

## Caracterización molecular de distrofinopatías en el Hospital del Niño “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, Guayaquil, Ecuador

Molecular characterization of dystrophinopathies in the children's hospital "Dr. Francisco de Icaza Bustamante", Guayaquil, Ecuador

Byron Sancan-Jalca<sup>1,\*</sup> Liset Betancourt-Castellanos<sup>2</sup> Juan Galarza-Brito<sup>4</sup>

### Resumen

Las distrofinopatías son enfermedades musculares causadas por variantes patogénicas en el gen DMD. El presente estudio describió las variantes genéticas que presentan los pacientes diagnosticados con distrofinopatías en el Hospital del Niño “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. La población estuvo constituida por 20 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La edad promedio de diagnóstico molecular fue a los 8 años con 6 meses. En 9 pacientes se encontraron variantes del tipo deleciones (45 %), involucrando 1 solo exón y 2 o más exones; en 3 pacientes duplicaciones (15 %), de los cuales estaba afectado 1 exón, 2 o más exones y 1 tenía una duplicación intrónica. En 8 pacientes se encontraron variantes patogénicas puntuales (40 %), dentro de estas variantes, 6 correspondieron a variantes sin sentido (75 %), los cuales son tributables a tratamiento molecular y 2 probandos presentaron variantes patogénicas en el sitio de corte y empalme (25 %). Las deleciones/duplicaciones fueron las variantes patogénicas más frecuentes encontradas mediante la técnica MLPA, la secuenciación es una técnica indispensable en el diagnóstico de variantes patogénicas puntuales y las nuevas terapias mejoran la calidad de vida y disminuyen la morbilidad y mortalidad en las distrofinopatías.

**Palabras clave:** distrofina, distrofinopatías, distrofia muscular de Duchenne, ligado al cromosoma X.

### Abstract

Dystrophinopathies are muscle diseases caused by pathogenic variants in the DMD gene. This study described the genetic variants presented by patients diagnosed with dystrophinopathies at the Children's Hospital "Dr. Francisco de Icaza Bustamante". An observational, descriptive and retrospective study was carried out. The population consisted of 20 patients who met the inclusion and exclusion criteria. The average age of molecular diagnosis was 8 years and 6 months. In 9 patient's variants of the deletion type were found (45%), involving 1 single exon and 2 or more exons; in 3 patient's duplications (15%), of which 1 exon, 2 or more exons were affected and 1 had an intronic duplication. In 8 patients point pathogenic variants were found (40%), among these variants, 6 corresponded to nonsense variants (75%), which are amenable to molecular treatment and 2 probands presented pathogenic variants at the cleavage and splice site (25%). Deletions/duplications were the most frequent pathogenic variants found by MLPA technique. Sequencing is an indispensable technique in the diagnosis of specific pathogenic variants and new therapies improve the quality of life and decrease morbidity and mortality in dystrophinopathies.

**Keywords:** dystrophin, dystrophinopathies, Duchenne muscular dystrophy, X-linked.

\*Dirección para correspondencia: [drsancan.genetista@gmail.com](mailto:drsancan.genetista@gmail.com)

Artículo recibido el 21-09-2022 Artículo aceptado el 30-10-2022 Artículo publicado el 15-01-2023

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

### ¿Cómo citar este artículo?

Sancan-Jalca B, Betancourt-Castellanos L, Galarza-Brito J. Caracterización molecular de distrofinopatías en el Hospital del Niño “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, Guayaquil, Ecuador. QhaliKay [Internet]. 2023;7(1):34-42. Disponible en: <https://doi.org/10.33936/qkrcs.v7i1.5204>

<sup>1</sup>Instituto de Posgrado, Maestría en Biomedicina, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador, [drsancan.genetista@gmail.com](mailto:drsancan.genetista@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-3265-6795>

<sup>2</sup>Servicio de Genética, Hospital del niño “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, Guayaquil, Ecuador, [drsancan.genetista@gmail.com](mailto:drsancan.genetista@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-3265-6795>

<sup>3</sup>Dpto. Ciencias Biológicas, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador, [liset.betancourt@utm.edu.ec](mailto:liset.betancourt@utm.edu.ec), <https://orcid.org/0000-0002-4628-7698>

<sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General “Teófilo Dávila”, Machala, Ecuador, [juaneligh@yahoo.es](mailto:juaneligh@yahoo.es), <https://orcid.org/0000-0002-8725-741X>

## Introducción

Las distrofinopatías son enfermedades musculares causadas por variantes patogénicas en el gen DMD que codifica a la proteína distrofina. La afectación principal se da en los músculos esqueléticos y cardíacos, en el extremo severo del espectro, está la distrofia muscular de Duchenne (DMD, OMIM: 310200) de comienzo temprano y severo, a diferencia de la distrofia muscular de Becker (DMB, OMIM: 300376) que se caracteriza por su aparición tardía y afectación leve<sup>1,2</sup>.

En la DMD las primeras manifestaciones clínicas inician frecuentemente a la edad de 2 a 3 años, en la fase deambulatoria, caracterizada por retraso del desarrollo psicomotor; especialmente en el área motora gruesa. La evolución se da con pérdida gradual de la fuerza y la función muscular; se caracteriza por alteración de la marcha, requiriendo mayor esfuerzo para la deambulación y bipedestación e hiperlordosis compensatoria; es característico el signo de Gowers (para lograr ponerse de pie debe usar las manos para trepar por su propio cuerpo). Se pierde la capacidad de deambulación aproximadamente a la edad de 12 años, en esta fase no deambulatoria se asocia debilidad muscular progresiva, escoliosis, cardiomiopatía y deterioro de los músculos respiratorios hacia la segunda década de la vida y posterior muerte prematura por insuficiencia respiratoria o cardíaca<sup>3,4</sup>.

La DMD se describió por primera vez en la década de 1860, pero el gen no fue identificado hasta 1986 y el producto proteico, distrofina, al año siguiente. Una función clave de la distrofina es mantener la integridad de la membrana de miofibras durante la generación de fuerza, que logra proporcionando enlace entre la actina y la matriz extracelular. En ausencia de distrofina, se produce pérdida de integridad de la membrana, lo que conduce a la degeneración de la fibra, agotamiento de la capacidad regenerativa, y a la fibrosis del músculo con reemplazo de grasa que conduce a la clínica característica<sup>5</sup>.

El gen DMD (Xp21.2) es uno de los más grandes del genoma humano, tiene 79 exones que abarcan 2,3 megabases (Mb), codifica para un mRNA de 14 kb y traduce una proteína de 3,685 aminoácidos<sup>6</sup>. Su tasa de mutación es relativamente alta; en 1 de 3 pacientes se presentan variantes patogénicas de novo. Las variantes patogénicas que se encuentran con más frecuencia en la DMD/DMB son grandes deleciones (68 %), seguidas por duplicaciones (11 %), también pueden presentarse pequeñas deleciones o variantes patogénicas puntuales en el 20 % de los casos. Las deleciones pueden localizarse en cualquier parte del gen, no obstante, existen unas regiones en donde se presentan con mayor frecuencia, llamadas regiones proclive o hot spot, entre los exones 45-55 (80 %) y entre los exones 1-19 (20 %)<sup>7</sup>.

A nivel mundial se han realizado diversos estudios sobre el espectro mutacional de las distrofinopatías, por ejemplo: Colombia<sup>8</sup>, España<sup>9</sup>, Brasil<sup>10</sup>, China<sup>11</sup>, Canadá<sup>12</sup> y Japón<sup>13</sup>, donde se corrobora que las mutaciones debido a deleciones y duplicaciones son las variantes patogénicas más frecuentes, seguidas de las variantes patogénicas puntuales. En Ecuador, hay publicaciones que reportan variantes genéticas del tipo deleciones y duplicaciones, pero no variantes patogénicas puntuales<sup>14,15</sup>.

Las estimaciones de prevalencia y prevalencia al nacer de las distrofinopatías varían en las diferentes literaturas, entre 0,9 a 16,8 por 100 000 varones y de 1,5 a 28,2 por 100 000 varones nacidos vivos, respectivamente. La prevalencia combinada y la prevalencia al nacimiento fueron 5,3 (IC del 95 %: 5,1-5,5) casos por 100 000 varones y 21,4 (IC del 95 %: 20,4-22,5) casos por 100 000 varones nacidos vivos, respectivamente<sup>16</sup>.

