



## ARTÍCULOS ORIGINALES

**Caracterización Multimodal de pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares del Suroccidente Colombiano**Tatiana Marcela Jiménez Martínez<sup>1,2,3</sup> , Mónica Alexandra Gil Artunduaga<sup>4,2,3</sup> , Lina Johanna Moreno Giraldo<sup>4,2,3</sup> 

1) Programa de Residencia en Pediatría, Universidad Libre - Seccional, Cali, Colombia; 2) Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED), Cali, Colombia; 3) Línea de Investigación Neurogenética y Enfermedades Metabólicas, Cali, Colombia; 4) Facultad de Medicina, Universidad Libre - Seccional, Cali, Colombia;

Recibido: 16 de abril de 2024 / Aceptado: 28 de mayo de 2024 / Publicado: 30 de agosto de 2024



© Autor(es) 2024. Artículo publicado con Acceso Abierto.

**Resumen**

**Introducción:** La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) y la Atrofia Muscular Espinal (AME) son enfermedades neuromusculares genéticas poco comunes pero graves en la población pediátrica con alta carga de morbilidad y mortalidad. A pesar de avances en su comprensión y búsqueda de opciones terapéuticas dirigidas, persisten vacíos en la detección oportuna, caracterización, seguimiento de pacientes, búsqueda activa de portadores y en algunos países de Latinoamérica sin tamización neonatal. **Objetivo:** Caracterizar clínica, paraclínica, imagenológica y molecularmente pacientes con diagnóstico presuntivo y confirmado de distrofia muscular de Duchenne (DMD) y Atrofia Muscular Espinal (AME) atendidos en un centro pediátrico de referencia y excelencia del Suroccidente Colombiano.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional de corte transversal en pacientes menores de 18 años con diagnósticos CIE-10 relacionados con DMD y AME. Los datos se exportaron a una matriz de Excel en Office 365 versión 2403, y luego a IBM SPSS versión 29 para realizar un análisis univariado, se emplearon medidas de tendencia central y dispersión para variables numéricas, considerando su distribución, y frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas.

**Resultados:** Tras revisar 954 historias clínicas pertenecientes a un centro de atención pediátrica en el Suroccidente Colombiano entre los años 2015 - 2021, se identificaron 422 casos relacionados a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) y Atrofia Muscular Espinal (AME); excluyendo duplicados y registros no relacionados, de estos, se seleccionaron aleatoriamente 99 casos para un análisis exhaustivo utilizando OpenEpi versión 3.01, distribuidos en dos grupos: AME (n=23) y DMD (n=76). Los pacientes confirmados con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) mostraron un inicio de síntomas a los  $54.5 \pm 29.0$  meses y un diagnóstico a los  $98.8 \pm 34.9$  meses, siendo más común en varones con hipotonía y niveles elevados de creatin quinasa (CK), el 54.5% presentaba trastorno cognitivo y el 88.2% tenía antecedentes familiares, en la Atrofia Muscular Espinal (AME), el inicio de síntomas fue a los  $28.9 \pm 37.7$  meses y el diagnóstico a los  $37.9 \pm 38.2$  meses, siendo predominante en mujeres con arreflexia y fasciculaciones, no hubo registros de la función cognitiva en los pacientes confirmados, y el 21.7% tenía antecedentes familiares de AME, además de ligeras elevaciones de CK. En el grupo AME, 9 casos se confirmaron molecularmente y 3 se respaldaron con registros médicos; en contraste, en el grupo de DMD, 22 casos tuvieron confirmación molecular, pero 9 contaban con anotaciones en los registros médicos, aunque estos informes eran incompletos.

**Autor corresponsal**

Tatiana Marcela Jiménez Martínez

**Email**

tjimenez616@yahoo.com

**Palabras clave:** Distrofia muscular de Duchenne, atrofia muscular espinal, big data, diagnóstico temprano, medicina de precisión.

**Aspectos bioéticos:** Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional:

**Financiamiento:** Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

**Licencia y distribución:** Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0.

**DOI:** 10.37980/im.journal.ggcl.20242348

**Conclusiones:** La sospecha y diagnóstico temprano de estas enfermedades neurodegenerativas progresivas que se caracterizan por altas tasas de morbilidad y mortalidad es fundamental para impactar en el abordaje holístico que deben recibir los pacientes. Dado al continuo avance en métodos diagnósticos y opciones terapéuticas innovadoras y dirigidas (medicina de la hiperpersonalización), se hace necesario crear registros y "big data" médicos-clínicos completos, que cuenten con todas las herramientas actuales disponibles (opciones diagnósticas multimodales) que faciliten el re-contacto de pacientes, seguimiento y poderles ofrecer una atención personalizada, de precisión, que mejore la calidad de vida de ellos, sus familias, contribuyendo en la generación de políticas públicas integradas y dirigidas.

## INTRODUCCION

Las enfermedades neuromusculares (ENM) hereditarias como adquiridas afectan a toda la población desde la infancia hasta la vida adulta tardía, si bien son enfermedades clasificadas como raras por su baja prevalencia individual, pueden manifestarse en presentaciones agudas, aunque generalmente son crónicas y presentan un curso estable o progresivo, constituyen un grupo de más de 150 enfermedades que afectan a cualquiera de los componentes de la unidad motora, es decir, la unidad funcional constituida por el cuerpo de la motoneurona del asta anterior de la médula espinal, su axón (nervio periférico), la unión neuromuscular y todas las fibras musculares inervadas por esta motoneurona [1,2].

El efector final de este sistema es el músculo, pero este puede comprometerse en forma primaria o secundaria a la denervación. De acuerdo con este concepto las ENM pueden clasificarse en: Enfermedades de la motoneurona y del nervio (neuropatías), miopatías o enfermedades primarias del músculo sin alteraciones estructurales en el nervio periférico y trastornos de la unión neuromuscular.

En pocos años se ha pasado de una clasificación basada en los rasgos histopatológicos y clínicos a otra en la que los rasgos moleculares son los que articulan la organización de los diferentes grupos, siendo la clínica la que permite establecer subgrupos dentro de un grupo con un trastorno genético común. Actualmente tiene interés la clasificación basada en la biología molecular, lo que permite la creación de nuevos subtipos dentro de un mismo conjunto de síntomas [2].

En éste sentido la distrofia muscular de Duchenne forma parte del grupo de las distrofinopatías, es una de las distrofias musculares más comunes y afecta a más de doscientas mil personas en todo el mundo [3], el riesgo de recurrencia en una mujer portadora de la enfermedad en cada gestación es: 50% de hijos enfermos, 50% de hijos sanos; 50% de hijas portadoras y finalmente 50% de hijas no portadoras aunque el 30% de los pacientes presentan variantes de novo [4]; de cualquier forma, esta es el resultado de alteraciones en el gen de la distrofina (DMD), localizado en el locus Xp21, las variantes de este gen provoca una degeneración muscular progresiva por ausencia de una proteína esencial para la estabilidad estructural de los músculos [5].

La distrofia muscular de Duchenne tiene una prevalencia de 1 en 5,000 varones nacidos vivos [6], es extremadamente rara en pacientes femeninas sin embargo esta variabilidad en la expresión de la enfermedad en mujeres portadoras puede explicarse por el proceso de inactivación aleatoria del cromosoma X, también conocido como Lionización [7], en este proceso, una de las dos copias del cromosoma X en las mujeres se inactiva al azar en cada célula del cuerpo, lo que puede influir en la gravedad de los síntomas presentados.

A pesar de los esfuerzos extensos en investigación, encontrar una cura para la DMD sigue siendo un desafío significativo, esto resalta la importancia de explorar nuevos enfoques de tratamiento [8]. Por lo tanto, es crucial considerar terapias avanzadas, como la terapia génica, celular e inmunoterapia, que podrían abordar la enfermedad desde su origen, estas incluyen la transferencia o implantación de genes, la omisión de exones y la edición genética.

Existe una creciente demanda de nuevas terapias capaces de mejorar significativamente el tratamiento de una amplia gama de pacientes; los avances en la reprogramación genética han posibilitado el desarrollo de vectores AAV (Virus adenoasociados) para administrar terapias específicas.

Recientemente la FDA (del inglés, Food and Drug Administration) aprobó un nuevo medicamento oral llamado Duvyzat (givinostat), diseñado para pacientes de 6 años o más con DMD [25]. Del mismo modo, se puede dirigir la biogénesis de los exosomas para transportar componentes de edición genética o terapias específicas a tejidos o tipos de células particulares, como el cerebro y el músculo [9].

Este enfoque farmacológico dirigido tiene el potencial de recuperar la función muscular y mejorar considerablemente la calidad de vida de los pacientes afectados, por ello, es crucial realizar la confirmación diagnóstica multimodal incluyendo el estudio molecular, realizar seguimiento y tener un big data clínico completo y la capacidad de recontactar a los pacientes para informar continuamente los avances diagnósticos, terapéuticos, brindarles medidas preventivas e intervenciones que aminoren la expresión de la condición médica impactando en la historia natural de ella.

Por otro lado, la Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad hereditaria que afecta las células de la asta anterior de la médula espinal, ocasionando una progresiva debilidad en los músculos proximales [10]. Esta condición, de herencia autosómica recesiva, impacta por igual a hombres y mujeres, requiriendo la presencia de dos copias del gen, una de cada progenitor, para su manifestación; la probabilidad de que estos padres tengan un hijo o hija afectado es del 25% en cada embarazo [11]. La prevalencia estimada de AME es de alrededor de 1 caso por cada 10.000 recién nacidos según estudios en la población general. La forma clásica de la enfermedad es producto de una variante en los genes que codifican la proteína de la supervivencia de la motoneurona (SMN1 y SMN2), ubicados en el brazo largo del cromosoma 5, y es parte de una duplicación invertida de 500 kb en el cromosoma 5q13. Esta región duplicada contiene, al menos, cuatro genes y elementos repetitivos que la hacen propensa a reordenamientos y deleciones [12].

