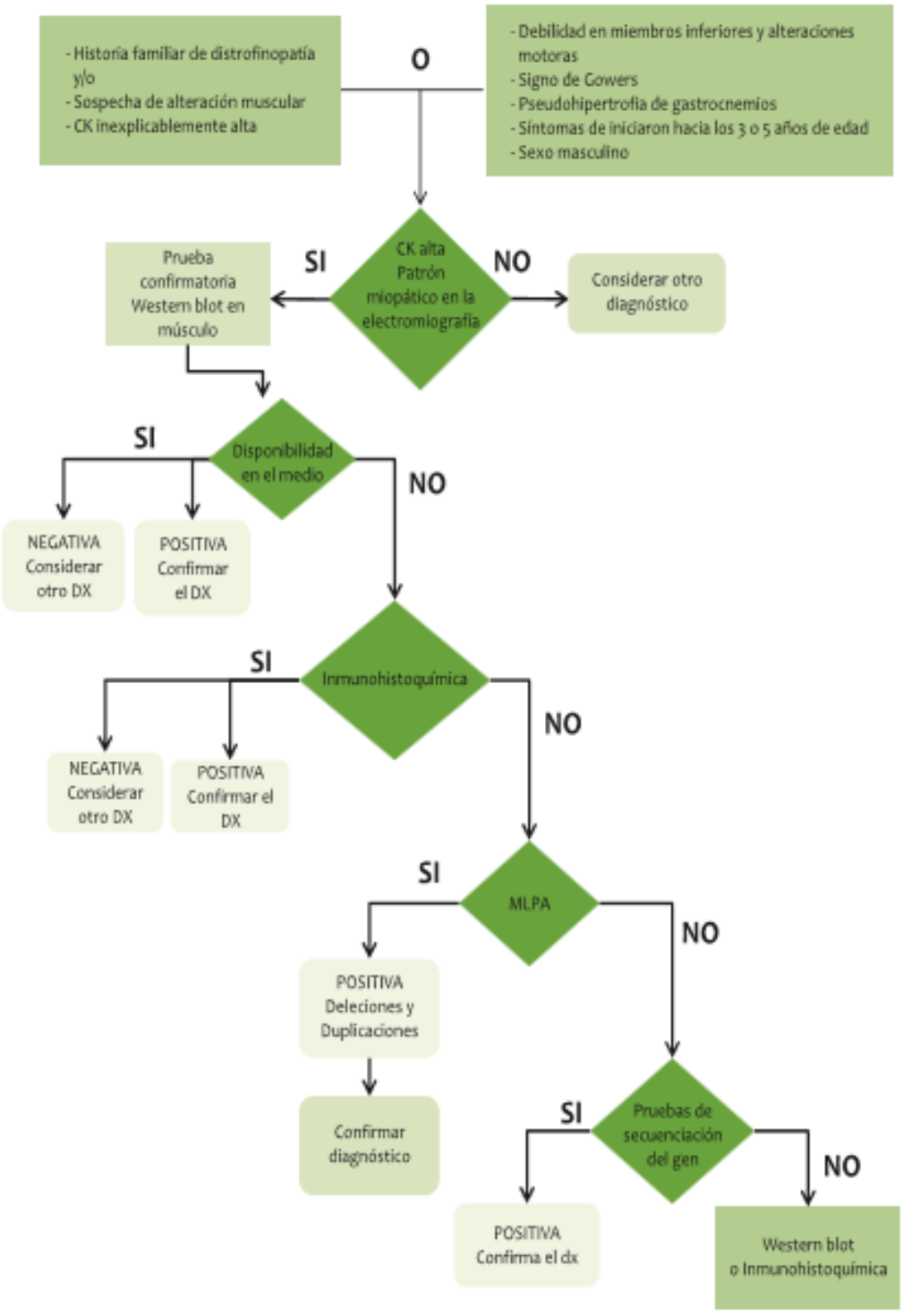



**Figura 7. Algoritmo diagnóstico para DMD.** (Ministerio de Salud y Protección Social Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación - Colciencias, 2015)

### *10.4 TAMIZAJE*

Con el desarrollo de terapias potenciales y los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento con corticoides, se considera realizar tamizaje neonatal con niveles de CK en el neonato, que si bien pueden estar aumentados en otras enfermedades neuromusculares, sirve como marcador inicial con niveles entre 200 y 1300 u/L, seguido por test de confirmación genética. Se encuentra disponible en países como Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda, Gales, entre otros y se recomienda para iniciar seguimiento y tratamiento antes del inicio de la fibrosis muscular y la aparición de los síntomas clínicos (Gatheridge et al., 2015).

## 11. TRATAMIENTO

Actualmente no se dispone de un tratamiento definitivo para esta enfermedad; sin embargo se han desarrollado algunas estrategias terapéuticas que pueden cambiar la historia natural de la enfermedad.

Los corticosteroides y las intervenciones de rehabilitación a nivel cardiaco, respiratorio y ortopédico conllevan a mejoramiento de la función, calidad y expectativa de vida de los pacientes con DMD (Bushby et al., 2010b).

De acuerdo con las guías de manejo realizadas por el panel de expertos en DMD (Bushby et al., 2010b), se recomienda una aproximación multidisciplinaria para el cuidado de los pacientes con DMD como parte clave del proceso de atención **(Fig.8).**

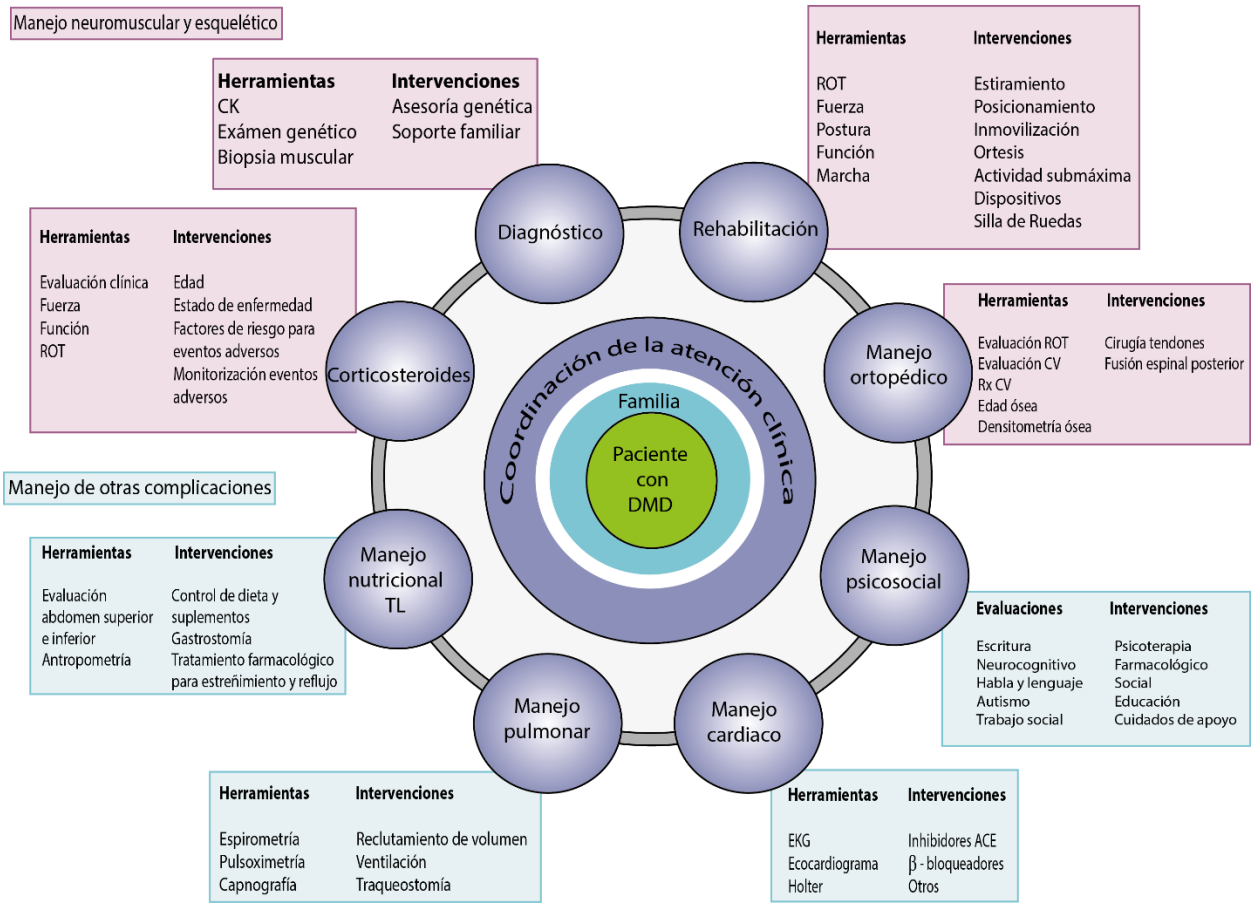



**Figura 8. Aproximación multidisciplinaria en DMD**
(Tomado y traducido al español de Bushby et al., 2010b)**.**

## *11.1 GLUCOCORTICOIDES*

Es el único tratamiento disponible actualmente que disminuye la progresión de la pérdida de la fuerza muscular y además reduce el riesgo de escoliosis y estabiliza la función pulmonar; también se ha descrito una leve mejoría en la función cardiaca, principalmente en los parámetros ecocardiográficos.

El objetivo del uso de glucocorticoides en la fase ambulatoria de la DMD es preservar la deambulación y minimizar las complicaciones respiratorias, cardiacas y ortopédicas; una vez se ha instaurado la fase no ambulatoria, se mantienen con el objetivo de preservar la fuerza en miembros superiores, disminuir la progresión de la escoliosis y retardar la disfunción respiratoria y cardiaca (Bushby et al., 2010b).

Teniendo en cuenta los efectos secundarios del uso prolongado de los corticoides, es necesario realizar seguimiento periódico con paraclínicos y antes de iniciar la terapia tener en cuenta:

- Factores de riesgo preexistentes (obesidad, inmunosupresión, cambios de comportamiento, HTA, intolerancia a la glucosa, desmineralización ósea).
- Garantizar esquema de vacunación completo, incluyendo varicela.
- Realizar prueba de TBC.
- Evaluar la fase de función motora en que se encuentra el paciente (progreso, meseta o descenso). No se recomienda su inicio en niños que aún se encuentran en la etapa de adquisición de logros, especialmente en aquellos menores de 2 años.

La prednisolona y el deflazacort actúan de manera similar y no hay ninguno que tenga efecto superior sobre el otro en términos de función motora, respiratoria o cardiaca; su selección depende principalmente de la presencia de factores de riesgo, disponibilidad y costo y los efectos secundarios.

## 11.*2 TRATAMIENTO MOLECULAR*

Aunque no hay una terapia específica para DMD, hay aproximaciones terapéuticas en desarrollo preclínico y clínico. Teniendo en cuenta que en una enfermedad rara, una parte importante de dichas aproximaciones en ensayos clínicos es mutación específica (Lynn et al., 2015).

### *11.2.1 SUPRESIÓN DE MUTACIÓN*

Las mutaciones *non sense* en el gen DMD conllevan a codones de parada prematuros (TGA, TAG y TAA) deteniendo la traducción y generando una proteína truncada, inestable y no funcional **(Fig.9).** Estas mutaciones comprenden el 13% de los pacientes con DMD.

Esta estrategia actúa al inducir de manera selectiva lectura de los ribosomas a través de los codones de parada prematuros.

Ataluren (Translarna®) recientemente ha obtenido autorización de la Agencia de Medicina Europea para usarse en pacientes con DMD en fase ambulatoria mayores de 5 años. Es el primer medicamento específico aprobado para DMD (Bladen et al., 2015)

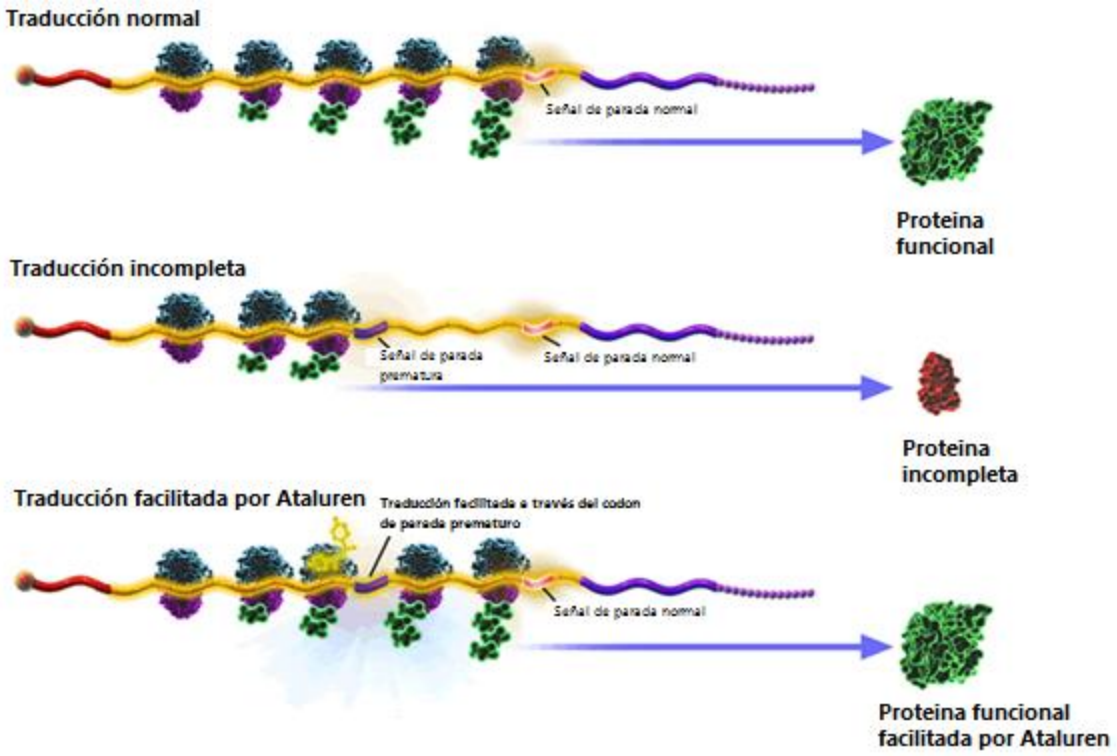



**Figura 9. Representación mecanismo de acción de Ataluren.**
Tomado y traducido al español de http://www.ptcbio.com/ataluren

### *11.2.2 SALTO DEL EXÓN*

Esta aproximación se basa en el hallazgo de pacientes con DMB con deleciones parciales del gen *DMD* en las cuales se obtiene proteína parcialmente funcional. Se realiza a través de oligonucleótidos antisentido sintetizados para hibridarse de manera complementaria con el pre mRNA seleccionado, modificando así el corte y empalme de la proteína (Rodino-klapac & Mendell, 2013) **(Fig.10).**

Es mutación específica ya que diferentes mutaciones requieren salto de diferentes exones; pero teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes presentan deleciones

en los sitios conocidos como *hot spots*, el salto de un pequeño número de exones es aplicable a un gran número de pacientes. El salto de 1 ó 2 exones es aplicable aproximadamente al 79% de las deleciones, 91% de las mutaciones pequeñas y al 73% de las mutaciones puntuales, reestableciendo el marco de lectura en alrededor del 83% de todas las mutaciones del gen *DMD* (Aartsma-rus et al., 2002).

