



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**Enfermedad de Duchenne: Presente y futuro de su  
tratamiento oral.**

Autor: Jorge Fernández Gómez

Fecha: Febrero 2020

Tutor: Covadonga Álvarez Álvarez

## **Resumen**

La enfermedad de Duchenne representa una de las principales barreras en el tratamiento de las distrofias musculares. Su alta mortalidad, sumado a su complejo origen fisiopatológico, dificulta el tratamiento y la curación de los pacientes aquejados por ella. Debido a su componente multifactorial, la enfermedad tiende a abordarse de manera global, actuando sobre los problemas de síntesis de distrofina que la caracteriza, o de manera compartimental, tratando de paliar las diferentes comorbilidades con tratamientos específicos. La función de esta revisión es abordar los diferentes puntos de la terapia oral, tanto actual como las nuevas posibilidades en estudio, en base a si es un tratamiento global de la enfermedad o si representa un tratamiento específico para una comorbilidad.

## **Introducción**

Las distrofias musculares agrupan una serie de enfermedades que provocan la aparición de una debilidad progresiva y una pérdida de la masa muscular del individuo, debido a que la presencia de genes anómalos impide la formación correcta de fibras musculares(1).

La distrofia de Duchenne es un tipo de distrofia muscular de carácter neuromuscular hereditario asociada al cromosoma X de manera recesiva, por lo que los afectados son en su amplia mayoría varones sin distinción racial, sin embargo, al ser las mujeres portadoras del gen recesivo, pueden expresar algún síntoma menor de la enfermedad, que suele venir caracterizado por problemas cardíacos y ligera discapacidad cognitiva (2). Aunque, como tal, solo desarrollaran la enfermedad y presentaran el cuadro clínico completo los varones.

Debido a sus severidad y rápida progresión, es una enfermedad que requiere una ayuda externa al paciente, siendo la edad de pérdida de la capacidad de caminar sobre los 8 años de edad, y presentando una esperanza de vida alrededor de los 30 años(2). En la actualidad, el tratamiento se basa en ralentizar lo máximo posible el avance de la enfermedad, favoreciendo la vida diaria del paciente y evitando el deterioro general de la condición de vida, por lo que hablamos de un tratamiento de mantenimiento o paliativo(1).

Actualmente, la incidencia de esta enfermedad se encuentra cerca de 1 de cada 6000 niños nacidos sanos, siendo de las más altas entre todas las distrofias musculares. Se debe a una agrupación de mutaciones en el gen DMD, en el locus Xp21.2, que codifica para la distrofina, la cual es una proteína de tipo citoesquelético que se encuentra ubicada junto a la membrana plasmática de la célula muscular esquelética, siendo su función la de anclar a las proteínas musculares citoplasmáticas(3)(4). Además, también previene posibles daños al sarcolema producidos por contracciones bruscas.

La falta de distrofina lleva a la pérdida del DAPC (complejo proteico asociado a la distrofina), lo que lleva a la aparición de defectos progresivos, como la pérdida de la homeostasis cálcica, posible activación de proteasas y de citoquinas proinflamatorias, disfunción mitocondrial debido al flujo inflamatorio continuo, fibrosis, ciclos repetitivos de necrosis y regeneración muscular alterada(5). La susceptibilidad del sarcolema al daño inducido por contracción aumenta, y junto con la posibilidad de canales de Ca<sup>2+</sup> alterados, aumenta el flujo de calcio a las fibras distróficas. Esto conlleva la activación de la proteasa y formación de radicales libres por vía citosólica o mitocondrial, desencadenando la destrucción muscular con inflamación crónica, y en paralelo, disfunción de los vasos sanguíneos conducen a una isquemia(6).

Esta proteína se expresa en multitud de áreas de tejido, como puede ser también el tejido cerebral, por lo que estos pacientes pueden presentar retardo cognitivo o incluso deficiencias en los procesos de aprendizaje(5). Es importante diferenciarla de la distrofia de Becker, un subtipo de distrofia en la que se afecta la misma proteína, pero no existe una falta total en su función, sino un descenso, por lo que la habilidad de caminar se mantiene durante más tiempo y los síntomas son menos severos.

