



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON DISTROFIA  
MUSCULAR DE DUCHENNE Y  
MIOCARDIOPATIA.**

**TRABAJO DE FIN DE CURSO  
QUE PRESENTA LA  
DRA. MARIANA ELIZABETH SABAS ROSALES  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**TUTOR DE TESIS:  
DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON Distrofia  
MUSCULAR DE DUCHENNE Y MIOCARDIOPATIA.**

**TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA LA  
DRA. MARIANA ELIZABETH SABAS ROSALES**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
P E D I A T R I A**

**TUTOR DE TESIS: DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCIA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

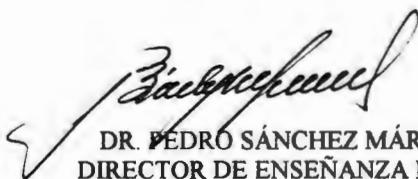
**DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON Distrofia  
MUSCULAR DE DUCHENNE Y MIOCARDIOPATIA.  
REVISIÓN BIBLIOGRAFICA**

**TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA LA  
DRA. MARIANA ELIZABETH SABAS ROSALES**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
P E D I A T R I A**

**TUTOR DE TESIS: DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCIA**

**REVISIÓN SISTEMATIZADA DE LA LITERATURA DEL DIAGNOSTICO DE  
PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y  
MIOCARDIOPATIA**



**DR. PEDRO SÁNCHEZ MÁRQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL INP**



**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO INP**



**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA  
TUTOR DE TESIS**

## **REVISIÓN SISTEMATIZADA DE LA LITERATURA EN EL DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES CON Distrofia Muscular de Duchenne y Miocardiopatía**

**ANTECEDENTES:** La distrofia muscular de Duchenne fue descrita en 1861; su incidencia es de 1 varón por cada 3500 recién nacidos vivos, prevalencia en promedio de 63 por millón. Tiene un patrón de herencia recesivo ligado al X en un 70% de los casos, el 30% restante es secundario a mutaciones de novo, que condicionan en la mayoría de las ocasiones deleciones en Xp21, locus del gen donde esta codificada la distrofina, una proteína estructural de la membrana celular de fibras musculares esqueléticas, cardiacas, y de algunas neuronas. Tiene una evolución clínica irreversible manifestada por pérdida de fuerza muscular; tan discapacitante que confina a los pacientes a silla de ruedas a una edad máxima de 13 años y ocasiona la muerte alrededor de la segunda década de la vida, secundaria a insuficiencia respiratoria, cardíaca o ambas; la última es causante de un 30% de las defunciones. Actualmente el tratamiento de estos pacientes es solo paliativo y de sostén.

**JUSTIFICACION:** La distrofia muscular de Duchenne es una miopatía secundaria al déficit de la distrofina que afecta la membrana celular de un importante número de células del organismo, clínicamente su curso en el sistema muscular hacia la pérdida de la fuerza muscular progresiva, limitando a los pacientes a una actividad física prácticamente nula; siendo este el mecanismo por el cual una insuficiencia cardíaca grave puede ser asintomática. La afección cardíaca en ellos no es una enfermedad que se une a otra sino que es parte de la fisiopatología; sin embargo la manifestación de la enfermedad o de afección cardíaca tiene espectro amplio y podemos detectarla por electrocardiografía, radiología, ecografía como métodos de abordaje inicial, que permiten dar seguimiento e iniciar el tratamiento paliativo en lo posible mas tempranamente, en pro de esto los investigadores han enfocado sus esfuerzos a conocer mecanismos predictivos que permitan actuar con más oportunidad y mejorar sino el pronóstico si la calidad de vida ya de por si mínima en estos niños, es así como en busca de estos factores predictivos describen a las arritmias graves como un factor orientador hacia el grado de lesión miocárdica, los niveles de neurohormonas (péptido atrial natriurético, péptido cerebral natriurético, y epinefrina) junto con el ecocardiograma como los puntos clave en el seguimiento y manejo de estos pacientes. No existe en nuestra población un reporte de las alteraciones electrocardiográficas ni ecocardiográficas. En el INP existen reportes ecocardiográficos de estos pacientes desde el inicio de la utilización de esta herramienta diagnóstica hace 10 años, el reporte preliminar es de 200 pacientes valorados por distrofia muscular de Duchenne, señalando que la cohorte de pacientes, revelará conocimientos solidos de los pacientes. Por lo que los conocimientos revelados de poblaciones distintas a la nuestra con esta enfermedad, serán guía para conducir un estudio local.