En la **Tabla 1** se muestra de manera detallada el número del exón y el porcentaje de mutaciones que se han descrito en cada uno; el diseño de 12 oligonucleótidos anti sentido para los exones 2, 8, 17, 43, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 53 y 55 potencialmente rescatarían el 73,5% de las mutaciones reportadas en el gen *DMD,* resaltando de manera importante que el 13 al 17,5% de todas las mutaciones pueden ser rescatadas con el salto del exón 51 (Aartsma-rus et al., 2002; Aartsma-Rus et al., 2009; van Deutekom & van Ommen, 2003).

Esta es la estrategia implementada por algunos fármacos – Drisapersen®, Eteplirsen® - los cuales se encuentran pendientes de aprobación de FDA; son oligonucleótidos diseñados para saltar el exón 51 en el mRNA inmaduro de distrofina y reestablecer de esta manera el marco de lectura del mRNA; logrando una proteína más corta y parcialmente funcional, emulando la DMB (Flanigan et al., 2014).

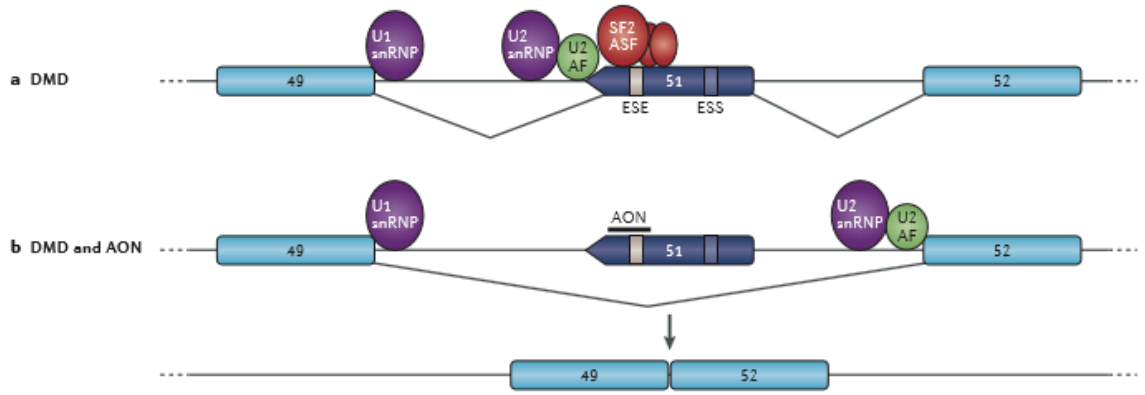



**Figura 10. Aplicación de ASO para salto del exón.** (Fairclough, Wood, & Davies, 2013)

| Exón | Aplicación terapéutica para deleciones (exones) | % de deleciones en la base de datos de Leiden (LDMD) |
|---|---|---|
| 2 | 3-7, 3-19, 3-21 | 2.9 |
| | 3-7, 4-7, 5-7, 6-7 | 4.5 |
| 17 | 12-16, 18-33, 18-41, 18-44 | 1.8 |
| 43 | 44, 44-47, 44-49, 44-51 | 3.7 |
| 44 | 14-43, 19-43, 30-43, 35-43, 36-43, 40-43, 42-43, 45, 45-54 | 7.8 |
| 45 | 12-44, 18-44, 44, 46-47, 46-48, 46-49, 46-51, 46-53, 46-55 | 11.2 |
| 46 | 21-45, 45, 47-54, 47-56 | 5.6 |
| 50 | 51, 51-53, 51-55 | 5.2 |
| 51 | 45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 50, 52, 52-63 | 17.5 |
| 52 | 51, 53, 53-55 | 4.0 |
| 53 | 10-52, 45-52, 46-52, 47-52, 48-52, 49-52, 50-52, 52 | 7.5 |
| 55 | 45-54, 48-54 | 1.8 |
| TOTAL | 12 ASO | 73.5 |

**Tabla 1. Salto del Exón con Oligonucleótidos Anti sentido (ASO).**
(Tomado y traducido al español de Aartsma-Rus et al., 2009)

### *11.2.3 TERAPIA GÉNICA*

Actualmente se encuentran en desarrollo múltiples estrategias para reemplazar

la función del gen *DMD* defectuoso mediante el uso de virus adenoasociados (AAV).

Los AAV no son patogénicos, permanecen estables en células con baja capacidad mitótica (músculo) y tiene múltiples serotipos (AAV1, AAV6, AAV8 y AAV9) que presentan tropismo por el músculo. Su principal desventaja radica en el tamaño del *cassette* (<5Kb), sin embargo con el diseño de minidistrofinas y microdistrofinas puede superarse el límite **(Fig.11).**

Este concepto se basa en la observación de pacientes con DMB con grandes deleciones en el gen *DMD* que producen proteína parcialmente funcional; es por ello que se realizan deleciones en regiones codificantes no esenciales (repeticiones de espectrina y C-terminal) que permiten mantener la función parcial de la proteína si el marco de lectura se encuentra preservado (Rodino-klapac & Mendell, 2013).

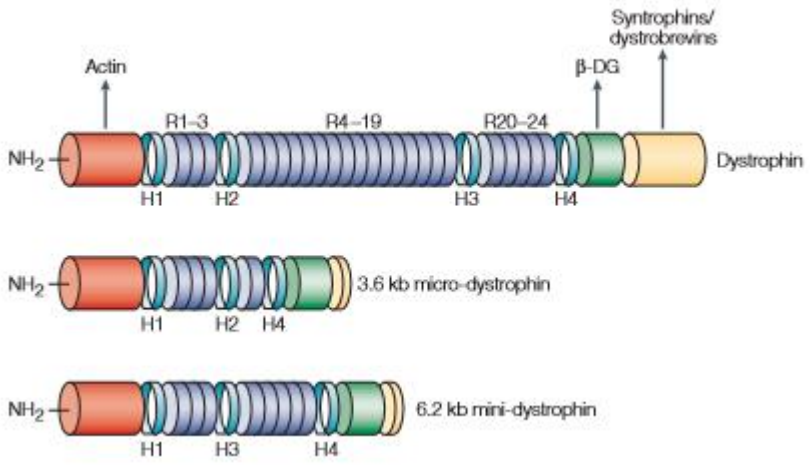



**Figura 11. Diseño de mini y microdistrofina** (van Deutekom & van Ommen, 2003)**.**

### *11.2.3.1 MODULACIÓN DE UTROFINA*

La utrofina comparte el 80% de homología con la secuencia de distrofina, contiene tres dominios: N-terminal (unión a la actina), dominio central rod y C-terminal que interactúa con el complejo Distrofina-Glicoproteína. La principal diferencia radica en que le faltan las repeticiones similares a la espectrina 15-19 y dos regiones Hinge. **(Fig.12)** (van Deutekom & van Ommen, 2003).

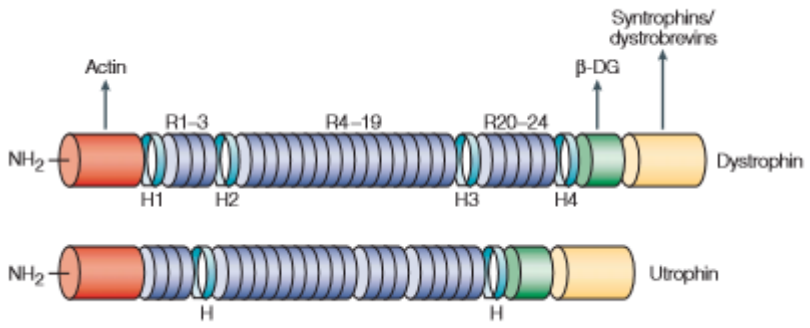



**Figura 12. Estructura de distrofina y Utrofina.**
Modificado de (van Deutekom & van Ommen, 2003).

Se expresa en el sarcolema durante el desarrollo, pero en el músculo adulto solamente se encuentra presente en las uniones neuromusculares y miotendinosas; sin embargo, en los pacientes con DMD se ha encontrado sobreexpresada en el sarcolema de todas las fibras musculares, compensando así de manera parcial la pérdida de función de la distrofina. Este concepto es el que está siendo investigado en diferentes estudios para evaluar su utilidad clínica en los pacientes con DMD (SMT-C100).

## 12. BASES DE DATOS EN EL MUNDO

A nivel mundial se cuenta con diferentes registros para pacientes con DMD, con diferentes objetivos, colaboraciones y reportes; a continuación se describirán los más grandes y sus principales características:

### *12.1 MD STARnet*

Creado en 2002, es un programa del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), cuyo objetivo es identificar todos los pacientes con DMD en Iowa, Colorado, Arizona, Georgia, Hawái y 12 condados en el oeste de Nueva York. Recolecta datos de los nacidos a partir del 1 de enero de 1982 para determinar prevalencia e información sobre diagnóstico, tratamiento y curso de la enfermedad.

Los datos son obtenidos de los certificados médicos, registros clínicos hospitalarios, clínicas neuromusculares y de neurología y reportes de familias. Se actualiza anualmente y se complementa con entrevistas telefónicas o por correo.

Los datos registrados son: edad de inicio de los síntomas, nivel de CK, mutación genética, reportes de biopsia muscular e historia familiar. Se incluyen casos probables y definitivos para el análisis, por lo cual se encuentran pacientes sin diagnóstico molecular confirmatorio. Es un análisis

retrospectivo y se encuentra limitado a una localización geográfica específica (Romitti et al., 2015).

### 12*.2 Dystrophy.Registry.cz*

Fundada en 2004, tiene como principal objetivo integrar efectivamente los pacientes de la República Checa a los estudios clínicos internacionales; cuenta con 7 centros que participan en el proyecto, incluyendo a Eslovaquia.

Los datos registrados son: síntomas clínicos, bioquímicos, electromiografía, biopsia muscular y descripción de mutación específica (Brabec et al., 2009).

### *12.3 Duchenne connect.org*

Fundada en 2007 con el objetivo de conectar pacientes a expertos en el campo de DMD a través de registros en línea, material educativo y acceso a ensayos clínicos. El registro en línea se encuentra unido al registro global TREAT-NMD.

Los pacientes envían directamente su información: mutación, estatus de función cardiaca, pulmonar y deambulación. El perfil genético no es necesario para participar, pero los pacientes que no lo tengan no son llevados al registro global (Rangel, Martin, & Peay, 2012).

### *12.4 Registry of Muscular Dystrophy (REMUDY)*

Es la base de datos nacional japonesa, fundada en 2009; aunque ya hay unos registros previos, este es el primero que contiene datos clínicos y moleculares. Su objetivo es reclutar pacientes elegibles para nuevos ensayos clínicos y proveer información oportuna a los pacientes sobre nuevos ensayos. Adicionalmente brinda conocimiento detallado sobre la historia natural y la epidemiología de la enfermedad.

Incluye los pacientes confirmados y registra los siguientes datos: clínicos (capacidad de marcha, función cardiopulmonar, historia de escoliosis), resultados bioquímicos (CK), biopsia muscular, otros análisis de laboratorio y descripción de la mutación, así como la terapia con esteroides.

Se actualiza anualmente y es reportada por los pacientes directamente (Nakamura et al., 2013).

### *12.5 Base de datos de Distrofinopatías CHFU (Children´s Hospital of Fudan University)*

La base de datos de china es un recurso crítico para el cuidado de los pacientes con DMD/DMB y para los esfuerzos internacionales para el desarrollo de terapias experimentales. Creada en 2011, recolecta datos de los pacientes que asisten a consulta externa en el Hospital de Fudan con diagnóstico confirmado por análisis genético de DMD. Contiene datos básicos de identificación, diagnóstico genético, manifestaciones clínicas (capacidad de marcha, función

cardiopulmonar), estatus del tratamiento (incluyendo terapia con esteroides y cirugía de columna), análisis bioquímico (CK) y biopsia muscular.