El gen DMD anteriormente mencionado es el más largo de todos los genes humanos, contando con 79 agrupaciones exónicas, y teniendo uno de los porcentajes más altos de mutaciones espontaneas. La base genética y origen de la enfermedad se debe en el porcentaje más alto a deleciones del exón (60%), duplicaciones exónicas (15%), pequeñas mutaciones de inserción/delección (20%), y mutaciones espontaneas (10%). Sin excepción entre los diferentes orígenes genéticos mencionados anteriormente, se induce un cambio en el marco de lectura que produce el error. Existe un pequeño porcentaje de pacientes, que debido a un error posterior sufren una recolocación el marco de lectura, lo que provoca la no expresión del error(6).

La enfermedad transcurre a lo largo de una serie de etapas bien definidas clínicamente, pero que varían significativamente en el tiempo entre diferentes pacientes:

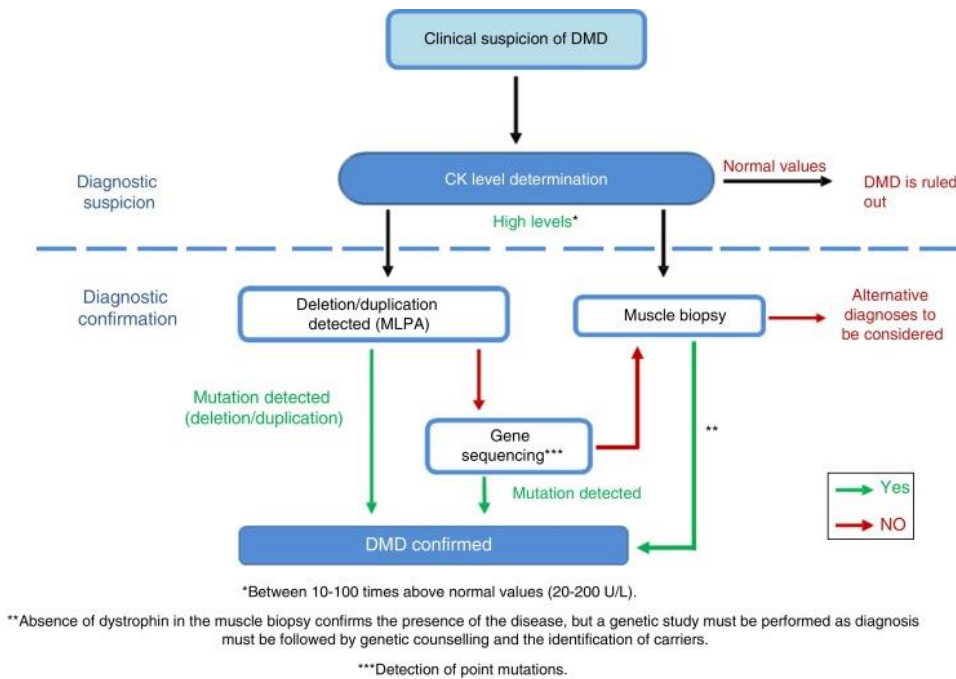
- Pre-Debilidad: primeros años de vida, puede incluso llegar a ser un periodo asintomático, ya que no hay manifestaciones clínicas observables de la debilidad, pero muchas veces están presentes signos de retardo cognitivo, dificultad con el lenguaje o incapacidad motriz(7).
- Ambulante inicial: típico durante la infancia, muy común entre los 2 y 3 años, algunos casos más tarde, dificultad motora, como en actividades simples como subir escaleras, comienza a apreciarse uno de los signos físicos más característicos con la pseudohipertrofia del gemelo(7).
- Ambulante Tardío: Aparecen signos clásicos, como la debilidad de cintura pélvica o el signo de Gowers. Suele darse a partir de los 5 años. Es la etapa donde se suele conseguir el diagnóstico diferencial(7).
- No Ambulante inicial: Progresa la enfermedad con la debilidad que se extiende a las extremidades superiores, y se producen problemas de desviación de la columna debido a la marcha (generalmente escoliosis)(7).
- No ambulante tardío: Fase a partir de los 15 años, generalmente se encuentran en silla de ruedas, con insuficiencia cardiaca y respiratoria progresivas(7).

