

ARTÍCULO ORIGINAL

Edad de diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne en Perú 2023: un estudio transversal

Peggy Carol Martínez-Esteban¹, Wendoly Mayumi Ojeda Arroyo²¹ Sub Unidad de Atención Integral en Especialidades Pediátricas y Sub Especialidades, Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, Lima, Perú² Hospital Nacional Sergio E. Bernales, Lima, Perú

RESUMEN

Introducción: La distrofia muscular de Duchenne (DMD), una afección neuromuscular progresiva, se manifiesta comúnmente antes de los 5 años de edad. En los países de bajos y medianos ingresos, el diagnóstico suele ser más tardío en comparación con los países de altos ingresos. Esta diferencia en la oportunidad del diagnóstico podría influir en la gestión y el pronóstico de la enfermedad.

Objetivo: El estudio se enfocó en determinar la edad de diagnóstico de la DMD en pacientes peruanos atendidos en un hospital de alta complejidad o aquellos pertenecientes a asociaciones independientes.

Métodos: Estudio descriptivo mediante encuesta a pacientes con diagnóstico de DMD.

Resultados: Se incluyó a 95 pacientes con edad promedio de 12,4 años (rango 3-34 años). La edad media de diagnóstico de DMD fue 8,1 años (rango 7-307 meses), en los pacientes menores de diez años la edad promedio fue de 4,9 años y en los mayores de diez años fue 9,7 años en promedio. La edad de primera atención en el sistema de salud por síntomas relacionados con la DMD fue en promedio 43,34 meses (rango 5-216 meses), los síntomas más frecuentes que motivaron la primera consulta fueron retraso motor o de la marcha y caídas frecuentes. En la primera consulta al sistema de salud el 47,4% fueron atendidos por pediatras, quienes desestimaron los síntomas en 44,4% de casos y sólo en 11% solicitaron creatina quinasa. El tiempo transcurrido entre la primera consulta y el diagnóstico fue en promedio 4,4 años. En cuanto a los hallazgos genéticos, se observó delección en 46,3% de los casos, duplicación en el 16,8% y mutaciones puntuales en el 36,8%.

Conclusiones: La edad promedio de diagnóstico definitivo de DMD en pacientes peruanos es de 8,1 años, aunque en menores de diez años, el diagnóstico tiende a realizarse a una edad más temprana. Esto sugiere que, en la última década, la detección de la DMD en Perú ha mejorado, logrando un diagnóstico más oportuno.

Palabras clave: Distrofia muscular de Duchenne; Diagnóstico (Fuente: DeCS)


Citar como:


Martínez-Esteban PC, Ojeda Arroyo WM. Edad de diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne en Perú 2023: un estudio transversal. *Investig Innov Clin Quir Pediatr.* 2023;1(2):5-10. doi:10.59594/iicqp.2023.v1n2.57

Autor corresponsal:

Peggy Carol Martínez-Esteban
Dirección: Av. Frutales 647 Dpto 107, La Molina, Lima, Perú
Teléfono: +51946680950
Correo electrónico: peggymartinez.esteban@gmail.com

ORCID iDs

Peggy Carol Martínez-Esteban
 <https://orcid.org/0000-0002-2513-5839>

Wendoly Mayumi Ojeda Arroyo
 <https://orcid.org/0009-0007-2125-966X>

Recibido : 31/08/2023

Aprobado : 30/11/2023

Publicado : 29/12/2023



Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Copyright © 2023, Los autores

Age of diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Peru 2023: a cross-sectional study

ABSTRACT

Background: Duchenne muscular dystrophy (DMD), a progressive neuromuscular disease, usually manifests before the age of 5. In low- and middle-income countries, diagnosis is often delayed compared with high-income countries. This difference in the diagnosis timing could influence the disease's management and prognosis.

Objective: The study aimed to determine the age of diagnosis of DMD in Peruvian patients treated in a high-complexity hospital or belonging to independent associations.