Tiene actualización semestral con los pacientes de consulta externa y seguimiento telefónico a los pacientes no ambulantes (Li et al., 2015).

### *12.6 Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of Neuromuscular Disorders (TREAT-NMD)*

Es una iniciativa europea fundada en 2007 con el objetivo de conectar pacientes a ensayos clínicos de enfermedades raras de manera rápida y eficaz. Las enfermedades priorizadas son DMD y SMA.

Es un registro global que actualmente cuenta con la colaboración de 37 países y tiene aproximadamente 9000 registros. Tiene participación de Suramérica, pero Colombia aún no hace parte de esta colaboración.

Los datos recolectados son: diagnóstico clínico y molecular, función motora (incluye cardiaca y respiratoria), historia de uso de esteroides, antecedentes de cirugía de columna, tratamiento cardiaco y estatus de participación en estudios clínicos. Los pacientes confirmados o pendientes de reporte son admitidos en el registro.

Se actualiza anualmente y no hay restricción para el personal que ingresa los datos (Bladen et al., 2013, 2015; Lochm et al., 2014).

### *12.7 Base de datos mutacional de Leiden(Aartsma-Rus et al., 2006))*

Es una base de datos de acceso abierto creada en Holanda donde se registran todas las mutaciones que han sido reportadas en la literatura. Permite a los investigadores a nivel mundial ingresar todas las mutaciones que hayan detectado en el gen *DMD* (Aartsma-Rus et al., 2006).

# 13. MATERIALES Y MÉTODOS

## *13.1 TIPO DE ESTUDIO*

Estudio descriptivo, transversal.

## *13.2 POBLACIÓN Y MUESTRA*

Se incluyeron en el estudio, datos de 99 pacientes, obtenidos de la revisión de los registros clínicos de pacientes atendidos durante el 2006 y 2015 en la IPS Quinta Mutis de la Universidad del Rosario con diagnóstico clínico de DMD.

## *13.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN*

Se realizó una revisión sistemática de los Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud (RIPS) de la consulta médica en el servicio de genética de la IPS Quinta Mutis en busca de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular – CIE 10: G71.0, durante los años 2006 a 2015.

Posteriormente se hizo una revisión completa de las historias clínicas, para detectar los pacientes con diagnóstico clínico o paraclínico de DMD, a los cuales se les registraron los datos en el formato de recolección. (Anexo 1).

Los datos fueron digitalizados en una base de datos en Excel 2010:

### *13.3.1 Datos de identificación*

Número consecutivo asignado en el registro, fecha de nacimiento.

### *13.3.2 Datos demográficos*

Lugar de nacimiento del paciente.

### *13.3.3 Antecedentes*

Perinatales (peso y talla al nacer), edad en alcanzar los hitos del desarrollo (sostén cefálico, sedestación, marcha, gateo y lenguaje), edad de inicio de los síntomas, presencia de otros miembros afectados en la familia, antecedente de cirugía de columna vertebral y edad de silla de ruedas.

### *13.3.4 Examen físico*

Presencia de pseudohipertrofia en pantorrillas, escoliosis, atrofia, signo de Gowers, retracciones y marcha.

### *13.3.5 Análisis molecular*

Método de análisis, resultado y diagnóstico clínico.

### *13.3.6 Paraclínicos*

Valores de cuadro hemático, perfil lipídico, TGO, TGP, LDH, vitamina D, calcio, glicemia, densitometría ósea, espirometría, ecocardiograma, CK, electromiografía y velocidades de conducción.

### *13.3.7 Tratamiento*

Tipo de tratamiento recibido.

## 14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En el planteamiento de este estudio se han considerado los principios éticos que desde hace varios años se han convertido en parte fundamental de la investigación que involucra a seres humanos. En él se tienen en cuenta:

1. Los lineamientos jurídicos y éticos del país y las disposiciones dadas en la resolución Nº 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, donde se respeta el anonimato y la confidencialidad de los datos de las personas bajo observación.
2. Se cumplen las normas de investigación internacionales en seres humanos según el código de Nüremberg, la declaración de Helsinki y el informe Belmont.
3. Se considera que este trabajo es una investigación de riesgo mínimo, teniendo en cuenta la resolución Nº 8439 del Ministerio de Salud de Colombia, el cual plantea:

   **Artículo 11:** Investigación con riesgo mínimo: "*Son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o sicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, prueba de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas*

*sicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio su autoridad delegada".*

4. Los datos obtenidos en este estudio serán manejados con confidencialidad y serán utilizados para publicaciones académicas.
5. Adicionalmente por las características de la investigación, se manejan datos sensibles, los cuales se rigen por la ley 1581 de 2012 y el decreto 1377 de 2013 y no serán revelados a terceros sin autorización expresa de los pacientes o sus tutores legales.

# 15. RESULTADOS

## *15.1 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN*

Se registraron en total datos de 99 pacientes atendidos en la Consulta de Genética de la Universidad del Rosario, entre los años 2006 y 2015, quienes presentaban un diagnóstico clínico y/o paraclínico de DMD.

La edad actual de los pacientes es de 13,52 años con una DE ±5,01 (5-30) y un 18,18% de los pacientes mayores de 18 años. En nueve de los pacientes no se encontró reporte de la fecha de nacimiento.

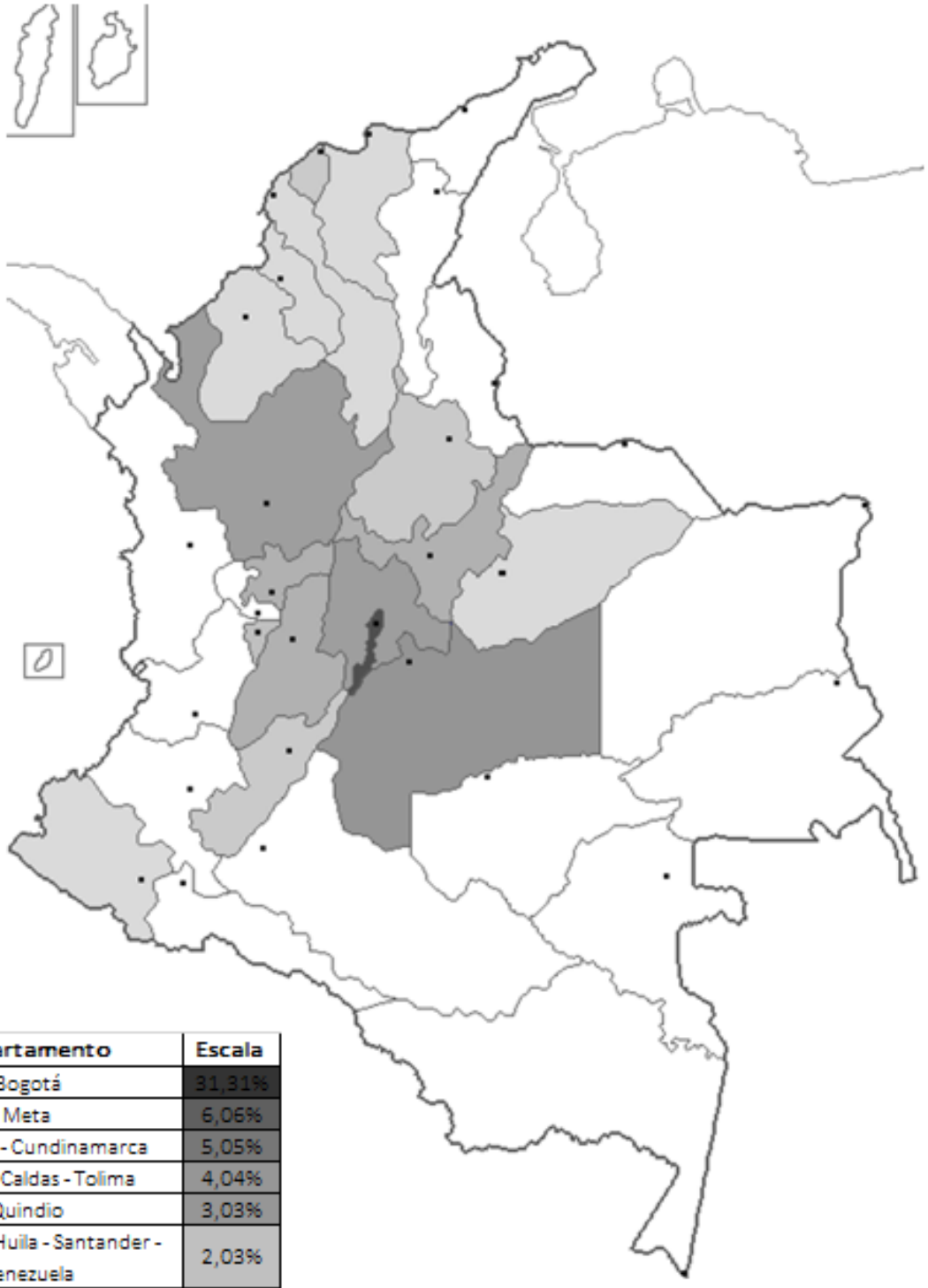
Los pacientes provenían de diferentes departamentos **(Tabla 2**– **Fig.13)**, sin embargo la mayor concentración de pacientes se encontró en la ciudad de Bogotá. Para el registro se tuvo en cuenta el lugar de nacimiento, por lo cual dos pacientes adoptados oriundos de Venezuela fueron incluidos en el registro. En 23 de los pacientes analizados, no se encontró lugar de nacimiento en sus historias clínicas.

Dadas las características étnicas de nuestra población, predominantemente mestiza, no es posible asignar los pacientes a un grupo étnico en particular, solo se encontró el registro de un paciente indígena proveniente de Riosucio (Caldas).

El 2,02% de las familias refirió antecedente de consanguinidad y el 19.19% de los pacientes refirieron tener dos o más afectados en la familia.

| Departamento | Número | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---|---|---|---|---|
| Antioquia | 5 | 5,05 | 6,65 | 6,65 |
| Atlántico | 2 | 2,02 | 2,66 | 9,30 |
| Bogotá | 31 | 31,31 | 41,20 | 50,51 |
| Bolívar | 1 | 1,01 | 1,33 | 51,83 |
| Boyacá | 4 | 4,04 | 5,32 | 57,15 |
| Caldas | 4 | 4,04 | 5,32 | 62,47 |
| Casanare | 1 | 1,01 | 1,33 | 63,80 |
| Córdoba | 1 | 1,01 | 1,33 | 65,12 |
| Cundinamarca | 5 | 5,05 | 6,65 | 71,77 |
| Huila | 2 | 2,02 | 2,66 | 74,43 |
| Magdalena | 1 | 1,01 | 1,33 | 75,76 |
| Meta | 6 | 6,06 | 7,97 | 83,73 |
| Nariño | 1 | 1,01 | 1,33 | 85,06 |
| Quindío | 3 | 3,03 | 3,99 | 89,05 |
| Santander | 2 | 2,02 | 2,66 | 91,71 |
| Sucre | 1 | 1,01 | 1,33 | 93,04 |
| Tolima | 4 | 4,04 | 5,32 | 98,35 |
| Otro país | 2 | 2,02 | 2,66 | 100,00 |
| Sin dato | 23 | 23,23 | 100,00 | |
| TOTAL | 99 | 100,00 | | |

**Tabla 2. Porcentaje de distribución de pacientes por departamentos.**



| Departamento | Escala |
|---|---|
| Bogotá | 31,31% |
| Meta | 6,06% |
| Antioquia - Cundinamarca | 5,05% |
| Boyacá - Caldas - Tolima | 4,04% |
| Quindío | 3,03% |
| Atlántico - Huila - Santander - Venezuela | 2,03% |
| Sucre - Nariño - Magdalena - Córdoba - Casanare - Bolivar | 1,01% |

**Figura 14. Origen de pacientes por departamentos**.

### *15.2 ANTECEDENTES*

En cuanto a los registros de peso y talla al nacer, el promedio fue de 3044 gr y 49,56 cms. respectivamente.