Durante la última década, la Atrofia Muscular Espinal (AME) ha experimentado cambios significativos gracias a los avances en la atención médica y el desarrollo de tratamientos específicos para esta enfermedad. En España existe "RegistrAME", un registro de enfermedades específicas que recopila datos sobre pacientes con AME desde 2015 [13]. Este registro incluye información demográfica, clínica y resultados reportados por los propios pacientes, lo cual es fundamental para comprender mejor la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los afectados. Este enfoque podría ser extrapolado a poblaciones menos privilegiadas con el fin de recolectar datos a gran escala y contribuir a mejorar la gestión de las expectativas familiares, un abordaje adecuado de la enfermedad y las necesidades de los pacientes, así como una mejor comprensión del impacto de la enfermedad, además, ayudar a monitorear la evolución de la atención, lo que resultará en la necesidad de directrices actualizadas.

Teniendo en cuenta lo mencionado y la importancia de implementar estrategias similares en nuestro país, se llevó a cabo este estudio retrospectivo, observacional de corte transversal de caracterización de pacientes pediátricos con sospecha y confirmación de distrofia muscular de Duchenne y atrofia muscular espinal en una institución pediátrica de referencia del Suroccidente Colombiano a través de la búsqueda de los big data de registro médico entre los años 2015 y 2021. Este estudio buscó

y caracterizó multimodalmente a los pacientes seleccionados a fin de recopilar esta información, a fin de poder generar un registro propio teniendo en cuenta el continuo avance en métodos diagnósticos y opciones terapéuticas innovadoras y dirigidas (medicina de la hiperpersonalización) y poder hacer seguimiento, re-contacto de pacientes y poderles ofrecer una atención personalizada, de precisión, que mejore la calidad de vida de ellos, sus familias, contribuyendo en la generación de políticas públicas integradas y dirigidas.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de corte transversal revisión de Big data electrónica de historias clínicas entre el 1 de enero del 2015 a diciembre 2021 de pacientes menores de 18 años de edad pertenecientes a un centro pediátrico de referencia del suroccidente colombiano, se buscó caracterizar clínica, paraclínica, imagenológica y molecularmente pacientes con sospecha y confirmación de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) y Atrofia Muscular Espinal (AME). Se analizaron 954 historias clínicas con diagnósticos CIE-10 relacionados con enfermedades neuromusculares, como G710 (Distrofia Muscular de Duchenne), G120 (Atrofia Muscular Espinal Proximal), G120 (Atrofia Muscular Espinal Proximal Infantil Autosómica dominante), G121 (Atrofia Muscular Espinal Proximal de Tipo 2, Tipo 3, Tipo 4), y G122 (Otras Atrofias Musculares Espinales no Especificadas), posteriormente, se eliminaron 532 historias clínicas duplicadas o no asociadas al diagnóstico de sospecha o confirmación de DMD y AME, quedando 422 historias, se realizó un cálculo de elección aleatoria mediante el programa OpenEpi versión 3.01, obteniendo 202 historias luego de aplicar criterios de selección, se excluyeron 103 historias clínicas, obteniendo finalmente 99 historias de niños con sospecha y confirmación molecular de Distrofia Muscular de Duchenne y Atrofia Muscular Espinal que se dividieron en dos grupos: 23 pacientes sospechosos de AME y 76 de DMD.

Estos pacientes fueron atendidos en el servicio de consulta externa de una institución pediátrica en la ciudad de Cali, Suroccidente Colombiano. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución.

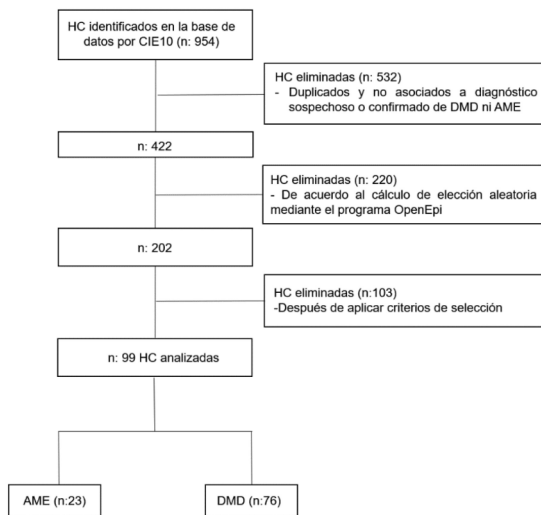
Los datos se consignaron en un formulario elaborado con todas las variables clínicas, paraclínicas, imagenológicas y mole-

culares utilizadas para la caracterización. La sistematización de los datos se realizó en un formulario validado y diligenciado directamente por uno de los autores y se exportaron a una matriz de Excel office 365 Versión 2403, se exportó una hoja de cálculo al programa IBM SPSS versión 29 y se programó un análisis univariado después de la evaluación mediante un análisis exploratorio, se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas según su distribución y frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (años 2015 - 2021) consultaron al servicio de consulta externa de una institución pediátrica de

Figura 1. Algoritmo utilizado en este estudio



Nota: Fuente elaboración propia. HC: Historia clínica, DMD: Distrofia muscular de Duchenne, AME: Atrofia muscular espinal

la ciudad de Cali - Colombia 954 pacientes luego de aplicar los criterios de selección y eliminar los datos repetidos se incluyeron 99 pacientes divididos en dos grupos principales: aquellos con sospecha y confirmación de Atrofia Muscular Espinal (AME) y los de sospecha y confirmación de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) (Figura 1).

En el grupo de AME, se identificaron 23 pacientes de los cuales 9 pacientes estaban registrados con diagnóstico confirmado mediante estudios moleculares, de ellos 3 tuvieron registros en las historias clínicas de dichos resultados, en contraste, en el grupo de DMD se encontraron 76 pacientes, 22 pacientes con confirmación molecular, pero solo 9 de ellos tenían anotaciones sobre los resultados de las pruebas (Tabla 1).

La edad al momento de la valoración, medida en meses, fue de 58 para los pacientes con sospecha y confirmación de Atrofia Muscular Espinal (AME), mientras que para aquellos con sospecha y confirmación de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), la edad media fue de 113.17 meses; se evidenció un mayor predominio de afectación en el género masculino en el grupo de DMD, mientras que en el grupo de AME se observó una mayor frecuencia en el género femenino; el estrato socioeconómico con mayor número de pacientes fue estrato bajo (estrato 2) con 21 casos (91.3%) para AME y 72 casos (94.3%) para DMD, respecto al régimen de afiliación en salud, se registró una mayor frecuencia de atención en el régimen subsidiado en comparación con el régimen contributivo, los pacientes que más consultaron procedían principalmente de zonas rurales, con 13 casos (56.5%) para AME y 49 casos (64.5%) para DMD, en cuan-

Tabla 1. Clasificación y presencia de estudio molecular de pacientes con DMD y AME

CARACTERÍSTICAS	ENFERMEDADES	
	AME (N=23) n (%)	DMD (N=76) n (%)
<b>CLASIFICACIÓN</b>		
Confirmado	9 (39.1)	22 (28.9)
Sospechoso	14 (60.9)	54 (71.1)
<b>ESTUDIO MOLECULAR</b>		
No	14 (60.86)	54 (71.05)
Si (informe registrado en la historia clínica)	3 (13.04)	9 (11.84)
Si (informe no registrado en la historia clínica)	6 (26.08)	13 (17.10)

DMD: Distrofia muscular de Duchenne, AME: Atrofia muscular espinal

**Tabla 2.** Características sociodemográficas de pacientes con DMD y AME.

CARACTERÍSTICAS	ENFERMEDADES	
	AME(N=23) n (%)	DMD (N=76) n (%)
<b>EDAD ACTUAL (Meses) Media - DE</b>	58 ± 57.81	113.17 ± 45.88
<b>GÉNERO</b>		
Masculino	7 (30.4)	69 (90.8)
Femenino	16 (69.6)	7 (9.2)
<b>ESTRATO SOCIOECONÓMICO</b>		
1	0 (0)	1 (1.3)
2	21(91.3)	72 (94.7)
3	0 (0)	2 (2.6)
4	0 (0)	1 (1.3)
5	2(8.7)	0 (0)
6	0 (0)	0 (0)
<b>SEGURIDAD SOCIAL</b>		
Contributivo	1 (1.0)	1(1.0)
Subsidiado	22(99.0)	75(99)
<b>ZONA GEOGRÁFICA</b>		
Rural	13(56.5)	49(64.5)
Urbana	10(43.5)	27(35.5)
<b>ESCOLARIZACIÓN</b>		
Preescolar	2(8.7)	3(3.9)
Básica primaria	4(17.4)	39(51.3)
Básica secundaria	2(8.7)	12(15.8)
Media	0(0.0)	1(1.3)
No escolarizado	15(65.2)	21(27.8)

DMD: Distrofia muscular de Duchenne, AME: Atrofia muscular espinal, DE: Desviación estándar, **Estrato 1:** Bajo-bajo, **Estrato 2:** Bajo, **Estrato 3:** Medio-bajo, **Estrato 4:** Medio, **Estrato 5:** Medio – Alto, **Estrato 6:** Alto, DMD: Distrofia muscular de Duchenne, AME: Atrofia muscular espinal.

to a la escolarización, 15 casos (65.2%) en el grupo de AME no estaban escolarizados, mientras que 39 casos (51.3%) en el grupo de DMD estaban cursando educación primaria básica (Tabla 2).

En la tabla 3 se presentan las características clínicas y paraclínicas observadas en los pacientes sospechosos de la muestra en estudio. Se ha constatado que la edad media de inicio de los síntomas, expresada en meses, fue de  $21.17 \pm 28.37$  para los pacientes con sospecha y confirmación de Atrofia Muscular Espinal (AME), mientras que para el grupo de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) fue de  $54.93 \pm 29.11$ , la debilidad muscular se manifestó en todos los casos, con un inicio más temprano en los pacientes con sospecha y confirmación de AME, medida en meses  $17.83 \pm 26.50$  en comparación con el grupo de DMD  $55.29 \pm 29.36$ .