Methods: Descriptive study through a survey of patients diagnosed with DMD.

Results: 95 patients were included with a mean age of 12.4 years (range 3-34). The mean age at diagnosis of DMD was 8.1 years (range 7 - 307 months); in patients younger than ten years, the mean age was 4.9 years, and in those older than ten years, the mean age was 9.7 years. The mean age of first attendance to the healthcare system for symptoms related to DMD was 43.34 months (range 5-216), and the most common symptoms that prompted were motor or gait difficulties and frequent falls. At the first consultation, 47.4% were seen by a pediatrician, who dismissed the symptoms in 44.4%, and only 11% requested creatine kinase. The mean time from first consultation to diagnosis was 4.4 years. Genetic

findings included deletions in 46.3% of cases, duplications in 16.8%, and point mutations in 36.8%.

Conclusions: The mean age of definitive diagnosis of DMD in Peruvian patients is 8.1 years, although the diagnosis tends to be made earlier in children under ten years of age. This suggests that the detection of DMD in Peru has improved in the last decade, leading to a timelier diagnosis.

Keywords: Muscular Dystrophy, Duchenne; Diagnosis (Source: MeSH)

INTRODUCCIÓN

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) y Becker es consecuencia de mutaciones en el gen DMD situado en el cromosoma Xp21.1. Este es el gen más largo del genoma humano y cuenta con 79 exones que codifican la distrofina, una proteína esencial para la integridad muscular. En la DMD los síntomas y signos se suelen presentar antes de los 5 años y entre los más frecuentes incluyen compromiso músculo esquelético, cardíaco y a veces discapacidad intelectual. Es común observar retraso en la adquisición de la marcha, el signo de Gowers, pseudohipertrofia de pantorrillas y un incremento en los niveles de creatina quinasa (CK). Durante la adolescencia, los pacientes suelen desarrollar contracturas y escoliosis, enfrentándose a complicaciones cardíacas y respiratorias que a menudo son causas de mortalidad en esta etapa.

En 2013, la prevalencia de DMD en Inglaterra se reportó en 19,5 por cada 100 000 varones recién nacidos (1). Un estudio europeo anterior estimó la incidencia de DMD en aproximadamente 1 en 3500 (2,9 por 10 000) nacimientos masculinos vivos, y para la DMB, 1 en 18 518 (0,5 por 10 000) nacimientos masculinos vivos (2). La distrofia muscular de Becker es una variante alélica menos severa de la enfermedad, caracterizada por una presentación más tardía y una menor incidencia.

Las mutaciones causantes de distrofinopatías son deleciones o duplicaciones exónicas únicas o múltiples, las cuales pueden ser detectadas por MLPA o multiplex ligation-dependent probe amplification (3), mientras que las mutaciones pequeñas deleciones o inserciones intraexónicas y mutaciones puntuales (nonsense o missense) son detectados por secuenciación de próxima generación (NGS) (4-6). En estudios a nivel mundial que incluye cientos o miles de pacientes, se encontró deleciones en 68 a 72% de los casos, duplicaciones en 7 a 11% de casos. En el 20% de casos, se han reportado pequeñas deleciones o inserciones intraexónicas y mutaciones puntuales (nonsense o missense) detectados por secuenciación de próxima generación (7,8).

En países desarrollados, las enfermedades neuromusculares son abordadas por equipos multidisciplinarios en centros de referencia donde los pacientes pueden tener acceso a evaluaciones por personal altamente especializado y disponen de estudios de apoyo al diagnóstico como estudios bioquímicos, histopatológicos, imágenes de músculo y pruebas genético-moleculares. De modo que, en particular, para el caso de distrofia muscular de Duchenne, en su

mayoría los pacientes suelen ser diagnosticados entre los 4 a 5 años (9,10). Además de contar con un diagnóstico a temprana edad, estos países cuentan con un registro adecuado de pacientes con distrofinopatía que permite conocer el número de afectados, su distribución geográfica, la historia natural de la enfermedad, la correlación fenotipo genotipo, y seleccionar pacientes para terapias específicas y seguimiento por grupos multidisciplinarios.

