



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**DETECCION DE DISFUNCION MIOCARDICA SUBCLINICA
MEDIANTE SPECKLE TRACKING EN DISTROFIA MUSCULAR DE
DUCHENNE.**

TESIS

PRESENTADA POR

Javier Eliseo Hernández Pérez

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA**

TUTOR

DR. JOSE LUIS SALAS PACHECO

COTUTOR

DR. EUFRACINO SANDOVAL RODRIGUEZ

DR. JAIME ASael LOPEZ VALDEZ

Aguascalientes, Aguascalientes, Febrero de 2022.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

CARTA DE IMPRESIÓN

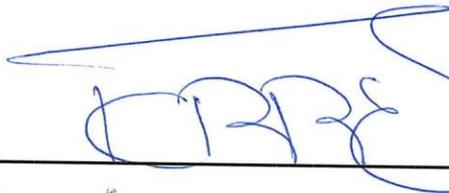


DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA

DR. EUFRACINO SANDOVAL RODRÍGUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA

DR. JOSE LUIS SALAS PACHECO
PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO DE CARDIOLOGIA
Y ASESOR DE TESIS

CARTA DE IMPRESIÓN





DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA



DR. EUFRACINO SANDOVAL RODRÍGUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA



DR. JOSE LUIS SALAS PACHECO
PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO DE CARDIOLOGIA
Y ASESOR DE TESIS

COMITÉ DE INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/44/19
Aguascalientes, Ags., a 16 de Julio de 2019.

DR. JAVIER ELISEO HERNANDEZ PEREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del 20 de Junio de 2019, con número de registro **2019-R-33**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**“DETECCION DE DISFUNCION MIOCARDICA SUBCLINICA MEDIANTE SPECKLE TRACKING
EN DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE”**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
JMAG/cmva*

COMITÉ DE INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/44/19

Aguascalientes, Ags., a 16 de Julio de 2019.

DR. JAVIER ELISEO HERNANDEZ PEREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del 20 de Junio de 2019, con número de registro **2019-R-33**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**“DETECCION DE DISFUNCION MIOCARDICA SUBCLINICA MEDIANTE SPECKLE TRACKING
EN DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE”**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
JMAG/cmva*

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/53/19

Aguascalientes, Ags., a 16 de Julio de 2019.

DR. JAVIER ELISEO HERNANDEZ PEREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL

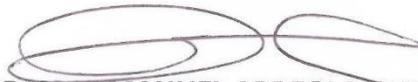
En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del 20 de Junio de 2019, con número de registro **2019-R-33**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**“DETECCION DE DISFUNCION MIOCARDICA SUBCLINICA MEDIANTE SPECKLE TRACKING
EN DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE”**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Contigo al 100

Aguascalientes, Ags a 30 de Noviembre del 2021.

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

PRESENTE:

Estimada Dra. Torres:

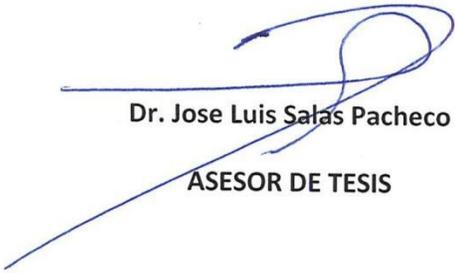
En respuesta a la petición hecha al medico residente *Javier Eliseo Hernández Pérez*, relacionado a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

"DETECCION DE DISFUNCION MIOCARDICA SUBCLINICA MEDIANTE SPECKLE TRACKING EN DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE"

Me permito informarle que, una vez leído y corregido, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin mas por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dr. Jose Luis Salas Pacheco

ASESOR DE TESIS



C.c.p. Coordinación de investigación, CHMH.

Secretaría de investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de Salud, UAA.

Archivo

DRA. PAULINA ANDRADE LOZANO.
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD.

PRESENTE

Por medio del presente como ASESOR designado del estudiante **JAVIER ELISEO HERNÁNDEZ PÉREZ** con ID **268969** quien realizó la tesis titulada: **DETECCION DE DISFUNCIÓN MIOCARDICA SUBCLINICA MEDIANTE SPECKLE TRACKING EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que el pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"Se Lumen Proferre"
Aguascalientes, Ags., a 11 de Enero del 2022.

DR. JOSE LUIS SALAS PACHECO
Tutor de tesis

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

DRA. PAULINA ANDRADE LOZANO.
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD.

PRESENTE

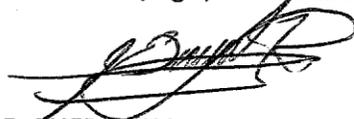
Por medio del presente como ASESOR designado del estudiante **JAVIER ELISEO HERNÁNDEZ PÉREZ** con ID **268969** quien realizó la tesis titulada: **DETECCION DE DISFUNCIÓN MIOCARDICA SUBCLINICA MEDIANTE SPECKLE TRACKING EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que el pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 11 de Enero del 2022.



DR. EUFRACINO SANDOVAL RODRIGUEZ

Tutor de tesis

c.c.p.- Interesado

c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

CARTA DE VOTO APROBATORIO
INDIVIDUAL

DRA. PAULINA ANDRADE LOZANO.
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD.

PRESENTE

Por medio del presente como ASESOR designado del estudiante **JAVIER ELISEO HERNÁNDEZ PÉREZ** con ID **268969** quien realizó la tesis titulada: **DETECCION DE DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA SUBCLÍNICA MEDIANTE SPECKLE TRACKING EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que el pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"Se Lumen Proferre"
Aguascalientes, Ags., a 11 de Enero del 2022.



DR. JAIME ASael LÓPEZ VALDEZ
Tutor de tesis

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 02/12/21

NOMBRE: Javier Eliseo Hernández Pérez ID 268969

ESPECIALIDAD: CARDIOLOGÍA LGAC (del posgrado): INSUFICIENCIA CARDIACA

TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico

TÍTULO: DETECCIÓN DE DISFUNCIÓN MIOCARDICA SUBCLINICA MEDIANTE SPECKLE TRACKING EN Distrofia muscular de Duchenne

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS CARDIACOS

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
NO Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutoral, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (a) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

SI x
No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

Dra. Paulina Andrade Lozano

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

In cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las Funciones del Secretario Técnico, Revise el seguimiento de los alumnos.

AGRADECIMIENTOS

A Dios que me ha permitido llegar a este nivel y me da la fuerza día con día para ayudar, aliviar y apoyar al paciente en la enfermedad.

A mis padres, mi esposa y mi hijo que son la luz de mis días, mi sostén, así como el apoyo desde el inicio hasta el fin en todos mis proyectos siempre, son la energía que me incorpora a seguir en este camino, para lograr mis objetivos, sin ellos no me hubiera sido posible llegar a este día.

Al servicio de cardiología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en especial mis maestros Dr. José Luis Salas Pacheco por su apoyo, su tiempo y sus enseñanzas en todos los aspectos además de ser parte fundamental en este trabajo. Al Dr. Eufracino Sandoval Rodríguez por la confianza y el apoyo en todo momento, al Dr. Luis Delgado Leal por brindarme la oportunidad y la confianza, Dr. Samuel Varela por sus enseñanzas y su apoyo fraterno e incondicional, Dr. Jesús Pascual Reyes, Dra. Cinthya López, Dr. Elías Gutiérrez, Dr. Delgado Labra por darme su apoyo, conocimiento y confianza para continuar mi desempeño en la cardiología, además agradezco el apoyo y colaboración en todo momento del Dr. Asael López Valdez parte importante en el desarrollo de este trabajo.

Al todo el servicio de enfermería y a la secretaria Romelia por ser parte del equipo de cardiología, son pieza fundamental, agradezco su confianza, su apoyo, son clave en la atención del paciente.

INDICE GENERAL

Índice general.....1

Índice de tablas.....3

Índice de figuras.....3

Resumen.....4

Abstract.....5

Introduccion.....6

Marco teórico.....7

Justificación y planteamiento del problema.....17

Pregunta de investigación.....18

Hipotesis.....18

Objetivos.....19

Objetivo general.....19

Objetivos específicos.....19

Metodología.....20

Tipo de estudio.....20

Diseño general del estudio.....20

Población de estudio.....20

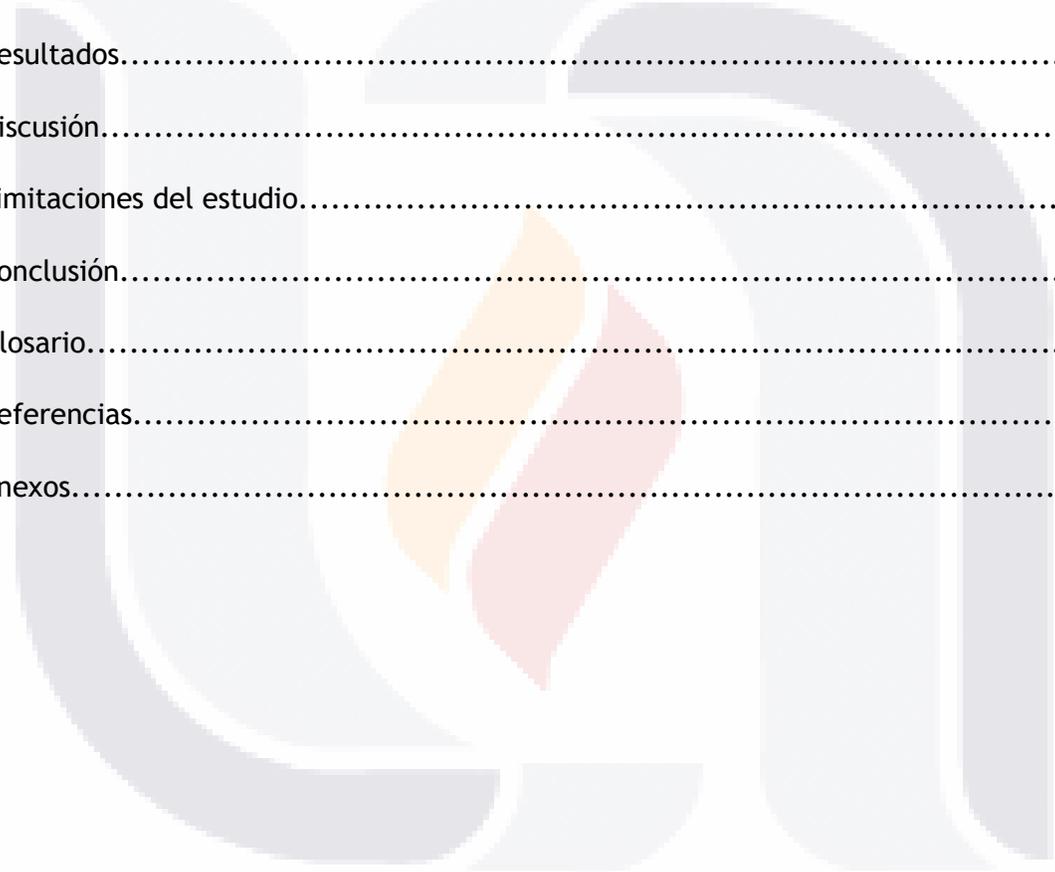
Tipo de muestreo.....20

Criterios de inclusion.....20

Criterios de exclusion.....20

Criterios de eliminación.....20

Metodologia.....	21
Análisis estadístico.....	22
Consideraciones eticas.....	23
Patrocinio.....	23
Operacionalizacion de variables.....	24
Cronograma de actividades.....	26
Resultados.....	27
Discusión.....	31
Limitaciones del estudio.....	33
Conclusión.....	34
Glosario.....	35
Referencias.....	36
Anexos.....	41



INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalizacion de variables.....24

Tabla 2. Cronograma de actividades.....26

Tabla 3. Tabla de resultados.....29

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras del citoesqueleto del gen de distrofina.....8

Figura 2. Gen con 79 exones.....8

Figura 3. Evolución de la fibrosis miocárdica en DMD.....9

Figura 4. Medición del strain longitudinal.....13

Figura 5. Fibrosis miocárdica en resonancia magnética cardíaca.....15

Figura 6. Flujo grama de pacientes a lo largo del estudio.....30

RESUMEN

La distrofia muscular Duchenne (DMD) epidemiológicamente es la forma más común y grave de distrofia muscular y se produce en 1 de cada 3,500 varones nacidos. La cardiomiopatía asociada a DMD es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes, ya que la ausencia de distrofina en el miocardio conduce a insuficiencia cardíaca. La técnica ecocardiográfica strain longitudinal global (SLG) es una tecnología que evalúa el deterioro regional del miocardio y puede detectar disfunción miocárdica subclínica.

Objetivos. Evaluación ecocardiográfica integral de los pacientes con DMD y evaluación de la deformación miocárdica longitudinal del Ventrículo izquierdo mediante speckle tracking.

Metodología. Estudio tipo prospectivo de pacientes con diagnóstico de DMD del CRIT de Aguascalientes y del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se realizó un ecocardiograma transtorácico y strain 2D a todos los pacientes con DMD.

Resultados. Se incluyeron 39 pacientes, la media de edad fue de 13 (± 4.5) años. De 19 pacientes con fracción de expulsión mayor a 50%, 11 (48%) presentaron SLG disminuido (disfunción miocárdica subclínica). Los individuos con disfunción miocárdica subclínica tuvieron mayor extensión de la debilidad muscular; el 62% presentó debilidad de las cuatro extremidades, mientras que solo el 32% de los pacientes con FEVI normal y SGL normal tuvo debilidad de las cuatro extremidades ($p= 0.04$).

Conclusiones. La detección de disfunción miocárdica subclínica mediante SLG es una herramienta diagnóstica que nos permitirá dar un diagnóstico subclínico y tratamiento oportuno.

Palabras clave: distrofia muscular de Duchenne, strain longitudinal global.

ABSTRACT

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is epidemiologically the most common and severe form of muscular dystrophy, occurring in 1 in 3,500 male births. Cardiomyopathy associated with DMD is one of the main causes of morbidity and mortality in this group of patients, since the absence of dystrophin in the myocardium leads to heart failure. The global longitudinal strain (GLS) echocardiographic technique is a recent technology that evaluates regional myocardial deterioration and can detect subclinical myocardial dysfunction.

Objectives. Comprehensive echocardiographic evaluation of patients with DMD and evaluation of the longitudinal myocardial deformation of the left ventricle using speckle tracking.

Methodology. Prospective type study of patients with a diagnosis of DMD from the CRIT of Aguascalientes and the Centenario Hospital Miguel Hidalgo. A transthoracic echocardiogram and 2D strain were performed in all patients with DMD.

Results. 39 patients were included, the mean age was 13 (\pm 4.5) years. Of 19 patients with an ejection fraction greater than 50%, 11 (48%) had decreased LGS (subclinical myocardial dysfunction). Individuals with subclinical myocardial dysfunction had a greater extent of muscle weakness; 62% had weakness of all four limbs, while only 32% of patients with normal LVEF and normal SGL had weakness of all four limbs ($p = 0.04$).

Conclusions. The detection of subclinical myocardial dysfunction through LGS is a diagnostic tool that will allow us to make a subclinical diagnosis and provide timely treatment.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, global longitudinal strain.

INTRODUCCION

Las distrofias musculares son un grupo clínico de trastornos que comparten características clínicas de debilidad muscular progresiva [1]. La distrofia muscular de Duchenne (DMD) está ligada al cromosoma X más común en niños se debe a mutaciones de la distrofina, se presenta en la infancia temprana y se caracteriza por debilidad muscular proximal e hipertrofia de pantorrilla. Habitualmente hay retraso en el desarrollo motor, finalmente confinamiento en silla de ruedas seguido de muerte prematura por complicaciones cardíacas o respiratorias [2].

La distrofina es una proteína citoplásmica formada por una barra que conecta el complejo distroglucano, al aparato contráctil intracelular y la matriz extracelular de la célula, es crítica para la estabilidad de la membrana sarcolémica, si disminuye resulta disrupción de la membrana, alteraciones del metabolismo del calcio intracelular y necrosis de los miocitos, así como fibrosis. Las distrofinopatías son un grupo de enfermedades neuromusculares que resultan de la mutación de la estructura del citoesqueleto del gen de la distrofina (figura 1). Cada vez se han reconocido más alteraciones neuromusculares, así como cardiomiopatías que contribuyen en la morbilidad y mortalidad del paciente con alguna alteración genética. En estos pacientes es resultado de una mutación hereditaria en un gen de 2.5 Mb ubicado en el cromosoma Xp21.1 (5,9), es el gen más grande conocido, que alberga 79 exones y codifica una transcripción de 14 kb, en su longitud completa tiene 3 Promotores: el promotor M produce la Dp427m. isoforma, expresada en músculo esquelético y cardíaco; el promotor B produce Dp427c, expresado en el cerebro; y el promotor P produce Dp427p, expresado en las células de Purkinje en el cerebro (figura 2). Una mutación de 1 o varios de los 79 exones en la distrofina resulta en una ausencia de funcional en la distrofina, causando el fenotipo DMD. Se hereda en una forma recesiva ligado al X de manera que el cromosoma portador de la mutación DMD tiene un 50% de probabilidad de transmitir el X mutado a su hijo [3].

MARCO TEORICO

La distrofia muscular Duchenne (DMD) epidemiológicamente es la forma más común y grave de distrofia muscular y se produce en 1 de cada 3,500 varones nacidos [4]. La presentación clínica es sutil, las complicaciones cardíacas se han observado históricamente en los pacientes con DMD. La enfermedad cardiovascular característica en la DMD es la miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca que son responsables de un 30 % de muertes en estos pacientes. La deficiencia de distrofina en el miocardio proporciona un sustrato biológico para el desarrollo de la disfunción cardíaca. Se han descrito reportes de alteraciones cardíacas en pacientes con diagnóstico de DMD en la primera década de vida antes del inicio de la falla cardíaca [5]. La falta de distrofina en estos pacientes interrumpe la integridad de la membrana, resultando en una alteración de la homeostasis del calcio y una alteración de la relajación ventricular. La remodelación miocárdica adversa sigue luego provocando hipertrofia y fibrosis en la célula cardíaca, con disminución del compliance ventricular [6]. Cabe recalcar que la distrofina, además, es un componente importante de las fibras de Purkinje las cuales forman parte del músculo cardíaco y se localizan en las paredes ventriculares; es así como las enfermedades de la conducción y arritmias son frecuentes en la DMD. A pesar de que las complicaciones respiratorias fueron la primera causa de muerte en la DMD en otras décadas, el 30% de la mortalidad actual son debido a falla cardíaca [7]. Se han implementado distintas acciones, para la detección temprana de la DMD, entre ellas la vigilancia clínica periódica y estudios ecocardiográficos seriados [8].

La cardiomiopatía dilatada en fase terminal es un hallazgo frecuente en pacientes con esta enfermedad. Recientemente se han descrito el uso de dispositivos de asistencia ventricular izquierda de flujo continuo como terapia de destino y como alternativa al trasplante cardíaco, sin embargo se necesitan más estudios para confirmar la disminución de la mortalidad y morbilidad [8].

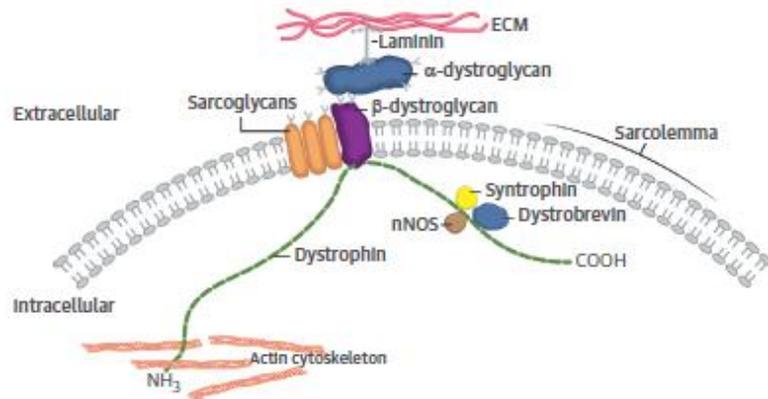


Figura 1. Estructuras del citoesqueleto del gen de distrofina.

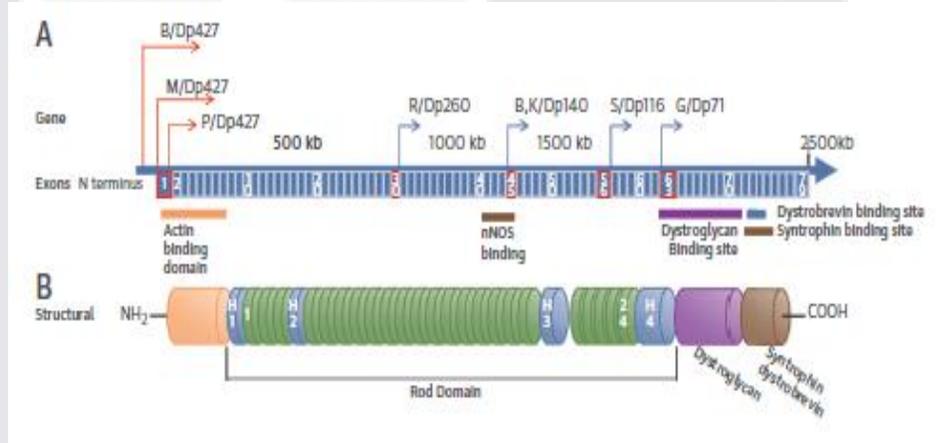


Figura 2. Gen que alberga 79 exones.