El diagnóstico de la enfermedad se basa en una serie de puntos, incluyendo el cuadro clínico, el historial familiar, resultados de pruebas bioquímicas, así como hallazgos miopáticos en pruebas de electromiografía.

Un ejemplo de prueba bioquímica son los niveles altos de creatina quinasa sérica, que suelen ser entre 10 y 100 veces mayores que los presentes en un paciente sano; sin embargo, la medición de la creatina quinasa como marcador está influenciado por la edad, la actividad física, y los tratamientos farmacológicos a los que esté sometido el paciente, por lo que no es útil para controlar la progresión de la enfermedad ni para evidenciar a las portadoras femeninas del gen, por lo que se busca complementariedad con otros marcadores bioquímicos no invasivos como son la folistatina y la miostatina(7).

Es importante tener en cuenta que la acelerada destrucción muscular puede llevar a altos niveles de transaminasas en plasma, lo que puede confundirse con una posible enfermedad hepática en niños no diagnosticados con la distrofia de Duchenne. Se puede recurrir a biopsias, aunque al ser un proceso de carácter invasivo no son muy recomendadas, que muestran un resultado de

tejido en proceso de necrosis. El diagnóstico genético, que suele de ser de elección en caso de una sospecha de distrofia de Duchenne, se realiza en primera instancia mediante técnica MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), buscando los exones involucrados en los procesos de delección y duplicación(8). En caso de que la prueba genética sea negativa, pero existan niveles altos de creatina quinasa sérica, y otras manifestaciones que apunte a una posible distrofia, se debe realizar la biopsia.



El tratamiento actual presenta la limitación de que es un tratamiento incapaz de curar la enfermedad, es un tratamiento totalmente sintomático, con la intención de manejar las diferentes complicaciones de la enfermedad y prevenir su avance. Su intención terapéutica actual es conseguir cambiar el fenotipo que expresa la distrofia de Duchenne por el de la distrofia de Becker, más benigna y sencilla de controlar. Los tratamientos en estudio actuales tienen dos premisas claras en su intención de buscar un principio activo funcional:

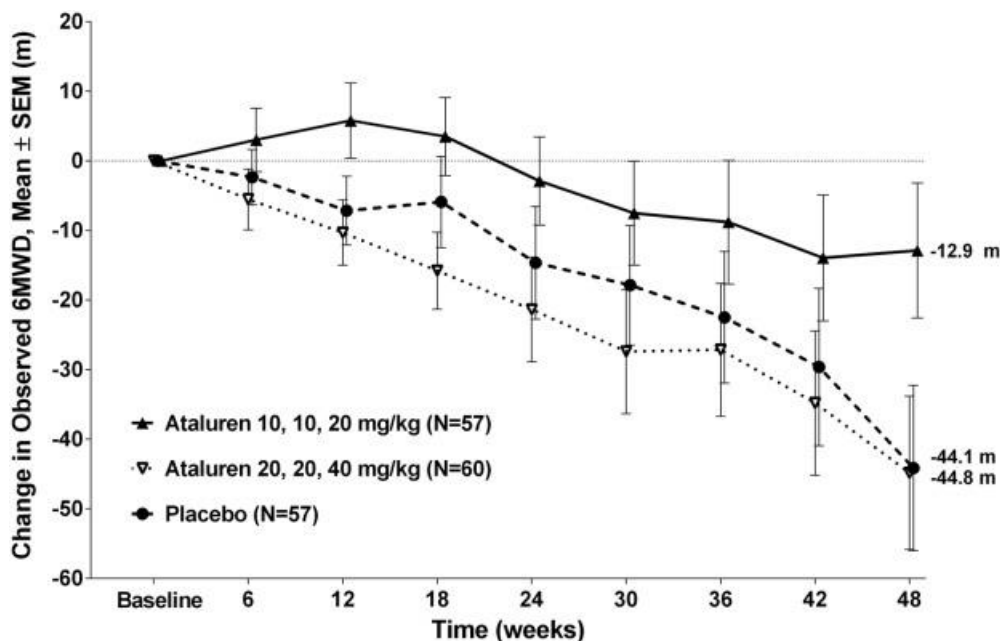
- 1) La capacidad de restaurar la expresión de distrofina o de la proteína utropina, una de las proteínas en estudio como posibles sustitutas de la distrofina.
  - 2) Mitigar los mecanismos patológicos secundarios debido al marco de lectura erróneo.
- (9)