La edad a la que se llega al diagnóstico definitivo de DMD en países desarrollados y donde se tiene pleno acceso a los métodos diagnósticos es entre 4 a 5 años (9,10). En diversos estudios de diagnóstico se reportan edades promedio de 41 meses en Italia (11), 4,9 años en USA (12), 7 años en Brasil (13), mientras que en países como Colombia la edad promedio es de 9,45 años (14). En nuestro país la edad de diagnóstico definitivo reportada el 2021 por Guevara-Fujita *et al.* (15) fue de 9,8 años e incluyó una muestra de pacientes referidos de hospitales nacionales entre los años 2015 al 2018. Esta demora en el diagnóstico se ha reportado en varios países y se debe muchas veces al desconocimiento de los signos y síntomas de parte de la familia, y muchas veces la falta de sospecha de la enfermedad por parte del personal de salud que brinda sus servicios en el primer nivel de atención (16). El diagnóstico certero y temprano tiene un rol crucial en el manejo efectivo del caso, ya que permite una intervención temprana, consejería genética a la familia, plan de prevención de complicaciones y tratamiento con terapias específicas con relación a la mutación encontrada. Sin embargo, muchos de los pacientes son diagnosticados cuando ya están confinados a una silla de ruedas o complicados con escoliosis severa, insuficiencia cardíaca o pulmonar. Si bien es cierto que estos sucesos forman parte del curso natural de la enfermedad, los tratamientos a disposición otorgados oportunamente permiten ampliar el tiempo de deambulación, prevenir muchas complicaciones y tener mejor calidad de vida. El presente estudio de investigación se realizó con el objetivo de conocer la edad de diagnóstico confirmatorio, así como las características clínicas de los niños atendidos en los últimos 5 años en un hospital de alta complejidad y pacientes de asociaciones peruanas relacionadas a las distrofias musculares.

MÉTODOS

Diseño

El presente estudio descriptivo de corte transversal.

Participantes

Se entrevistaron a pacientes con diagnóstico de DMD y/o a los cuidadores de los pacientes con diagnóstico de DMD que son atendidos en un hospital de alta complejidad y aquellos que figuraban en la lista proporcionada por la sociedad de pacientes peruanos que tienen este diagnóstico. Se utilizó un muestreo no probabilístico incidental. La entrevista fue llevada a cabo vía telefónica o por videollamada (vía zoom).

Instrumentos

Durante la entrevista se recopilaron datos demográficos, síntomas presentes y motivos por los cuales acudieron al

sistema de salud, edad a la cual acudieron al sistema de salud por síntomas relacionados con la DMD, el profesional que los atendió, la acción tomada por este profesional y tiempo transcurrido desde que llegó al sistema de salud hasta obtener el diagnóstico definitivo (considerado este la fecha del resultado genético). Para los hermanos o tíos que todavía no tenían diagnóstico genético confirmatorio, pero tenían síntomas, se consideró la edad de diagnóstico y la fecha de resultado genético del paciente atendido. También se registró niveles de creatina quinasa y edad a la cual se le realizó este estudio, y tipo de mutación genética encontrada.

Procedimientos

Todos estos datos se registraron en una ficha anonimizada y se ingresaron en una base en RedCap, luego se realizó un segundo control de calidad de los datos obtenidos, asegurando un correcto llenado en la base de datos. La información fue recolectada previo consentimiento informado desde el mes de febrero a julio del año 2023.