Es importante conocer la definición de miocardiopatía dilatada; en este caso se define como dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica [9]. Esta alteración puede comenzar alrededor de los 5 años, o iniciar con síntomas hasta los 15 años en adelante. Sistemáticamente, casi siempre inician después de los 18 años. La evolución de la cardiomiopatía dilatada no está relacionada directamente con la alteración en el citoesqueleto y las alteraciones en los músculos de la respiración. El tratamiento se debe iniciar a los 10 años para evitar la progresión de la enfermedad [10].

Cabe resaltar que los pacientes con DMD desarrollan cardiomiopatía progresiva, ya que la pérdida de distrofina dentro de los cardiomiocitos resulta en muerte celular que conduce a fibrosis cardíaca y disminución de la función cardíaca (figura 3), en 2017, la primera causa de muerte entre estos pacientes fuera secundaria a cardiomiopatía [11]. Hasta la fecha, no existen terapias definitivas para inducir eficazmente el remodelado cardíaco inverso y mejorar la función cardíaca global en pacientes con DMD [12]. Sin embargo, tenemos terapias avanzadas de insuficiencia cardíaca para mejorar la morbilidad y la mortalidad. La terapia médica actual para la cardiomiopatía se deriva de pequeños ensayos clínicos, junto con regímenes establecidos para manejo de insuficiencia cardíaca crónica. Todos los pacientes con DMD desarrollarán disfunción cardíaca progresiva a pesar del tratamiento médico máximo, lo que requiere la búsqueda de terapias adicionales. Sin intervención médica, la edad media de muerte es a los 20 años; aunque con los tratamientos actuales, la vida productiva se puede prolongar en el rango de 30-40 años [13].

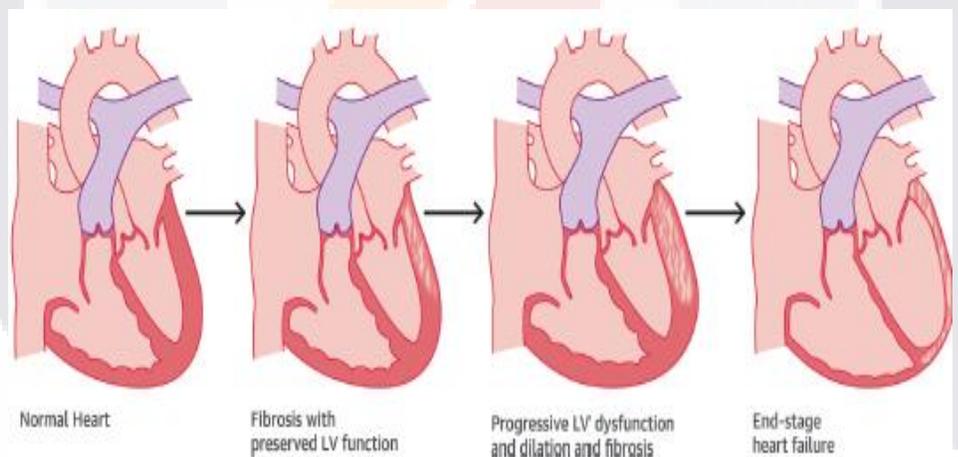


Figura 3. Evolución de la fibrosis miocárdica en DMD.

Se ha encontrado además que en el músculo esquelético, las consecuencias posteriores del aumento del calcio intracelular incluyen la activación de las proteasas dependientes del calcio, la liberación de caspasas y la activación de las vías de daños mitocondriales, en las que pueden presentar apoptosis [13]. Otra afectación importante es la isquemia muscular funcional. Uno de los cambios histológicos más tempranos observados en el músculo distrófico es la aparición de pequeños grupos de fibras musculares en el mismo estadio de necrosis o regeneración, rodeado de fibras musculares histológicamente normales [14].

Además de la isquemia, la progresión del deterioro miocárdico se asocia con fibrosis miocárdica. A medida que aumenta la fibrosis miocárdica, el ventrículo izquierdo se dilata progresivamente, lo que conduce a un aumento de la carga de trabajo cardíaco y una activación del sistema renina angiotensina, sistema nervioso simpático y activación del sistema autónomo aumentando la frecuencia cardíaca, proceso que empeora la insuficiencia cardíaca creando un círculo vicioso. En los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, la presentación clínica puede ser atípica debido a la limitación de la musculatura y por el uso de ventilación mecánica no invasiva, pacientes adultos pueden tener un deterioro miocárdico grave, mientras que los pacientes jóvenes pueden tener insuficiencia cardíaca con síntomas sutiles [15]. Las complicaciones cardíacas de esta enfermedad se hicieron prominentes recientemente, ya que la vida de los pacientes con DMD se ha prolongado con terapias modernas, como la ventilación asistida y el tratamiento con corticosteroides. Alrededor del 95% de los pacientes desarrollan cardiomiopatía los 20 años de edad. El aumento de la supervivencia y la mejora en la calidad de vida de los pacientes con DMD, depende no sólo de mejorar el rendimiento del músculo esquelético, sino también del desarrollo de terapias que eviten la progresión y mejoren la enfermedad cardíaca. Esto requiere una comprensión mecanicista de la naturaleza de los defectos cardíacos, que pueden obtenerse de los estudios del fenotipo celular de la enfermedad [16] y la

detección precoz, el ecocardiograma (ECOTT) es un estudio diagnóstico que ha demostrado anomalías en el movimiento de la pared postero-basal, dilatación del ventrículo izquierdo y reducción de la función sistólica. La guía americana del colegio de cardiología para DMD recomienda realizar un ECOTT cuando se hace el diagnóstico de DMD, a los 6 años, y repetirlo cada año o 2 años hasta los 10 años. Después de los 10 años es recomendable que se realice anualmente para evaluar la función del ventrículo izquierdo, debe realizarse de acuerdo con las pautas publicadas por la sociedad Americana de Ecocardiografía, análisis del diámetro auricular izquierdo, el espesor de la pared septal, posterior y el movimiento del VI (ventrículo izquierdo), ventrículo izquierdo al final de sístole y diástole, cálculo de la fracción de acortamiento del VI y fracción de eyección del VI (FEVI). El modo 2D o “strain 2D” se utiliza para evaluar las estructuras anatómicas cardíacas y la evaluación de la función del VI a partir de 4 cámaras vista apical. Doppler se utiliza para evaluar la función sistólica del VI (velocidad sistólica del tracto de salida aórtico del VI) y la función diastólica del VI (velocidades del flujo mitromático, imagen de Doppler tisular) y para estimar las presiones pulmonares arteriales. Cabe destacar que el análisis clásico de la FEVI con ecografía estándar es limitado porque en las primeras etapas, los pacientes pueden tener afectación cardíaca con FEVI normal.

El modo strain 2D es una tecnología reciente que evalúa el deterioro regional del miocardio y puede detectar la participación cardíaca temprana en la distrofia muscular en la población adulta, la ecocardiografía puede mostrar acinesia localizada en la pared inferobasal del ventrículo izquierdo, dilatación y disfunción sistólica del VI. La regurgitación funcional mitral también puede estar presente, en relación con el ventrículo izquierdo y la dilatación del anillo mitral, técnicamente pueden detectarse anomalías miocárdicas subclínicas en pacientes con DMD, tales como reducciones en el strain circunferencial y longitudinal miocárdico (figura 4), compuesto máximo del ventrículo izquierdo, a pesar de la fracción de eyección normal, en un estudio realizado por Hor et al, donde se analizó 70 pacientes con DMD, en ellos se observó que los pacientes con FEVI normal habían reducido el strain circunferencial a una edad temprana (10 años) en comparación con los sujetos control (p 0.01). Los pacientes con DMD de 10 años con Función ventricular normal tuvieron una

mayor disminución en el strain circunferencial en comparación con los pacientes más jóvenes con DMD (p 0.01). Hubo una mayor disminución en el strain circunferencial con la edad en pacientes con FEVI reducida (p 0.01). Los pacientes de mayor edad, con FEVI reducida y estudio de RMC positivo, exhibieron el strain circunferencial más bajo [17]. Otro estudio por (Ashford et al) los pacientes predispuestos a cardiomiopatías debido a la distrofinopatías, la disfunción cardíaca regional pudo diagnosticarse con RMC e imagen por strain. Ya que este método puede ofrecer un enfoque sensible para delinear la presencia y progresión de la enfermedad cardiovascular y para evaluar terapias diseñadas para modular el inicio y el curso de la insuficiencia cardíaca [18]. Otro estudio prospectivo multicentro en 108 niños con DMD (Amedro et al) utilizando speckle-tracking como marcador de miocardiopatía temprana en DMD arrojó resultados positivos con medidas ecocardiográficas convencionales fueron normales en ambos grupos. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VL) varió de 45% a 76% (con una media, 63.6%) en el grupo de DMD y de 55% a 76% (media, 64.6%) en el grupo de control, la fracción de eyección LV global fueron significativamente peores en el grupo de DMD para el strain longitudinal (16.8 ± 3.9% vs 20.6 ± 2.6%, P <.0001), strain radial (22.7 ± 11.3% vs 31.7 ± 14%, P = .002), y strain circunferenciales (16.5 ± 3.8% vs 20.3 ± 3.1%, p <.0001). La disminución del strain longitudinal en niños con DMD fue de 0.34% anual y se descartó en los sujetos de control. Los segmentos inferolateral y anterolateral del LV se deterioraron específicamente, especialmente en el área basal por lo que se destaca la presencia alteración en el strain en pacientes con función ventrículo izquierdo normal. Por lo que se observó una relación entre la reducción del strain y la gravedad de la enfermedad en pacientes con DMD. Por lo que al identificar estas alteraciones en el strain puede proporcionar una perspectiva de la gravedad de la enfermedad y una forma de monitorear la progresión de la enfermedad mediante nuevas técnicas de ecocardiografía, de esta forma impactar en el diagnóstico en las etapas iniciales antes de que las manifestaciones de la cardiopatía sean clínicamente evidentes [19]. Sin embargo, debemos de tener en cuenta que la deformidad torácica y las dificultades para obtener imágenes óptimas en pacientes con silla de ruedas pueden ser limitantes .