**Corticoterapia:** Aportan beneficios a largo plazo en el sistema cardíaco y motor, además de mejorar la función respiratoria. Una de las grandes ventajas frente a la terapia génica es que actúan en todos los pacientes afectados, es decir, no son selectivos con los pacientes como es el caso de la terapia génica(10). Se recomienda empezar el tratamiento cuando el paciente alcance una función motora estable (entorno a los 5 años). Existe cierta controversia en si el tratamiento debe mantenerse tras la pérdida de capacidad ambulatoria, pero se ha demostrado que reducen la incidencia de escoliosis, preservan la fuerza de los miembros superiores y retrasan los problemas cardíacos y pulmonares. Debe cumplirse la vacunación establecida en

el calendario nacional antes de empezar el tratamiento con los corticosteroides, y debe poder demostrarse la inmunidad frente a la varicela. Uno de los fármacos más habituales en el tratamiento de estas complicaciones es el deflazacort, siendo de preferencia entre los diferentes corticoides, aunque también está muy extendido el uso de prednisona(11)(12).

Terapia génica: En las últimas décadas, se ha procedido al estudio de diferentes terapias génicas con grandes avances en el tratamiento de la distrofia de Duchenne. El gran inconveniente de este tipo de terapia es que está centrado en mutaciones específicas, por lo que solo un bajo porcentaje de los afectados se beneficiaría de su utilización y desarrollo. A continuación, los principales fármacos específicos usados en la actual terapia génica:

- Ataluren (Translarna®): terapia modificadora del marco de lectura. Restaura el marco de lectura del ARN mensajero, modificando el codón stop prematuro, permitiendo la codificación de distrofina. La eficacia de este fármaco se demostró en 2014, cuando un ensayo clínico en fase 2b mostro una progresión más lenta de la enfermedad, pero sin mejoras significativas en el test de la marcha, lo que llevo a la aprobación cuestionada del fármaco por parte de la EMA, con indicación para pacientes con capacidad ambulante mayores de cinco años. Sin embargo, años más tarde un ensayo de fase 3 con un tamaño muestra de 228 pacientes, demostró que el beneficio en el test de la marcha no era significativo, por lo que desde entonces se encuentra como un medicamento huérfano designado por la FDA. A continuación, se puede observar el resultado de uno de los ensayos, en como afectaba la toma de ataluren al test de los 6 minutos andados (6MWD). Es un tratamiento con alta biodisponibilidad oral(13)(14).