Plan de análisis

Se analizaron los datos usando la versión 18 del paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS, Statistical Package for the Social Sciences). Para las variables cuantitativas se calculó medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar, percentil 25, percentil 75, mínimo y máximo) y para las cualitativas frecuencias y porcentajes. Además, se realizó un scatter plot donde el eje X es la edad en meses en el que se realizó la prueba de CK por primera vez, y el eje Y es el valor de la prueba de CK. Sin embargo, no se realizaron pruebas de hipótesis estadística.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

RESULTADOS

Se analizaron las características de 95 pacientes incluidos en el estudio, 26 proceden de un hospital de alta complejidad de la ciudad de Lima y 69 pertenecen a una sociedad de pacientes con el diagnóstico de DMD. La edad promedio de los evaluados fue 12,41 años (DE = 5,74; rango 3-34 años). La edad promedio en meses a su primera consulta al sistema de salud por síntomas relacionados con la distrofia muscular de Duchenne fue de 43,34 meses (DE = 36,82; rango 5-216 meses; Mediana = 30 meses). Los síntomas más frecuentes que motivaron esa primera consulta fueron retraso motor o en la marcha y caídas frecuentes (ver Tabla 1).

En 19 casos el motivo de primera consulta fue debido a antecedentes de un familiar con diagnóstico de distrofia muscular (hermanos en 11 casos, primos en 2 casos y tíos en 5 casos), y en un caso incidentalmente se encontró CK incrementado durante un episodio digestivo, luego del cual es derivado a estudios con neurología.

Tabla 1. Análisis de respuestas múltiples sobre sintomatología que ameritó la primera consulta en el sistema de salud, en pacientes con diagnóstico definitivo de distrofia muscular de Duchenne

	n	%
Retraso motor o en marcha	46	48,4%
Caídas frecuentes	30	31,6%
Caminar de puntas	14	14,7%
Dificultad para subir escaleras	13	13,7%
Marcha anserina	12	12,6%
Retraso en desarrollo del lenguaje	9	9,5%
Signo de Gowers	5	5,3%
Pseudo hipertrofia de pantorrillas	3	3,2%
Espectro autista	2	2,1%
Otros	19	20,0%

Nota: Porcentaje de respuestas calculados en base al total de casos analizados (n=95 pacientes)

La mayoría de los pacientes fueron atendidos en la primera consulta por pediatras (n=45; 47,4%) y traumatólogos (13; 13,7%). La acción tomada por los profesionales de salud en conjunto fue desestimar los síntomas en 24,2% de los casos, derivar a otro especialista en 22,1% de los casos, esperar y observar en 36,8% de los casos y solicitar CK en 16,8% de los casos. En la Tabla 2 se presenta el análisis del porcentaje de casos atendido y la acción realizada de acuerdo al profesional. Observamos que el 47,4% (45/95) de los casos fue atendido por un médico pediatra y la acción tomada por los mismos en este grupo de niños fue desestimar los síntomas presentes en 44,4%, esperar y observar en 15,6%, derivar a un especialista en 28,9% y pedir CK solo en 11,1%.

La Tabla 3 muestra las características clínicas observadas en el momento de la consulta o presentes en la evolución de la enfermedad en donde se resalta la dificultad para subir escaleras (95,8%), signo de Gowers (95,8%) y marcha basculante (91,6%).

La edad de control de tronco fue en promedio 10,92 meses (DE = 10,36; rango 5-96 meses). La edad promedio en meses a la cual los pacientes lograron marcha independiente fue de 20,52 (DE = 10,98; rango 12-108 meses) y la edad promedio en la cual desarrollaron el lenguaje fue de 21,93 meses (DE = 17,08; rango 8-96 meses).

La edad a la cual realizaron el estudio de creatina quinasa por primera vez fue 69,71 meses (DE = 43,3; rango 6-250 meses) y el valor promedio de la creatina quinasa encontrado fue de 14 276,78 U/L (DE = 8 830,25; rango 2 800 - 40 000 U/L). En la Figura 1 se observa la relación inversa entre la edad y los valores de CK, es decir que a menor edad el valor encontrado de CK es mayor.