Además, se observó compromiso en la marcha en ambos grupos, representando un 78.3% en pacientes con sospecha y confirmación de AME y en el 98.7% en pacientes con sospecha y confirmación de DMD con presencia de caídas en un 73.9% en el grupo AME y 98.7% en pacientes del grupo de DMD, se registró dificultad para correr en el 60.9% de los pacientes confirmados y sospechosos de AME y 98.7% en pacientes del grupo de DMD, así como dificultad para subir escaleras en pacientes con sospecha y confirmación de ambas patologías de menor frecuencia con un 47.8% en el grupo AME mientras que 94.7% en el grupo de DMD, la dificultad para levantarse se describe en pacientes con sospecha y confirmación de AME en el 65.2%, mientras que se registra con menor frecuencia en el 31.6% de los pacientes del grupo de DMD, la marcha en puntillas se registró en pacientes con sospecha y confirmación de

**Tabla 3.** Características clínicas y paraclínicas de pacientes con DMD y AME.

CARACTERÍSTICAS	ENFERMEDADES	
	AME (N=23) n (%)	DMD (N=76) n (%)
<b>EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS</b>		
(Meses) Media - DE	21.17 ± 28.36	54.93 ± 29.11
<b>EDAD DE DIAGNÓSTICO</b>		
(Meses) Media - DE	42.11 ± 38.02	98.82 ± 34.90
<b>DEBILIDAD MUSCULAR</b>		
No	0 (0)	1 (1.3)
Si	23 (100%)	75 (98.7)
<b>INICIO DE LA DEBILIDAD MUSCULAR</b>		
(Meses) Media - DE	17.83 (26.50)	55.29 (29.35)
<b>CAÍDAS</b>		
No	3 (13.0)	1 (1.3)
Si	17 (73.9)	75 (98.7)
Sin datos	3 (13.0)	0 (0.0)
<b>DIFICULTAD PARA LA MARCHA</b>		
No	2 (8.7)	1 (1.3)
Si	18 (78.3)	75 (98.7)
Sin datos	3 (13.0)	0 (0.0)
<b>DIFICULTAD PARA CORRER</b>		
No	2 (8.7)	1 (1.3)
Si	14 (60.9)	75 (98.7)
Sin datos	7 (30.4)	0 (0.0)
<b>DIFICULTAD PARA SUBIR ESCALERAS</b>		
No	3 (13.0)	1 (1.3)
Si	11 (47.8)	72 (94.7)
Sin datos	9 (39.1)	3 (3.9)
<b>DIFICULTAD PARA LEVANTARSE</b>		
No	1 (4.3)	6 (7.9)
Si	15 (65.2)	24 (31.6)
Sin datos	7 (30.4)	46 (60.5)
<b>MARCHA EN PUNTILLAS</b>		
No	12 (52.2)	3 (3.9)
Si	0 (0.0)	40 (52.6)
Sin datos	11 (47.8)	33 (43.4)
<b>HIPERTROFIA DE GASTROCNEMIOS</b>		
No	16 (69.6)	3 (3.9)
Si	0 (0.0)	66 (86.9)
Sin datos	7 (30.4)	7 (9.2)



Tabla 3. Continuación.

<b>FUERZA</b>		
1	6 (26.1)	1 (1.3)
2	16 (69.6)	65 (85.5)
3	1 (4.3)	8 (10.5)
4	0 (0.0)	1 (1.3)
5	0 (0.0)	1 (1.3)
<b>FASCICULACIONES</b>		
No	1 (4.3)	69 (90.8)
Si	21 (91.3)	7 (9.2)
Sin datos	1 (4.3)	0 (0.0)
<b>REFLEJOS OSTEOTENDINOSOS</b>		
Arreflexia	15 (65.2)	5 (6.6)
Hiporreflexia	6 (26.1)	66 (86.8)
Normal	0 (0.0)	3 (3.9)
Hiperreflexia	2 (8.7)	2 (2.6)
<b>SIGNOS DE GOWERS</b>		
No	12 (52.2)	4 (5.3)
Si	4 (17.4)	68 (89.5)
Sin datos	7 (30.4)	4 (5.3)
<b>ESCOLIOSIS</b>		
No	5 (21.7)	9 (11.8)
Si	3 (13.0)	12 (15.8)
Rotoescoliosis	0 (0.0)	1 (1.3)
Convexidad derecha >60]	1 (4.3)	0 (0.0)
Severa Convexidad izquierda 117°	1 (4.3)	2 (2.6)
Sin datos	12 (56.5)	52 (68.4)
<b>TEMBLOR POSTURAL DE LOS DEDOS</b>		
No	1 (4.3)	16 (21.1)
Si	2 (8.7)	0 (0.0)
Sin datos	20 (87.0)	60 (78.9)
<b>HISTORIA DE HIPOTONÍA</b>		
Desconocido	1 (4.3)	4 (5.3)
No	0 (0)	2 (2.6)
Si	22 (95.7)	70 (92.1)
<b>ANTECEDENTE FAMILIAR</b>		
Desconocido	6 (26.1)	6 (7.9)
No	12 (52.2%)	3 (3.9%)
Si	5 (21.7)	67 (88.2)

DMD en el 52.6%, mientras que no se describe en el 52.2% de los pacientes del grupo de AME, asimismo, fue más frecuente la presencia de hipertrofia de los músculos gastrocnemios en el grupo de DMD, con un 86.9% de los casos, y no se describió en el 69.6% de las historias evaluadas de pacientes con sospecha o confirmación de AME.

En cuanto a la evaluación de la fuerza muscular, esta se vio afectada en ambas patologías, representando un 69.6% de los pacientes del grupo de AME y un 85.5% de los pacientes con sospecha y confirmación de DMD clasificada como grado 2, por otro lado la presencia de fasciculaciones fue predominantemente observada en pacientes con sospecha y confirmación

Tabla 3. Continuación  
**TRASTORNO COGNITIVO**

No	5 (21.7)	29 (38.2)
Si	0 (0.0)	18 (23.7)
Sin datos	18 (78.3)	29 (38.2)
<b>TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD</b>		
No	3 (13.0)	27 (35.5)
Si	0 (0.0)	18 (23.7)
Sin datos	20 (87.0)	31 (40.8)
<b>TRASTORNO DE ESPECTRO AUTISTA</b>		
No	3 (13.0)	41 (53.9)
Si	0 (0.0)	4 (5.3)
Sin datos	20 (87.0)	31 (40.8)
<b>ELEVACIÓN DE CK</b>		
No	4 (17.4)	1 (1.3)
Si	14 (60.9)	71 (93.4%)
Sin datos	5 (21.7)	4 (5.3)
<b>VALOR DE CK</b>		
< 400 UI/L	5 (21.7)	1 (1.3)
400 UI/L - 50.000 UI/L	13 (56.5)	71 (93.4)
Sin datos	5 (21.7)	4 (5.3)
<b>ELEVACIÓN DE AST</b>		
No	1 (4.3)	0 (0.0)
Si	3 (13.0)	46 (60.5)
Sin datos	19 (82.6)	30 (39.4)
<b>VALOR AST</b>		
<41 UI/L	1 (4.3)	7 (9.21)
42 – 3000 UI/L	3 (13.0)	39 (51.3)
Sin datos	19 (82.6)	30 (39.4)
<b>ELEVACIÓN DE ALT</b>		
No	1 (4.3)	2 (2.6)
Si	3 (13.0)	36 (47.4)
Sin datos	19 (82.6)	38 (50.0)
<b>VALOR DE ALT</b>		
<40 UI/L	1 (4.3)	1 (1.3)
42 – 3000 UI/L	3 (13.0)	36 (47.4)
Sin datos	19 (82.6)	39 (51.3)

de AME, representando un 91.3% de los pacientes, y no encontrada en el 90.8% del grupo de DMD, los reflejos osteotendinosos se vieron comprometidos en ambos grupos, con presencia de arreflexia en el 65.2% de los pacientes del grupo de AME e hiporreflexia en el 86.8% de los pacientes con sospecha y confirmación de DMD, por otra parte, el signo de Gowers fue más

frecuente en el 89.5% de los pacientes con sospecha o confirmación de DMD y no se encontró en el 52.2% de los pacientes con sospecha ni confirmación de AME. La presencia de escoliosis no se describe en la mayoría de pacientes de ambos grupos 68.4% en DMD y 56.5% en pacientes del grupo de AME al igual que el temblor postural de los dedos donde no hay datos en el 78.9%



Tabla 3. Continuación.

<b>ELECTROMIOGRAFÍA</b>		
No	2 (8.7)	10 (13.2)
Si	12 (52.2)	27 (35.5)
Sin datos	6 (26.1)	24 (31.6)
Denervación	1 (4.3)	0 (0.0)
Enfermedad de la motoneurona	1 (4.3)	0 (0.0)
Polineuropatía daño axonal	1 (4.3)	0 (0.0)
Lesión de fibra muscular	0 (0.0)	3 (3.6)
Miopatía no inflamatoria	0 (0.0)	9 (11.8)
Distrofia muscular	0 (0.0)	1 (1.3)
Patrón miopático	0 (0.0)	2 (2.6)
<b>BIOPSIA</b>		
No	20 (87.0)	70 (91.10)
Si	2 (8.7)	3 (3.9)
Polineuropatía motora con daño mielínico y axonal	1 (4.3)	0 (0)
Distrofia muscular distrofinopática	0 (0)	3 (3.9)

DMD: Distrofia muscular de Duchenne, AME: Atrofia muscular espinal, Fuerza 1: contracción en zona tendinosa sin movimiento, Fuerza 2: Movimiento sin vencer la gravedad, Fuerza 3: Movimiento en contra de la gravedad, Fuerza 4: movimiento en contra de la gravedad y vence resistencia externa moderada, Fuerza 5: movimiento en contra de la gravedad y vence resistencia externa máxima, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina *aminotransferasa*, CK: Creatin cinasa, DMD: Distrofia muscular de Duchenne, AME: Atrofia muscular espinal.

del grupo de pacientes de DMD y 87% en el grupo de pacientes de AME.

Se constató la presencia de historia de hipotonía en ambos grupos analizados representados con 92.1% para el grupo de DMD y 95.7% para AME, por otro lado, se observó que la mayoría de los casos sospechosos y confirmados de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) presentaban antecedentes familiares, con un 88.2%, mientras que, en contraste, los pacientes del grupo de Atrofia Muscular Espinal (AME) no mostraban antecedentes familiares en un 52.2% de los casos.