- Eteplirseno (Exondys51®): es un oligonucleótido sin sentido indicado para saltar el exón 51, permitiendo la recuperación del marco de lectura en deleciones de la zona central del gen. Un estudio piloto en fase tres demostró su capacidad de aumentar las concentraciones de distrofina a nivel tisular, por lo que la FDA procedió a su aprobación. Su vía de administración es intramuscular.(15)

- **Utrofina:** es un análogo estructural y funcional de la distrofina, compartiendo un 80% de homología, y con una redundancia funcional (ambas se encuentran en procesos de reparación y anclaje a nivel citoesquelético). Se encuentra en abundancia en pulmón, riñón, hígado, bazo y cerebro, con niveles bajos en tejido cardiaco y en músculo esquelético. Durante el desarrollo muscular, esta proteína es sustituida por la distrofina a ese nivel. Una vez en la edad adulta, se encuentra en uniones neuromusculares y miotendinosas. En músculos con falta de distrofina, la utrofina se encuentra aumentada (hasta 1.8 veces más), como parte del proceso natural de reparación, incluso en pacientes con distrofia de Duchenne. Este comportamiento ha demostrado que puede actuar como sustituto de la distrofina, siendo de momento estudiada por hiperexpresión en ratones de laboratorio con mutaciones en el gen de Duchenne (ratones MDX). La utrofina se propuso como un sustituto para compensar la falta de distrofina en los pacientes con Duchenne. Por tanto, moduladores capaces de regular la expresión de utrofina conforman una posible vía de estudio terapéutico. Ejemplos de esta vía de tratamiento serían el Ezutromid (estudio en fase 2), AICAR, Nabumetona, Hergulina (aumenta los niveles de utrofina por regulación epigenética del promotor utrofina A) y resveratrol (estos últimos presentan pruebas en ratón MDX, pero no tienen ensayos clínicos con pacientes Duchenne)(16)(17).

Además, existen aproximaciones y estrategias terapéuticas que se basan en intentar aliviar la sintomatología secundaria derivada de la falta de distrofina, como puede ser como problemas regulatorios en la homeostasis cálcica, estrés oxidativo y NfκB, disfunciones mitocondriales, fibrosis, debilidad muscular e isquemia:

- **Desregulación cálcica:** la falta de distrofina produce rupturas de membranas y canales de Ca<sup>2+</sup> disfuncionales (presentan escapes), lo que compromete la homeostasis cálcica y suele derivar en un proceso inflamatorio continuo, ciclos de regeneración/destrucción y fibrosis. En este caso, se ha utilizado el AT-300, un péptido capaz de bloquear los canales mecanosensitivos de calcio, lo que produce ligeras mejoras en ratones MDX. Otro ejemplo sería el Rimeporide, un inhibidor NHE-1 con propiedades antifibroticas y antiinflamatorias en tejido cardiaco y esquelético(18).
- **Estrés oxidativo/ROS:** La influencia del Ca<sup>2+</sup> produce la aparición de más ROS, que conlleva un elevado estrés oxidativo. Además, las ROS exacerbaban la desregulación de calcio, lo que produce disfunción mitocondrial y la activación de las vías Nf-κB y TGF-β, responsables de procesos inflamatorios. El análogo sintético de la coenzima Q10, la idebenona, es capaz de estimular el flujo electrónico mitocondrial, que presenta cualidades cardioprotectoras y mejora la tolerancia al ejercicio en ratones MDX. Un estudio en fase 3 demostró una reducción de la pérdida de capacidad respiratoria en pacientes tratados. La simvastatina está dando a su vez buenos resultados en ratones, ya que al reducir la cantidad de LDL se disminuye el estrés oxidativo por la reducción de los niveles de NOX2 (un agente ROS)(19).
- **Disfunción mitocondrial:** Niveles intracelulares excesivamente altos de Ca<sup>2+</sup> producen una disfunción mitocondrial, lo que se traduce en una menor producción de ATP y un aumento de las ROS. También se produce la permeabilización de la mitocondria por la formación de MPTP (poros de transición permeable de la mitocondria), mediado por la ciclofilina D. Para aliviar este defecto, se han encontrado análogos de la ciclosporina (alispovir), que inhiben la producción de los MPTP.