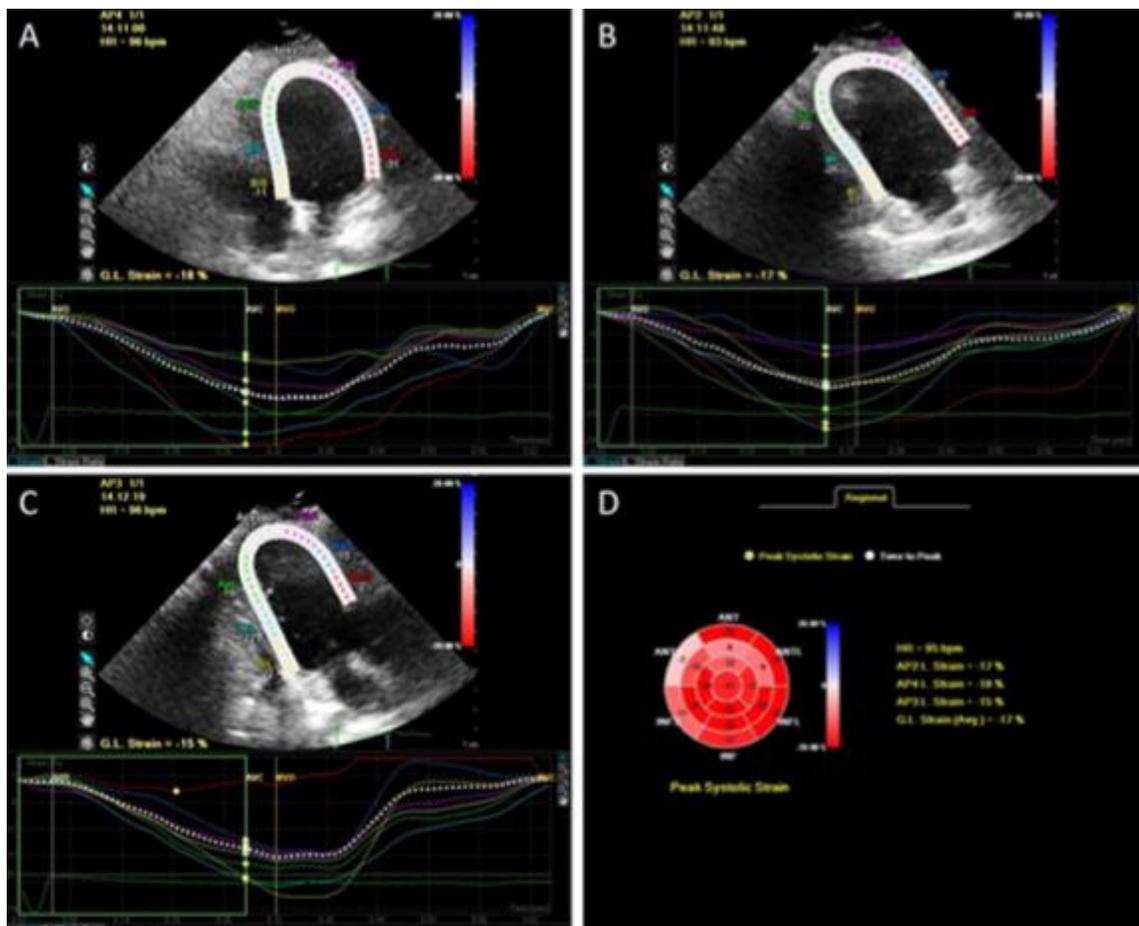


Figura 4. Medición del strain longitudinal en apical cuatro cámaras (A), dos (B) y tres (C) cámaras, y la deformación longitudinal global (D) en paciente con DMD que mostró disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

El ecocardiograma consiste en evaluar en este aspecto la función de ventrículo izquierdo en diástole, sístole, y la geometría cardíaca. La resonancia cardíaca es otro método no invasivo encargado de detectar micro fibrosis difusa antes de las técnicas de imagen estándar, por lo tanto permitiría el inicio temprana del tratamiento, posiblemente retrasando el inicio de la disfunción sistólica y mejorando la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. La asignación espacial de la constante de tiempo de relajación longitudinal (T1) usando resonancia magnética cardíaca permite la caracterización de tejido miocárdico formando un mapa paramétrico que tiene unidades físicas. Debido a que la fibrosis acorta la T1 post-contraste, estos mapas T1 pueden ser capaces de identificar áreas difusas de micro fibrosis. Se encontró que los sujetos con DMD se acorta el T1 miocárdico en comparación con los controles; esto es clínicamente significativo porque T1, puede identificar fibrosis temprana (figura 5), potencialmente permitiendo un tratamiento más temprano y más eficaz, mantiene una promesa clínica tanto para identificación temprana de la enfermedad miocárdica y para la modificación de la terapia en pacientes con deterioro de la fibrosis [20].

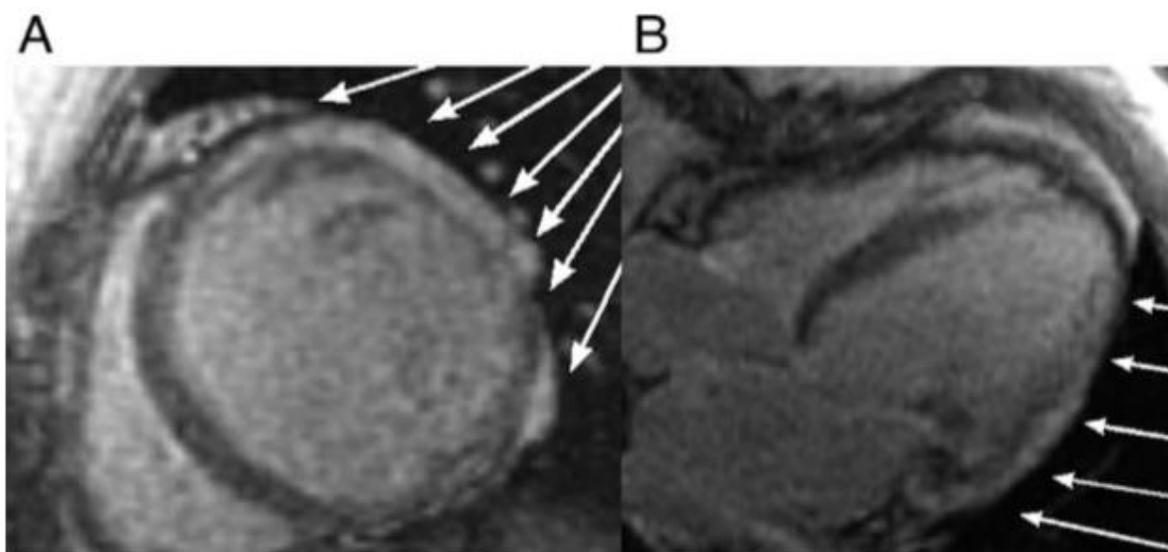


Figura 5. El realce tardío miocárdico (MDE) en los planos eje corto (A) y eje largo (B) indica fibrosis miocárdica. Paciente de 20 años con DMD.

En cuanto al tratamiento, hoy en día se han observado avances, mucho de ellos se encuentran en discusión y en estudio, no hay duda de que la terapia génica para el tratamiento de DMD ha liderado el camino. En primer lugar, se han generado una serie de modelos para estudios de terapia génica de cardiomiopatía de Duchenne efectuado en animales, como ratones. Se han desarrollado estrategias de terapia génica para tratar la miocardiopatía [21]. Otro tratamiento dirigido a falla cardíaca son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los betabloqueantes mejoran la supervivencia y el estado clínico en los adultos con DMD y también se recomiendan para los niños con miocardiopatía dilatada. Se ha informado que estas terapias tienen un beneficio a corto plazo en esta población, disminuyendo los síntomas de Insuficiencia cardíaca y mejorando la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y el estado neuro hormonal. Debido a que la progresión de la enfermedad cardíaca puede no ser paralela a la función neuromuscular en estos pacientes se recomienda la evaluación cardíaca en los jóvenes y adolescentes para identificar a aquellos que son propensos a la descompensación cardíaca temprana. Estos niños pueden beneficiarse de una terapia médica temprana, o ser identificados para terapia de trasplante cardíaco [22].

Actualmente hay escasez de datos de alta calidad sobre la eficacia a largo plazo tanto de la prednisona para el tratamiento de la enfermedad de Duchenne. Una pregunta que se hace es: ¿Si Los corticosteroides tienen un efecto sobre la función cardíaca? Se debe conocer que La fracción de acortamiento, una medida de la función ventricular izquierda se utiliza a menudo para seguir la progresión de la cardiomiopatía, en estos pacientes los corticosteroides posiblemente retrasan el inicio de la cardiomiopatía (definida como SF, 28% o FEVI: 45%) a los 18 años [23].

Es importante establecer estrategias de diagnóstico temprano y cuidado de la insuficiencia cardíaca en pacientes con DMD ya que en la actualidad hay aumento en la tasa de mortalidad de estos pacientes y es secundaria a la cardiomiopatía en fase terminal, demostrándose incluso más que las complicaciones respiratorias. Es por eso que un diagnóstico temprano, vigilancia periódica y medidas de identificación por parte de los servicios de salud permitirán detección de disfunción miocárdica subclínica para así realizar una intervención en el tratamiento y establecer pautas para la mejoría del estado de salud del paciente con DMD.

JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se tiene conocimiento que en la distrofia muscular de Duchenne hay un trastorno progresivo del músculo que causa la pérdida de su función y por lo tanto, los afectados terminan perdiendo totalmente su independencia, hay deterioro gradual en la función del musculo cardiaco, que se traducen en la presencia de progresión de la insuficiencia cardiaca, sin embargo dadas las circunstancias y deterioro muscular de estos pacientes no presentan síntomas francos de disfunción cardiaca por lo que se realizan diagnósticos en etapas tardías, cuando la evolución natural de la enfermedad ya se encuentra en estadio terminal; Disminuyendo por ende la esperanza de vida de estos pacientes aunado a la complejidad del deterioro en otros sistemas (musculo esquelético y respiratorio) que causan discapacidad como parte de la enfermedad.

La identificación actual de miocardiopatía por DMD es de forma tardía en nuestro medio, ya que la enfermedad se encuentra en fases avanzadas sin oportunidad de ofrecer nuevas terapéuticas por lo que empobrece el pronóstico para estos pacientes. La evaluación de la deformación miocárdica (strain) en conjunto con la valoración integral del paciente, permitirá la detección subclínica de la miocardiopatía, dando oportunidad a reconocer en forma temprana y detectar al paciente en riesgo, así como dar oportunidad para ofrecer tratamiento médico en forma temprana, emprender una evaluación objetiva, de forma integral, multidisciplinaria y continuar con un estrecho seguimiento periódico para evaluar parámetros ecocardiográficos y clínicos que pudieran relacionarse con el inicio de la miocardiopatía en forma temprana, ya que se encuentra entre la principal causa de muerte en esta distrofinopatía.