En la valoración del compromiso cognitivo y del neurodesarrollo en los pacientes incluidos se encontró que en el 38.2% no se encontró registro de trastorno cognitivo del grupo de pacientes con sospecha y diagnóstico confirmado de DMD, se informa en el 23.7% de los pacientes incluidos en el estudio, de igual manera, en el grupo de pacientes de AME representados con 78.3% no hay datos de trastorno cognitivo asimismo para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en el 87% de pacientes con sospecha y confirmación de Atrofia Muscular Espinal (AME), y sin datos encontrados en el 40.8% de los pa-

cientes del grupo de DMD, se describe ausencia de trastorno de espectro autista en el 53.9% de los pacientes con sospecha y confirmación de DMD y no hay datos de éste en el 87% de las historias de los pacientes evaluados por AME.

Por otro lado, se observa elevación significativa de creatina quinasa siendo más evidente en pacientes con sospecha y confirmación de DMD en el 93.4% en contraste con el grupo AME representando el 60.9% con valores que alcanzan un rango notablemente elevado de 400 UI/L a 50,000 UI/L descritos en un 93.4% en el grupo de pacientes sospechosos y confirmados de DMD y en el 56.5% en el grupo de pacientes de AME; se describen niveles de AST entre 42 UI/L y 3,000 UI/L en pacientes con sospecha y confirmación de DMD, expresando un 51.3%, no se encontró información de ésta variable en pacientes del grupo de AME en el 82.6%, en cuanto a la elevación de ALT en el grupo de DMD se encontró niveles de 42 - 3,000 UI/L en el 47.4% de los pacientes y solo en el 13% de los pacientes incluidos en el grupo de AME. En los análisis de neuro conducción (electromiografía), se detectó la presencia de miopatía no inflamatoria en un 11.8% de los pacientes del grupo diagnosticado con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), por otro la-

**Tabla 4.** Características clínicas, paraclínicas y moleculares de los pacientes confirmados con DMD.

Variable	Pacientes confirmados DMD, N = 22 (28,9%)	
Edad actual (meses), media - de	130 ± 47.0	
Inicio síntomas (meses)	54.5 ± 29.0	
Edad diagnóstico (meses)	98.8 ± 34.9	
Variable	Resultado	Pacientes
Género	Masculino	17
	Femenino	5
Estrato	2	20
	3	2
Seguridad social	Subsidiado	22
Zona geográfica	Rural	17
	Urbano	5
Escolarización	Básica primaria	15
	No escolarizado	7
Historia hipotonía	Si	22
Historia familiar	Si	22
Caídas	Si	22
Dificultad marcha	Si	22
Dificultad correr	Si	22
Dificultad subir escaleras	Si	22
Dificultad levantarse	Si	22
Marcha puntillas	Si	22
Hipertrofia gastrocnemios	Si	22
Fuerza	2	18
	3	4
ROT	+	22
Signo Gowers	Si	22
Escoliosis	Si	12
	Sin datos	10
Trastorno cognitivo	Si	12
	No	6
	Sin datos	4
TDAH	Si	12
	No	6
	Sin datos	4
Espectro autista	Si	4
	No	14
	Sin datos	4

do, en el grupo de pacientes con Atrofia Muscular Espinal (AME), se identificaron signos de denervación, polineuropatía con daño axonal y lesión de fibra muscular representando el 4.3% para cada una de ellas, además, se hallaron informes de biopsia con distrofia muscular distrofinopática en el 3.9% de los pacientes del grupo DMD, mientras que el 4.3% de los informes de biopsia de pacientes del grupo AME mostraron polineuropatía motora con daño mielínico y axonal.

Asimismo, se detallan las características clínicas, paraclínicas y moleculares de los pacientes con confirmación molecular de Distrofia Muscular de Duchenne (Tabla 4). La edad al momento de la evaluación, medida en meses, fue de  $130 \pm 47.0$ , con una edad de inicio de los síntomas de  $54.5 \pm 29.0$  y una edad al momento del diagnóstico de  $98,8 \pm 34.9$ . Todos los pacientes

eran del género masculino, con 20 de 22 pertenecientes al estrato socioeconómico 2 y 2 de 22 al estrato 3, siendo todos beneficiarios del régimen subsidiado. De estos, 17/22 vivían en áreas rurales y 5/22 en áreas urbanas y, finalmente, 15/22 pacientes estaban cursando la educación primaria, mientras que 7/22 no estaban escolarizados.

Todos los pacientes presentaron antecedentes familiares de Distrofia muscular de Duchenne, así como historia de hipotonía, caídas, dificultad para la marcha, correr, subir escaleras, levantarse, marcha en puntillas e hipertrofia de gastrocnemios. La fuerza muscular se catalogó como nivel 2 (movimiento del miembro, pero no contra la gravedad) en 18/22 pacientes y nivel 3 (contracciones voluntarias que contrarrestan la gravedad) en 4/18 pacientes. Los reflejos osteotendinosos, registrados como + (hiporreflexia), estuvieron presentes en todos los pacien-

Tabla 4. Continuación

<b>Elevación de CK</b>	400 UI/L - 50.000 UI/L	22
<b>Elevación de AST</b>	42 – 3000 UI/L	22
<b>Elevación de ALT</b>	42 – 3000 UI/L	22
<b>Electromiografía</b>	Miopatía no inflamatoria	9
	Lesión de fibra muscular	3
	Distrofia muscular	1
	Patrón miopático	2
	Sin datos	7
<b>Biopsia</b>	Distrofia muscular distrofinopática	3
	Sin datos	19
<b>Tipo de examen</b>	Exoma completo	5
	MLPA	3
	Secuenciación gen DMD	1
	Informe no registrado en HC	13
<b>Prueba molecular</b>	DMD: codón de parada prematuro homocigosis patogénico no especificado	3
	DMD Homocigota (patogénica) no especificada	1
	Deleción de los exones 45 al 52	2
	Deleción de los exones 46 al 55	2
	Deleción de los exones 48 al 50	1
	Informe no registrado en HC	13

DMD: Distrofia muscular de Duchenne, Estrato 2: Bajo, Estrato 3: Medio-bajo, Fuerza 2: movimiento del miembro pero no contra la gravedad, fuerza 3: contracciones voluntarias que contrarrestan la gravedad, ROT: reflejos osteotendinosos: +: Hiporreflexia, TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, CK: Creatin cinasa, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina *aminotransferasa*, MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, HC: Historia clínica

tes confirmados con DMD. El signo de Gowers se observó en los 22 pacientes, mientras que la escoliosis se describió en 12 de ellos. Además, se registró trastorno cognitivo en 12 pacientes, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en la misma cantidad, y con menor frecuencia, el espectro autista se encontró en 4/22 pacientes

Se observó registro de niveles de creatina quinasa (CK) entre 400 UI/L y 50,000 UI/L en todos los casos (22/22), además, se evidenció elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en rangos entre 42 UI/L y 3,000 UI/L. en relación a los estudios de neuroconducción (electromiografía), se describió la presencia de miopatía no inflamatoria en 9 de 22 casos, lesión de fibra muscular en 3 de 22, informe de distrofia muscular en 1 de 22, patrón miopático en 2 de 22, y no se registraron hallazgos en 7 de 22 pacientes, en cuanto al registro de biopsia, se encontró distrofia muscular distrofinopática en 3/22 pacientes; finalmente, en cuanto al registro en la historia clínica del resultado de pruebas moleculares, 5/9 pacientes reportaron confirmación genética a través de realización de exoma completo, 3/9 por amplificación de sondas tras ligación múltiple (MPLA), y 1/9 por secuenciación del gen específico DMD, entre los tipos de alteraciones reportadas: 3

casos por codón de parada prematuro en hemicigosis patogénico no especificado, 2 casos por deleción de los exones 45 al 52, dos (2) casos por deleción de los exones 46 al 55, un (1) caso por deleción de los exones 48 al 50, y un (1) caso con DMD homocigota (patogénica) no especificada.

En lo concerniente las características clínicas, paraclínicas y moleculares de pacientes con diagnóstico confirmado de Atrofia Muscular Espinal (AME) (Tabla 5). La edad al momento de la evaluación, medida en meses, fue de  $46.3 \pm 47.4$ , con un inicio de los síntomas a los  $28.9 \pm 37.7$  meses y un diagnóstico realizado a los  $37.9 \pm 38.2$  meses. La AME fue más frecuente en el género masculino, con 6/9 pacientes, todos los pacientes pertenecían al estrato 2 con régimen de salud subsidiado. En cuanto a la procedencia geográfica, 7/9 pacientes provenían de áreas rurales y no estaban escolarizados, todos presentaron historia de hipotonía, no se registraron antecedentes familiares de la enfermedad en ninguno de los casos, en algunos pacientes se registraron caídas (3/9) y dificultad para la marcha (4/9), mientras que en otros no se encontraron registros de estos datos, la dificultad para correr no se reportó en la mayoría de las historias clínicas evaluadas (7/9). La fuerza muscular se clasificó como nivel 2 en la mayoría de los pacientes (5/9), y la presencia

**Tabla 5.** Características clínicas, paraclínicas y moleculares de los pacientes confirmados con AME.

Pacientes confirmados AME, N = 9 (39,1%)		
Variable	RESULTADO	PACIENTES
Edad (meses) media - DE	46.3 ± 47.4	
Inicio síntomas (meses)	28.9 ± 37.7	
Edad diagnóstico (meses)	37.9 ± 38.2	
<b>Variable</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>PACIENTES</b>
<b>Género</b>	Masculino	3
	Femenino	6
<b>Estrato</b>	2	9
<b>Seguridad social</b>	Subsidiado	9
<b>Zona geográfica</b>	Rural	7
	Urbano	2
<b>Escolarización</b>	Escolarizado	2
	No escolarizado	7
<b>Historia hipotonía</b>	Si	9
<b>Historia familiar</b>	Si	2
	No	7
<b>Caídas</b>	Si	3
	No	3
	Sin datos	3
<b>Dificultad marcha</b>	No	2
	Si	4
	Sin datos	3
<b>Dificultad correr</b>	Si	2
	Sin datos	7
<b>Dificultad subir escaleras</b>	Si	5
	Sin datos	4
<b>Dificultad levantarse</b>	Si	4
	Sin datos	5
<b>Marcha puntillas</b>	No	9
<b>Fuerza</b>	1	4
	2	5
<b>Fasciculaciones</b>	Si	9
<b>ROT</b>	0	9
<b>Escoliosis</b>	Si	2
	No	5
	Sin datos	2
<b>Trastorno cognitivo</b>	No	5
	Sin datos	4
<b>TDAH</b>	No	3
	Sin datos	6
<b>Espectro autista</b>	Sin datos	9
<b>Elevación de CK</b>	< 400 UI/L	5
	Sin datos	4
<b>Elevación de AST</b>	Sin datos	9
<b>Elevación de ALT</b>	Sin datos	9

de fasciculaciones se describió en todos los casos, los reflejos osteotendinosos fueron clasificados como 0 (arreflexia), y no se encontraron datos sobre escoliosis en 5/9 pacientes. Respecto a los trastornos cognitivos, no se informó en la mayoría de los pacientes (5/9), al igual que para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el espectro autista, para los cuales no se encontraron datos en ninguno de los pacientes.