En cuanto al tratamiento de soporte, es muy importante llevar a cabo terapia en todos los ámbitos que son afectados con el desarrollo de la enfermedad, a fin de reducir el impacto sobre el desarrollo diario del paciente, y mejorar en lo posible su calidad de vida:

- Gestión neuromuscular: Desde muy temprano diagnóstico, un equipo de fisioterapeutas, ortopedas, rehabilitadores y expertos en medicina neuromuscular deben encargarse del cuidado de todas las diferentes articulaciones y grupos musculares del paciente, promoviendo una movilidad y un cuidado simétrico entre todos los grandes grupos musculares. Es recomendable que el paciente se someta a revisiones de manera semestral, para identificar factores de riesgo y ser especialmente cauteloso con ellos. En las revisiones, es recomendable que el paciente se someta a los test pertinentes para ver la evolución de la enfermedad, siendo de especial interés aquellos que miden la fuerza de las diversas extremidades, así como el test de los 6 minutos de marcha (6MWD). También es recomendable el uso de aparatos ortopédicos externos, que ayuden a corregir posturas y favorezcan un correcto movimiento de las articulaciones, promoviendo un desgaste más lento y un mayor tiempo de funcionalidad. Se recomienda ejercicios que pongan en actividad al cuerpo entero, pero sin ser demasiado extenuantes o lesivos, por lo que la natación es un ejercicio altamente recomendado a los pacientes en fase ambulatoria. También deben recurrirse a las ortosis solo cuando el paciente este cerca de perder la capacidad ambulatoria, para evitar una decadencia más acelerada, y mantener al paciente no ambulante activo con terapia ocupacional(20).
- Gestión Respiratoria: Deben estar involucrados neumólogos y fisioterapeutas respiratorios. Durante la fase ambulatoria, es muy importante mantener un control sobre la capacidad vital forzada, haciendo revisiones de carácter al menos anual, que con la pérdida de la capacidad ambulatoria deben reducirse a semestrales. También debe medirse la saturación de oxígeno en sangre con la ayuda de pluxiosímetro. En caso de que la capacidad vital forzada sea baja, deben realizarse estudios de respiración nocturna, buscando momentos de apnea o de síndromes de hipoventilación nocturna. Mediante el control respiratorio, también se produce control de la función cardíaca. Mediante la vacunación, se produce un control de las diferentes patologías de origen vírico que pueden afectar al sistema respiratorio, como el neumococo o la gripe, sin embargo, debemos tener en cuenta la inmunodepresión causada por la toma de corticoesteroides, que puede producir una infección de mayor calibre(20).
- Gestión cardiovascular: Es una de las complicaciones de aparición más tardía, pero de más dificultad en el tratamiento, convirtiéndose en una de las principales causas de exitus en este tipo de pacientes. Generalmente se presenta como disfunciones en el ventrículo izquierdo, progresando a una dilatación cardíaca, que cursa con fallo cardíaco y arritmia. El problema viene en que suelen ser cardiomiopatías invisibles, ya que la falta de movilidad del paciente las oculta, por lo que es necesario realizar las pruebas pertinentes para proceder a una detección temprana de la miopatía, y llegara un diagnóstico adecuado. Las pruebas realizadas deben incluir ecocardiogramas y electrocardiogramas, con la realización de estas pruebas de manera bianual. Se admite también la realización de resonancias magnéticas cardíacas, debido a su sensibilidad en detectar fibrosis y disfunciones cardíacas(20).