Numerosos métodos diagnósticos hay disponibles para la detección de variantes patogénicas del gen DMD, incluida la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la amplificación de sonda dependiente de la ligadura múltiple (MLPA), la hibridación genómica comparativa (CGH) y la secuenciación Sanger basada en PCR. En los últimos años, los avances en la secuenciación de próxima generación (NGS) han mejorado la precisión de secuenciación y por ende aumentado considerablemente la velocidad de generación de grandes cantidades de datos limpios de secuenciación<sup>17,18</sup>.

El único fármaco que ha demostrado modificar la historia natural de la enfermedad (independientemente de la variante genética) son los corticoides, los cuales están indicados en estadios tempranos de la enfermedad, con el fin de prolongar la fase deambulatoria. Durante la fase no deambulatoria se mantiene la controversia del uso continuado de los esteroides, además se ha propuesto el uso de idebenona como agente antioxidante para la prevención del deterioro respiratorio. En relación con los ensayos clínicos, en los últimos diez años se han experimentado grandes avances en el campo de las opciones terapéuticas, divididos en dos grandes dianas terapéuticas: 1) el área de las terapias génicas y 2) tratar de revertir o bloquear los procesos fisiopatológicos de la enfermedad, tales como inflamación, fibrosis y regeneración muscular. Es probable que un tratamiento eficaz para las distrofinopatías requiera combinaciones que se apliquen tanto al defecto primario como las consecuencias fisiopatológicas secundarias<sup>19,20</sup>.

El presente estudio tiene por objetivo caracterizar a nivel molecular las distrofinopatías en el Hospital del Niño “Dr. Francisco De Icaza Bustamante” entre los años 2017 a 2021. En dicho hospital no existe un estudio de pacientes con distrofinopatías que permita conocer el tipo de variante genética, distribución geográfica, las principales características clínicas de la enfermedad y de esta manera poder tomar una conducta correcta en cuanto al tratamiento y seguimiento respectivo. Esto ayudaría a mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias; además, resultaría en una herramienta útil para contribuir en el diseño de políticas en salud, aplicación de guías de manejo, acceso a tratamientos de última tecnología y permitir su comparación con otros estudios disponibles a nivel mundial, como fuente de conocimiento en los ámbitos clínico, genético y epidemiológico.

## **Metodología**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, a través de la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico molecular de distrofinopatías en el Hospital del Niño “Dr. Francisco De Icaza Bustamante” de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, durante el periodo enero 2017 a diciembre 2021.

El muestreo realizado fue no probabilístico, constituido por 20 pacientes de sexo masculino y femenino que presentaban: debilidad muscular progresiva, niveles elevados de CPK (creatinfosfoquinasa), hipertrofia de gemelos, signo de Gowers positivo, cambios miopáticos en la electromiografía, antecedentes familiares y estudio genético positivo. El diagnóstico molecular se realizó por medio de la técnica MLPA y secuenciación, cuyo estudio fue realizado en el laboratorio de análisis genómico Mendelics de Brasil.