Se encontró elevación de creatina quinasa (CK) con niveles inferiores a 400 UI/L en 5/9 pacientes, sin datos registrados de niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT); en cuanto a la electromiografía, se describió denervación en 1/9 pacientes, enfermedad de la motoneurona en otro y polineuropatía con daño axonal en un tercero, sin datos registrados para 6/9 pacientes.

El informe de biopsia describe polineuropatía motora con daño mielínico y axonal en 1/9 pacientes, mientras que 6/9 no tenían registro de biopsia; en cuanto a la confirmación molecular a 3/9 pacientes les realizaron amplificación de sondas tras ligación múltiple (MLPA), mientras que a 6/9 pacientes no se registró el resultado de la prueba molecular en la historia clínica para la confirmación diagnóstica. Se describió delección en homocigosis del exon 7 del gen SMN1 en 1 paciente, delección en heterocigosis del exon 8 del gen SMN2 en otro paciente y dos copias del gen SMN2 en un tercero, sin descripción de la prueba en 6/9 pacientes confirmados.

Se informó elevación de la creatina quinasa (CK), con niveles inferiores a < 400 UI/L, sin evidencia de elevación de las enzimas ALT ni AST; en cuanto a los resultados de la electromiografía, se encontró enfermedad de la motoneurona en 1/3 pacientes, polineuropatía con daño axonal en 1/3, y denervación en el último de los pacientes. El informe de la biopsia reveló una polineuropatía motora con daño mielínico y axonal en 1/3 pacientes, mientras que no se registraron datos específicos en los otros 2 casos.

## DISCUSION

Este estudio es un análisis observacional de corte transversal centrado en enfermedades neuromusculares, específicamente la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) y la Atrofia Muscular

Espinal (AME). La base de datos proviene de pacientes con sospecha y confirmación de AME y DMD, representando el primer registro documentado en el suroccidente de Colombia y en la institución de referencia donde se tomaron los datos entre los años 2015 al 2021.

Tras evaluar 954 pacientes con códigos CIE-10 de enfermedades neuromusculares, seleccionamos 99 pacientes tras aplicar criterios específicos. De estos, 23 (23.2%) presentaban sospecha de Atrofia Muscular Espinal (AME) y 76 (76.7%) de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). La confirmación molecular mostró que 9/23 (39.1%) casos de AME y 22/76 (28.9%) casos de DMD eran confirmados.

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. Esto implica que el riesgo de recurrencia en una mujer portadora es del 50% para hijos enfermos y 50% para hijos sanos. El diagnóstico en una familia requiere identificar a las mujeres portadoras para ofrecer el adecuado asesoramiento genético. La prevalencia de la enfermedad es de 1 en 5,000 recién nacidos masculinos [6].

El diagnóstico temprano de la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es crucial para prevenir complicaciones graves. En este estudio, se observó que la edad de inicio de los síntomas en pacientes confirmados con DMD fue de  $54.5 \pm 29.0$  meses,

Tabla 5. Continuación.

<b>Electromiografía</b>	Denervación	1
	Enfermedad de la motoneurona	1
	Polineuropatía daño axonal	1
	Sin datos	6
<b>Biopsia</b>	Polineuropatía motora con daño mielínico y axonal	1
	Si	2
	No	6
<b>Tipo de examen</b>	MLPA	3
	Informe no registrado en HC	6
<b>Prueba molecular</b>	Delección en homocigosis exón 7 gen SMN1	1
	Delección en heterocigosis exón 8 gen SMN2	1
	Dos copias gen SMN2	1
	Informe no registrado en HC	6

AME: Atrofia muscular espinal, Estrato 2: Bajo, Fuerza 1: Contracción sin movimiento, 2: movimiento del miembro pero no contra la gravedad, ROT: reflejos osteotendinosos 0: Arreflexia, TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, CK: Creatin cinasa, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina *aminotransferasa*, MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, HC: Historia clínica

mientras que la edad al momento del diagnóstico fue de  $98.8 \pm 34.9$  meses. Estudios previos de Crisafulli et al. [14], Salas et al. [15], Eslava Otálora et al. [16], y Li et al. [17] respaldan la importancia de un diagnóstico temprano, destacando la manifestación temprana de la enfermedad durante la niñez. Se enfatiza la necesidad continua de mejorar la detección precoz de los signos y síntomas de la DMD, especialmente mediante el seguimiento del desarrollo psicomotor.

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) afecta principalmente a varones debido a una sola copia alterada del gen en su cromosoma X, mientras que las mujeres portadoras, que tienen una copia alterada, generalmente no presentan síntomas graves [18]. Según nuestro estudio, el 77.2% de los casos confirmados de DMD eran varones, mientras que el 22.7% eran mujeres, lo que puede explicarse por el proceso de inactivación aleatoria del cromosoma X, conocido como lyonización [7]. Este proceso de inactivación aleatoria de una de las copias del cromosoma X en las mujeres puede influir en la gravedad de los síntomas presentados.

En nuestro estudio, después de evaluar factores como el estrato socioeconómico, la seguridad social, la ubicación geográfica y el nivel educativo, decidimos centrarnos en el origen de nacimiento en vez del sitio de atención médica, dada la dificultad de acceso a los servicios de salud en ciertas áreas del país. Observamos que la mayoría de los pacientes pertenecían al estrato bajo (Estrato 2), representando el 90.9% de los casos confirmados y el 94.7% del total de pacientes. Todos los pacientes confirmados y el 99% del total estaban afiliados al régimen subsidiado. En cuanto a la ubicación geográfica, el 77.2% de los pacientes confirmados y el 64% del total provenían de zonas rurales, además, el 68% de los pacientes confirmados estaban cursando educación básica primaria, siendo este porcentaje del 51% para el total de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Rangel et al. 2012 [19] sugiere que la distrofinopatía es panétnica, implicando una distribución de pacientes en todas las regiones del país, por su parte, Eslava Otálora et al. 2016 [16] analizaron datos de 99 pacientes entre 2006 y 2015 en la IPS Quinta Mutis de la Universidad del Rosario (Bogotá), tomando en cuenta su lugar de nacimiento para ver su distribución, su estudio reveló que el 31.31% del total de pacientes diagnosticados con DMD estaban concentrados en Bogotá.

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad que causa una discapacidad significativa debido a la debilidad muscular, y su expresión clínica sigue un curso estereotipado y predecible en la mayoría de los casos [5]. La ausencia de distrofina en el músculo esquelético, cardíaco y cerebral es responsable de las principales manifestaciones de la enfermedad [20]. Los primeros signos motores suelen manifestarse antes de los 3 años de edad, como retraso en la marcha, caídas frecuentes o caminar de puntillas, esta debilidad muscular progresa gradualmente hasta que se produce la pérdida de la marcha en la adolescencia, con una edad media de 9,5 años según estudios previos [15].

Con respecto a los hallazgos clínicos de esta población, es fundamental determinar si la distribución de la debilidad es predominantemente proximal, distal o generalizada; también es útil identificar factores que empeoran o ayudan a los síntomas primarios, entre ellos la hipotonía es un hallazgo clínico de gran importancia en el examen de niños con trastornos neuromusculares. Varios estudios han confirmado que esta variable es central y representa más del 80% de los casos analizados [40], además, Silvestri [41] señala en su investigación que la hipotonía sigue siendo la razón más común para derivar a niños al laboratorio de electrodiagnóstico pediátrico, considerando que la debilidad muscular es una característica común en muchos trastornos neuromusculares. En nuestro estudio, todos los pacientes confirmados con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) tenían antecedentes de hipotonía.

En el ámbito de la presencia de caídas, el compromiso para correr, subir escaleras, levantarse, la marcha en puntillas, hipertrofia de gastrocnemios, el signo de Gowers, hiporreflexia y el compromiso de la fuerza se observaron en todos los pacientes diagnosticados con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), datos que están respaldados por estudios previos como el de Camacho A. et al. 2014 [29]. La consideración de estos parámetros es esencial al evaluar a los pacientes, ya que reflejan aspectos fundamentales de la progresión y la afectación de la enfermedad, lo que permite un seguimiento más preciso y una intervención temprana para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Asimismo, la ausencia de datos sobre la escoliosis en los hallazgos sugiere que no se pueden determinar datos precisos. La



escoliosis en pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) es progresiva y, a menudo, requiere tratamiento quirúrgico. Como señaló Dabaj et al. (2021), la escoliosis y otras deformidades de la columna, junto con sus tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos, la aparición de fracturas óseas, otras cirugías ortopédicas y la movilidad son elementos esenciales para el diagnóstico y tratamiento. La falta de información precisa sobre estos aspectos impide una comprensión completa y un abordaje adecuado de la escoliosis en estos pacientes.

En cuanto al compromiso cognitivo y del neurodesarrollo, este deterioro, aparentemente independiente del deterioro motor, se reconoce como una característica en aproximadamente un tercio de los pacientes con DMD, como lo expuso Alessandro, et al en su investigación [22], y el retraso en el desarrollo global o del lenguaje puede constituir un signo temprano de la misma [39]. En nuestro estudio, se observó que el 54.5% de los pacientes confirmados presentaban trastorno cognitivo, lo que representa el 23.7% del total de pacientes, asimismo, se encontró que el 54.5% de los pacientes confirmados también tenían un diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).