La edad promedio a la cual tuvieron diagnóstico definitivo de DMD/DMB con confirmación genética es 8,1 años (rango 7 meses-25 años; Mediana = 7,3 años). Al realizar un análisis estratificado por grupos etarios, para los menores con 10 o menos se observó que la edad promedio a la cual tuvieron

Tabla 2. Tipo de personal que atendió a pacientes con diagnóstico definitivo de distrofia muscular de Duchenne en el sistema de salud y acción realizada (n=95)

Personal de salud que atendió	Total		Acción tomada por personal de salud que atendió por primera vez							
			Desestimar los síntomas		Esperar y observar		Derivar a especialista a otro nivel de atención		Solicitar CK	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Médico pediatra	45	47,4%	13	28,9%	20	44,4%	7	15,6%	5	11,1%
Traumatólogo	13	13,7%	1	7,7%	5	38,5%	7	53,8%	0	0,0%
Enfermera	7	7,4%	3	42,9%	3	42,9%	1	14,3%	0	0,0%
Médico general	5	5,3%	3	60,0%	1	20,0%	1	20,0%	0	0,0%
Médico de medicina Física y rehabilitación	5	5,3%	0	0,0%	1	20,0%	3	60,0%	1	20,0%
Otros	20	21,1%	3	15,0%	5	25,0%	2	10,0%	10	50,0%

Nota: CK = Creatina quinasa

Tabla 3. Análisis de respuestas múltiples sobre sintomatología presentes en pacientes con diagnóstico definitivo de distrofia muscular de Duchenne al momento de la consulta o en la evolución de la enfermedad

Síntomas y signos presentes	n	%
Signo de Gowers	91	95,8%
Dificultad para subir escaleras	91	95,8%
Marcha basculante	87	91,9%
Caídas frecuentes	83	87,4%
Caminar en puntas	81	85,3%
Pseudohipertrofia de pantorrillas	73	76,8%
Retraso motor o en marcha	73	76,8%
Retraso en desarrollo del lenguaje	38	40,0%
Espectro autista	11	11,6%

Nota: Porcentaje de respuestas calculados en base al total de casos analizados (n=95 pacientes)

diagnóstico definitivo de DMD/DMB con confirmación genética fue 4,9 años o 58,31 meses (DE = 28,16; rango 7-106 meses; Mediana = 56 meses), mientras que, para los participantes con 11 años a más, la edad promedio de diagnóstico definitivo fue 9,7 años o 116,11 meses (DE = 63,89 meses; rango 15-307 meses; Mediana = 108 meses). Por otro lado, el tiempo entre la primera consulta y el diagnóstico definitivo fue de 4,4 años en promedio. En particular, en pacientes con 10 años o menos fue de 2,7 años o 32,59 meses en promedio (DE = 26,16; rango 0-86 meses) y en pacientes con 10 años a más fue 5,5 años en promedio o 66,59 meses (DE = 48,38; rango 0-227 meses).

Además, 10 de los pacientes presentan fenotipo Becker y 85 presentan fenotipo Duchenne. El tipo de mutación encontrado en estos pacientes fue: deleción 46,3%, mutación puntual 36,8% y duplicación 16,9%.