Para la evaluación del desarrollo psicomotor se aplicó la Escala Abreviada del Desarrollo de acuerdo con la recomendación de la Norma Técnica de Crecimiento y Desarrollo para menores de 10 años (Cowan, 2012); los parámetros considerados fueron: sostén cefálico, sedestación, gateo, marcha y edad de inicio del lenguaje (**Tabla 3 – Fig.15).** Para el caso de la marcha el promedio fue de 16.6 meses (rango 9 – 30), en el 48,33% de los pacientes se encontró por encima del rango. De la misma forma el inicio del lenguaje se encuentra en promedio en 14,22 meses (rango 4 – 36) y en el 65,21% de los casos se encontró por fuera del estándar.

| Hito evaluado | Presente registro | Norma técnica |
|---|---|---|
| **Sostén Cefálico** | 4,5 | 1 - 4 m |
| **Sedestación** | 6,9 | 7 - 9 m |
| **Gateo** | 9,8 | 10 - 12 m |
| **Marcha** | **16,6** | 13 - 16 m |
| **Lenguaje** | **14,22** | 7 - 9 m |

**Tabla 3. Adquisición (en meses) de hitos del desarrollo.**

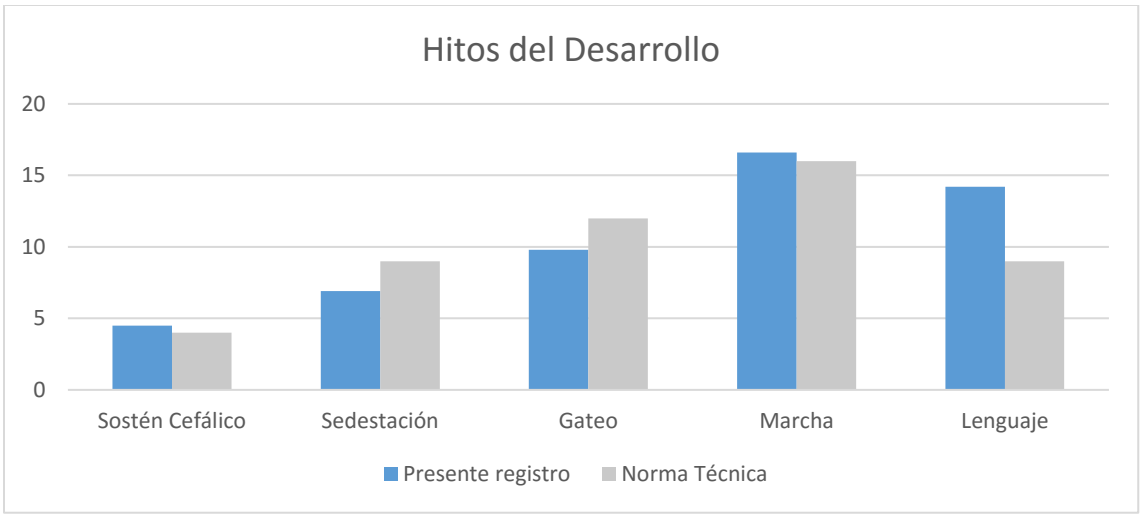



**Figura 15. Comparación en meses de adquisición de hitos del desarrollo.**

### *15.3 EXAMEN FÍSICO*

La edad de inicio de los síntomas fue en promedio de 4,24 años con una DE ±7,7 (1-19) y la edad de diagnóstico fue en promedio de 9,45 años con una DE de 4,44 (0-21); en la **Tabla 4** se encuentran los datos comparativos de acuerdo con el tipo de distrofinopatía. La escoliosis estaba presente en el 41,07% de los pacientes con DMD (uno de los cuales requirió tratamiento quirúrgico) y el 10,66% con DMB.

Del grupo de pacientes con DMD, el 33,92% presentan deambulación mientras que en los DMB, el 50% de los casos. Los pacientes con DMD perdieron su capacidad de marcha en promedio a los 9,53 años con una DE±2,05 (4-12) y los pacientes con DMB a los 13,25 años con una DE ±0,5 (13-14).

| ITEM EVALUADO | | DMD | DMB |
|---|---|---|---|
| **Número de pacientes** | | **56 (82,35%)** | **12 (17,64%)** |
| Edad de inicio de los síntomas (años) | | 3,23 (1-8) | 8,5 (2- 19) |
| Edad de marcha (meses) | | 16,4 (12-24) | 13,57 (9-18) |
| Edad de inicio del lenguaje (meses) | | 14,7 (4-36) | 13,5 (12-18) |
| Otros afectados en la familia | | | |
| | Si | 19,64% | 41,66% |
| | No | 55,35% | 25,00% |
| | NR | 25% | 33% |
| Escoliosis | | | |
| | Si | 41,07% | 16,66% |
| | No | 10,71% | - |
| | NR | 48,21% | 83,33% |
| Capacidad de Marcha | | | |
| | Si | 33,92% | 50,00% |
| | No | 57,14% | 33,33% |
| | NR | 8,92% | 16,66% |
| Edad de silla de ruedas (años) | | 9,53 (4 - 12) | 13,25 (13-14) |

**Tabla 4. Datos clínicos de acuerdo a distrofinopatía.**

### *15.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO*

En la **Figura 16** se detalla la clasificación de los pacientes por tipo de distrofinopatía, de acuerdo con la edad de pérdida de la capacidad de marcha y la edad de inicio de los síntomas. En el 31.3% de los casos no fue posible realizar la clasificación por falta de datos en la historia clínica.

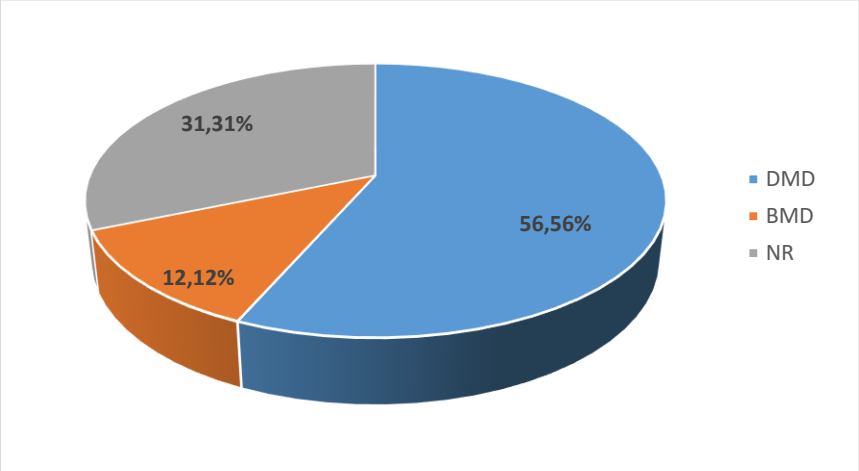



**Figura 16. Distribución de pacientes por tipo de distrofinopatía.**

### *15.5 PARACLÍNICOS*

En la **tabla 5** se pueden ver los resultados de los paraclínicos evaluados, en los cuales no se encontraron diferencias significativas en los diferentes tipos de distrofinopatía.

En el 57,14% y 66,66% de los pacientes con DMD y DMB respectivamente no se reportó la realización de pruebas de función pulmonar, lo cual puede deberse a la edad de los pacientes y las dificultades técnicas que presentan para la realización de las mismas. En el grupo de DMD fueron

anormales en el 41,07% de los casos y dos pacientes (3,5%) tienen ventilación mecánica permanente.

En cuanto a las anomalías en el ecocardiograma, fueron reportadas en el 8,92% de los casos de DMD y el 25% de DMB.

| ITEM EVALUADO | DMD | DMB |
|---|---|---|
| **Número de pacientes** | **56 (82,35%)** | **12 (17,64%)** |
| TGO (U/L) | 182 (41 - 536) | 245,28 (78 - 487) |
| TGP (U/L) | 253 (43 - 723) | 285,05 (84,4 - 573) |
| LDH (UI/L) | 1590,9 (240 - 8450) | 1767,6 (514 - 6051) |
| CK (UI/L) | 12513 (576 - 146874) | 12807,33 (2840 - 27130) |
| Densitometría ósea | | |
| Normal | 1,78% | - |
| Anormal | 26,78% | - |
| NR | 71,42% | 100,00% |
| Espirometría | | |
| Normal | 1,78% | 16,66% |
| Anormal | 41,07% | 16,66% |
| NR | 57,14% | 66.66% |
| Ecocardiograma | | |
| Normal | 57,14% | 50,00% |
| Anormal | 8,92% | 25,00% |
| NR | 33,92% | 25,00% |

**Tabla 5. Resultados paraclínicos.**

### *15.6 ANÁLISIS MOLECULAR*

De acuerdo con las diferentes técnicas moleculares empleadas para el diagnóstico, se realizó la clasificación de las mutaciones de acuerdo con el tipo de distrofinopatía: DMD/DMB para observar su distribución y frecuencia en la población (**Tabla 6**).

#### *15.6.1 MUTACIONES ENCONTRADAS*

| Diagnóstico clínico | Deleciones | Pequeñas Deleciones | Duplicaciones | Pequeñas duplicaciones | Puntuales | Sitio de *splicing* | Otra | No encontrada | Sin confirmación molecular | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Duchenne | 51,78% | 5,35% | 3,57% | - | 3,57% | 1,78% | - | 1,78% | 33,92% | 100% |
| Becker | 50% | - | 16,66% | - | 8,33% | - | 8,33% | - | 16,66% | 100% |
| NR | 41,93% | 12,9% | 9,67% | 3,22% | 22,5% | 3,22% | 0% | - | 6,45% | 100% |

**Tabla 6. Distribución de mutaciones de acuerdo al diagnóstico.**

En la **tabla 7**, se presentan las mutaciones puntuales y las pequeñas deleciones y duplicaciones, con el cambio que produce en la proteína.

| NÚMERO DE REGISTRO | FENOTIPO | HISTORIA FAMILIAR | EXÓN/INTRON | CAMBIO EN EL DNA | CAMBIO EN LA PROTEÍNA |
|---|---|---|---|---|---|
| RND1 | DMB | Si | E3 / E37 | c.101del* / c.5234G>A | p.Lys34SerFS*18 / p.Arg1745His |
| RND5 | DMD | No | E39 | c.5561C>T | p.Gln1785* |
| RND10 | DMB | No | E11 | c.1286C>G | p.Ser429* |
| RND21 | DMD | No | E36 | c.5086del* | p.Ile696Phefs*25 |
| RND28 | DMD | No | E34 | c.4804G>T* | p.Gly1602* |
| RND33 | DMD | Si | E39 | c.5506C>T* | p.Gln1836* |
| RND42 | NR | Si | E19 | c.2353C>T | p.Gln785* |
| RND45 | DMD | No | I20 | c.2622+1G>T | p? *Skip* Exón 20 |
| RND47 | DMD | No | E67 | deleción de 27 pb* | p.Val3263Tyrfs*17 (predicción in sílico) o p.Val3263* |
| RND48 | DMD | No | E62 | c.9204_9207del | p.Asn3068Lysfs*20 |
| RND65 | NR | NR | E62 | c.9204_9207delCAAA | p.Asn3068Lysfs*20 |
| RND67 | NR | NR | I55 | c.8217+5G>T | p? |
| RND70 | DMB | NR | E39 | c.5561C>T | p.Gln1785* |
| RND72 | NR | No | E43 | c.6238C>T | p.Gln2080* |
| RND75 | NR | NR | E24 | c.3184_3199del* | p.Lys1062Leufs*5 |
| RND77 | NR | NR | E20 | c.2419del* | p.Gln807Asnfs*2 |
| RND79 | NR | NR | E51 | c.7437G>A* | p.Trp2479* |
| RND84 | NR | Si | E23 | c.3003del* | p.Thr1002Leufs*2 |
| RND88 | NR | NR | E7 | c.547dupT* | p.Trp183Leufs*3 |
| RND89 | NR | NR | E19 | c.2365G>T | p.Glu789* |
| RND90 | NR | NR | E19 | c.2365G>T | p.Glu789* |
| RND96 | NR | NR | E19 | c.2299G>T | p.Glu767* |

**Tabla 7. Mutaciones puntuales, pequeñas deleciones/duplicaciones y en sitios de *splicing* en pacientes DMD/DMB.**

Abreviaturas: RND: Registro Nacional de Distrofinopatías; DMD: Distrofia Muscular de Duchenne; DMB: Distrofia Muscular de Becker; NR: no reportado. Los asteriscos rojos indican mutaciones nuevas que no han sido reportadas previamente en la base de datos de Leiden. (Aartsma-Rus et al., 2006)

En la **Figura 17** vemos la ubicación de las diferentes mutaciones puntuales; las cuales se distribuyeron en el dominio Rod del gen *DMD.*

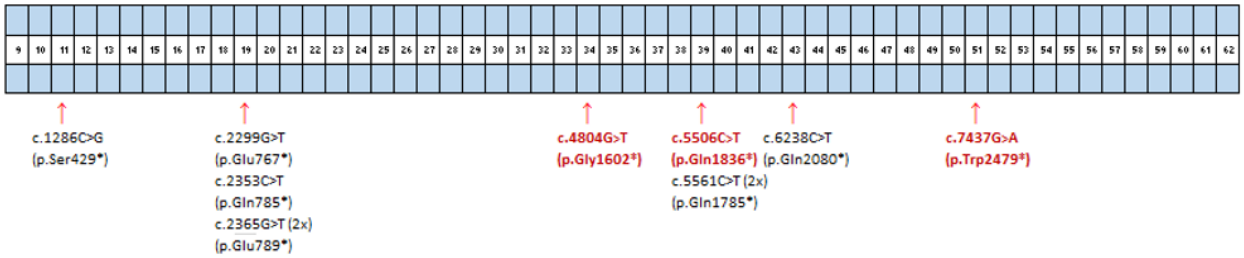



**Figura 17. Distribución de las mutaciones puntuales.**

RND3:

Se trata de un paciente natural de Bogotá, hijo de padres consanguineos, sin otros afectados en la familia quien presentó síntomas de debilidad muscular proximal compatibles con DMD a la edad 3,5 años, con pérdida de la capacidad de deambulación a los 8 años; CPK: 16598, EMG: con patrón miopático. Espirometría con patrón restrictivo. Ecocardiograma dentro de límites normales. Se realizó MLPA el cual fue negativo y posteriormente secuenciación del gen *DMD* que reportó la variante c.7728T>C que no produce cambio en la proteína (p.Asn2576Asn), por lo cual no se considera causal.