Por lo tanto, el strain miocárdico seria de utilidad basta para este grupo de pacientes quienes el deterioro cardiaco es esperado, con esto lo consideramos una herramienta importante en nuestra práctica diaria.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

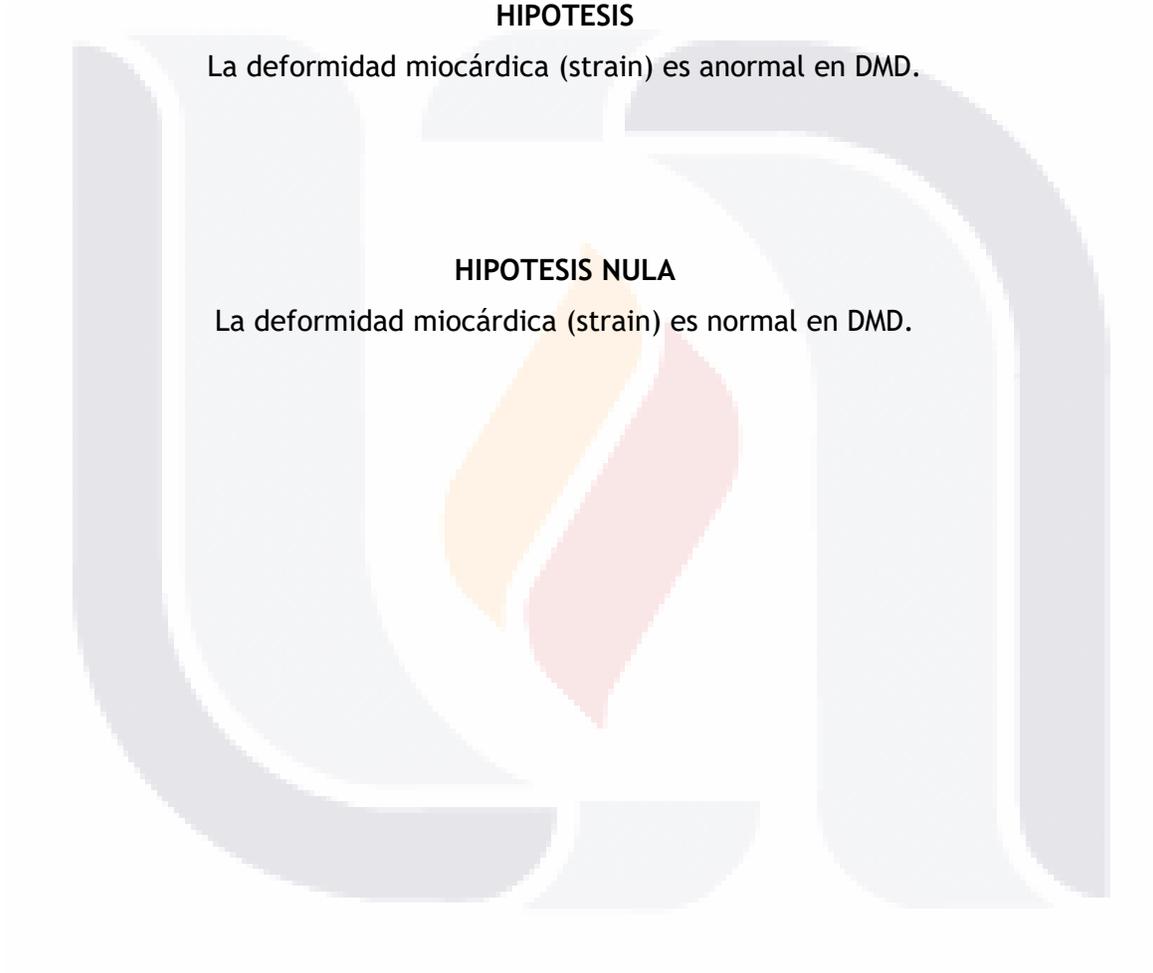
¿Puede la deformación miocárdica (strain) detectar disfunción miocárdica subclínica en pacientes con DMD?

HIPOTESIS

La deformidad miocárdica (strain) es anormal en DMD.

HIPOTESIS NULA

La deformidad miocárdica (strain) es normal en DMD.



OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS

Objetivo general

Evaluación ecocardiográfica integral de los pacientes con DMD.

Objetivos específicos

- 1) Evaluación de la deformación miocárdica longitudinal del Ventrículo izquierdo mediante speckle tracking.
- 2) Evaluación de la deformación miocárdica longitudinal del Ventrículo derecho.
- 3) Evaluación de la deformación miocárdica longitudinal de la Aurícula izquierda.

METODOLOGIA

Material de prueba: Pacientes con diagnóstico clínico e histológico de distrofia muscular de Duchenne del CRIT de Aguascalientes y del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Diseño del estudio: Estudio de tipo prospectivo y transversal.

Población de estudio: Pacientes con distrofia muscular de Duchenne mayores de 5 años.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con DMD.
2. Pacientes mayores de 5 años.

Criterios de exclusión: Pacientes con dependencia respiratoria o que no pudieran ser trasladados.

Criterios de eliminación: pacientes que sea imposible realizar el estudio por dificultades técnicas.

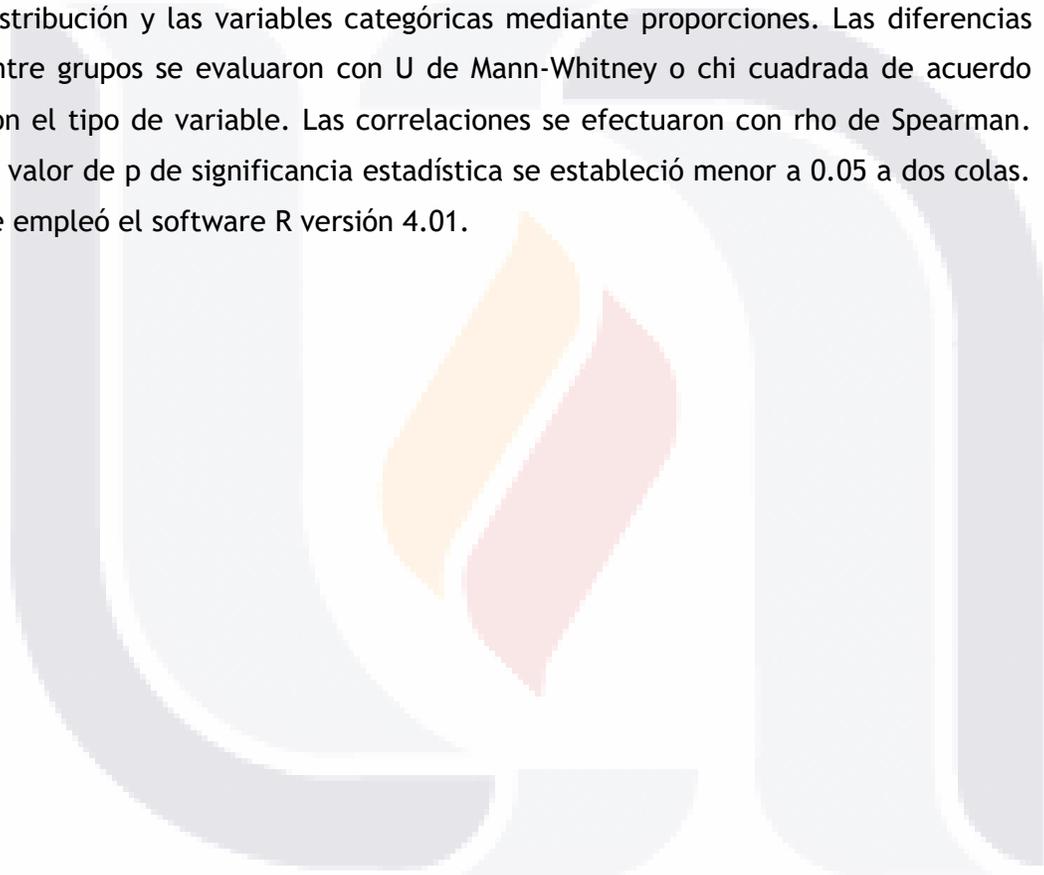
METODOLOGIA

Incluimos pacientes con diagnóstico clínico y genético de DMD. A los individuos se les realizó evaluación clínica y exploración física detallados en búsqueda dirigida de contracturas musculares, grado de debilidad y atrofia musculares.

A todos los individuos se les realizó un ecocardiograma transtorácico de acuerdo al cronograma de actividades (tabla 2). Se siguieron las recomendaciones de la Americas Society of Echocardiography para cuantificación de dimensiones y volúmenes cardiacos. Se empleo un equipo Philips Epiq 7 y un transductor sectorial S5-1 (Andover MA). En el eje paraesternal largo se obtuvieron el grosor del septum interventricular, pared posterior del VI y diámetro diastólico del VI con los cuales se calculó el grosor parietal relativo y la masa miocárdica mediante el método de Devereux modificado. En las vistas de cuatro y dos cámaras se obtuvieron mediante método de Simpson modificado el volumen telediastólico y telesistólico del VI con lo que calculó la fracción de expulsión. Del mismo modo se obtuvo el volumen de la aurícula izquierda. La función diastólica se estimó mediante el flujo Doppler pulsado transmitral, velocidades tisulares del anillo mitral, volumen de la aurícula izquierda y velocidad del flujo regurgitante tricuspídeo. A este último parámetro se sumó la presión estimada de la aurícula derecha para obtener la presión sistólica de la arteria pulmonar. Para la cuantificación de la deformación se emplearon proyecciones apicales de cuatro y dos cámaras, así como apical eje largo. Se obtuvieron clips en modo B entre 40 y 80 Hertz y se procesaron Offline. El software identificó de manera automática la región de interés y una vez que se confirmó de manera visual el adecuado seguimiento, se procedió a la cuantificación. Se calculó el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo (tabla 1) en conjunto con la evaluación de las variables y se promedió del valor obtenido del análisis de 17 segmentos

ANALISIS ESTADISTICO

La distribución de las variables se evaluó con Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se describieron con media \pm DE o mediana RIQ según su distribución y las variables categóricas mediante proporciones. Las diferencias entre grupos se evaluaron con U de Mann-Whitney o chi cuadrada de acuerdo con el tipo de variable. Las correlaciones se efectuaron con rho de Spearman. El valor de p de significancia estadística se estableció menor a 0.05 a dos colas. Se empleó el software R versión 4.01.



CONSIDERACIONES ETICAS

El protocolo se sometió a evaluación y se aprobó por el departamento de investigación y el comité de ética institucional con número de registro 2019.

PATROCINIO

No se contó con patrocinio para el protocolo. Se brindaron las facilidades al paciente para la realización de ecocardiograma transtorácico. No elevo los costos en ninguna atención para el paciente.

Variable de causalidad o independiente	Indicadores (Dimension)	Valor final	Tipo de variable
Distrofia muscular de Duchenne	Portador Sano	Portador Sano	Nominal Dicotómica
Variable de efecto o Dependiente	Indicadores (Dimensión)	Valor final	Tipo de variable
Diámetro diastólico del ventrículo Izq.	Tamaño de la pared del ventrículo izq. durante la diástole	milímetros	Numérica
Diámetro sistólico del ventrículo izq.	Tamaño de la pared del ventrículo izq. durante la sístole	milímetros	Numérica
Fracción de eyección del ventrículo izq.	Porcentaje de vaciamiento del ventrículo izquierdo	porcentaje	Numérica
Deformación longitudinal global	Se refiere al acortamiento del miocardio en los ejes apicales	porcentaje	Numérica
Deformación miocárdica radial	Se refiere del engrosamiento del epicarpio hacia el endocardio	porcentaje	Numérica

Variables de caracterización			
Variable	Indicador	Valor final	Tipo de variable
Género	M/F	M/F	Nominal Dicotómica
Edad	Años	5-35	Numérica
Edad de pérdida de deambulación	Años	0-35	Numérica
Hipertrofia de musculo de pantorrilla	Aumento en el tamaño del musculo de la pantorrilla	Presente Ausente	Dicotómica
Síndrome de Gower	Pérdida temporal de la conciencia	Presente Ausente	Dicotómica

Tabla 1. Operacionalizacion de variables.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

PLAN DE TRABAJO	Enero Febrero	Marzo Abril	Mayo junio	Julio Agosto	Septiem bre Octubre	Noviembre Diciembre
Diseño de Proyecto						
Recolección de datos bibliográficos						
Reclutamiento de pacientes						
Realización de Eco Strain 2D						
Resultados preliminares						
Análisis de resultados						
Publicación de resultados						

Tabla 2. Cronograma de actividades.