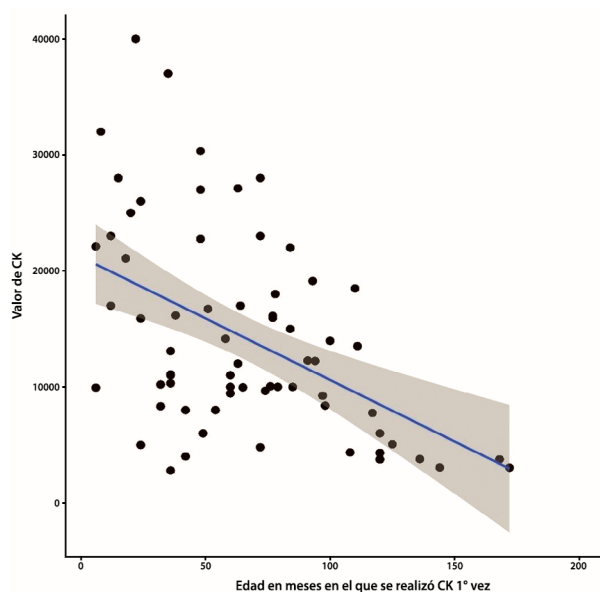


Figura 1. Relación de valor de creatina quinasa (CK) y edad (en meses) en pacientes con DMD

DISCUSIÓN

La distrofia muscular de Duchenne (DMD), es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X y constituye la distrofia muscular más frecuente en la infancia. Inicia síntomas dentro de los primeros años de la vida, es progresiva y en su curso natural hacia la adolescencia pierden la marcha, además presentan complicaciones cardíacas, ortopédicas y respiratorias. En países desarrollados se suele diagnosticar la DMD entre los 4 a 5 años (9,10). Nuestro estudio identificó que la edad de diagnóstico fue de 8,1 años, si bien es una edad tardía, está un poco por debajo de lo reportado recientemente por Guevara-Fujita *et al.* (15) en un estudio de investigación en la universidad San Martín realizado entre agosto del 2015 a junio del 2018, mostrando edad promedio de diagnóstico

9,8 años. Esta tardanza en el diagnóstico la compartimos con otros países como Colombia, donde la edad promedio de diagnóstico es de 9,45 años (14), mientras que en Brasil la edad es 7 años (13). Sin embargo, es importante resaltar que en el grupo de pacientes incluidos en nuestro estudio la edad de diagnóstico en los pacientes con 10 años a menos fue de 4,9 años, lo cual nos sugiere que, en los últimos años en Perú, se está diagnosticando la DMD más tempranamente. El presente estudio es el primero en el país que trata de analizar los factores de demora en el diagnóstico de DMD. De acuerdo con los resultados obtenidos, se observó un alto porcentaje de pacientes que acudieron de forma tardía a consulta con un promedio de 3,6 años o 43,34 meses (5-216 meses). Por otro lado, en el 24,2% de los casos de este estudio, los signos observados por los padres fueron desestimados por el personal de salud al optar por esperar y observar, lo cual generó el retraso del diagnóstico. Resaltamos que la mayoría acudió a un pediatra y en el 28,9% de los casos los síntomas fueron desestimados y solo se solicitó análisis de niveles de creatina quinasa al 11,1% en la primera consulta.

El retraso en la marcha, las caídas frecuentes y caminar de puntas, fueron signos frecuentes referidos por los padres y son signos de presentación temprana y frecuentes en la DMD. En la evaluación de hitos del desarrollo observamos que la edad promedio en la cual lograron la marcha fue de 20,5 meses (12-48 meses), un signo que destaca y por lo tanto una oportunidad de evaluar estos casos con la sospecha de un problema neuromuscular.

El estudio de creatina quinasa, un estudio de apoyo al diagnóstico de mucha utilidad en esta enfermedad, de bajo costo y disponible en casi todos los centros de atención nivel II en adelante, se solicitó solo en 16/95 (16,8%) pacientes en la primera consulta, y de acuerdo al personal que atendió esta primera consulta solo al 11,1% (5/45) de los pacientes atendidos por pediatra se solicitó CK. Ningún análisis de CK fue solicitado cuando la primera atención estuvo a cargo de un traumatólogo o de un médico general, ninguno solicitó CK y solo se solicitó análisis de CK en un paciente cuando la evaluación se realizó por un médico de medicina física y rehabilitación.