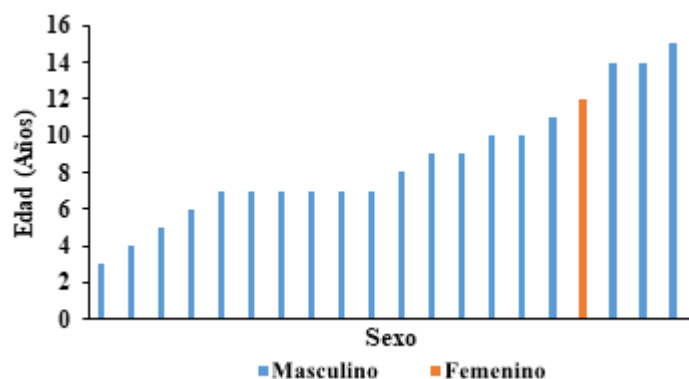
Los criterios de inclusión fueron: pacientes de cualquier edad, independientemente del sexo, vivo o fallecido de cualquier etnia, con diagnóstico molecular de distrofinopatías, cuyas historias clínicas registren las variables clínicas y analíticas necesarias para este estudio.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con diagnóstico clínico de distrofinopatías sin análisis molecular. Como variables se consideraron: residencia, edad, sexo, manifestaciones clínicas y variantes patogénicas, se realizó estadística descriptiva entre las variables estudiadas. Para la recolección de información se realizó una revisión documental de las historias clínicas de los pacientes cuyos datos se recolectaron y analizaron en Microsoft Excel.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Bioética Institucional de la Universidad Técnica de Manabí, el 26 de octubre de 2021 con el código: Oficio N°689-CA-MBMPEDM-IP-UTM y; además, la dirección del Hospital del Niño “Dr. Francisco De Icaza Bustamante” autorizó la recolección de datos estadísticos a través del Memorando Nro. MSP-CZ8S-HFIB-DA-2021-5765-M. Basados en los principios bioéticos se consideraron la privacidad y confidencialidad de la información.

## Resultados y discusión

Un total de 20 pacientes fueron confirmados con distrofinopatías por estudio molecular, con un rango de edades al diagnóstico entre los 3 y los 15 años, y la edad promedio de diagnóstico molecular de DMD/BMD fue a los 8 años con 6 meses, el sexo masculino predominó en el 95 % de los casos (Figura 1).



**Figura 1.** Edad y sexo de los pacientes con distrofinopatías.

La edad promedio de diagnóstico molecular de 8 años con 6 meses, contrasta con la literatura, ya que la edad media de diagnóstico es de 4 años y 10 meses, conociendo que la terapia con corticoides a partir de los 5 años retrasa la pérdida de la deambulaci6n<sup>21</sup>, adem6s el no disponer de un laboratorio de gen6tica molecular nacional con t6cnicas de MLPA y secuenciaci6n, retrasa la caracterizaci6n molecular y diagn6stico definitivo. Es muy importante hacer un diagn6stico temprano y definitivo de tipo molecular de las distrofinopatías ya que hay otros tipos de distrofias musculares como las distrofias musculares de cintura que presentan un cuadro clínico parecido a las distrofinopatías<sup>22</sup>.

Las distrofinopatías DMD/BMD al presentar una herencia ligada al cromosoma X, la mayoría de pacientes afectados son del sexo masculino, pero una pequeña proporci6n, aproximadamente el 10 % de las mujeres portadoras pueden presentar alg6n tipo de sintomatología, o solo presentar manifestaciones cardiacas y/o cognitivas<sup>6</sup>, en el caso de nuestra 6nica paciente del sexo femenino, present6 sintomatología leve desde los 7 ańos de edad, siendo posiblemente su causa una inactivaci6n desfavorable del cromosoma X. En 1961, Mary Lyon propuso que, en las células de las hembras de mamíferos, un cromosoma X de los dos sufriría una inactivaci6n aleatoria en la vida embrionaria temprana y, por lo tanto, los machos como las hembras tienen un solo X activo, Las mujeres heterocigotas pueden tener una expresi6n variable del trastorno recesivo ligado a X debido al proceso aleatorio de inactivaci6n de dicho cromosoma<sup>23</sup>.

La ciudad de residencia m6s frecuente fue Guayaquil, representado el 80 % de los casos, seguidos de Babahoyo, Samborond6n y Palestina en menores proporciones (Tabla 1).