El antecedente de familiares con DMD y la consanguinidad, constituyen una alerta para el médico de atención primaria, por lo que esto debe averiguarse siempre en los casos de niños hipotónicos [7], en nuestro estudio de las historias clínicas evaluadas para DMD el 88.2% de los pacientes describían tener antecedentes familiares en contraste Li et al. , 2015 [17] reporta 23.1% de parientes afectados en la familia para DMD, de ahí que considerar los antecedentes familiares es esencial para la detección y diagnóstico temprano y de ésta manera poder realizar una evaluación integral y un manejo transdisciplinario, permitiendo una atención médica más personalizada y centrada en las necesidades específicas de cada paciente y su familia.

En lo relacionado con hallazgos de laboratorio Salas et al. 2014 [15] describe la elevación de creatinina (CK) 10-100 veces sobre su valor normal desde el momento del nacimiento hallazgos que encontramos en todos los pacientes con diagnóstico confirmado de DMD y representando el 93.4% del total de pacientes evaluados, además se observó la elevación de aminotransferasas (alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa) en todos los pacientes confirmados, esto se respalda con datos de Birnkrant D. et al. 2020 [20] y el estudio

de Avaria María de los Ángeles et al. 2012 [38], donde se concluye que los niños con Distrofia Muscular de Duchenne presentan un aumento de las enzimas aspartato-aminotransferasa (AST) y alanino-aminotransferasa (ALT), que son principalmente hepáticas pero también están presentes en el músculo esquelético.

Se encontraron informes de hallazgos en pruebas electrofisiológicas en pacientes confirmados, que incluían miopatía no inflamatoria en 9/22 pacientes, lesión de fibra muscular en 3/22 pacientes, patrón miopático en 2/22 pacientes y en un caso, se identificó distrofia muscular sin embargo es importante destacar que el electromiograma no es capaz de discriminar el tipo de miopatía, como señala Salas, A. C. en su estudio de 2014 [15].

El estudio patológico mediante biopsia muscular a pesar de tratarse de una prueba invasiva es relevante para el abordaje de pacientes con compromiso de la fibra muscular e indicado como parte del abordaje primario en pacientes con debilidad progresiva simétrica dominante proximal, esto soporta estudios como los realizados por Hwang, et al 2017 [37] y no realizado en la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio.

El diagnóstico temprano y preciso de la enfermedad es una parte esencial de una estrategia eficaz de manejo de la misma, ya que las pautas de atención y la prevención mediante asesoramiento deben iniciarse lo antes posible, especialmente porque ahora hay terapias disponibles para un subconjunto de pacientes.

Referente a las pruebas genéticas moleculares, Salas, A. C. 2014 [15], señala que es preferible iniciar el análisis con este tipo de pruebas, ya que son menos invasivas y consideradas como la forma estándar y más confiable para diagnosticar enfermedades neuromusculares, éstas pruebas pueden confirmar el diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), lo que facilita un asesoramiento genético preciso [39].

En nuestro estudio, encontramos que de 9/22 pacientes confirmados contaban con el informe de estas pruebas pero con registro incompleto, de éstos, 5/9 se habían sometido al exoma completo, 3/9 a la técnica de Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) y 1/9 a la secuenciación del gen DMD.

En general, las variantes más comunes son las deleciones, según lo señalado por Aartsma-Rus A et al. 2016 [5], quienes indican que la distrofia muscular de Duchenne (DMD) es causada por mutaciones en el gen DMD que codifica la distrofina, destacando las deleciones grandes y duplicaciones como las más frecuentes, aunque también se han identificado pequeñas mutaciones. Este mismo patrón fue observado por Eslava Otálora et al. en 2016 [16], quienes registraron deleciones en el 69.73% de los pacientes. En nuestro estudio, encontramos deleciones en el 55.5% de los pacientes confirmados mediante análisis molecular en sus historias clínicas así: de los 9 pacientes con deleciones confirmadas, 2 presentaron deleciones en los exones 45-52, otros 2 en los exones 46-55, y 1 paciente tuvo deleción en los exones 48-50. Es importante mencionar que no se encontraron registros de deleciones en la historia clínica de 13 de los 22 pacientes confirmados en total.

Las diferentes variables descritas en el análisis de los resultados, hacen énfasis en que los estudios paraclínicos son una extensión del examen físico y ayudan a guiar estudios de diagnóstico adicionales, como estudios de genética molecular y biopsias de músculos y nervios, como fue expresado por Mallik, y Wei [24]. Toda la información diagnóstica debe interpretarse no de forma aislada, sino dentro del contexto de información histórica relevante, antecedentes familiares, hallazgos del examen físico y datos de laboratorio lo cual es importante consignar de manera sistemática y clara en las historias clínicas para documentar toda la información del paciente, lo que se traduce en que la información clínica de los pacientes con enfermedades neuromusculares es de vital importancia a la hora de establecer tratamientos y seguimiento clínico.

Es crucial resaltar la importancia de mantener registros exhaustivos en las historias clínicas, dado el continuo surgimiento de nuevas opciones terapéuticas, estos registros no solo posibilitan la oferta de terapias específicas, sino también la adaptación de tratamientos conforme surgen nuevas alternativas terapéuticas, por consiguiente, un diagnóstico certero requiere la participación activa de familias y pacientes, facilitando la identificación temprana de síntomas y abriendo oportunidades para posibles tratamientos, especialmente en el contexto del avance de terapias innovadoras. En el caso de enfermedades neuromusculares degenerativas y progresivas, como la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), informar a las

familias sobre las opciones de tratamiento disponibles es fundamental, un ejemplo reciente es la aprobación por parte de la FDA de un nuevo fármaco, Duvyzat-givinostat, un medicamento oral para pacientes de 6 años o más con DMD [25].

Por otro lado, la Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad hereditaria que afecta las células de la asta anterior de la médula espinal, ocasionando una progresiva debilidad en los músculos proximales, como lo detallan Schorling et al. [10]. Esta condición, de herencia autosómica recesiva, impacta por igual a hombres y mujeres, requiriendo la presencia de dos copias del gen, una de cada progenitor, para su manifestación; la probabilidad de que estos padres tengan un hijo o hija afectado es del 25% en cada embarazo [9]. La prevalencia estimada de AME es de alrededor de 1 caso por cada 10,000 recién nacidos. En Colombia, la escasez de estudios publicados sobre esta enfermedad [26] y la falta de conciencia generalizada para llevar a cabo estudios de portadores a nivel poblacional, especialmente en enfermedades huérfanas, dificultan la obtención de estadísticas precisas sobre su incidencia y prevalencia.

En nuestro estudio, observamos que el inicio de los síntomas de la Atrofia Muscular Espinal (AME) se produjo a los  $28.9 \pm 37.7$  meses. Estos datos varían según la clasificación clínica, que se divide en cinco subtipos según la edad de aparición y la gravedad, como se detalla en el estudio de Cardona et al. , 2022 [26]. Según su investigación, la edad en meses para la AME tipo I fue de 1 mes, para la AME tipo II fue de 9 meses y para la AME tipo III fue de 30 meses. Además, en relación con la edad del diagnóstico, Franco Toñáñez et al. , 2021 [27] indican una mediana de edad de diagnóstico clínico y genético de 6 meses, mientras que Urrutia-Osorio et al. , 2020 [11] reportan una edad promedio de diagnóstico de 30.81 meses, con una mediana de 23 meses, y un rango que va desde los 2 hasta los 108 meses, en contraste, en nuestro estudio, encontramos una edad de diagnóstico de  $37.9 \pm 38.2$  meses.

La variación en la edad de diagnóstico puede atribuirse a varios factores, como la tolerancia al retraso en los hitos del desarrollo, la falta de conocimiento sobre la enfermedad, la falta de acceso oportuno a la evaluación por especialistas y las demoras en la realización de exámenes diagnósticos. Estas deficiencias son características de nuestro sistema de salud y sugieren que el inicio de los síntomas puede ocurrir aún más temprano y subraya la importancia de continuar trabajando en la detec-

ción precoz de los signos y síntomas de estas enfermedades, especialmente en el seguimiento del desarrollo psicomotor.

En cuanto al género de los pacientes analizados, la AME tuvo mayor afectación en el género femenino representando el 66.6% de los pacientes confirmados y el 69,6% del total de pacientes, al respecto Ar Rochmah, et al, [28] informa que en su estudio no hubo diferencias de género significativas con respecto al número de pacientes con AME tipo 1 ó 2 y Urrutia-Osorio et al. , 2020 [11] informa que existe predominio en la incidencia de atrofia muscular espinal en pacientes masculinos. Un estudio, llevado a cabo en modelos de ratones, propone que el antígeno intracelular restringido a células T-1 (TIA1), que regula el empaque del exón 7 de atrofia muscular espinal, podría ser un modificador de la enfermedad género-específico [30].

Al analizar los aspectos socioeconómicos, la cobertura de seguridad social, la ubicación geográfica y el nivel educativo, considerando las barreras de acceso a la atención médica en ciertas áreas del país, decidimos evaluar la distribución basándonos en el origen de nacimiento en vez del lugar de atención médica. Encontramos que todos los pacientes con diagnóstico confirmado pertenecían al Estrato Bajo (Estrato 2), representando el 100% de los casos y abarcando el 91.3% del total de pacientes, asimismo, todos los pacientes confirmados estaban afiliados al régimen subsidiado, lo que representa el 99% del total de pacientes, además, el 77.7% de los pacientes confirmados y el 56.5% del total provenían de zonas rurales, y el 77.7% de los pacientes confirmados, junto con el 65.2% del total, no estaban escolarizados. No existen publicaciones de estudios en población Colombiana que reporten series de casos con estas características, solo se encontraron reportes de casos aislados. Es posible que sea una enfermedad subdiagnosticada y poco informada en la bibliografía colombiana.