La edad promedio a la cual se solicitó el estudio de CK fue de 69,71 meses. El valor de la creatina quinasa en la DMD se espera sea elevado en 10 a 100 veces del valor normal, y en esta serie el rango fue desde 2 800 a 40 000 U/L. Debemos mencionar que la alta variación en este resultado podría ser atribuida a la diferencia de edades de los pacientes debido a que estudios previos demuestran que el valor de CK es inversamente proporcional a la edad (17).

El tiempo transcurrido entre la primera consulta y el diagnóstico definitivo fue de 53,3 meses, es decir, son 4,4 años en promedio la tardanza en el diagnóstico una vez que los padres traen a sus niños al sistema de salud peruano. Debemos mencionar que en el sistema de salud del estado recién a partir del 2019 el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja realiza el estudio multiplex ligation-dependent probe amplification, la prueba genética molecular que se usa para diagnóstico definitivo y en el caso de ser esta prueba negativa se procede a secuenciación, estudio realizado fuera de la institución. Es decir, antes del 2019 el acceso

a estas pruebas de diagnóstico estaba restringido a enviar muestras a laboratorios del extranjero o ingresar a estudios de investigación que lo ofrecían. En cuanto a los resultados genéticos, se observó una diferencia en la estimación puntual en relación con lo reportado a nivel global (7,8), en los cuales el 66-69% de casos se debieron a deleciones exónicas, 11% de casos a duplicaciones exónicas, y 20% de mutaciones puntuales. En nuestro estudio el 46,3% de casos se debieron a deleciones exónicas, el 16,8% a duplicaciones exónicas, y 36,8% a mutaciones puntuales.

El tipo de variación genética encontrada en nuestro estudio varía con lo reportado por Guevara-Fujita *et al.* (15), cuyo estudio se realizó en una población peruana. En ese grupo el 41,6% corresponden a deleciones, 16% a duplicaciones y 27,2% a mutaciones puntuales, notándose la mayor diferencia con nuestro estudio en el porcentaje de mutaciones puntuales. Actualmente se está haciendo esfuerzos en otras instituciones por tener disponibles las pruebas genético-moleculares para DMD, así como para otras enfermedades que se encuentran en la lista de enfermedades raras y huérfanas. Por lo tanto, es importante para la práctica clínica reconocer los signos y síntomas que presentan estos pacientes a edades tempranas para tener un diagnóstico certero y oportuno estableciendo así un rol crucial en el manejo efectivo del caso, ya que permite una intervención temprana, consejería genética a la familia, plan de prevención de complicaciones y tratamiento con terapias específicas en relación a la mutación encontrada.

La principal limitación de este estudio es que los resultados no son generalizables en otros contextos donde no se dispone del equipamiento e insumos adecuados para el diagnóstico genético de DMD.

En conclusión, la edad de diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne/Becker en pacientes peruanos es tardía (8,1 años), aunque menor que el observado en otro estudio previo (9,8 años) (15). Los factores de demora en el diagnóstico identificados fueron acudir al sistema de salud tardíamente, no reconocimiento de la enfermedad por parte del personal de salud, no realizar el estudio de CK y proceder con los estudios confirmatorios tardíamente. Las mutaciones puntuales son más frecuentes que en estudios reportados en otros países (7,8). Este primer estudio servirá como herramienta para plantear soluciones en aquellos niveles donde se debe trabajar para lograr un adecuado acceso al sistema de salud; un reconocimiento y diagnóstico temprano de la enfermedad por parte del personal de salud generará la oportunidad a un abordaje multidisciplinario para el manejo de esta patología.

Agradecimientos

Agradecimiento a la Federación Peruana de Enfermedades Raras y Huérfanas y a Duchenne Parent Project Perú por ayudarnos a entrar en contacto con los pacientes. A Augusto Racchumi, estadístico, por su apoyo en el análisis.