**Tabla 1.** Lugar de residencia de los pacientes con distrofinopatías.

Ciudad	Frecuencia	Porcentaje
Guayaquil	16	80
Babahoyo	2	10
Samborond6n	1	5
Palestina	1	5
Total	20	100

La mayor concentraci6n de pacientes con distrofinopatías est6 en la ciudad de Guayaquil, 16 (80 %), pero es lo esperado, teniendo en cuenta que el Hospital del Nińo “Dr. Francisco De Icaza Bustamante”, es un hospital especializado de tercer nivel ubicado en dicha ciudad, la cual seg6n

proyecciones poblacionales es la segunda ciudad más poblada del Ecuador, por lo tanto, es estadísticamente más probable la aparición de dicha enfermedad<sup>24</sup>.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: trastorno de la marcha, 18 (94,7 %), debilidad muscular 15 (78,9 %), retraso global del desarrollo, 6 (31,5 %), discapacidad intelectual, 4 (21 %) y dolor muscular, 3 (15,7 %). Las características clínicas de las distrofinopatías DMD/BMD siguen un curso predecible en la mayoría de los casos, la ausencia o defecto funcional en la proteína distrofina, conlleva a la degeneración muscular progresiva, es por ello que el trastorno de la marcha (94,7 %) y la debilidad muscular (78,9 %) fueron las características más preponderantes en los pacientes; lo cual concuerda con otros estudios internacionales<sup>8</sup>. Hay reconocimiento de que la distrofina juega un papel crítico en el desarrollo y función del cerebro, encontrándose el retraso global del desarrollo (31,5 %), discapacidad intelectual (21 %) y autismo (5,2 %) en nuestros pacientes; lo cual sugiere que la disfunción de la distrofina afecta a vías cruciales del neurodesarrollo durante la infancia<sup>25</sup>.

Con el análisis molecular se logró detectar variantes genéticas (Tabla 2) de tipo delección/duplicación de exones en el gen de la distrofina, mediante la técnica MLPA. En 9 pacientes se encontraron delecciones (45 %) y en 3 pacientes duplicaciones (15 %). En el resto de los pacientes, en los cuales el MLPA fue negativo, se realizó secuenciación masiva del gen DMD, encontrándose mutaciones puntuales en 8 pacientes (40 %) (Tabla 3), de los cuales 6 correspondieron a variantes sin sentido (75 %) y 2 probados a mutaciones en el sitio de corte y empalme (25 %). En el primer estudio realizado en Ecuador con pacientes y portadora de DMD, las alteraciones genéticas detectadas correspondieron a delecciones de 6 exones, entre los exones 45 a 51, con la pérdida delimitada por la conservación de los exones 44 y 5215.

**Tabla 2.** Variantes patogénicas identificadas en pacientes con distrofinopatías.

<b>Variante patogénica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Delección	9	45
Mutaciones puntuales	8	40
Duplicación	3	15
Total	20	100

En otro estudio de Quito-Ecuador con una cohorte de 7 pacientes, encontraron 4 duplicaciones y 3 delecciones, solo utilizaron las técnicas PCR multiplex y MLPA<sup>14</sup>. En la provincia de Holguín-Cuba, se realizó un estudio en 12 pacientes mediante la técnica PCR multiplex, el 33,3 % de los pacientes presentaron variantes patogénicas, dadas por delecciones; en el restante 66,7 % no se pudo detectar delección en los exones estudiados<sup>26</sup>. En Colombia estudiaron a 62 pacientes, en el 75 % se detectaron variantes tipo delección/duplicación mediante MLPA y a través de la secuenciación del gen DMD se evidenciaron mutaciones sin sentido en el 9,6 %, mutaciones que afectan el marco de lectura en el 11 % y mutaciones que afectan el corte y empalme en el 3,2 %<sup>8</sup>. A pesar de ser las delecciones/duplicaciones las más frecuentes es muy importante tener a disposición la secuenciación del gen DMD en caso de que el MLPA o el PCR multiplex sea negativo.

En 5 individuos se encontró la delección de 2 o más exones (25 %), en 3 individuos solo 1 exón estaba afectado (15 %), en los 3 que presentaron duplicaciones, estas involucraron 1 exón, más de 2 exones y uno la duplicación fue intrónica. Los pacientes con variantes sin sentido identificadas con su correspondiente afectación en la proteína DMD son tributables a la medicación Ataluren (medicamento huérfano). En 2 pacientes se encontró la afectación el sitio de corte y empalme, el cual no tiene indicación de tratamiento molecular.