### *15.6.2 MUTACIONES ENCONTRADAS vs BASES DE DATOS MUNDIALES*

Para poder comparar las diferentes bases de datos (**Tabla 8 – Figura 18**), se clasificaron las mutaciones en:

- Grandes deleciones/duplicaciones: como aquellas que comprometen un Exón o más.
- Pequeñas deleciones/duplicaciones: en las cuales se encuentra afectado parte de un Exón.
- Sitios de *splicing*: las que se encuentran en las secuencias de consenso (-10 a +10 pb).
- Puntuales.
- Otras: combinación de mutaciones, intrónicas profundas.

| **Tipo de Mutación** | **Estudio previo** (Silva et al., 2004) | **Presente Estudio** | **China** (Li et al., 2015) | **Japón** (Takeshima et al., 2010) | **TREAT – NMD** (Bladen et al., 2015) |
|---|---|---|---|---|---|
| Deleciones | **31%** (*p = 0,59*) | **60,52%** | **65,5%** (*p = 0,95*) | **61%** (*p = 0,99*) | **68%** (*p = 0,92*) |
| Pequeñas deleciones | - | **9,21%** | **9,3%** (*p = 0,99*) | **8%** (*p = 0,96*) | **5%** (*p = 0,85*) |
| Duplicaciones | - | **9,21%** | **9,8%** (*p = 0,98*) | **9%** (*p = 0,99*) | **11%** (*p = 0,95*) |
| Pequeñas duplicaciones | - | **1,31%** | - | - | **2%** (*p = 0,96*) |
| Puntuales | - | **14,47%** | **14,4%** (*p = 0,99*) | **16%** (*p = 0,96*) | **11%** (*p = 0,91*) |
| Sitio de *splicing* | - | **2,63%** | - | **5%** (*p = 0,91*) | **3%** (*p = 0,98*) |
| Otra | - | **1,31%** | **0,5%** (*p = 0,90*) | **1%** (*p = 0,97*) | - |
| No encontrada | - | **1,31%** | **0,5%** (*p = 0,90*) | - | - |

**Tabla 8. Distribución de mutaciones en las diferentes bases de datos.**

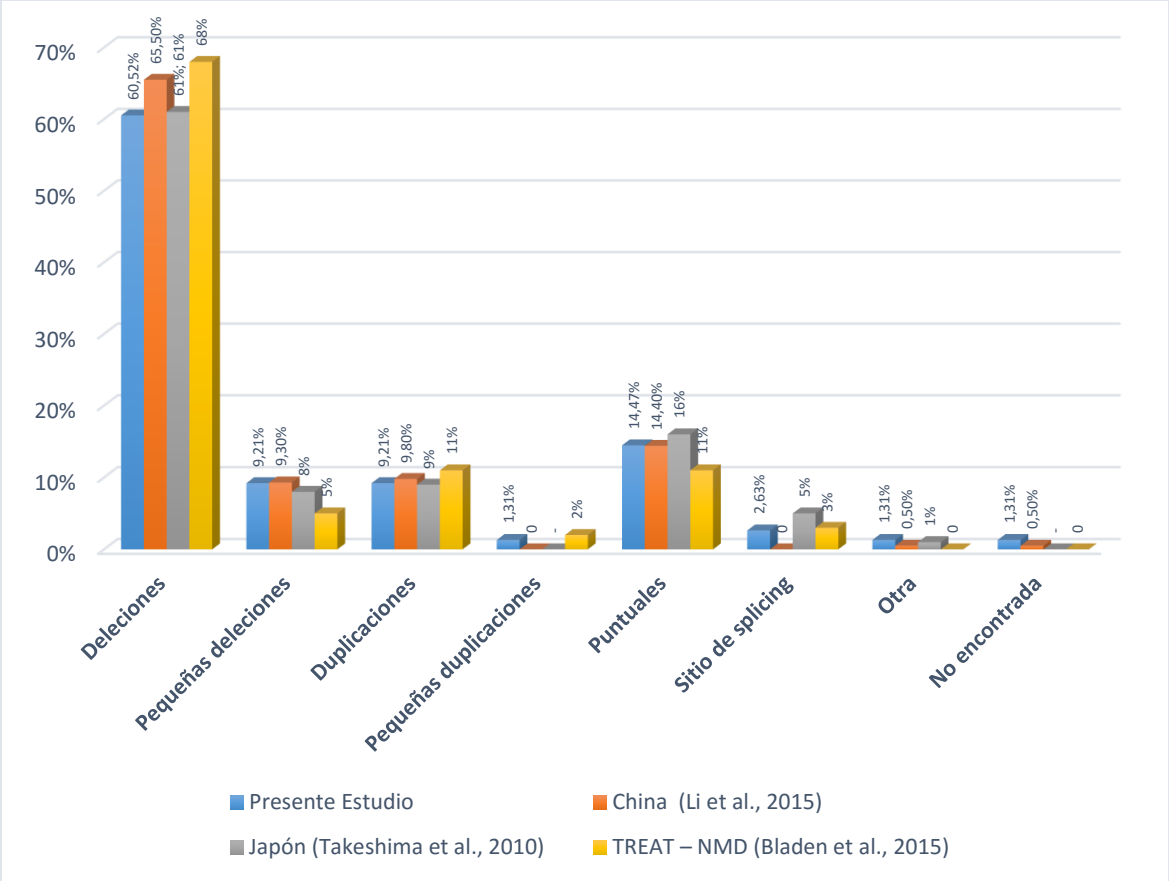



**Figura 18. Comparación de mutaciones en las diferentes bases de datos.**

### *15.6.3 CORRELACIÓN GENOTIPO – FENOTIPO*

Para establecer la correlación entre el cuadro clínico y los hallazgos moleculares, se tuvo en cuenta la hipótesis del Corrimiento del Marco de Lectura; así las deleciones y duplicaciones fueron clasificadas de acuerdo con los tipos de borde en "*outframe*" e *"inframe"* (Silva et al., 2004) y verificadas con el predictor de corrimiento de marco de lectura de Leiden (www.dmd.nl) (**Tabla 9**). Se encontró una correlación fenotipo – genotipo en el 66,44% de los casos.

| NÚMERO DE REGISTRO | TIPO DE MUTACIÓN | FENOTIPO | HISTORIA FAMILIAR | EXÓN | MARCO DE LECTURA |
|---|---|---|---|---|---|
| RND2 | Deleción | DMD | No | 48 al 54 | *Outframe* |
| RND4 | Deleción | DMD | No | 7 | *Outframe* |
| RND7 | Deleción | DMD | No | 46 al 49 | *Outframe* |
| RND8 | Deleción | DMD | Si | 45 al 50 | *Outframe* |
| RND9 | Deleción | DMB | Si | 45 al 50 | *Outframe* |
| RND12 | Deleción | DMD | No | 48 al 50 | *Outframe* |
| RND13 | Deleción | DMD | Si | 48 al 52 | *Outframe* |
| RND14 | Deleción | DMD | No | 52 al 54 | *Outframe* |
| RND15 | Deleción | DMB | No | 10 al 41 | *Inframe* |
| RND18 | Deleción | DMD | Si | 3 al 19 | *Outframe* |
| RND35 | Deleción | DMD | No | 45 y 47 | *Inframe* |
| RND38 | Deleción | DMD | NR | 1 y 2 | - |
| RND39 | Deleción | DMD | No | 47 - 50 - 52 | *Outframe* |
| RND40 | Deleción | DMD | NR | 8 y 19 | *Inframe* |
| RND43 | Deleción | NR | No | 12 al 44 | *Outframe* |
| RND46 | Deleción | DMD | No | 52 | *Outframe* |
| RND51 | Deleción | DMD | NR | 48 al 54 | *Outframe* |
| RND52 | Deleción | DMB | Si | 3 al 16 | *Outframe* |
| RND53 | Duplicación | NR | Si | 10 al 21 | *Outframe* |
| RND54 | Duplicación | DMD | Si | 8 al 18 | *Outframe* |
| RND55 | Deleción | DMD | No | 31 al 43 | *Outframe* |
| RND56 | Deleción | DMB | No | 45 al 48 | *Inframe* |
| RND59 | Deleción | DMD | Si | 73 | *Inframe* |
| RND60 | Deleción | DMD | Si | 73 | *Inframe* |
| RND61 | Deleción | DMD | No | 11 al 17 | *Outframe* |
| RND62 | Duplicación | NR | NR | 50 al 52 | *Outframe* |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| RND63 | Deleción | DMD | No | 48, 49, 50, 51 y 52 | *Outframe* |
| RND64 | Deleción | NR | NR | 1 al 43 | - |
| RND66 | Deleción | NR | NR | 49 al 52 | *Outframe* |
| RND68 | Deleción | DMD | No | 45 al 52 | *Outframe* |
| RND69 | Deleción | NR | NR | 52 | *Outframe* |
| RND71 | Deleción | DMD | No | 48 al 50 | *Outframe* |
| RND73 | Deleción | NR | NR | 22 al 41 | *Outframe* |
| RND74 | Deleción | NR | NR | 62 | *Outframe* |
| RND76 | Deleción | DMD | No | 12 al 16 | *Outframe* |
| RND78 | Deleción | DMB | NR | 44 | *Outframe* |
| RND80 | Deleción | NR | NR | 3 al 7 | *Outframe* |
| RND81 | Duplicación | DMB | Si | 3 al 16 | *Inframe* |
| RND82 | Deleción | DMD | No | 7 | *Outframe* |
| RND83 | Duplicación | NR | NR | 52 y 53 | *Inframe* |
| RND85 | Deleción | DMB | No | 44 | *Outframe* |
| RND86 | Deleción | NR | NR | 51 | *Outframe* |
| RND87 | Duplicación | DMD | No | 3 y 4 | *Inframe* |
| RND91 | Deleción | DMD | NR | 51 al 54 | *Outframe* |
| RND92 | Duplicación | DMB | NR | 5 | *Inframe* |
| RND93 | Deleción | DMB | NR | 3 al 16 | *Outframe* |
| RND94 | Deleción | NR | NR | 3 al 7 | *Outframe* |
| RND95 | Deleción | NR | NR | 4 al 7 | *Outframe* |
| RND97 | Deleción | NR | NR | 45 | *Outframe* |
| RND98 | Deleción | NR | NR | 64 al 67 | *Outframe* |
| RND99 | Deleción | NR | NR | 64 al 67 | *Outframe* |
| RND100 | Deleción | DMD | No | 5 | *Inframe* |
| RND 101 | Deleción | DMB | No | 10 al 13 | *Inframe* |

**Tabla 9. Deleciones y duplicaciones en pacientes DMD/DMB**

En la **Figura 19** se muestra la distribución de las deleciones y duplicaciones en el gen y su organización en *clusters* en los sitios *hot spot* proximal y distal.

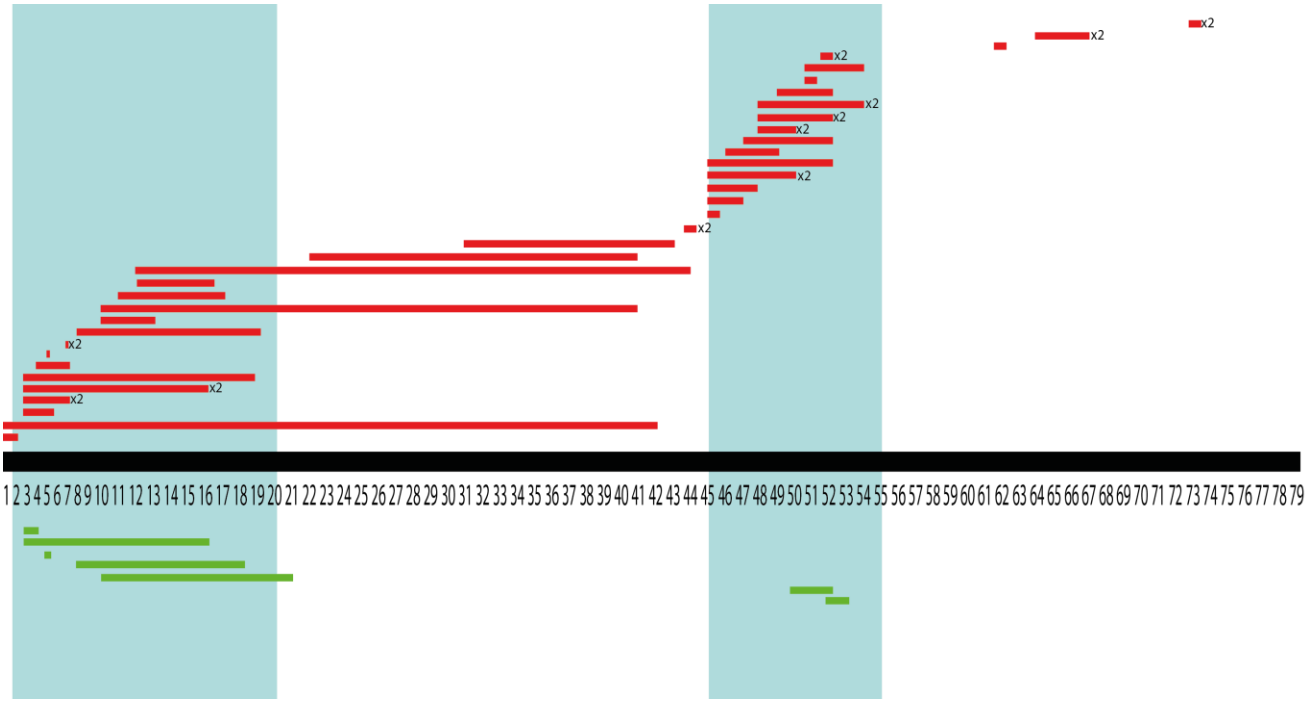



**Figura 19. Distribución de grandes deleciones y duplicaciones en el gen DMD.**
(Arriba en rojo: deleciones; Abajo en verde: duplicaciones; Cuadros en azul: *hot spots*)

### *15.7 TIPO DE EXAMEN REALIZADO*

Teniendo en cuenta que las deleciones son el tipo de mutación más frecuente, el MLPA fue la técnica molecular más empleada (63%) seguido de la secuenciación (26,31%) (**Figura 20**).