RESULTADOS

Se incluyeron 39 pacientes, la media de edad fue de 13 (± 4.5) años. Once pacientes tenían el antecedente de un familiar de primer grado con DMD. El tiempo de evolución de la miopatía fue de 109.1 (RIQ25-75) meses. En 21 pacientes se observó debilidad concomitante de las cuatro extremidades. En 12 debilidad aislada de los miembros inferiores y cinco sin debilidad muscular. Solo un paciente presentó debilidad aislada de miembros superiores. Diez pacientes (25.7%) referían contracturas musculares. Con respecto a la realización de actividades básicas de la vida diaria, el 87% requerían de asistencia por un familiar además del empleo de dispositivos médicos, y 22 pacientes eran incapaces para deambular. La evaluación de la función ventricular mostró que en 19 (48%) individuos la FEVI fue mayor a 50%. En los pacientes con disfunción ventricular, la FEVI promedio fue $35 \pm 8\%$ y el SLG $-13.2 \pm 3.4\%$. En 6 pacientes con disfunción sistólica se observó hipocinesia o acinesia inferolateral. La función diastólica fue normal en la mayoría, sin embargo, cuatro tuvieron relajación lenta. En ningún paciente se encontró hipertensión pulmonar (PSAP 20 ± 1.62 mm Hg). Cuatro pacientes recibían tratamiento estándar para Insuficiencia cardiaca y otros 4 esteroides sistémicos para DMD. El resto de las características clínicas y ecocardiográficas se detallan en la Tabla 3.

De 19 pacientes con fracción de expulsión mayor a 50%, 8 (42%) presentaron SLG disminuido (disfunción miocárdica subclínica). Los individuos con disfunción miocárdica subclínica tuvieron mayor extensión de la debilidad muscular; el 63% presentó debilidad de las cuatro extremidades, mientras que solo el 37% de los pacientes con FEVI normal y SGL normal tuvo debilidad de las cuatro extremidades ($p= 0.04$).

Se dio seguimiento a 26 ± 4 meses a 19 pacientes con función ventricular normal y se dividió en grupos con SLG normal y SLG bajo con los siguientes hallazgos: 11 pacientes con FEVI $>50\%$ SLG normal 4 pacientes progresaron (34%) y 7 pacientes (66%) no progresaron a debilidad de miembros superiores. El otro grupo de 8 pacientes FEVI $>50\%$ y SLG bajo se observó en 5 pacientes con progresión de la debilidad de miembros superiores (63%) y 3 pacientes no hubo progresión de la debilidad (37%). Se observó durante el seguimiento la

defunción de dos pacientes mismos que fueron excluidos del estudio.

Los pacientes con debilidad de las cuatro extremidades tuvieron peor función ventricular que aquellos con debilidad aislada de los miembros inferiores (LVEF 44 ± 5 vs 48 ± 5 , P: 0.001 y SLG-15 vs -16, P: 0.001). Del mismo modo, los pacientes con pérdida de masa muscular mostraron peor función ventricular que aquellos sin pérdida de masa muscular (LVEF $40 \pm 5\%$ vs $50 \pm 3\%$, P =0.001 y SLG $-14 \pm 2\%$ vs $-18 \pm 2\%$, P=0.001).

El tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la evaluación fue mayor en los pacientes con debilidad de las cuatro extremidades en comparación con los que solo tenían debilidad de los miembros inferiores (215 meses, RIQ₂₅₋₇₅: 96-240 vs 132 meses, RIQ₂₅₋₇₅: 72-234; p=0.001).

Doce pacientes tenían complicaciones articulares graves de la DMD, principalmente deformidad de la columna vertebral y caja torácica. Solo uno con insuficiencia respiratoria crónica y requerimiento de ventilación mecánica.

El análisis genético mostró la presencia de grandes deleciones en el gen de la distrofina en la mayoría de los individuos, mientras que solo un paciente tuvo una mutación puntual y otro una duplicación. Las deleciones más frecuentes involucraron los exones 45 al 54 y deleción del exón 61. La ganancia de 2 copias (duplicación) ocurrió en los exones 13 al 47 del gen de DMD; además se encontró una mutación puntual en el Codón de Parada DMD c.2281G>T p.(Glu761*). Las alteraciones asociadas con peor función ventricular fueron las deleciones de los exones 45 al 54.

TABLA 3

Variable	DE+- media, mediana, RIQ 25-75
Edad	13 (4.5)
Peso	38.3 (15.7)
Talla	132 (29.9)
IMC	21.1 (6.9)
FEVI	46.3 (13.5)
SLG	-15.7 (4.5)
TAPSE	18.4 (1.4)
PSAP	20.0 (1.6)
Tiempo de evolución años	9.1 (4.5)
meses	109.1
Disfunción diastólica	
Normal	35 (90%)
Grado 1 DD 4	4 (10%)
Debilidad en miembros inferiores	33 (84.6%)
Debilidad en 4 miembros inferiores	
Debilidad en miembros superiores	22 (56%)
Pérdida de masa muscular	15 (38%)
Contractura	10 (25.7%)
MLPA	25 (64%)
Hipertrofia de pantorrilla	22 (56%)
Complicaciones no cardíacas	12 (31%)
Alteraciones segmentarias del engrosamiento	6 (6.5 %)
Sin debilidad de miembros inferiores	5 (7.8 %)
Insuficiencia respiratorio-crónica	1 (3.9 %)
Seguimiento a 26±4 meses	19 (48 %)
FEVI >50% SLG Normal	11 (28 %)
FEVI >50% SLG bajo.	8 (20 %)

Tabla 3. Resultados del estudio.

Se incluyeron 39 pacientes con diagnóstico de DMD los cuales se le realizo Ecocardiograma transtorácico y Strain longitudinal global y se dio seguimiento por 26±4 meses (figura 6):

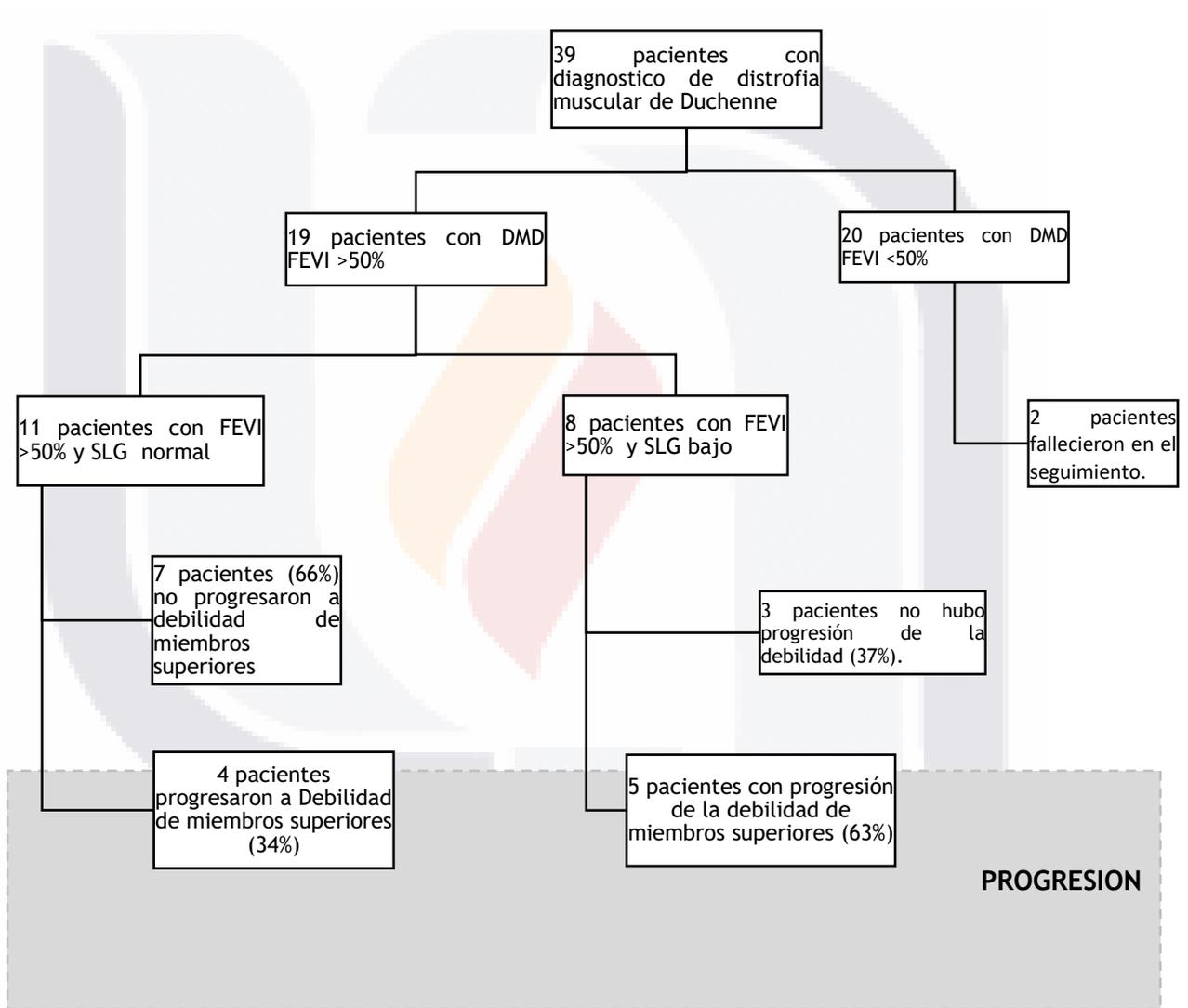


Figura 6. Flujo grama de seguimiento de los pacientes durante el estudio.

DISCUSION

Las complicaciones cardíacas son una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los pacientes con DMD. La evaluación por un Cardiólogo se da en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando las complicaciones cardiovasculares son manifiestas. Esto ocurre debido a que los síntomas de insuficiencia cardíaca son sutiles, difíciles de identificar y frecuentemente pasan desapercibidos. Contribuye también la incapacidad del paciente para realizar esfuerzo físico. La ausencia de distrofina en el miocardio de pacientes con DMD conduce a degeneración progresiva de los cardiomiocitos y reemplazo por tejido fibroso, resultando en remodelado miocárdico adverso, dilatación ventricular y disfunción contráctil del ventrículo izquierdo que culminan en insuficiencia cardíaca [24]. En algunos pacientes se han observado áreas de fibrosis segmentaria localizadas más comúnmente en las paredes inferior e inferolateral, anterolateral o lateral [25]. Se desconocen aún cuáles son los mecanismos que originan fibrosis localizada a ciertos territorios.