Dentro de las variantes patogénicas puntuales encontramos, las sin sentido, que correspondieron a 6 pacientes (30 %); estas variantes son susceptibles de tratamiento molecular ya que ocasionan un codón de parada prematuro produciendo una distrofina disfuncional por lo que se ha diseñado nuevas moléculas que estimulan la lectura del codón de parada (Ataluren)<sup>27</sup>, permitiendo al ribosoma ignorar

la señal de parada prematura y continuar la traducción del ARNm, lo que resulta en la formación de una proteína funcional.

**Tabla 3.** Descripción molecular de variantes genéticas encontradas en pacientes con distrofinopatías.

Individuo	Exón delecionado	Intrón afectado	Exón duplicado	Variante genética	Nomenclatura de proteínas
1	1-79	-	-	-	-
2	8-17	-	-	-	-
3	8-30	-	-	-	-
4	18 parcial	18 parcial	-	-	-
5	36	-	-	-	-
6	44	-	-	-	-
7	54	-	-	-	-
8	45-52	-	-	-	-
9	45-52	-	-	-	-
10	-	-	2-6	-	-
11	-	-	62	-	-
12	-	44 dup	-	-	-
13	-	-	-	Sin sentido: chrX:31.204.117 G>C	p. Tyr3217*
14	-	-	-	Sin sentido: chrX:32.503.170 A>C	p. Leu890*
15	-	-	-	Sin sentido: chrX:32.262.810 G>C	p. Ser1768*
16	-	-	-	Sin sentido: chrX:31.178.721 G>A	p. Arg3391*
17	-	-	-	Sin sentido: chrX:31.260.978 T>A	p. Met3088*
18	-	-	-	Sin sentido: chrX:32.389.644 G>A	p. Arg1459*
19	-	-	-	Corte y empalme	-
20	-	-	-	Corte y empalme	-

\*Codón de parada.

Ataluren (Translarna™) es un fármaco oral no aminoglucósido que tiene actividad de lectura sin propiedades antibióticas. La actividad de Ataluren ha sido demostrada en múltiples modelos de enfermedad en los que están involucrados muchos sistemas de órganos diferentes, tales como la distrofinopatía. La Agencia Europea de Medicamentos autorizó el tratamiento de pacientes ambulatorios de cinco años o más y lo ha designado como medicamento huérfano<sup>28,29</sup>.

Además, existen otras terapias también aprobadas como: Exon-Skipping 51 (Eteplisersen) y 53 (Golodirsén), a través de un oligonucleótido antisentido retomar el marco de lectura y convertir a un paciente Duchenne en Becker<sup>30,31</sup>.

## Conclusiones

Las distrofinopatías al ser condiciones ligadas al cromosoma X, la mayoría de los pacientes afectados son varones, y en menor proporción las mujeres están afectadas. La distrofina se expresa en múltiples órganos y sistemas con sus diferentes isoformas, siendo a nivel muscular su mayor expresión por lo cual en nuestros pacientes predominaron las manifestaciones clínicas motoras. Las variantes patogénicas de tipo delecciones/duplicaciones fueron las más frecuentes encontradas mediante la técnica MLPA, la cual es el estudio complementario genético de primera elección para estudiar a todo paciente con sospecha de distrofinopatía; y, las variantes puntuales fueron diagnosticadas mediante secuenciación de próxima generación, el cual sería la segunda opción de estudio genético. El no tener un laboratorio de diagnóstico molecular en Guayaquil, retrasa el diagnóstico molecular de esta condición genética. Nuevas terapias de tipo modificadoras y génicas prometen una mejor calidad de vida y disminución de la morbimortalidad en las distrofinopatías.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias bibliográficas