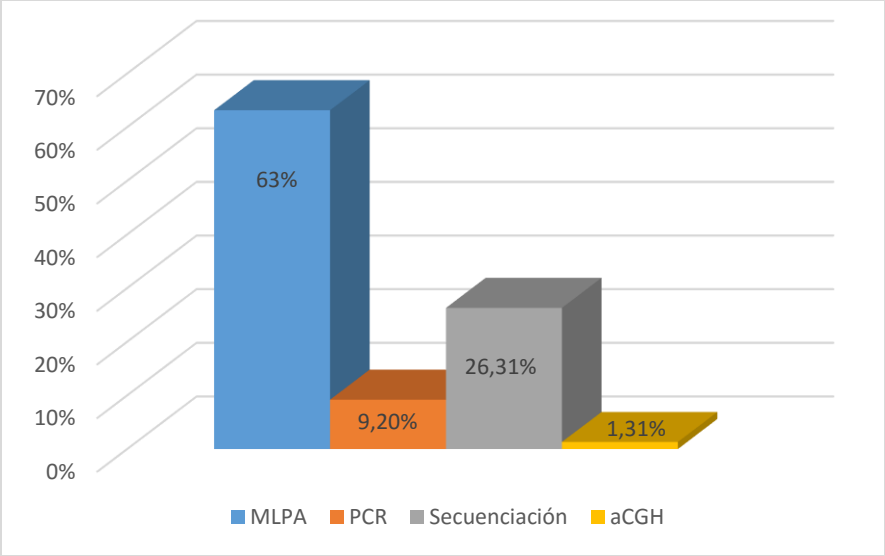



**Figura 20. Técnica Molecular diagnóstica.**

### *15.8 TRATAMIENTO*

En la **tabla 10** se detalla el tipo de tratamiento recibido por paciente.

| TIPO DE TRATAMIENTO | DMD | DMB |
|---|---|---|
| Molecular | 14,28% | 40,00% |
| Cardiaco | 14,28% | 20,00% |
| Corticoide | 71,42% | 60,00% |

**Tabla 10. Distribución de tratamiento de acuerdo a distrofinopatía.**

## *15.9 COMPARACIÓN DATOS REPORTADOS EN DIFERENTES BASES DE DATOS MUNDIALES*

En la **tabla 11** se comparan los datos reportados por las diferentes bases de datos de distrofinopatías disponibles a nivel mundial y el presente registro.

| Variables | MD STARnet | TREAT-NMD | Duchenne Connect | China | Japón | Presente Estudio |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Datos de identificación | + | + | + | + | + | + |
| Fecha de nacimiento | | + | | | | + |
| Datos demográficos (edad, origen) | + | + | + | + | + | + |
| Historia clínica | + | | | | + | + |
| Historia familiar | + | | | + | | + |
| Antecedente cirugía de escoliosis | | + | | + | + | + |
| Función motora | | + | + | + | + | + |
| Uso y edad de silla de ruedas | | + | | | | + |
| Función cardiaca | | | + | + | + | + |
| Función respiratoria | | | + | + | + | + |
| Diagnóstico clínico | + | + | | + | + | + |
| Confirmación genética | - | + (pendiente) | - | + | + | - |
| Diagnóstico molecular | + | + | + | + | + | + |
| Método diagnóstico | | | | | + | + |
| Bioquímica | | | | + | + | + |
| CK | + | | | + | + | + |
| Uso corticosteroides | | + | | + | + | + |
| Medicamento cardíaco | | + | | + | + | + |
| Soporte ventilatorio | | | | + | + | + |
| Terapias complementarias | | | + | | | |
| Uso de suplementos/otros medicamentos | | | + | | | |
| Periodicidad | Anual | Anual | Anual | Semestral | Anual | Anual |
| Datos reportados por profesionales | + | - | - | - | - | + |
| Participación en ensayos clínicos | | + | + | | + | + |
| Fundador | CDC | Unión Europea | Parent Project Muscular Dystrophy | Children´s Hospital of Fudan University | Remudy | Universidad del Rosario |
| Fecha de fundación | 2002 | 2007 | 2007 | 2011 | 2009 | 2014 |

**Tabla 11 Comparación datos registros mundiales**
(Sombreado: datos requeridos para pertenecer a iniciativa TREAT-NMD)

## 16. DISCUSIÓN

Esta base de datos de pacientes con Distrofinopatías es la primera reportada en Colombia, para diciembre de 2015 se encontraban registrados 99 pacientes con diagnóstico clínico de distrofinopatía, de los cuales 56 (56,56%) corresponden al fenotipo DMD y 12 (12,12%) al DMB; no fue posible clasificar a 31 pacientes (31,3%) ya que no se encontraron los datos clínicos en la historia médica.

El 76,76% de los pacientes del registro tiene confirmación genética, comparado con el 82% reportado por Connect.org (Rangel et al., 2012) y el 100% de los pacientes en el registro chino (Li et al., 2015). Estos datos sugieren la importancia de continuar trabajando en el diagnóstico molecular de los pacientes y así optimizar, el tratamiento mutación específico, la asesoría genética, el diagnóstico prenatal y las opciones reproductivas en las pacientes portadoras de la mutación.

El promedio de edad de los pacientes con DMD es de 13,05 años con una DE de 4,91 años (rango 0-24) y los de fenotipo DMB de 16,42 años con una DE de 6,31 años (rango 10-30). Los pacientes son un poco menores a los reportados en las base de datos Connect.org con 15 años (8meses – 64 años) y 26.6 años (1.3-69) respectivamente (Rangel et al., 2012).

El 18,18% de los pacientes es mayor de 18 años, comparado con las bases de datos más recientes como la china en la cual todos los pacientes son menores de 18 años (Li et al., 2015) y la japonesa en la cual la mayoría son menores de 20 años (Nakamura et al., 2013); muestra un aumento en la

edad de supervivencia de los pacientes, la mayoria de los cuales fallecía alrededor de la segunda década de la vida.

La edad de inicio de los síntomas fue de 3,23 años en pacientes con DMD y 8,5 en DMB, ligeramente mayor a lo reportado por Connect.org con 2.9 y 7.6 respectivamente (Rangel et al., 2012); no se cuentan con datos de China, sin embargo con la edad de diagnostico (3-4/7-8 años) (Li et al., 2015) se puede inferir que el inicio de síntomas es aún más temprano, por lo cual es necesario seguir trabajando en la detección precoz de los signos y síntomas de la enfermedad, con énfasis en el seguimiento del desarrollo psicomotor.

En cuanto a la edad de diagnostico de los pacientes, se presentó en promedio a los 9,06 años para DMD y 11,91 para DMB; cifras mayores a las reportadas en China 3 a 4 años para DMD y 7 a 8 años para DMB (Li et al., 2015) y de 4,02 años para DMD y 10,8 para DMB en Connect.org (Rangel et al., 2012). Esta variación en la edad de diagnóstico puede corresponder a la tolerancia en el retraso de los hitos del desarrollo, falta de conocimiento de la enfermedad, falta de acceso oportuno a valoración por especialistas y demoras en la realización de exámenes diagnósticos, falencias propias de nuestro sistema de salud.

No fue posible hacer un estudio de la distribución racial de los pacientes, ya que la etnia fue registrada sólo en un caso; sin embargo se presume que la distrofinopatía es panétnica (Rangel et al., 2012), por lo cual se esperaría ver los pacientes distribuidos en todas las regiones del país. Teniendo en cuenta las dificultades de acceso al servicio de salud en algunas zonas del país se tomó en cuenta su lugar de nacimiento y no el sitio de atención para ver su distribución; sin

embargo la mayor concentración de pacientes se presentó en Bogotá con un 31,31% del total. Los datos obtenidos corresponden a la región andina, principalmente.

Las distrofinopatías son enfermedades neuromusculares, recesivas ligadas al X, en las que se espera que aproximadamente 2/3 partes de los casos, la madre sea portadora y en 1/3 de los casos son resultado de mutaciones *de novo*. De los pacientes registrados, el 19,19% de los pacientes refierieron tener uno o más parientes afectados en la familia, datos semejantes a los reportados en la base de datos china con un 23,1% de los casos (Li et al., 2015).

En cuanto a los antecedentes perinatales, la talla y el peso de los pacientes se encontró dentro de los rangos de normalidad de acuerdo con las curvas de crecimiento y desarrollo de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Para evaluar el desarrollo psicomotor de los pacientes, se tomaron los datos de historia clínica correspondientes a sostén cefálico, sedestación, gateo, marcha y edad de inicio del lenguaje y se les aplicó la Escala Abreviada del Desarrollo de acuerdo con la recomendación de la Norma Técnica de Crecimiento y Desarrollo para menores de 10 años (Cowan, 2012).

La edad promedio de la marcha fue de 16.6 meses (rango 9 – 30) sin embargo en el 48,33% de los pacientes se encontró por encima del rango. La edad promedio fue de 13,5 meses en los pacientes con DMB y ligeramente superior en los pacientes con DMD 16,45 meses.

En el caso del inicio del lenguaje, la edad promedio fue de 14,21 meses (rango 4 – 36) y en el 65,21% de los casos se encontró por fuera del estándar; las edades para DMD y DMB fue similar, de 14,77 y 13,5 meses respectivamente. Estos datos concuerdan con lo descrito en la literatura, siendo la edad de inicio de la marcha y del lenguaje los logros que más frecuentemente se encuentran retrasados en los pacientes (Bradley & Parsons, 1998; Connolly et al., 2013; Pane et al., 2013).

La edad de pérdida de la marcha fue de 9,53 años en pacientes con DMD y 13,25 años en pacientes con DMB y de 10.5 años y 21.5 años en el registro de Connect.org (Rangel et al., 2012).

El 33,92% de los pacientes con DMD y el 50% de los pacientes con DMB presentan deambulación; cifras que son inferiores a las reportadas por China, Japón y el registro Connect.org con 82,5%/100%, 43,6%/76,2% y 67% respectivamente (Li et al., 2015; Nakamura et al., 2013; Rangel et al., 2012). Esta situación puede corresponder a que los pacientes del presente registro tienen un promedio de edad mayor al reportado por China y Japón, donde adicionalmente el tratamiento con corticoides aún es bajo. Por el contrario, en el registro Connect.org el promedio de edad de los pacientes es superior, sin embargo la edad de inicio de los síntomas es mayor a la colombiana y adicionalmente más de la mitad de los pacientes reciben tratamiento con glucocorticoides.

Sólo el 1,01% de los pacientes requirió cirugía para corrección de escoliosis, ninguno en China y 22% en Japón (Li et al., 2015; Nakamura et al., 2013).

Mutaciones:

De manera global, las mutaciones más frecuentes fueron las deleciones: 69,73%, mutaciones puntuales: 14,47%, duplicaciones: 10,52% y otras mutaciones: 5,25%; las proprorciones encontradas en el presente estudio concuerdan con las reportadas en la literatura y las diferentes bases de datos de DMD a nivel mundial (Aartsma-rus et al., 2016; Bladen et al., 2015; Li et al., 2015; Rangel et al., 2012; Takeshima et al., 2010).

En la **tabla 8** se encuentran los diferentes tipos de mutaciones y sus frecuencias de acuerdo a los diferentes estudios analizados,en los cuales, los datos reportados son iguales a los del presente registro ya que no se evidencia una diferencia significativa en nignuno de ellos.

Grandes deleciones:

Las grandes deleciones se reportaron en el 60,52% de los pacientes y se encontraron distribuidas en *cluster*s en el *hot spot* proximal o menor y en el *hot spot* distal o mayor. Las deleciones que se presentan en el *hot spot* proximal representan el 39,13% y las presentes en el *hot spot* distal el 41,30% de los casos, porcentajes que difieren un poco de lo reportado en la literatura mundial con mayor frecuencia en el *hot spot* distal: 65 a 70% (Aartsma-rus et al., 2016; Aartsma-Rus et al., 2006; Bladen et al., 2015; Takeshima et al., 2010).

De manera global en los *hot spots* proximal y distal se encuentran el 80.43% de las deleciones, cifras que coinciden con la base de datos mutacional de Leiden :80%(Aartsma-Rus et al., 2006).

Los intrones 45 y 48 fueron los que se encontraron más frecuentemente involucrados en los sitio de inicio de ruptura.

Las deleciones de Exón único se encontraron en 12 pacientes (26,08%) el más frecuentemente delecionado fue el 7, 44, 52 y 73 (cada uno corresponde al 4,34%), seguidos del 5, 45, 51 y 62 (cada uno con el 2,17%); lo cual concuerda con las bases de datos de Japón y TREAT-NMD en las cuales los Exones fueron el 52, 44 o 45 y 44, 45, 50, 51 y 52 respectivamente.
La deleción más larga comprendía los Exones 1 al 43 y se encontró en un caso (RND64).

Grandes duplicaciones:

Encontradas en el 9,21% de los casos, su distribución se presentó en el 71,42% de los casos en el *hot spot* proximal y el 28,57% restante en el *hot spot* distal; el cual sería el patrón de distribución habitual descrito para este tipo de mutaciones (Aartsma-rus et al., 2016; Nakabayashi et al., 2007; S.J. White, 2006); sin embargo de acuerdo con las bases de datos consultadas el exón único más frecuentemente duplicado es el 2, mutación que no fue encontrada en el presente estudio.

La proporción entre duplicaciones y deleciones fue de 0,15 (7/46), siendo las deleciones 6,5 veces más frecuentes que las duplicaciones cifra que corresponde a lo reportado por (Takeshima et al., 2010) con el 0,14 (38/270) y 7 veces más frecuentes las deleciones que las duplicaciones; lo que indica que las deleciones y duplicaciones no son eventos recíprocos (Takeshima et al., 2010).

Mutaciones puntuales:

Son el segundo tipo de mutación más frecuente y dan cuenta del 14,47% de los casos registrados. Típicamente se ha descrito que no tienen un patrón en común y que se distribuyen a lo largo de todo el gen; sin embargo en el presente estudio todas fueron del tipo *non sense* y se localizaron en el dominio Rod del gen; el 36,36% se encontraron en el Exón 19 y el 27,27% en el exón 39.
La mayoría son únicas; sin embargo las mutaciones: c.5561C>T y c.2365G>T fueron reportadas cada una en dos pacientes (16,66%) no relacionados. Se reportaron 3 mutaciones nuevas (25%) que no han sido reportadas en la base de datos de Leiden (Aartsma-Rus et al., 2006).