Contribuciones de autoría: PCME conceptualizó, diseñó, condujo la metodología de investigación del estudio, analizó los datos, redactó el borrador, revisó y editó el informe final. WMOA colaboró en el análisis de los datos, redactó y revisó el informe final. Las autoras dieron su aprobación a la versión enviada para publicación.

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet.* 2013;21(10):1049-53. doi: 10.1038/ejhg.2012.301
- Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases-a world survey. *Neuromuscul Disord.* 1991;1(1):19-29. doi:10.1016/0960-8966(91)90039-u
- Sellner LN, Taylor GR. MLPA and MAPH: new techniques for detection of gene deletions. *Hum Mutat.* 2004;23(5):413-9. doi: 10.1002/humu.20035
- Wang Y, Yang Y, Liu J, Chen XC, Liu X, Wang CZ, et al. Whole dystrophin gene analysis by next-generation sequencing: a comprehensive genetic diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Mol Genet Genomics.* 2014;289(5):1013-21. doi: 10.1007/s00438-014-0847-z
- Wei X, Dai Y, Yu P, Qu N, Lan Z, Hong X, et al. Targeted next-generation sequencing as a comprehensive test for patients with and female carriers of DMD/BMD: a multi-population diagnostic study. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(1):110-8. doi: 10.1038/ejhg.2013.82
- Okubo M, Minami N, Goto K, Goto Y, Noguchi S, Mitsuhashi S, et al. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations. *J Hum Genet.* 2016;61(6):483-9. doi: 10.1038/jhg.2016.7
- Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat.* 2015;36(4):395-402. doi: 10.1002/humu.22758
- Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve.* 2006;34(2):135-44. doi: 10.1002/mus.20586
- Aartsma-Rus A, Hegde M, Ben-Omran T, Buccella F, Ferlini A, Gallano P, et al. Evidence-Based Consensus and Systematic Review on Reducing the Time to Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr.* 2019; 204:305-13.e14. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.043
- Vry J, Gramsch K, Rodger S, Thompson R, Steffensen BF, Rahbek J, et al. European Cross-Sectional Survey of Current Care Practices for Duchenne Muscular Dystrophy Reveals Regional and Age-Dependent Differences. *J Neuromuscul Dis.* 2016;3(4):517-27. doi: 10.3233/JND-160185
- D'Amico A, Catteruccia M, Baranello G, Politano L, Govoni A, Previtali SC, et al. Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy in Italy in the last decade: Critical issues and areas for improvements. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(5):447-51. doi: 10.1016/j.nmd.2017.02.006
- Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA, et al. Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr.* 2009;155(3):380-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.02.007
- Prufer de Queiroz Campos Araújo A, Castro de Deco M, de Sá Klôh B, Rangel da Costa M, Veiga de Góis F. Diagnosis delay of Duchenne Muscular Dystrophy. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2004;4(2):179-83. doi:10.1590/S1519-38292004000200008
- Eslava-Otálora A. Registro de pacientes con distrofinopatías en Colombia [Tesis de Maestría en Internet]. Bogotá: Universidad del Rosario; 2016 [citado el 20 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/12351/REGISTRO%20DE%20PACIENTES%20CON%20DISTROFINOPAT%20c3%8dAS%20EN%20COLOMBIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Guevara-Fujita ML, Huaman-Dianderas F, Obispo D, Sánchez R, Barrenechea V, Rojas-Málaga D, et al. MLPA followed by target-NGS to detect mutations in the dystrophin gene of Peruvian patients suspected of DMD/DMB. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(9):e1759. doi: 10.1002/mgg3.1759
- Van Ruiten HJ, Straub V, Bushby K, Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1074-7. doi: 10.1136/archdischild-2014-306366
- Zatz M, Shapiro LJ, Campion DS, Oda E, Kaback MM. Serum pyruvate-kinase (PK) and creatine-phosphokinase (CPK) in progressive muscular dystrophies. *J Neurol Sci.* 1978;36(3):349-62. doi: 10.1016/0022-510x(78)90043-6