1. Domingos J, Sarkozy A, Scoto M, Muntoni F. Dystrophinopathies and Limb-Girdle Muscular Dystrophies. *Neuropediatrics* [Internet]. 2017;48(4):262-72. Disponible en: <http://doi.org/10.1055/s-0037-1601860>
2. Lanza G, Pino M, Fisicaro F, Vagli C, Cantone M, Pennisi M, et al. Motor activity and Becker's muscular dystrophy: lights and shadows. *The Physician and Sportsmedicine* [Internet]. 2020;48(2):151-60. Disponible en: <http://doi.org/10.1080/00913847.2019.1684810>
3. Rivas MM, Leones SMC, Ospina ER, Ruiz DMC, Echeverri RC, Arango MEM, et al. Consenso colombiano para el seguimiento de pacientes con Distrofia muscular de Duchenne. *Pediatría* [Internet]. 2019;52(3):75-84. Disponible en: <http://doi.org/10.14295/p.v52i3.153>
4. Flanigan KM. Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. *Neurologic Clinics* [Internet]. 2014;32(3):671-88. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.05.002>
5. Waldrop MA, Flanigan KM. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy: Current Opinion in Neurology [Internet]. 2019;32(5):722-7. Disponible en: <http://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000739>
6. Quesada Vargas M, Esquivel Rodríguez N, Rosales Gutiérrez JM. Distrofia muscular de Duchene: diagnóstico y tratamiento. *Rev.méd.sinerg* [Internet]. 2019;4(12):e315. Disponible en: <http://doi.org/10.31434/rms.v4i12.315>
7. Guerra-Torres M, Suárez-Obando F, García-Robles R, Ayala-Ramírez P. Distrofia Muscular de Duchenne/Becker. *Pediatría* [Internet]. 2019;52(1):8-14. Disponible en: <http://doi.org/10.14295/p.v52i1.112>
8. García-Acero M, Pineda T, Guerra-Torres M, García-Robles R, Ayala-Ramírez P, Buitrago T, et al. Análisis del espectro mutacional de la distrofia muscular de Duchenne en un grupo de pacientes colombianos. *Neurología Argentina* [Internet]. 2018;10(3):137-46. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.neuarg.2018.05.001>
9. Vieitez I, Gallano P, González-Quereda L, Borrego S, Marcos I, Millán JM, et al. Espectro mutacional de la distrofia muscular de Duchenne en España: estudio de 284 casos. *Neurología* [Internet]. 2017;32(6):377-85. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.009>
10. de Almeida P a. D, Machado-Costa MC, Manzoli GN, Ferreira LS, Rodrigues MCS, Bueno LSM, et al. Genetic profile of Brazilian patients with dystrophinopathies. *Clin Genet* [Internet]. 2017;92(2):199-203. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/cge.12975>
11. Ma P, Zhang S, Zhang H, Fang S, Dong Y, Zhang Y, et al. Comprehensive genetic characteristics of dystrophinopathies in China. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2018;13(1):109. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s13023-018-0853-z>
12. Mah JK, Selby K, Campbell C, Nadeau A, Tarnopolsky M, McCormick A, et al. A Population-Based