El 58,33% de las mutaciones corresponde a transiciones y el 41,66% a transversiones, lo cual difiere un poco a lo reportado en la base de datos global donde el 70% de los casos se debe a transiciones y el 30% a transversiones (Bladen et al., 2015).

Pequeñas deleciones y duplicaciones:

Comprometen de 1 a 27 pares de bases y no presentan un patrón de distribución caracterísitico ya que se encuentran repartidas a lo largo del gen. Dos de estas pequeñas deleciones (22,22%) se presentaron en el exón 62.

Las deleciones y duplicaciones fueron únicas y 7 (77,77%) de ellas son nuevas y no se encuentran reportadas en la base de datos de Leiden (Aartsma-Rus et al., 2006).

Se ha reportado que en el 1 al 2% de los pacientes no se identifica mutación causal en el gen *DMD*, en estos casos el diagnóstico debe ser confirmado con biopsia muscular más inmunhistoquímica (Hegde et al., 2009).

Correlación Genotipo – Fenotipo:

La regla del marco de lectura aplica para 51 casos, sin embargo sólo fue posible realizar el análisis en 36 de los pacientes ya que en 15 de ellos (29,41%) no se contaba con el registro de las características fenotípicas de los pacientes para poder realizar su clasificación de manera correcta.

De los casos disponibles, el 69,44% corresponden a mutaciones *outframe* y el 30,55% *inframe.* La regla del marco de lectura se cumple en el 69,44% de los pacientes mientras que en el 23% de los pacientes con DMD y el 50% de los pacientes con DMB no se cumple.

De los casos de DMD con mutaciones *inframe*, el 50% se encuentran en la región 5´ comprometiendo el sitio de unión a la actina y el 33% se encuentra en el dominio N-terminal, afectando la unión a la sintrofina y distrobrevina; comprobando así la importancia de estos sitios para la función de la proteína.

El cumplimiento del marco de lectura para este estudio es bajo, comparado con los datos reportados a nivel mundial que oscilan entre el 91 al 93,3% (Aartsma-Rus et al., 2006; Bladen et al., 2015; Takeshima et al., 2010) situación que se debe principalmente a la falta de datos clínicos para realizar una caracterización fenotípica adcuada, lo cual deja una muestra muy pequeña para realizar el análisis. Adicionalmente en el 9,20% de los casos el diagnóstico molecular fue realizado por PCR múltiplex, técnica que no permite conocer exactamente los bordes de ruptura y determinar así el tamaño de la deleción. Sin embargo, en cuanto a la proporción de cumplimiento entre los

pacientes DMB/DMD sí se conserva respecto a lo reportado, toda vez que es más frecuente la excepción en los casos DMD; 15.5% para DMD y 4,2% para DMB según (Takeshima et al., 2010)

Tratamiento:

Considerando que los corticoides son el único tratamiento que hasta el momento ha mostrado eficacia en la disminucion de la progresión de la disminución de fuerza muscular y las complicaciones pulmonares y cardiacas, llama la atención que sólo el 23,23% de los pacientes esté recibiendo tratamiento con dicho medicamento; esto puede ser debido a la falta de implementación de guías de manejo y a la falta de monitorización de los efectos secundarios en estos pacientes tras el uso continuo de los corticoides¸sin embargo estas cifras concuerdan con lo reportado en los registros de China y Japón, en los cuales el 25,3% y 29,5% respectivamente están recibiendo tratamiento (Li et al., 2015; Nakamura et al., 2013); pero difieren significativamente de lo reportado por Connect,org, en el cual el 54% se encuentran en terapia actualmente (Rangel et al., 2012).

Se recomienda tener un estudio ecocardiográfico de base al momento de realizar el diagnóstico y cada 2 años hasta los 10 años, a partir de los cuales la valoración debe ser anual. En nuestro registro, el 22,22% de los pacientes no tienen reporte de ecocardiograma, cifras superiores a las reportadas por China en las cuales el 53,6% de los pacientes no tienen reporte ecocardiográfico (Li et al., 2015), pero inferiores a las reportadas por Japón con un 1,9% de los casos (Nakamura et al., 2013). En el presente estudio, el 8,92% es reportado como anormal y sólo el 22,22% recibe tratamiento; difiere discretamente a lo reportado en el registro de Japón, en el cual el 30.9% presentan disfunción y de estos el 29,5% reciben tratamiento (Nakamura et al., 2013).

En cuanto a la realización de puebas pulmonares, se realizaron en el 42,86% de los casos con DMD y 33,3% con DMB, similar a los datos reportados por Japón 45,8%/60% para DMD/DMB (Nakamura et al., 2013), pero superiores a las reportadas por China y Connect.org, con el 18,6%/14,3%, y 36% respectivamente (Li et al., 2015; Rangel et al., 2012). Esto puede deberse a un mayor número de pacientes del presente registro que han perdido la deambulación, momento en el cual se hace mayor énfasis en la vigilacia de la función pulmonar; sin embargo es importante seguir implementando la difusión y adopción de las guías de manejo ya que el 100% de los pacientes deben contar al menos con una curva flujo-volumen de base mientras el niño aún camina.

Se analizó la aplicabilidad de terapias moleculares entre los pacientes del registro para los cuales:

El 14,47 de los pacientes se beneficiarían potencialmente de la terapia de lectura a través del codón de parada, semejante a lo reportado en el registro chino: 11,4% (Li et al., 2015). El 100% de los pacientes colombianos tienen prescripción de Ataluren.

Para salto del Exón con oligonucleótidos antisentido, se encontraron 26 pacientes que corresponden al 56,52% de los casos del registro como posibles candidatos para su aplicación, semenjante a los datos reportados en la base de datos de Leiden: 55% (Bladen et al., 2015). De los cuales el 15,2% se beneficiarían con el salto del exón 51, cifras ligeramente superiores a las reportadas por China y Japón con el 9,2% y 9,8% respecitvamente (Li et al., 2015; Nakamura et al., 2013).

Como se puede evidenciar a lo largo del documento, el presente registro permite equiparar las mutaciones encontradas con lo reportado a nivel mundial y comparar las diferentes variables estudiadas con los reportes a nivel mundial y cumple con los criterios exigidos por la iniciativa de TREAT-NMD para el ingreso de pacientes colombianos a la misma, de esta manera estar en el panorama mundial de los nuevos avances y terapias que permitan una mejor calidad de vida de los pacientes y sus familias.

## 17. CONCLUSIONES

- Este es el primer registro de pacientes con distrofinopatías en Latinoamérica, que sirve como punto de partida para conocer datos epidemiológicos, así como la historia natural de la enfermedad y el perfil mutacional en la población colombiana.

- El 77% de los pacientes tiene diagnóstico molecular.

- Las mutaciones más frecuentes fueron las deleciones con los 68%, seguidas por mutaciones puntuales en el 14%, duplicaciones en el 10% y otras mutaciones en el 5% de los casos.

- La diferencia entre la edad de inicio de síntomas y la edad de diagnóstico confirma que se tiene un retraso en el diagnóstico de la enfermedad.

- La correlación genotipo – fenotipo fue de 69%, cifra inferior a lo reportado a nivel mundial.

## 18. PERSPECTIVAS

Con el objetivo de brindar una mejor calidad de vida a los pacientes afectados por distrofinopatías se considera fundamental la difusión e implementación de las guías de manejo de distrofia muscular elaboradas por el Ministerio de Salud en conjunto con el panel de expertos, de esta manera se garantiza el diagnóstico oportuno, seguimiento clínico adecuado y tratamiento con glucocorticoides, encaminado a disminuir las complicaciones pulmonares y cardiacas de los pacientes.

Realizar la caracterización molecular a todos los pacientes con diagnóstico de distrofinopatía para ofrecer acceso oportuno y eficaz a las nuevas terapias moleculares mutación específica.

Darle continuidad al registro de la presente investigación con el fin de que siga siendo adelantado en un sistema en línea, con la participación de todos los médicos que intervienen en el proceso de atención de este tipo de pacientes.

Participar en la iniciativa global TREAT –NMD.

## 19. BIBLIOGRAFÍA


Aartsma-rus, A., Bremmer-bout, M., Janson, A. A. M., Dunnen, J. T. Den, Ommen, G. B. Van, & Deutekom, J. C. T. Van. (2002). Targeted exon skipping as a potential gene correction therapy for Duchenne muscular dystrophy, *12*.

Aartsma-Rus, A., Ferlini, A., & Vroom, E. (2014). Biomarkers and surrogate endpoints in Duchenne: Meeting report. *Neuromuscular Disorders*, *24*(8), 743–745. http://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.006

Aartsma-Rus, A., Fokkema, I., Verschuuren, J., Ginjaar, I., Van Deutekom, J., Van Ommen, G. J., & Den Dunnen, J. T. (2009). Theoretic applicability of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy mutations. *Human Mutation*, *30*(3), 293–299. http://doi.org/10.1002/humu.20918

Aartsma-rus, A., Ginjaar, I. B., & Bushby, K. (2016). The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy, 1–7. http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103387

Aartsma-Rus, A., Van Deutekom, J. C. T., Fokkema, I. F., Van Ommen, G. J. B., & Den Dunnen, J. T. (2006). Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: An overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle and Nerve*, *34*(2), 135–144. http://doi.org/10.1002/mus.20586

Abbs, S., Tuffery-Giraud, S., Bakker, E., Ferlini, A., Sejersen, T., & Mueller, C. R. (2010a). Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. *Neuromuscular Disorders : NMD*, *20*(6), 422–7. http://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.04.005

Abbs, S., Tuffery-Giraud, S., Bakker, E., Ferlini, A., Sejersen, T., & Mueller, C. R. (2010b). Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies.

*Neuromuscular Disorders : NMD*, *20*(6), 422–7. http://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.04.005

Bladen, C. L., Rafferty, K., Straub, V., Monges, S., Moresco, A., Dawkins, H., … Lochmüller, H. (2013). The TREAT-NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design, and utilization by industry and academia. *Human Mutation*, *34*(11), 1449–57. http://doi.org/10.1002/humu.22390

Bladen, C. L., Salgado, D., Monges, S., Foncuberta, M. E., Kekou, K., Kosma, K., … Lochmüller, H. (2015). The TREAT-NMD DMD global database: Analysis of more than 7,000 duchenne muscular dystrophy mutations. *Human Mutation*, *36*(4), 395–402. http://doi.org/10.1002/humu.22758

Borun, P., Kubaszewski, L., Banasiewicz, T., Walkowiak, J., Skrzypczak-Zielinska, M., Kaczmarek-Rys, M., & Plawski, A. (2014). Comparative-high resolution melting: A novel method of simultaneous screening for small mutations and copy number variations. *Human Genetics*, *133*(5), 535–545. http://doi.org/10.1007/s00439-013-1393-1

Brabec, P., Vondráček, P., Klimeš, D., Baumeister, S., Lochmüller, H., Pavlík, T., & Gregor, J. (2009). Characterization of the DMD/BMD patient population in Czech Republic and Slovakia using an innovative registry approach. *Neuromuscular Disorders*, *19*(4), 250–254. http://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.01.005

Bradley, D., & Parsons, E. (1998). Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Seminars in Neonatology*, *3*(1), 27–34. http://doi.org/10.1016/S1084-2756(98)80146-2

Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., … Constantin, C. (2010a). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurology*, *9*(1), 77–93. http://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6

Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., … Constantin, C. (2010b). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurology*, *9*(1), 77–93. http://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6

Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., … Constantin, C. (2010c). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurology*, *9*(2), 177–89. http://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70272-8

Chaustre, D. M., & Chona, W. S. (2011). Distrofia Muscular de Duchenne. Perspectivas Desde La Rehabilitación. *Revista Facultad de Medicina*, *19*(1), 45–55.

Ciafaloni, E., Fox, D. J., Pandya, S., Westfield, C. P., Puzhankara, S., Romitti, P. a, … Moxley, R. T. (2009). Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *The Journal of Pediatrics*, *155*(3), 380–5. http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.007

Connolly, A. M., Florence, J. M., Cradock, M. M., Malkus, E. C., Schierbecker, J. R., Siener, C. a, … Eagle, M. (2013). Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne Muscular Dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. *Neuromuscular Disorders : NMD*, *23*(7), 529–39. http://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.04.005

Cowan, D. P. (2012). Guía De Práctica Clínica. *Reu-30*, (Enfermedad de Paget), 1–18.

Emery, A. E. H. & Emery, M. L. H. (1993). Edward Meryon (1809-1880) and muscular dystrophy. *Journal of Medical Genetics*, *30*(6), 506–511. http://doi.org/10.1136/jmg.30.6.506

En, C., & Emergencia, L. O. S. C. D. E. (n.d.). DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA DISTROFIA MUSCULAR DUCHENNE , 1–36.