En relación con los hallazgos clínicos en esta población, resulta crucial determinar si la debilidad se manifiesta principalmente de forma proximal, distal o generalizada. Asimismo, es útil identificar factores que puedan agravar o aliviar los síntomas primarios; por ejemplo, un historial de espasmos musculares podría indicar fasciculaciones, mientras que problemas de temblor o equilibrio podrían relacionarse con debilidad distal o afectación cerebelosa superpuesta [26]. En nuestro estudio, observamos que el 73.9% de todos los pacientes experimentaron caídas, mientras que 3/9 pacientes confirmados con AME

presentaron este síntoma, además, el 78.3% de los pacientes en total y 4/9 pacientes confirmados mostraron dificultades para la marcha, respecto a la dificultad para correr, la experimentaron el 60.9% de todos los pacientes, aunque no se obtuvieron datos específicos para los pacientes confirmados, la dificultad para subir escaleras afectó al 47.8% de la muestra completa y a 5/9 pacientes confirmados, en cuanto a la dificultad para levantarse, se registró en el 65.2% de todos los pacientes y en 5/9 pacientes confirmados, la disminución de la fuerza muscular se evidenció en todos los pacientes, mientras que las fasciculaciones se describieron en el 91,3% de todos los pacientes y en todos los confirmados. Finalmente, la arreflexia estuvo presente en todos los pacientes confirmados, lo que representa el 65.2% de la muestra total.

En contraste, Urrutia-Osorio et al. , 2020 [11] reporta fasciculaciones linguales en 86.7% para AME tipo I, 46.2% para AME tipo II pero se debe tener en cuenta que las fasciculaciones linguales pueden observarse en otras afecciones: lesión hipóxico-isquémica, síndrome de Moebius, enfermedad de Pompe y compresión bulbomedular [31,32].

La atrofia muscular espinal (AME) es una de las principales causas de hipotonía periférica, según lo descrito por Suárez et al., en 2018 [33]. En nuestro estudio, encontramos antecedentes de hipotonía en el 95.7% de todos los pacientes evaluados, incluyendo a todos los pacientes confirmados con AME. Este hallazgo concuerda con el estudio de Franco Toñáñez et al. , en 2021 [27], que también señala que la hipotonía es uno de los síntomas más comunes y motivo frecuente de consulta en niños con AME y con Valencia et al. , 2015 [34] donde relatan hipotonía en el 100% de los pacientes.

En lo que concierne a la función cognitiva no se describe éste hallazgo en el 78.3% del total de pacientes asimismo no hay datos registrados en los pacientes confirmados sin embargo al observar estas limitaciones físicas impuestas por la enfermedad, es importante subrayar que la AME no afecta la capacidad de aprendizaje y la inteligencia de estos individuos, es decir, se preserva la función cognitiva, sin embargo, aunque no hay una implicación directa en la función cognitiva, la privación de estímulos y el contacto con el entorno pueden afectar al desarrollo del lenguaje y el aprendizaje de los pacientes [35]. La presencia de antecedentes familiares de atrofia muscular espinal son señales importantes que el médico de atención prima-

ria debe tener en cuenta, especialmente al evaluar niños con hipotonía, Cardona et al. 2022 [26] reporta que el 21.4% de los pacientes con AME tenían familiares afectados en contraparte en nuestro estudio encontramos que el 21.7% del total de pacientes tenía antecedentes familiares de AME. Un estudio realizado en Medellín reveló que el 13.7 % de los pacientes tenía familiares afectados. Este hallazgo es relevante porque la atrofia muscular espinal es una de las enfermedades autosómicas recesivas más comunes, lo que resalta la importancia de ofrecer asesoramiento genético a los familiares de los niños afectados.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, la creatin cinasa (CK) generalmente se encuentra dentro de los límites normales o ligeramente elevada, alcanzando de 2 a 4 veces por encima del valor normal, tal como se detalla en el estudio de Urrutia-Osorio et al. , en 2020 [11]. En nuestro estudio, observamos que el 21.7% del total de pacientes y 5/9 pacientes confirmados presentaban una elevación leve de CK ( $< 400$  UI/L), un hallazgo que también ha sido reportado por autores como Ramos-Aguirre M. C. et al. en 2017 [36]. No se encontraron registros de elevación de aminotransferasas en la revisión de historias clínicas. Aunque las pruebas genéticas están ampliamente disponibles, la electromiografía (EMG) sigue siendo utilizada en muchos casos debido a su amplia accesibilidad. En la mayoría de los casos, la EMG informa un patrón neurogénico de denervación, según lo reportado por Franco Toñáñez et al. en 2021 [27]. En nuestro estudio, encontramos informes de denervación, poli-neuropatía con daño axonal y enfermedad de la motoneurona, representando 3/23 pacientes (12.9% del total de casos), y en 3/9 pacientes confirmados.

El estudio patológico mediante biopsia muscular no se llevó a cabo en la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio, a pesar de estar indicado como parte del abordaje primario en pacientes con debilidad progresiva simétrica dominante proximal. Este enfoque está respaldado por estudios como los realizados por Hwang et al. [37]. El diagnóstico temprano y preciso de la enfermedad es fundamental para una estrategia eficaz de manejo, dado que las pautas de atención y la prevención mediante asesoramiento deben iniciarse lo antes posible, sobre todo ahora que hay terapias disponibles para un subconjunto de pacientes. Las pruebas genéticas moleculares son la forma más confiable de diagnosticar enfermedades neuromusculares, como lo respalda la investigación realizada en Egipto por

Hassan y colaboradores [42]. Según este estudio, estas pruebas pueden confirmar la enfermedad en aproximadamente el 94% de los casos de Atrofia Muscular Espinal (AME). La importancia de realizar diagnósticos moleculares tempranos radica en la capacidad de gestionar la atención del paciente de manera efectiva, dado que la AME presenta una ventana terapéutica estrecha.

En nuestro estudio, observamos que de los 9 pacientes confirmados, 3 de ellos tenían pruebas moleculares mediante Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). Sin embargo, los informes obtenidos de estas pruebas estaban incompletos, lo que impidió una evaluación exhaustiva de los resultados.

En cuanto a los otros 6 pacientes confirmados, no se registró información detallada sobre la prueba molecular realizada, en lugar de un informe detallado de la prueba, se proporcionó una descripción general de la confirmación del diagnóstico, sin especificar los detalles de la técnica utilizada ni los resultados específicos obtenidos.

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es principalmente causada por deleciones homocigotas en el gen SMN1, que representan aproximadamente el 95% de los casos, como lo señalaron Castiglioni et al. [3]. En comparación con estos hallazgos, el diagnóstico de AME se rige por las pautas propuestas por Kariyawasam et al. , que incluyen un análisis exhaustivo de antecedentes de dificultades motoras, debilidad muscular proximal, reflejos tendinosos profundos reducidos o ausentes, y evidencia de enfermedad de la unidad motora. Además, se requiere la identificación de variantes patogénicas bialélicas en el gen SMN1 mediante análisis molecular, junto con pruebas específicas y evaluación de aumento en el número de copias de SMN2, lo cual puede influir en el fenotipo de la enfermedad [43]. Estas estrategias proporcionan un enfoque más sólido para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con AME.

Por último, es crucial desarrollar la capacidad de diferenciar entre la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) y la Atrofia Muscular Espinal (AME), ya que presentan notables diferencias tanto en aspectos clínicos como paraclínicos. La DMD se caracteriza por una debilidad muscular progresiva, complicaciones cardiorrespiratorias, una mayor incidencia en hombres debido

a la herencia ligada al cromosoma X, elevaciones significativas en la creatina quinasa (CK) y variantes en el gen DMD que afectan la producción de distrofina. Por otro lado, la AME se manifiesta con debilidad y atrofia muscular predominante, especialmente en las neuronas motoras de la médula espinal y el tronco cerebral, y se distingue por la presencia frecuente de fasciculaciones, atribuibles a variantes en el gen SMN1 que afectan la supervivencia de las neuronas motoras. Esta diferenciación resulta fundamental para una evaluación diagnóstica precisa y la formulación de estrategias terapéuticas específicas para cada enfermedad, lo que contribuye a optimizar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

## CONCLUSIONES

Este estudio constituye el primer análisis retrospectivo, observacional de corte transversal de búsqueda y caracterización de pacientes pediátricos con sospecha y/o diagnóstico de AME y DMD a través de códigos CIE-10 relacionados, representa el primer registro documentado en el suroccidente de Colombia y en la institución donde se recopilaron los datos durante el periodo comprendido entre 2015 y 2021.

Las enfermedades neuromusculares están mostrando un aumento en su prevalencia, lo que sugiere la necesidad de una mayor atención y recursos para abordar este problema de salud pública en países de América Latina, estas enfermedades, de origen genético, podrían beneficiarse de programas de tamizaje para una detección temprana y un manejo efectivo. Lamentablemente, en la mayoría de los países de la región, la falta de programas de tamizaje limita la capacidad de identificar y diagnosticar estas condiciones en etapas tempranas.

El diagnóstico oportuno de enfermedades neuromusculares puede tener un impacto significativo en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes, ya que permite acceder a opciones de tratamiento adecuadas y oportunas, sin embargo, el seguimiento de estos pacientes puede ser difícil debido a las barreras de acceso al sistema de salud, incluyendo la falta de especialistas capacitados y recursos adecuados, además, la falta de re contacto de los pacientes para ofrecerles opciones terapéuticas avanzadas y pruebas diagnósticas de vanguardia lo cual resalta la necesidad de mejorar los sistemas de atención médica y el seguimiento de los pacientes.

La falta de un registro completo y actualizado de pacientes con enfermedades neuromusculares en bases de datos robustas también representa un desafío para la investigación y la planificación de políticas de salud en la región por lo que es crucial contar con el registro completo de toda la información de cada paciente en las historias clínicas sistematizadas y, en este caso, que incluya el estudio detallado de las variantes genéticas encontradas ya que esta información es fundamental para dirigir el tratamiento hacia nuevas terapias relacionadas con las variantes identificadas (medicina hiperpersonalizada).

La disponibilidad de datos precisos y actualizados permite una atención médica de mayor precisión y dirigida, optimizando así los resultados terapéuticos y mejorando la calidad de vida de los pacientes afectados por estas variantes. Es imperativo seguir avanzando en la integración y análisis de datos moleculares para impulsar el desarrollo de terapias más específicas y eficientes en el campo de la medicina.