**OBJETIVO:** Establecer el marco teórico, que sirva de base para realizar un estudio observacional retrospectivo de los pacientes a quienes se ha diagnosticado distrofia muscular de Duchenne y miocardiopatía.

**DISEÑO METODOLOGICO:** Revisión sistematizada de lo descrito en la literatura respecto a la afección cardíaca de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne

**RESULTADOS ESPERADOS:** Caracterizar la prevalencia de la afección del músculo cardíaco de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne, para establecer la base de comparación con los hallazgos que se encuentren en la población de estos pacientes en el INP, a partir de los hallazgos clínicos, electrocardiográficos, y ecocardiográficos, reportados en la literatura. Describir la frecuencia alteraciones eco y electrocardiográficas más comúnmente encontradas en los pacientes. Conocer el patrón de herencia más común reportado en las poblaciones estudiadas estableciendo en punto de comparación nuestra.

## **2. Justificación**

En el INP por ser un centro de referencia nacional se tiene la oportunidad de valorar, diagnosticar y dar seguimiento a pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD). Se menciona que la prevalencia de esta enfermedad es de 65 pacientes en promedio por millón (4), la incidencia de 1 por cada 3300-4000 recién nacidos vivos (2-5), en el reporte preliminar realizado por el archivo clínico de los últimos 10 años (inicio de la ecocardiografía en el INP), existen 200 pacientes reportados con DMD, lo cual muestra que en cantidad tenemos una población importante para estudio. En cuanto al padecimiento pese a ser la distrofia muscular más antigua y mortífera no se tiene aún la cura definitiva o paliativa en su curso fatal. Considerándose actualmente como pilar del el tratamiento un diagnóstico lo más temprano posible, que permita una intervención terapéutica experimental basada en técnicas de terapia génica, ya que se ha propuesto esta enfermedad como un modelo para la intervención genómica (16). En cuanto al motivo de enfocar el estudio principalmente a la afección de músculo cardíaco es por la comorbilidad que esta ocasiona en los pacientes, y es considerada como un reto diagnóstico para los médicos, pues a pesar de su gran afección orgánica, no se refleja esta en la condición clínica del paciente debido en parte a su pobre actividad física, incrementando el riesgo de mortalidad.

### **3. Objetivos:**

#### **Principal:**

Revisar los conocimientos sobre distrofia muscular de Duchenne y su afección del músculo cardíaco.

#### **Secundarios:**

Conocer cuales son los criterios diagnósticos válidos actualmente de la enfermedad  
Saber si existen factores pronósticos válidos para tratar de intervenir lo más oportunamente en lo que la progresión de la enfermedad permite su limitación

Si esta es una enfermedad genética conocer cuales son los planes o las ofertas que tiene la comunidad científica para el tratamiento de la enfermedad, dado el gran auge de la biología molecular.

### **4. Material y Métodos**

**Tipo de estudio:** Revisión bibliográfica

**5. Material de estudio:** Todos los artículos originales sobre miocardiopatía en distrofia muscular de Duchenne, así como lo escrito en libros de texto del padecimiento desde la descripción de la patología 1868 hasta 2002, bases de datos como Medline, Artemisa, LILACS, considerando los aspectos de diagnóstico de la enfermedad, criterios diagnósticos de miocardiopatía, progresos en factores predictivos y tratamiento definitivo

**6. Ubicación:** Centros de información y documentación: bibliotecas y hemeroteca del Instituto Nacional de Pediatría, Instituto Nacional de Rehabilitación y Ortopedia, Instituto Nacional de Cardiología, Base de datos Internet: Medline, Lilacs, Artemisa

### **7. Criterios de Inclusión**

Artículos originales que abordan la afección del músculo cardíaco por medio de investigación clínica en seres humanos con distrofia muscular de Duchenne, y los reportes de investigación experimental con mayores adelantos en la terapia génica, ya reportados y aceptados como válidos en su fase experimental.