Esterhuizen, A. I., Wilmshurst, J. M., Goliath, R. G., & Greenberg, L. J. (2014). Duchenne muscular dystrophy: High-resolution melting curve analysis as an affordable diagnostic mutation scanning tool in a South African cohort. *South African Medical Journal*, *104*(11), 779. http://doi.org/10.7196/samj.8257

Fairclough, R. J., Wood, M. J., & Davies, K. E. (2013). Therapy for Duchenne muscular dystrophy: renewed optimism from genetic approaches. *Nature Reviews. Genetics*, *14*(6), 373–8. http://doi.org/10.1038/nrg3460

Flanigan, K. M., Voit, T., Rosales, X. Q., Servais, L., Kraus, J. E., Wardell, C., … Wright, P. (2014). Pharmacokinetics and safety of single doses of drisapersen in non-ambulant subjects with Duchenne muscular dystrophy: Results of a double-blind randomized clinical trial. *Neuromuscular Disorders*, *24*(1), 16–24. http://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.09.004

Gatheridge, M. A., Kwon, J. M., Mendell, J. M., Scheuerbrandt, G., Moat, S. J., Eyskens, F., … Griggs, R. C. (2015). Identifying Non-Duchenne Muscular Dystrophy-Positive and False Negative Results in Prior Duchenne Muscular Dystrophy Newborn Screening Programs: A Review. *JAMA Neurology*, *73*(1), 1–7. http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3537

Hegde, M. R., Chin, E. L. H., Mulle, J. G., Okou, D. T., Stephen, T., & Zwick, M. E. (2009). NIH Public Access, *29*(9), 1091–1099. http://doi.org/10.1002/humu.20831.Microarray-based

Ishikawa, Y., Bach, J. R., & Minami, R. (n.d.). Cardioprotection for Duchenne ’ s muscular dystrophy, (Dcm).

Koenig, M; Monaco, P; Kungel, L. M. (1988). The complete sequence of Dystrophin predicts a

Rod-Shaped cytoskeletal protein. Cell, Vol 53.

Kole, R., & Leppert, B. J. (2012). Targeting mRNA splicing as a potential treatment for Duchenne muscular dystrophy. *Discovery Medicine*. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846203

Li, X., Zhao, L., Zhou, S., Hu, C., Shi, Y., Shi, W., … Wang, Y. (2015). A comprehensive database of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients (0–18 years old) in East China. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *10*(1), 5. http://doi.org/10.1186/s13023-014-0220-7

Lochm, H., Lynn, S., Roy-toole, C., Braun, S., Board, T. G., Meeting, T. O. C., … Nmds, M. (2014). CHARTER FOR THE TREAT-NMD PATIENT DATABASE / REGISTRY, (October 2007).

Lynn, S., Aartsma-Rus, A., Bushby, K., Furlong, P., Goemans, N., De Luca, A., … Straub, V. (2015). Measuring clinical effectiveness of medicinal products for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, *25*(1), 96–105. http://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.09.003

Mah, J. K., Korngut, L., Dykeman, J., Day, L., Pringsheim, T., & Jette, N. (2014). A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders : NMD*, *24*(6), 482–91. http://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.008

Ministerio de Salud y Protección Social Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación - Colciencias. (2015). *Guía De Práctica Clínica Gpc*. *Guía de práctica clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular*. Retrieved from www.cenetec.salud.gob.mx

Moizard, M. P., Billard, C., Toutain, A., Berret, F., Marmin, N., & Moraine, C. (1998). Are Dp71 and Dp140 brain dystrophin isoforms related to cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy? *American Journal of Medical Genetics*, *80*(1), 32–41. http://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19981102)80:1<32::AID-AJMG6>3.0.CO;2-Y

Muntoni, F., Torelli, S., & Ferlini, A. (2003a). Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *The Lancet Neurology*, *2*(12), 731–740. http://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00585-4

Muntoni, F., Torelli, S., & Ferlini, A. (2003b). Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurology*, *2*(12), 731–740. http://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00585-4

Na, S.-J., Kim, W.-J., Kim, S. M., Lee, K. O., Yoon, B., & Choi, Y.-C. (2013). Clinical, immunohistochemical, Western blot, and genetic analysis in dystrophinopathy. *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *20*(8), 1099–105. http://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.09.021

Nakabayashi, A., Sueoka, K., Tajima, H., Sato, K., Sakamoto, Y., & Katou, S. (2007). Well-devised quantification analysis for duplication mutation of Duchenne muscular dystrophy aimed at preimplantation genetic diagnosis, 233–240. http://doi.org/10.1007/s10815-007-9111-3

Nakamura, H., Kimura, E., Mori-Yoshimura, M., Komaki, H., Matsuda, Y., Goto, K., … Kawai, M. (2013). Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *8*, 60. http://doi.org/10.1186/1750-1172-8-60

Narvaja, E., & Luisa, M. (2012). Implementación de la Prueba del Multiplex PCR para el Gen

DMD en Pacientes con sospecha de Distrofia Muscular de Duchenne / Becker y la identificación de una deleción de los exones 48-51 Establishment of the Multiplex PCR test for the DMD gene in patients.

Pane, M., Fanelli, L., Mazzone, E. S., Olivieri, G., D'Amico, A., Messina, S., … Mercuri, E. (2015). Benefits of glucocorticoids in non-ambulant boys/men with Duchenne muscular dystrophy: A multicentric longitudinal study using the Performance of Upper Limb test. *Neuromuscular Disorders*, *25*(10), 749–753. http://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.07.009

Pane, M., Lombardo, M. E., Alfieri, P., D'Amico, A., Bianco, F., Vasco, G., … Mercuri, E. (2012). Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: phenotype-genotype correlation. *The Journal of Pediatrics, 161*(4), 705–9.e1. http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.020

Pane, M., Scalise, R., Berardinelli, A., D'Angelo, G., Ricotti, V., Alfieri, P., … Mercuri, E. (2013). Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders : NMD*, *23*(6), 451–5. http://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.02.012

Pillers, D.-A. M. (2014). A new day for Duchenne's?: The time has come for newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*, *113*(1-2), 11–3. http://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.06.001

Rangel, V., Martin, A. S., & Peay, H. L. (2012, January). DuchenneConnect Registry Report. *PLoS Currents*. http://doi.org/10.1371/currents.RRN1309

Rodino-klapac, L. R., & Mendell, J. R. (2013). Update on the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy, 1–7. http://doi.org/10.1007/s11910-012-0332-1

Romitti, P. A., Zhu, Y., Puzhankara, S., James, K. A., Nabukera, S. K., Zamba, G. K., … Bolen, J. (2015). Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States.

*Pediatrics*, *135*(3), 513–521. http://doi.org/10.1542/peds.2014-2044

S.J. White, et al. (2006). Duplications in the DMD Gene. *Human Mutation*, *27*(September), 938–945. http://doi.org/10.1002/humu

Santos, R., Gonçalves, A., Oliveira, J., Vieira, E., Vieira, J. P., Evangelista, T., … Bronze-da-Rocha, E. (2014). New variants, challenges and pitfalls in DMD genotyping: implications in diagnosis, prognosis and therapy. *Journal of Human Genetics*, (February), 1–11. http://doi.org/10.1038/jhg.2014.54

Silva, C. T., Sc, M., Fonseca, D., Restrepo, C. M., Contreras, N. C., & Mateus, H. E. (2004). Colombia Médica Colombia M é dica, *35*, 191–198.

Soltanzadeh, P., Friez, M. J., Dunn, D., von Niederhausern, A., Gurvich, O. L., Swoboda, K. J., … Flanigan, K. M. (2010). Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. *Neuromuscular Disorders : NMD*, *20*(8), 499–504. http://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.05.010

Spurney, C. F. (2011). Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions. *Muscle & Nerve*, *44*(1), 8–19. http://doi.org/10.1002/mus.22097

Spurney, C., Shimizu, R., Morgenroth, L. P., Kolski, H., Gordish-Dressman, H., & Clemens, P. R. (2014). Cooperative international neuromuscular research group duchenne natural history study demonstrates insufficient diagnosis and treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *Muscle and Nerve*, *50*(2), 250–256. http://doi.org/10.1002/mus.24163

Takeshima, Y., Yagi, M., Okizuka, Y., Awano, H., Zhang, Z., Yamauchi, Y., … Matsuo, M. (2010). Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. *Journal of Human Genetics*, *55*(6), 379–

388. http://doi.org/10.1038/jhg.2010.69

van Deutekom, J. C. T., & van Ommen, G.-J. B. (2003). Advances in Duchenne muscular dystrophy gene therapy. *Nature Reviews. Genetics*, *4*(10), 774–783. http://doi.org/10.1038/nrg1180

Wilton, S. D., Fletcher, S., & Flanigan, K. M. (2014). Dystrophin as a therapeutic biomarker: Are we ignoring data from the past? *Neuromuscular Disorders*, *24*(6), 463–466. http://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.007

# 20. ANEXOS

## *Anexo1. Formato de recolección de datos*

**FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**
**BASE DE DATOS DE PACIENTES CON DISTROFINOPATÍAS**

**1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN**

1.1 NÚMERO DE REGISTRO ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

1.2 NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

1.3 NOMBRE: _____

1.4 FECHA DE NACIMIENTO D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐☐☐

1.5 EDAD ☐☐☐ AÑOS 1.6 SEXO 1 M ☐ 2 F ☐

1.7 NOMBRE DE ACUDIENTE _____

1.8 PARENTESCO _____

1.9 TELÉFONO ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

**2. DATOS DEMOGRÁFICOS**

2.1 CONSANGUINIDAD:

1 SI ☐ 2 NO ☐

2.2 GENEALOGÍA:

2.3 ORIGEN: _____

2.4 ETNIA:

**3. ANTECEDENTES**

3.1 PERCENTIL PESO/TALLA (MEDRO):

1 3 ☐ 2 15 ☐ 3 50 ☐ 4 85 ☐ 5 97 ☐

3.2 PERINATALES:

_____
_____
_____

3.3 NUTRICIONALES: _____
_____

**3.4 DPM:** 3.4.1 SOSTÉN CEFÁLICO ☐☐ 3.4.2 SEDESTACIÓN ☐☐ 3.4.3 GATEO ☐☐

3.4.4 MARCHA ☐☐ 3.4.5 LENGUAJE ☐☐

**3.5 FAMILIARES/OTROS MIEMBROS AFECTADOS:**

## 4. EXAMEN FÍSICO

**4.1 CLASIFICACIÓN FUNCIONAL:** 1 I ☐ 2 II ☐ 3 III ☐ 4 IV ☐

**4.2 PSEUDOHIPERTROFIA DE PANTORRILAS:** 1 SI ☐ 2 NO ☐

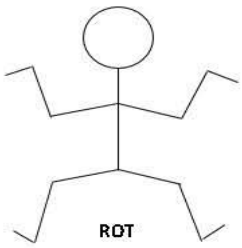
**4.3 ESCOLIOSIS:** 1 SI ☐ 2 NO ☐ **4.4. CIRUGÍA PREVIA:** 1 SI ☐ 2 NO ☐

**4.5 ATROFIA:** 1 SI ☐ 2 NO ☐

**4.6 FUERZA:** 1 MSI ☐ 2 MSD ☐ 3 MII ☐ 4 MID ☐

**4.7 GOWERS:** 1 Positivo ☐ 2 Negativo ☐

**4.8 ROT:** 1 Bicipital ☐ 2 Patelar ☐ 3 Aquileo ☐







**4.9 RETRACCIONES:** 1 SI ☐ 2 NO ☐

**4.10 MARCHA:** 1 SI ☐ 2 NO ☐ **4.11 EDAD SILLA DE RUEDAS:** ☐☐

## 5. ANÁLISIS MOLECULAR

**5.1 MLPA** _____

_____

_____

**5.2 PCR Multiplex** _____

_____

_____

**5.2.1 Número de exones analizados** _____

**5.3 ANÁLISIS DE SECUENCIACIÓN** _____

_____

_____

_____

_____

5.4 DIAGNÓSTICO: 1 DMD ☐ 2 INT ☐ 3 DMB ☐ 4 PORT ☐

## 6. PARACLÍNICOS

6.1 CUADRO HEMÁTICO: D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 Neutropenia ☐

6.2 PERFIL LIPÍDICO: D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 Elevado ☐

6.3 TGO: D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 Elevada ☐

6.4 TGP: D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 Elevada ☐

6.5 LDH: D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 Elevada ☐

6.6 5 OH VITAMINA D: D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 Disminuida ☐

6.7 CALCIO: D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 Disminuido ☐

6.8 BIOPSIA MUSCULAR CON INMUNOHISTOQUÍMICA: 1 SI ☐ 2 NO ☐ 1 Positiva ☐ 2 Negativa ☐

6.9 GLICEMIA BASAL: D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 >100 ☐

6.10 DENSITOMETRÍA ÓSEA: D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 Anormal ☐

Z score: _____

6.11 ESPIROMETRÍA: D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 Anormal ☐

6.12 ECOCARDIOGRAMA: D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 HVI ☐

6.13 CK : D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 Elevada ☐

6.14 TEST MARCHA 6 MIN: D ☐☐ M ☐☐ A ☐☐ 1 Normal ☐ 2 Anormal ☐

6.15 ELECTROMIOGRAFIA: D ___ ___ M ___ ___ A ___ ___ 1 Normal ___ 2 Anormal ___

6.16 VEL. DE CONDUCCIÓN: D ___ ___ M ___ ___ A ___ ___ 1 Normal ___ 2 Anormal ___

## 7. INTERCONSULTAS

7.1 OFTALMOLOGÍA D ___ ___ M ___ ___ A ___ ___ 1 PIO normal ___ 2 PIO elevada ___

## 8. TRATAMIENTO

8.1 RECIBE: 1 SI ___ 2 NO ___

8.2 TIPO: 1 Corticoide ___ 2 Cardiaco ___

8.3 NOMBRE MEDICAMENTO EN GENÉRICO/COMERCIAL: _____

8.4 FECHA DE INICIO: D ___ ___ M ___ ___ A ___ ___ 8.5 TIEMPO EN MESES: _____

8.6 DOSIS (mg/Kg/d): _____

8.7 ESTUDIO CLÍNICO: 1 SI ___ 2 NO ___ 3 Previo ___

8.8 MOLÉCULA: _____