- Study of Dystrophin Mutations in Canada. Canadian Journal of Neurological Sciences [Internet]. 2011;38(3):465-74. Disponible en: <http://doi.org/10.1017/S0317167100011896>
13. Okubo M, Goto K, Komaki H, Nakamura H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, et al. Comprehensive analysis for genetic diagnosis of Dystrophinopathies in Japan. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2017;12(1):149. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s13023-017-0703-4>
  14. Moreta G, Vinuesa R, Carrera González A, Motúfar Armendariz S, Villegas F, Chiriboga A, et al. The importance of early clinical diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: mutations found in seven Ecuadorians patients. VozAndes [Internet]. 2016;7-14. Disponible en: [http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/999421/01\\_2016\\_a01\\_089.pdf](http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/999421/01_2016_a01_089.pdf)
  15. Paz y Miño C, Saltos JC, Sánchez ME, Burgos R, Pérez C, Dávalos V, et al. Distrofia muscular de duchenne: detección de mutaciones del gen de la distrofia a través de la utilización de la PCR-multiplex. Metro cienc [Internet]. 1999;5-8. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-278945>
  16. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2020;15(1):141. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s13023-020-01430-8>
  17. Ebrahimzadeh-Vesal R, Teymouri A, Azimi-Nezhad M, Hosseini FS. Next Generation Sequencing approach to molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy; identification of a novel mutation. Gene [Internet]. 2018;644:1-3. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.gene.2017.12.009>
  18. Zhang K, Yang X, Lin G, Han Y, Li J. Molecular genetic testing and diagnosis strategies for dystrophinopathies in the era of next generation sequencing. Clin Chim Acta [Internet]. 2019;491:66-73. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cca.2019.01.014>
  19. Reinig AM, Mirzaei S, Berlau DJ. Advances in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: New and Emerging Pharmacotherapies. Pharmacotherapy [Internet]. 2017;37(4):492-9. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/phar.1909>
  20. Garegnani L, Hyland M, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CME, Franco JV. Antioxidants to prevent respiratory decline in people with Duchenne muscular dystrophy and progressive respiratory decline. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021;11:CD013720. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD013720.pub2>
  21. Cabezudo García P, Moreno Medinilla E, Calvo Medina R, Mora Ramírez MD, Martínez Antón J. Distrofia muscular de Duchenne: Presentación atípica y diagnóstico precoz. Arch argent pediatri [Internet]. 2015;113(3):e149-52. Disponible en: <http://doi.org/10.5546/aap.2015.e149>
  22. Taheri F, Taghizadeh E, Pour MJR, Rostami D, Renani PG, Rastgar-Moghadam A, et al. Limb-girdle Muscular Dystrophy and Therapy: Insights into Cell and Gene-based Approaches. Curr Gene Ther [Internet]. 2020;19(6):386-94. Disponible en: <http://doi.org/10.2174/1566523220666200218113526>
  23. Basta M, Pandya AM. Genetics, X-Linked Inheritance. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557383/>
  24. Censos INEC. Proyecciones Poblacionales. Instituto Nacional de Estadística y Censos [Internet]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/proyecciones-poblacionales/> 2022 [consultada 2022.06.21]
  25. Thangarajh M, Hendriksen J, McDermott MP, Martens W, Hart KA, Griggs RC, et al. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. Neurology [Internet]. 2019;93(17):e1597-604. Disponible en: <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008363>
  26. Pupo JMR, Leyva LS, Silva DO, Rodríguez YR, Abreu YC. Caracterización clínica, genética y electrofisiológica de la distrofia muscular de Duchenne/Becker en Holguín: 2017-2019. Correo Científico Médico [Internet]. 2021;25(3). Disponible en: <http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3851>
  27. Yao S, Chen Z, Yu Y, Zhang N, Jiang H, Zhang G, Zhang Z and Zhang B. Current Pharmacological Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy. Front Cell Dev Biol [Internet]. 2021;9:689533. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fcell.2021.689533>
  28. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. Molecules [Internet]. 2015;20(10):18168-84. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/molecules201018168>
  29. Lim KRQ, Nguyen Q, Yokota T. Genotype-Phenotype Correlations in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from the Canadian Neuromuscular Disease Registry. J Pers Med [Internet]. 2020;10(4):E241. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/jpm10040241>



30. Sheikh O, Yokota T. Advances in Genetic Characterization and Genotype-Phenotype Correlation of Duchenne and Becker Muscular Dystrophy in the Personalized Medicine Era. J Pers Med [Internet]. 2020;10(3):E111. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/jpm10030111>
31. Takeda S, Clemens PR, Hoffman EP. Exon-Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. J Neuromuscular Diseases [Internet]. 2021;8(s2):S343-58. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/JND-210682>

## Contribución de los autores

*Conceptualización:* Byron Sancan-Jalca

*Curación de datos:* Byron Sancan-Jalca, Liset Betancourt-Castellanos

*Análisis formal:* Byron Sancan-Jalca, Liset Betancourt-Castellanos

*Adquisición de fondos:* No procede

*Investigación:* Byron Sancan-Jalca, Liset Betancourt-Castellanos, Juan Galarza-Brito

*Metodología:* Liset Betancourt-Castellanos, Juan Galarza-Brito

*Administración del proyecto:* Byron Sancan-Jalca

*Recursos:* No procede

*Software:* No procede

*Supervisión:* Liset Betancourt-Castellanos, Juan Galarza-Brito

*Validación:* No procede

*Visualización:* Byron Sancan-Jalca, Liset Betancourt-Castellanos, Juan Galarza-Brito

*Redacción del borrador original:* Byron Sancan-Jalca

*Redacción, revisión y edición:* Byron Sancan-Jalca, Liset Betancourt-Castellanos, Juan Galarza-Brito