Se procedió a recoger la información presente en los centros de recolección de las fuentes electrónicas utilizando las bases de datos y por medio de los buscadores de internet Medline Para lo cual se introdujeron las palabras: cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy

### **8. Criterios de exclusión:**

Artículos incompletos, y debido a que existe una gran cantidad de información, se hizo hincapié en la originalidad, descartando varias versiones semejantes en sus resultados. Que no aportarán datos nuevos con respecto a los primeros. Encontrando 162 referencias.

## 9. Resultados:

La distrofia muscular mas antigua es la descrita por Duchenne en 1861 (1), su incidencia es de 1 por cada 3300-4000 recién nacidos vivos (2-8,10) con índices de prevalencia de 19 a 95 por millón de habitantes con media 63 por millón (4). Es ocasionada más comúnmente por una deleción (8,9) en el brazo corto del cromosoma X en la región Xp21.1-21.3 (10) llamado gen de la DMD (Distrofia muscular de Duchenne), está constituido por 79 exones, tiene un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X en un 70% de los casos y en 30% es secundario a mutaciones de novo (11,12), las cuales pueden ser duplicaciones, mutaciones puntuales (8) o traslocaciones (9). Este gen codifica la proteína distrofina que se aisló por primera vez en 1987 (13) es una proteína citoesquelética asociada a la membrana de células musculares y de algunas neuronas (14,15) está en interrelación con aproximadamente dos docenas de proteínas que necesitan trabajar en conjunto para m. Esta complejidad molecular explica que existen varias formas de compensar en defecto y mantener funcional el citoesqueleto (16). Clínicamente al nacer es imperceptible, a los 4-6 años en promedio se inicia un rápido y progresivo deterioro motor que confina a los pacientes a silla de ruedas alrededor de los 13 años. Y evoluciona irremediamente a la muerte alrededor de los 20ª. A consecuencia de daño pulmonar y/o falla cardiaca (17) o ambas (18,19) . Este espectro evolutivo y degenerativo del músculo esquelético de la distrofia se ha estadiado por Swiyar y Deaver en ocho estadios de acuerdo a la funcionalidad del paciente del estadio 1 al 5 son pacientes que aún conservan la marcha teniendo esta características especiales con lordosis marcada, pueden realizar todas las actividades de la vida diaria, el estadio 6 pacientes dependientes de silla de ruedas; la que pueden rodar pero necesitan apoyo para el resto de las actividades. 7 pacientes en silla de ruedas que requieren soporte inferior para permanecer en ella en buena posición, 8 pacientes confinados a cama que viven a expensas de un grado máximo de asistencia (20). Existe una gran heterogeneidad clínico patológica; en un extremo del espectro se encuentran los pacientes con el fenotipo marcado en los que la reducción del tamaño de las

fibras el acúmulo precoz de tejido conectivo y la distorsión del lecho capilar son los hechos más notables y en el otro extremo del espectro la hipertrofia de las células musculares los fenómenos de partición de las fibras de colágeno relativos y menor afección clínica. El fenómeno de depósito selectivo de los componentes de la matriz extracelular se observa en cualquier punto del espectro (21). Así también los factores que influyen en la severidad de la afección del músculo cardíaco son al parecer de origen epigenético (22) describiéndose áreas de múltiples cambios degenerativos caracterizados por vacuolización e infiltración grasa piknosis nuclear pérdida de miofibrillas y fibrosis de moderada a severa (23) a pesar de que la afección del músculo cardíaco está presente en todos los casos, la miocardiopatía dilatada como tal se presenta en el 10-20% de los pacientes (24,25) sin que exista clínicamente ni siquiera un patrón continuo de progresión de la enfermedad en todos los pacientes, por lo que se ha definido a los pacientes con miocardiopatía por distrofia muscular de Duchenne con falla cardíaca si presentan cardiomegalia (con índice cardiorácico mayor de 50%) y ortopnea paroxística nocturna esto antes de la ecografía ahora se describe que puede cursar asintomática hasta en 50% de los pacientes, a pesar de fracciones de eyección < 25 - 40 % (26) el detectar esto ha provocado buscar el manejo adecuado sin lograrlo aún con un las terapias convencionales para mejorar la contractilidad miocárdica y el manejo de la precarga, consiguiendo solo incidir discretamente en la calidad de vida (32,40) sin cambios significativos en el curso y pronóstico de la enfermedad; siendo esta la causa de muerte en un 9-50% de los pacientes con la enfermedad (27,28, 31) los signos iniciales de disfunción cardíaca se detectan usualmente en la adolescencia sin embargo el descenso de la actividad física puede enmascarar con tolerancia la disfunción (29), los síntomas y signos cardíacos de estos pacientes no ambulatorios incluyen disnea principalmente nocturna palpitaciones, palidez facial y de labios, cianosis ungueal, dolor torácico, artralgias, sensación de frialdad, ganancia de peso, tos síncope, disminución de uresis e irritabilidad. La taquicardia persistente definida esta por Orsogna y Cools. Como una FC  $\geq 100$  latidos/min en niños mayores de 12ª. Y mínima de 110/min en menores de 12ª (37) tomando la frecuencia cardíaca después de una hora de reposo o durante el sueño(30). Es la manifestación más temprana de miocardiopatía y se observa en > de 50% de los pacientes (31). Solamente un 30% tiene historia de síntomas