Finalmente, el conocimiento de las patologías como la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) y la Atrofia Muscular Espinal (AME) es crucial para los profesionales de la salud en varios aspectos, primero, comprendiendo las diferencias en los signos y síntomas entre estas enfermedades, los médicos pueden diagnosticar de manera más precisa y temprana, lo que permite iniciar intervenciones y tratamientos adecuados en etapas críticas, segundo, el conocimiento detallado de estas condiciones es fundamental para la planificación de cuidados a largo plazo y la gestión de complicaciones potenciales, además, el acceso a información actualizada sobre AME y DMD permite a los profesionales de la salud educar a los pacientes y sus familias, búsqueda de portadores, u otros afectados en la familia, además de brindar apoyo emocional, psicológico, y asegurando una atención integral y personalizada.

En resumen, el dominio de estas patologías por parte de los profesionales de la salud es esencial para mejorar los resultados clínicos e impactar en la calidad de vida, morbilidad y mortalidad atribuida a estas patologías.

## REFERENCIAS

- [1] Ayuso C. Enfermedades raras. [Online].; 2023. Available from: <https://newsrare.es/wp-content/uploads/2023/05/nR-14-Vol-8-num-1-2023-WEB-OPT.pdf>.



- [2] Martínez Carrasco C, et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neurológico. *An Pediatr (Barc)*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.02.024>
- [3] Castiglioni C, Lozano-Arango A. Atrofas musculares espinales no asociadas a SMN1 Spinal muscular atrophies not associated with the SMN1 gene. [Online]; 2018. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018301214>.
- [4] Osorio A, Ortez C. 50 preguntas sobre la DMD. [Online]; 2021 [cited 2023]. Available from: <https://ptccampus.es/downloads/dmd/Distrofia-muscular-Duchenne-preguntas-clave.pdf>.
- [5] Aartsma-Rus A, Ginjaar I, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. [Online]; 2016 [cited 2023] *J Med Genet*. 2016 Mar;53(3):145-51. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26754139; PMCID: PMC4789806. Available from: doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103387.
- [6] Muñoz R., Castellar S., Ruiz E., et al. Consenso colombiano para el seguimiento de pacientes con Distrofia muscular de Duchenne. [Online]; 2019. Available from: <https://revistapediatria.org/rp/article/download/153/99/1442>.
- [7] León López, Osvaldo M (2019). Bases bioquímicas, fenómenos e interferencias biológicas de la Distrofia muscular de Duchenne. figshare. Journal contribution. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.8020757.v1>
- [8] Akat A, Karaöz E. Cell Therapy Strategies on Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review of Clinical Applications. *Stem Cell Rev Rep*. 2024 Jan;20(1):138-158. doi: 10.1007/s12015-023-10653-8. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37955832.
- [9] Saad FA, Saad JF, Siciliano G, Merlini L, Angelini C. Duchenne Muscular Dystrophy Gene Therapy. *Curr Gene Ther*. 2024;24(1):17-28. doi: 10.2174/156652322366622118160932. PMID: 36411557.
- [10] Schorling D, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. [Online]; 2020. Available from: doi: 10.3233/JND-190424.
- [11] Urrutia-Osorio ME, Ruiz-García M. Demographic and clinical profile in patients with spinal muscular atrophy: Series of 31 patients. *Acta Pediatr Mex*. 2020;41:47-57
- [12] Abreu N. Overview of Gene Therapy in Spinal Muscular Atrophy and. [Online]; 2020. Available from: [https://d197for5662m48.cloudfront.net/documents/publicationstatus/41279/preprint\\_pdf/cd742-da19a65469eb28fe98c09bc7a9e.pdf](https://d197for5662m48.cloudfront.net/documents/publicationstatus/41279/preprint_pdf/cd742-da19a65469eb28fe98c09bc7a9e.pdf).
- [13] Cattinari MG, de Lemus M, Tizzano E. RegistrAME: the Spanish self-reported patient registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Feb 19;19(1):76. doi: 10.1186/s13023-024-03071-7. PMID: 38373977; PMCID: PMC10877841.
- [14] Crisafulli S, Sultana J, Fontana A. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. [Online]; 2020. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01430-8>.
- [15] Salas, A. C. (2014). Distrofia muscular de Duchenne. *Anales de Pediatría Continuada*, 12(2), 47-54. doi:10.1016/s1696-2818(14)70168-4
- [16] Eslava Otálora, Andrea Cecilia, Registro de pacientes con distrofinopatías en Colombia, 2016-08-17, <https://repository.urosario.edu.co/server/api/core/bitstreams/a7d766f9-f6d7-4eca-ac17-b3be88ee33f9/content>
- [17] 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>
- [18] Nascimento A, Medina J, Camacho A, Madruga M, Vilchez J. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. [Online]; 2019. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-186349>.
- [19] Rangel, V., Martin, A. S., & Peay, H. L. (2012, January). DuchenneConnect Registry Report. *PLoS Currents*. <http://doi.org/10.1371/currents.RRN1309>
- [20] Birnkrant D, Bushby K, Bann C, Apkon S, Blackwell A, BDCLCPHSPSSNTJWKWLWD. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dy. [Online]; 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395989/>.
- [21] Dabaj I, Ferey J, MFea. Muscle metabolic remodelling patterns in Duchenne muscular dystrophy revealed by ultra-high-resolution mass spectrometry imaging. [Online]; 2021. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81090-1>.
- [22] D'Alessandro R, Ragusa N, Vacchetti M, Rolle E, Rossi F, Brusa C. Assessing Cognitive Function in Neuro-muscular Diseases: A Pilot Study in a Sample of Children and Adolescents. [Online]; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8537027/>.
- [23] Cadena D. Encefalitis de Rasmussen. [Online]; 2019. Available from: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/reptorio/issue/download/76/2019-05-01.PDF>.
- [24] Mallik A, Wei I. Nerve conduction studies: Essentials and pitfalls in practice. [Online]; 2005. Available from: 10.1136/jnnp.2005.069138.
- [25] Tolosa A. La FDA aprueba un fármaco para el tratamiento de la Distrofia Muscular de Duchenne. [Online]; 2024. Available from: [https://genotopia.com/genetica-medica\\_news/duvyzat-farmaco-para-el-tratamiento-de-la-distrofia-muscular-de-duchenne](https://genotopia.com/genetica-medica_news/duvyzat-farmaco-para-el-tratamiento-de-la-distrofia-muscular-de-duchenne)
- [26] Cardona N OSEJMMPG. Clinical-functional characterization of patients with spinal muscular atrophy in Central-Western Colombia. [Online]; 2022 [cited 2023]. Available from: doi: 10.7705/biomedica.6178.



- [27] Franco Toñáñez Carlos, Godoy Sánchez Laura, Casartelli Galeano Marco. Caracterización clínica, epidemiológica y genética de pacientes con atrofia muscular espinal: serie de 26 pacientes pediátricos. *Pediatra*. (Asunción) [Internet]. Abril de 2021; Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1683-98032021000100044&lng=en](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032021000100044&lng=en). <https://doi.org/10.31698/ped.48012021008>.
- [28] Ar Rochmah M, Shima A, Harahap N, Niba E, Morisada N, Yanagisawa S, et al. Gender Effects on the Clinical Phenotype in Japanese Patients with Spinal Muscular Atrophy. [Online].; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5826018/>.
- [29] Camacho A. Distrofia muscular de Duchenne. [Online].; 2014. Available from: <https://www.elsevier.es/index.php?i=revista&pRevista=pdf-sim-ple&pii=S1696281814701684&r=51>.
- [30] Howell MD, et al. TIA1 is a gender-specific disease modifier of a mild mouse model of spinal muscular atrophy. *Nat Sci reports* 2017; 7 (1): 7183. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07468-2>
- [31] Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120-33. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60921-6.
- [32] Simone C, et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: Pathogenesis and therapeutic implications? *Cell Mol Life Sci* 2016; 73 (5): 1003-20. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2106-9>
- [33] Suárez, Bernardita; Araya, Gabriela (2018). Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(5), 502–511. doi:10.1016/j.rmcl.2018.07.003
- [34] Valencia HD, Rendón Muñoz J, Pineda N, Ortiz B, Montoya JH, Cornejo JW. Características clínicas de los pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal en Medellín, 2008 - 2013. *Acta Neurol Colomb*. 2015;32: 9-17. <https://doi.org/10.22379/2422402270>
- [35] Von Gontard A, Zerres K, Backes M, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2002;12(2):130-136.
- [36] Ramos-Aguirre M. C. (2017). Atrofia muscular espinal. *Revista Acta de Ciencia en Salud*. 3(1): p. 39-52. file:///C:/Users/Asus/Downloads/Ramos-Aguirre+Miroslava,+Atrofia+muscular+espinal.pdf
- [37] Hwang H, Lee J, Choi Y. Clinical Characteristics of Spinal Muscular Atrophy in Korea Confirmed by Genetic Analysis. [Online].; 2017. Available from: doi: 10.3349/ymj.2017.58.5.1051.
- [38] Avaria María de los Ángeles, Beytía María de los Ángeles, Kleinsteuber Karin, Rodillo Eliana, Alegría Sylvia. Aumento de transaminasas: una manifestación de distrofia muscular de Duchenne. *Rev. chil. pediatr*. [Internet]. 2012 Jun Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062012000300007&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062012000300007&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S037041062012000300007>
- [39] Prior-de Castro C, Gómez-González C, Rodríguez-López R, Macher H. Diagnóstico genético prenatal de enfermedades monogénicas. [Online].; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10197186/>.
- [40] Erazo R. Niños con hipotonía muscular: la clave es un diagnóstico precoz. [Online].; 2019. Available from: <https://www.clinicaalemana.cl/articulos/detalle/2019/ninos-con-hipotonia-muscular-la-clave-es-un-diagnostico-precoz>.
- [41] Silvestri N. Muscle and Neuromuscular Junction Disorder. [Online].; 2022. Available from: [https://journals.lww.com/continuum/fulltext/2022/12000/key\\_points\\_for\\_issue.23.aspx](https://journals.lww.com/continuum/fulltext/2022/12000/key_points_for_issue.23.aspx).
- [42] Hassan H, Fahmy N, El-Bagoury N. MLPA analysis for molecular diagnosis of spinal muscular atrophy and correlation of 5q13.2 genes with disease phenotype in Egyptian patients. [Online].; 2022. Available from: <https://doi.org/10.1186/>.
- [43] Kariyawasam D, Carey K, Jones K, FM. New and developing therapies in spinal muscular atrophy. [Online].; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29703692>.