En nuestra cohorte observamos que una proporción importante de individuos presentaron disfunción ventricular con FEVI <50%. En algunos individuos con función ventricular normal (FEVI >50%) se observó disminución del SLG, lo cual fue clasificado como disfunción miocárdica subclínica. La disfunción miocárdica subclínica en pacientes con FEVI normal ha sido descrita por otros autores tal como Yu et al., quienes encontraron que un valor de SLG > de -20.5 puede identificar disfunción miocárdica subclínica, además de ser clave en la detección de otras cardiopatías asociadas [26]. En estudios como el de Taqatqa et al. el SLG fue menor en pacientes con DMD en comparación con controles sanos (-13.6 ± 5 vs $-18.8 \pm 3\%$, $p= 0,001$) [27]. El strain ha demostrado gran utilidad como marcador pronóstico en múltiples escenarios clínicos [28].

En el caso de la DMD, la disfunción miocárdica subclínica es un marcador de severidad de la enfermedad y de la progresión de la debilidad en el mediano a largo plazo. Por lo tanto, la detección de disfunción miocárdica subclínica puede marcar la pauta para el inicio del tratamiento inmunosupresor, inclusive antes de que el paciente tenga la edad recomendada para inicio de tratamiento de acuerdo con las guías de manejo [29]. La

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

ventaja del inicio temprano y sostenido del tratamiento con esteroides es el retraso de hasta 2 años en la pérdida de la deambulaci3n [30].

Un hallazgo importante de nuestro estudio es la relaci3n directa entre el grado de disfunci3n ventricular con las limitaciones de la movilidad (daño musculo esquelético). Oreto et al. Observaron una relaci3n inversa entre la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos con la FEVI, la velocidad de la onda S por Doppler tisular y el SLG. De este modo, la afectaci3n motora y la disfunci3n miocárdica siguen un curso paralelo y empeoran con la evoluci3n de la enfermedad [31]. De forma que los pacientes con debilidad limitada a los miembros inferiores tienen mejor funci3n ventricular en comparaci3n con los pacientes con afectaci3n de las cuatro extremidades.

La edad y el tiempo de evoluci3n de la miopatía fueron similares entre los pacientes con debilidad de las cuatro extremidades y debilidad limitada a miembros inferiores. Sin embargo, los individuos con signos y sntomas de aparici3n más tardía (> 5 años) tuvieron afecci3n funcional más extensa que fue independiente del momento de inicio del tratamiento farmacológico. Quizá los pacientes con inicio más tardío de los sntomas tienen un fenotipo más agresivo de la enfermedad. En estudios poblaciones a nivel global la edad media al diagnóstico de DMD fue de 5 años [32]. Además, estudios recientes han identificado una asociaci3n entre el genotipo y la edad de pérdida de la deambulaci3n. Estos estudios mostraron que los pacientes con deleción de los exones 8 y 44 perdieron la deambulaci3n significativamente más tarde que aquellos con otras deleciones, duplicaciones o mutaciones puntuales [33]. Sin embargo, en los pacientes con debilidad limitada a los miembros inferiores de nuestra poblaci3n no se encontraron estas deleciones. Por otro lado, observamos que la deleción de los exones 45 al 52 se relacionó con mayor disfunci3n miocárdica. La ausencia de distrofina en el miocardio ocasiona respuestas celulares y tisulares anormales que involucran la homeostasis intracelular de calcio, seálizaci3n alterada de óxido nítrico, disfunci3n mitocondrial y la producci3n de especies reactivas de oxígeno. Pese a un genotipo similar, la variabilidad en la magnitud de las respuestas anteriores puede influir en la expresi3n fenotípica final de la miocardiopatía [34].

Por lo tanto se encuentra relaci3n con los resultados de nuestra poblaci3n. De acuerdo a la evidencia y lo observado en el estudio se sugiere la realizaci3n del strain-2D, debería realizarse como parte del abordaje diagnóstico del paciente con DMD, para

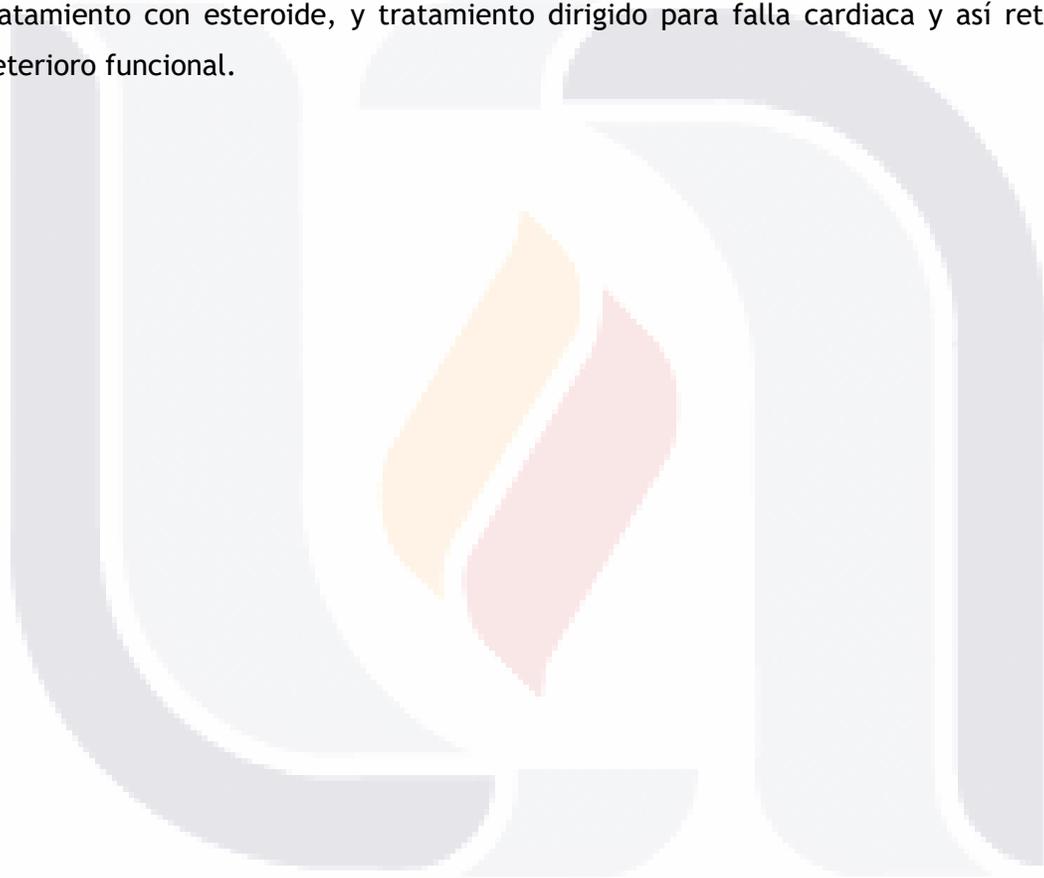
favorecer la detección de disfunción miocárdica subclínica y así continuar con un seguimiento integral y constante por el cardiólogo, acorde al grado de afectación cardiaca y así proponer una mejor estrategia de tratamiento, ya que se ha sugerido el inicio de tratamiento tipo IECA en niños asintomáticos cuando se acercan a los 10 años de edad ya que pueden mejorar los resultados cardíacos a largo plazo, independientemente de la edad el tratamiento debe iniciarse con la aparición de síntomas [35] por lo tanto con apoyo de esta técnica ecocardiografica podemos detectar y evitar la progresión de la enfermedad.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las principales limitaciones del estudio es que se trata de una muestra pequeña de pacientes, sin embargo dada la población de individuos con DMD e incidencia, puede ser un grupo de seguimiento de interés de nuestros pacientes a nivel hospitalario y no ser limitación, además se concluyó llevarse a cabo por análisis bayesiano.

CONCLUSION

La afectación miocárdica es un marcador importante del pronóstico en la DMD y tiene una relación directa con la extensión de la miopatía. En el momento en el que se detecta FEVI disminuida las limitaciones en la movilidad son importantes. La detección de disminución en la deformidad miocárdica mediante speckle tracking puede modificar el manejo de estos pacientes; como seguimiento más frecuente, inicio más temprano de tratamiento con esteroide, y tratamiento dirigido para falla cardíaca y así retrasar el deterioro funcional.



GLOSARIO

Caspasas: Proteínas claves en la transducción y ejecución de la señal apoptótica inducida por una diversidad de estímulos.

Compliance: Tasación de la propiedad de un órgano hueco que le permite el alargamiento o distensión en resistencia al retorno hacia sus dimensiones originales.

Distrofina: Es una proteína estructural en el músculo que está codificada por el gen DMD y es la más grande del genoma humano.

Distroglicano: Es un receptor celular que organiza la unión entre la laminina de la matriz extracelular y la distrofina que se enlaza con el citoesqueleto.

Exón: Es la región de un gen que no se separa durante el proceso de (corte y empalme) manteniéndose en el ARN mensajero.

Hipocinesia: Disminución del movimiento de la pared cardíaca durante cada latido.

Miocardopatía: grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas a disfunción mecánica o eléctrica que generalmente presentan hipertrofia ventricular inadecuada y dilatación ventricular.

Speckle tracking: Técnica ecocardiográfica bidimensional capaz de detectar pequeñas diferencias en la textura o moteado de cada segmento miocárdico diferenciando claramente un segmento de otro.

Strain: consiste en la captura y rastreo de puntos del ecocardiograma bidimensional a lo largo del ciclo cardíaco generando vectores de movimiento y curvas de deformación.

Tele diástole: Fase final de la diástole.

REFERENCIAS

1. Sinha R, Sarkar S, Khaitan T, Dutta S. Duchenne muscular dystrophy: Case report and review. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(3):654-6.
2. Crispi V, Matsakas A. Duchenne muscular dystrophy: genome editing gives new hope for treatment. *Postgrad Med J*. 2018.
3. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2533-46.
4. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord*. 2002;12(10):926-9.
5. Markham LW, Michelfelder EC, Border WL, Khoury PR, Spicer RL, Wong BL, et al. Abnormalities of diastolic function precede dilated cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(7):865-71.
6. Eidem BW. Identifying abnormalities of left ventricular systolic function in asymptomatic "carriers" of dystrophin mutations: getting better...But not there yet. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(8):854-6.
7. Dec GW. Steroid therapy effectively delays Duchenne's cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(9):955-6.
8. Stoller D, Araj F, Amin A, Fitzsimmons C, Morlend R, Thibodeau JT, et al. Implantation of a left ventricular assist device to provide long-term support for end-stage Duchenne muscular dystrophy-associated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2017;4(3):379-83.
9. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2996-3010.
10. Kiény P, Chollet S, Delalande P, Le Fort M, Magot A, Pereon Y, et al. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular

dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. *Ann Phys Rehabil Med.* 2013;56(6):443-54.

11. Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, Papadopoulos G, Kolovou G. Cardiac Involvement in Duchenne Muscular Dystrophy and Related Dystrophinopathies. *Methods Mol Biol.* 2018;1687:31-42.

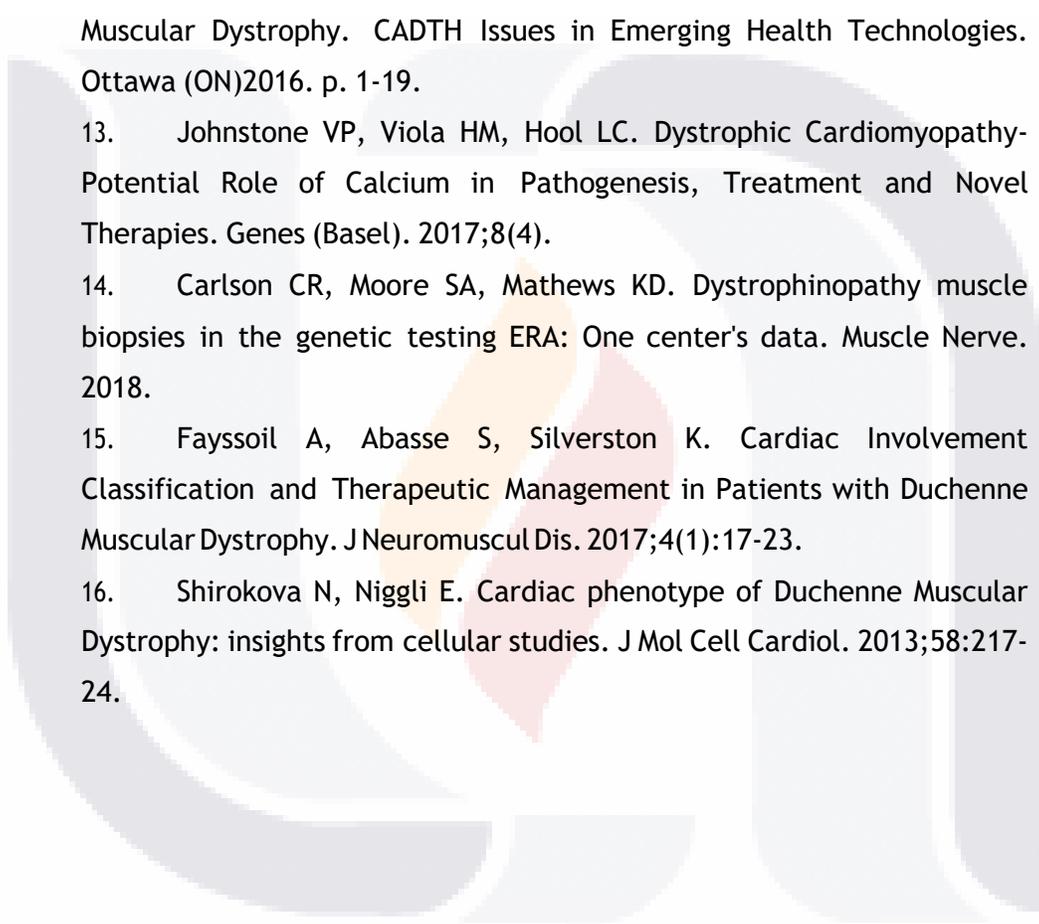
12. Shawi F, Perras C, Severn M. Emerging Drugs for Duchenne Muscular Dystrophy. *CADTH Issues in Emerging Health Technologies.* Ottawa (ON)2016. p. 1-19.

13. Johnstone VP, Viola HM, Hool LC. Dystrophic Cardiomyopathy- Potential Role of Calcium in Pathogenesis, Treatment and Novel Therapies. *Genes (Basel).* 2017;8(4).

14. Carlson CR, Moore SA, Mathews KD. Dystrophinopathy muscle biopsies in the genetic testing ERA: One center's data. *Muscle Nerve.* 2018.

15. Fayssoil A, Abasse S, Silverston K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2017;4(1):17-23.

16. Shirokova N, Niggli E. Cardiac phenotype of Duchenne Muscular Dystrophy: insights from cellular studies. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;58:217-24.



17. Kan N. Hor, MD,* Janaka Wan Sapura. Circumferential Strain Analysis Identifies Strata of Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy. *1205JACC* Vol. 53, No. 14, 2009
18. M.W. Ashford, Jr, MD; W. Liu, PhD. Occult Cardiac Contractile Dysfunction in Dystrophin-Deficient Children Revealed by Cardiac Magnetic Resonance Strain Imaging. *Circulation*. 2005; 112:2462-2467
19. Pascal Amedro, MD, PhD, Marie Vincenti, MD. Speckle-Tracking echocardiography in children with Duchenne Muscular Dystrophy : prospect multicenter controlled cross -sectional study. *J am Soc echocardiography* 2018.
20. Soslow JH, Damon BM, Saville BR, Lu Z, Burnette WB, Lawson MA, et al. Evaluation of post- contrast myocardial t1 in duchenne muscular dystrophy using cardiac magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(1):49-56.
21. Yue Y, Binalsheikh IM, Leach SB, Domeier TL, Duan D. Prospect of gene therapy for cardiomyopathy in hereditary muscular dystrophy. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2016;4(2):169-83.
22. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Lowe AM, et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J*. 2008;155(6):998- 1005.
23. Topaloglu H, Gloss D, Moxley RT, 3rd, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87(2):238.
24. Poonja S, JK PAMN, Fine NM, Greenway SC. Current cardiac imaging approaches in Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Neuromusc Dis*. 2018;20(2):85-93.
25. Bilchick KC, Salerno M, Plitt D, Dori Y, Crawford TO, Drachman D, Thompson WR. Prevalence and distribution of regional scar in

dysfunctional myocardial segments in Duchenne muscular dystrophy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011 Mar 11;13(1):20.

26. Yu HK, Xia B, Liu X, Han CX, Chen WL, Li ZH. Initial application of threedimensional speckle-tracking echocardiography to detect subclinical left ventricular dysfunction and stratify cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy in children. *Int J Card Imaging.* 2019;35(1):67-76.

27. Taqatqa A, Bokowski J, Al-Kubaisi M, Khalil A, Miranda C, Alaksham H, Fughhi I, Kenny D, Diab KA. The Use of Speckle Tracking Echocardiography for Early Detection of Myocardial Dysfunction in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol.* 2016 Dec;37(8):1422-1428.

28. Zito C, Longobardo L, Citro R, Galderisi M, Oreto L, Carerj ML, Manganaro R, Cusmà-Piccione M, Todaro MC, Di Bella G, Imbalzano E, Khandheria BK, Carerj S. Ten Years of 2D Longitudinal Strain for Early Myocardial Dysfunction Detection: A Clinical Overview. *Biomed Res Int.* 2018 Dec 5;2018: 8979407)

29. Wong SH, McClaren BJ, Archibald AD, Weeks A, Langmaid T, Ryan MM, Kornberg A, Metcalfe SA. A mixed methods study of age at diagnosis and diagnostic odyssey for Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Hum Genet.* 2015 Oct;23(10):1294-300.

30. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma- Rus A. Duchenne Muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Feb 18;7 (1) 13.

31. Oreto L, Vita GL, Mandraffino G, Carerj S, Calabrò MP, Manganaro R, Cusmà-Piccione M, Todaro MC, Sframeli M, Cinquegrani M, Toscano A, Vita G, Messina S, Zito C. Impaired myocardial strain in early stage of Duchenne muscular dystrophy: its relation with age and motor performance. *Acta Myol.* 2020 Dec 1;39(4):191-199

32. Wang RT, Barthelemy F, Martin AS, Douine ED, Eskin A, Lucas A, Lavigne J, Peay H, Khanlou N, Sweeney L, Cantor RM, Miceli MC, Nelson SF. DMD genotype correlations from the Duchenne Registry: Endogenous exon skipping is a factor in prolonged ambulation for individuals with a defined mutation subtype. *Hum Mutat.* 2018 Sep;39(9):1193-1202
33. Tsuda T, Fitzgerald KK. Dystrophic Cardiomyopathy: Complex Pathobiological Processes to Generate Clinical Phenotype. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2017 Sep 8;4(3):14.
34. Ansar Z, Nasir A, Moatter T, Khan S, Kirmani S, Ibrahim S, Imam K, Ather A, Samreen A, Hasan Z. MLPA Analyses Reveal a Spectrum of Dystrophin Gene Deletions/Duplications in Pakistani Patients Suspected of Having Duchenne/Becker Muscular Dystrophy: A Retrospective Study. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2019 Jul;23(7):468-472.
35. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, Case LE, Cripe L, Hadjiyannakis S, Olson AK, Sheehan DW, Bolen J, Weber DR, Ward LM; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018 Apr;17(4):347-361.

ANEXO A: Hoja de recolección de datos.

Debilidad muscular progresiva	Piernas (SI) (NO)	Brazos (SI) (NO).
Pérdida de masa muscular	Presente	Ausente
Contracturas musculares	Presentes	Ausentes
		GRADO I II III.

Nombre:	Peso	Talla	Núm. de Exp:
Fecha de nacimiento:	Edad:	Teléfono:	Estado civil:
Fecha de diagnóstico:			
Lugar de Origen:			
Domicilio:			
Correo electrónico:	Usuario de Facebook:		
AHF:			
Complicaciones:			
APP:			
Uso de drogas	Cigarrillos X día ()	alcohol ()	Drogas ()
Referencia de vecino o familiar			
Dirección de la referencia:	Tel:		

Fecha: _____ Folio: _____

Evaluación cardiológica (Strain-2D)	Medidas	Cuadro clínico	SI	NO
Septum interventricular (mm).		Disnea (Clase funcional):		
Pared posterior (mm)		Disnea paroxística nocturna:		
GPR		Estertores crepitantes:		
Masa		Edema agudo pulmonar:		
Vol. TDVI ml		Tercer ruido cardíaco:		
Vol. TSV ml		Aumento de la presión venosa yugular:		
FEVI %		Reflujo hepatoyugular positivo:		
Vol. AI.		Pérdida de peso tras tratamiento específico:		
Función Diastólica		Edema de miembros inferiores:		
I normal.		Hepatomegalia:		
II Relación Lenta		Tos nocturna:		
III Pseudonormal		Palpitación:		
IV Restrictiva				
relación E/e'				
PSAP				
SLG VI:				
SCG VI:				
SRVI:				
STLG AI:				
B:				
C:				
R				
STR Long. VD.				

Investigador que recopiló la información