cardiovasculares, esto relacionado con la edad presentándose en 67% de los  $\geq 16^a$ , en 24% entre 11 y 15<sup>a</sup> y sólo en el 9% de los  $\leq 10^a$  (32).

#### genotipo

Virtualmente todos los pacientes con DMD, tiene alteraciones electrocardiográficas, con reportes que varían de 79%(31) a 97% (37), las típicamente descritas (22,23,25,26,30,34,37) son ondas R altas, relación R/S de precordiales derechas, rSr' en V1(86%), ondas Q  $>4\text{mm}$ (63%). de profundidad en aV1 y/o V5 y V6, QTc alargado(70%), defectos de la conducción infranodal (22%) y a pesar de esto el valor pronóstico del ECG no es bueno porque no correlaciona entre el curso clínico y el grado de alteración observada en el ECG o el nivel de enzimas cardiacas (33). Se ha demostrado que la incidencia de arritmias ventriculares incrementa con la progresión de lesión miocárdica (34), se reporta la detección de arritmias ventriculares complejas de 9.1% en los estadios 3-5 de Swinyar y Deaver, y de 14% en los estadios 5-7, y de 30% en el grupo 8, (35) y con relación a esto buscando un factor predictivo se ha estudiado la dispersión del QT encontrando que una dispersión  $\geq 60\text{ms}$  se asocia con una incidencia de arritmias ventriculares, esta dispersión refleja variaciones en la recuperación ventricular sugiriendo lesión miocárdica severa en pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

Los hallazgos ecocardiográficos más comúnmente encontrados, son función ventricular pobre, prolapso valvular mitral, y ectopia ventricular de alto grado (36,37). La función ventricular disminuida evidenciada por la reducción de la velocidad máxima diastólica endocárdica de la pared posterior con valores  $<180\text{mm/s}$ , el prolapso valvular mitral reportado de un 23-55%(36,37) el cual resulta de cambios degenerativos en los músculos papilares posteriores o adyacentes al miocardio ventricular (38). Se ha estatificado el grado de afección cardiaca de acuerdo a la repercusión en la fracción de eyección (FE), definiéndose normal  $>50\%$ , moderadamente deprimida entre 30-50%, marcadamente deprimida  $<30\%$ , sin que se pueda traducir clínicamente esta clasificación, ya que se refiere mas del 50% de pacientes asintomáticos aún con FE entre 25 y 40%. Continuando con esta búsqueda a partir de 1990 se ha utilizado la determinación de neurohormonas para estudiar la severidad de la miocardiopatía dilatada y la falla cardiaca congestiva en estos pacientes (39). El péptido atrial natriurético (ANP), el péptido cerebral natriurético, la epinefrina, son secretados en respuesta al incremento de presión atrial y ventricular, mismos que se elevan

al establecerse la falla cardíaca, y se muestran por tanto como indicadores incipientes y sensitivos de esta complicación (40), se sugieren en combinación con ecocardiografía una vez que se inician los síntomas de disminución de la contractilidad, en ese punto la monitorización anual con niveles neurohormonales, puede ser lo más apropiado (41), por otra parte la inaccesibilidad al ecocardiograma de los pacientes con deformidades óseas torácicas importantes, se ha abordado con angiografía con radionúclidos para determinar la FE, la dimensión ventricular al final de la diástole y la movilidad de la pared ventricular (42), una ganancia en accesibilidad y dinamismo, en este tipo de estudios es la reportada por los estudios por SPECT con thalio 201, ya que detecta la degeneración miocárdica, estima la función cardíaca y ya que correlaciona con hipoperfusión miocárdica podría contribuir a establecer el pronóstico de la degeneración miocárdica en los pacientes.

Así que como vemos la búsqueda de conocimientos del curso y las complicaciones de la enfermedad son extensos y han variado en distintas épocas, si bien en la actualidad se puede hacer un diagnóstico preciso e incluso se ha extendido el abordaje de las distrofias musculares, pues ahora se puede hacer una diferenciación molecular en dos niveles en el genotipo donde además de las delecciones se pueden encontrar inserciones y duplicaciones, describiéndose una región con elevado porcentaje de mutaciones \_conocida como hot spot\_ que se encuentra entre los exónes 44-53, misma en la que ocurre el mayor número de mutaciones esporádicas del gen, ganándose también en las técnicas para el estudio alteraciones que no podían ser corroboradas por limitaciones técnicas previas.(7,6). Esto tiene traducción clínica ya que se han descrito fenotipos intermedios en la DMD/DMB que muchos autores denominan *outliers*. (43). Al parecer con esta gran cantidad de conocimientos la clonación del gen DMD, la transferencia del gen como terapia está actualmente en investigación. Se ha el ADN nuclear de la distrofina dentro de las células de riñón, que se han cultivado, y se ha obtenido expresión de la distrofina0 (44). Otra de las posibles vías es a través de ingeniería genética de mioblastos de pacientes con DMD, los cuales pueden usarse como recipiente para la transferencia del gen de la distrofina recombinante, obtenida en cultivos, y posteriormente reimplantada en pacientes (45). Una de las limitaciones que presenta esta terapia es que el gen resulta demasiado grande para poder utilizar estos métodos, por lo que una posible solución es la utilización de minigenes. Los dos tipos de terapia génica desarrollados en los últimos años son: la terapia de células

germinales, imposible de aplicar en el ser humano por las implicaciones de aplicar al ser humano por los problemas éticos y técnicos y la terapia de células somáticas, que utiliza células que se han clonado, caracterizados y que se asocian a una determinada enfermedad (46) Los retrovirus son los vectores que se han utilizado más para la transferencia de genes a células somáticas, ya que presentan un ciclo de vida favorable para aceptar las secuencias de ADN exógenos (47). En el caso de la DMD se han utilizado adenovirus asociados para la transferencia del gen, ya que estos virus generan poca o ninguna respuesta del sistema inmunológico; no poseen otro efecto riesgoso, pero tienen la desventaja de ser demasiados pequeños, por lo que no pueden contener genes tan grandes como el DMD. Los minigenes que se han obtenido tras remover partes no esenciales del gen pudieron introducirse en adenovirus y se han conseguido resultados favorables en animales de investigación (48). Lógicamente el objetivo de la terapia génica en este padecimiento es insertar el gen DMD sano dentro de las células musculares o reemplazar o reparar el gen defectuoso (49). Pero la distancia para obtener resultados si bien podemos imaginarla, será sin duda un camino complejo, un verdadero reto, esto avisa una esperanza principalmente para las familias portadoras del gen. Un camino alternativo más próximo parece ofrecerlo el reconocer que si bien la degeneración de las fibras musculares es irreversible el músculo tiene mecanismos de compensación ya que existen en el citoesqueleto aproximadamente dos docenas de proteínas que mantienen la estabilidad; explicando el estado clínico al nacimiento de los pacientes. Es así que se describe a la urotrofina que se produce durante todo el periodo fetal y que conforme el feto se desarrolla se substituye por distrofina. La urotrofina la codifica un gen en el cromosoma 6 y varias copias de este gen se presentan en todas las células musculares. Así que otro tipo de terapia consistirá en aumentar la producción de urotrofina en personas afectadas, su sobreexpresión por la manipulación del gen que la codifica es un camino muy prometedor para la terapia.

## 10. Bibliografía:

1. <http://www.isciii.es/cisat>
2. Emery AHE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases a world survey. *Neuromuscular Disord* 1991;1:19-29.
3. Broks AD, Emery AHE. The incidence of DMD in the south East of Scotland *Clin Genet* 1977;11:290-4
4. Monckton G, Hoskin V, Warren S. Prevalence and incidence of muscular dystrophy in Alberta Canada *Clin Genet* 1982;21:19-24
5. Tangsurd SE, Halversen S. Child neuromuscular disease in southern Norway *Acta Paediatr Scand* 1989;78:100-3
6. Montijo PT, Zaldivar-Vaillant T, Acevedo-Lopez A.M., Guerra B.R. Diagnóstico prenatal y de portadoras en familias con distrofia muscular de Duchenne. Introducción de nuevos marcadores. *Rev Neurol* 2001;33 (11)
7. Matsumo M. Duchenne/ Becker muscular dystrophy: from molecular diagnosis to gene therapy. *Brian and Development* 1996;18:167-72.
8. Müller V, Grabel MB, Haberhausen, Kohler A. Molecular basic and diagnosis of neurogenetic disorder. *J Neurol Sci*.1994;124:119-22.
9. Lindolf M, Kiuru A, Kalimo H, Lang H, Pinko H. Gene deletion in X linked muscular dystrophy. *Am J Hum Genet*. 1989;44:496-503.
10. Towbin JA, Heitmanak F, Brink P. et al. X linked dilated cardiomyopathy: molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the X p 21 locus. *Circulation* 1993;87:1854-1865.
11. Mirabella M, Servidei S, Manfredi G, Ricci E, Frustaci A, Bertini E. Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1993;43:2342-5.
12. Kamolish M, Paditaporn R, Noonai A, Wasant P. Detection of DMD gene deletion in Tai children patients. *J Trop Med Public Health* 1995;26(suppl):172-4
13. Hoffman EP, Brow RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of DMD locus. *Cell* 1987;51:919-28.
14. Evans BK, Goyné C. Duchenne's muscular dystrophy: Review and recent scientific findings. *Am J Med Sci* 1991;302:118-23.
15. Hoffman EP, Fisbeck KH, Brown RH, et al. Characterization of dystrophin in muscle biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1988;318:1368-78.
16. <http://www.dmd.workshop.nih.gov> 2002. Reseña del seminario patrocinado por la NIH (national institutes of health) sobre estrategias terapéuticas para la distrofia muscular de Duchenne.
17. Duchenne GA. Recherches su la parálisis musculaire pseudohipertrophique ou paralysie myoeschetosique. *Arch Gen Med* 1868; 5:179-209. Resumen
18. Rideau Y, Delaubier A. Neuromuscular respiratory déficit: setting back mortality. *Semin Orthop* 1987;2:203-10.
19. Gilroy J, Cohalan JL, Berman, R et al. Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation* 1963; 27: 484-93.
19. Swinyar CA, Deaver GG, Greenspan L. Gradients of functional ability of importance in rehabilitation of patients with progressive muscular dystrophy and neuromuscular disease. *Arch Phys Med* 1957;38:574-9.

20. Rios QM, Fargas A, Gatacós M. Papel de la matriz extracelular en la distrofia muscular ligada al cromosoma X; estudio inmunohistoquímico. *Rev Neurol* 26; 154:895-8 (Roma).
21. Sanyal SK, Johnson WW. Cardiac conduction abnormalities in children with Duchenne's progressive muscular dystrophy: Electrocardiographic features and morphologic correlates. *Circulation* 1982;66:4:553-63.
22. Leth A, K Wulff Myocardiopathy in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Acta. Paediatr Scand* 1976;65:28-32.
23. Farah MG, Evans EB, Vignos PJ. Echocardiographic evaluation of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy. *Am J Med* 1980;69:248-54.
24. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RDI. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne's muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990;26:271-7.
25. Boland BJ, Silbert PL, Groover RV, Wollan PC, Silverstein MD, Skeletal, cardiac and smooth muscle failure in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 1996;14:7-12.
26. Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW, et al. Angiotensin converting enzyme D genotype in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1073-1075.
27. Ginecchi-Ruscione T. Cardiomyopathy in Duchenne, Becker and sarcoglycanopathies: a role for coronary dysfunction?. *Muscle Nerve* 1999;22(11):1549-56.
28. Sanyal SK, Johnson WW: Cardiomyopathy in children with Duchenne muscular dystrophy. *Indian Heart (Teaching Series)* 1981;6:258 *Resumen*
29. Boas EP. The heart rate in progressive muscular dystrophy. *Arch Int Med* 1931;47:376-383.
30. Craig M, Mc Donald, Richard T, Abresch MS, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995;74(supl)570-590.
31. Ishikawa Y, Bach J, Ishikawa Y, Minanami R, A management trial for Duchenne Cardiomyopathy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995;74:345-350.
32. Rideau Y, Gatin G, Bach J, Gines G, Prolongation of life in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Neurol* 1983;5119-124.
33. Yanahisawa A. Kaswya A, Miyagawa M, Yotsura M, Tduya T, Shirato C, Ishihara T, et al. The prevalence and pronostic significance of arritmias in Duchenne muscular dystrophy. *Am Heart J* 1992;124, 1244-50.
34. Yotsukura M, Kaswya K E, Susuki A, Ishihara T, et al. Circadian Rhythm and variability of heart rate in Duchenne-Type progressive muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 1995;76:947-951.
35. Reeves WC, Griggs P, Nanda NC, Thompsom K, Gramiak R, et al, Echocardiographic Evaluation of cardiac abnormalities in Duchenne Dystrophy and myotonic muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1980; 37:273-77.
36. Orsogna LD, O'shea JP, Miller G, Cardiomyopathy of Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol* 1988;9:205-213.
37. Kawai H, Hadachi K, Kimura C, et al: Secretion and clinical significance of atrial natriuretic peptide in patients with muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1990;47:900-04.

38. Mc Donagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford F, Morrison CE, et al, Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351:9-13.
39. Ishikawa Y, Bach JR, Minami R, Cardioprotection for Duchenne muscular dystrophy. *Am Heart J* 1999;137:395-902.
40. Stewart CA, Gilgoff I, Baydor A, Prentice W, Applebaun D. Gated radionuclide ventriculography in the evaluation of cardiac function in Duchenne's muscular dystrophy. *Chest* 1988;94:1245-1248.
41. Yamamoto S, Matsushima H, Susuki A, Sotobota I, Indo T, Matsuoka Y. A comparative study of thallium-201 single photon emission computed tomography and electrocardiography in Duchenne and other types of muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 1988;61:836-843.
42. Tejera Bautista S, García García D, Tejero F A, Fernández H, Fernández RJ, et al. Distrofinopatías, distrofi muscular congénita, y distrofia de cinturas: clasificación actual. *Rev Neurol* 1998;26:1021-6.
43. Lee CC, Pearlman JA, Chamberlain JS, Caskey CT. Expression of recombinant dystrophin and its localization to the cell membrane. *Nature* 1991;350:349-51.
44. Webster C, Blan HM. Accelerated age relates decline in replicative life-span of DMD myoblasts: implication for cell and gene therapy. *Somat Cell Mol Genet* 1990; 16:55-7.
45. Matsumo M. Duchenne/Becker muscular dystrophy: from molecular diagnosis to gene therapy. *Brain Development* 1996; 18: 167-72.
46. Partridge TA muscle transfection made easy. *Nature* 1991;352:757-8
47. Moisset PA, Skuk D, Asselin I, Goulet M, Roy B, Karpati G, et al. Successful transplantation of genetically corrected DMD myoblasts following ex vivo transduction with the dystrophin minigene. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:94-9.
48. Yang L, Lochmuler H, Luo J, Massie B, Nalbantoglu J, Karpati G, et al. Adenovirus-mediated dystrophin minigene transfer improves muscle strength in adult dystrophic (MDX) mice. *Gen Ther* 1998; 5: 369-79.
49. Nicholson LV, Davison K, Falkous G, Harwood C, O'Donnell e, Slater CR. Dystrophin in skeletal muscle. I. Western blot analysis using a monoclonal antibody. *J Neurol Sci* 1989;94:125-36.
50. Montejo-Pujadas Y, Zaldivar-Vaillant, Acevedo-López AM, Técnicas diagnósticas descritas en el estudio de la distrofia muscular de Duchenne/Becker. *Rev Neurol* 2002;34(3):278-281.