- **Gestión Nutricional:** los pacientes afectados por la distrofia de Duchenne suelen presentar problemas de infrapeso, ya que, aunque son personas de movilidad reducida, la afectación de grupos musculares como los del esófago puede causar disfagia, lo que exacerbaría problemas como la pérdida de fuerza muscular. En etapas tardías no ambulantes, puede recomendarse la utilización de una sonda nasogástrica. Si existe una pérdida de peso alarmante, debe recalcularse el gasto calórico dietario y tener en cuenta un posible sobreesfuerzo respiratorio que se traduce en un aumento del gasto energético diario. Otro problema de los pacientes no ambulatorios tardíos puede ser la aparición de reflujo gastroesofágico o esofagitis por esa involución de los músculos esofágicos. Ambas patologías se tratan con antagonistas H<sub>2</sub>(como la ranitidina), o inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol), además de usar en combinación antiácidos y procinéticos. Además, estos pacientes tienden a presentar largas temporadas de estreñimiento, por lo que el uso de laxantes o enemas está recomendado de manera ocasional para aliviar la constipación. (20)
- **Gestión cognitiva:** a pesar de que la distrofia de Duchenne tiende a expresarse en grandes grupos musculares, también puede afectar al tejido del sistema nervioso central, lo que se traduce en la aparición de problemas de desarrollo neuronal en la infancia del paciente, problemas de aprendizaje en pacientes en edad escolar, así como síndromes obsesivo compulsivos, del espectro autista, déficit de atención y trastornos de conducta, que pueden aparecer incluso antes que los problemas musculares. Es importante contar con apoyo psicológico, ya que muchas veces, los problemas cognitivos o de conducta pueden ser más difíciles de tratar que los musculares, sobre todo en etapas tempranas, por lo que mantener un cuidado psicológico del paciente y de los progenitores en todo momento debe ser crucial(20).

### **Material y métodos**

Se realizó una revisión de carácter bibliográfico de los trabajos publicados en los últimos 10 años. Para ello, se procedió a la consulta de fuentes primarias, secundarias y terciarias. Esta consulta se completó a su vez con una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed entre los años 2009 y 2019 y de las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en el tratamiento de esta patología, así como los informes de evaluación de las agencias reguladoras.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Se realizó una búsqueda inicial por lenguaje libre y se introdujeron los siguientes términos de búsqueda (en inglés y en castellano): distrofia (dystrophy), Duchenne, muscular, oral, tratamiento (treatment), Atalureno (ataluren), Eteplirseno (eteplirsen), deflazacort, prednisona (prednisone), idabenaona (idabeneone), 6MWD, ambulante (ambulant), no ambulante (non ambulant), open-labeled, uthropin(utrofina).

### **Objetivo**

El objetivo de este trabajo de carácter bibliográfico es evaluar ejemplos de ensayos clínicos de las diferentes terapias orales, en uso y en estudio, y su repercusión sobre la calidad de vida general y su capacidad de causar una ralentización o un detrimento de la distrofia de Duchenne.



## **Discusión y Resultados**

### **Atalureno**

El descubrimiento del atalureno viene basado en la realización de dos cribados de alto rendimiento basados en pruebas de la luciferasa, donde se evaluaron cerca de 800000 compuestos de bajo peso molecular capaces de realizar una lectura ribosómica completa utilizando como diana el control post translacional genético, o PTC (es decir, la capacidad de actuar sobre la expresión de una determinada proteína). Se identificó el PTC124, más tarde denominado atalureno, que tenía capacidad de restaurar la expresión de distrofina en células aisladas de un paciente con distrofia muscular de Duchenne, y en células de ratones mdx. Uno de los resultados iniciales más significativos fue la ganancia de fuerza muscular por parte de los diferentes grupos musculares en las cuatro semanas siguientes a la administración diaria del atalureno(21).

Sin embargo, poco después de esta publicación, ciertos informes posteriores ponían en duda la validez del método de cribado de alto rendimiento, ya que el compuesto era capaz de unirse a la proteína luciferasa. Esta unión aumentaba la estabilidad de la proteína, lo que aumentaba la actividad de la luciferasa, independientemente de la capacidad de leer a través de controles post translacionales (PTCs). Este proceso ha llevado a la aparición de un debate sobre la actividad del compuesto, con estudios independientes que defienden la actividad, como otros que la niegan.

La diferente habilidad del atalureno para detener y suprimir codones de parada prematuros que se sabe que están asociados a diferentes patologías genéticas puede depender de varios factores. La sensibilidad de los ensayos utilizados para evaluar la eficacia del compuesto puede ser en parte responsable por la falta de actividad detectada en ciertos modelos. Factores como la estabilidad del mRNA y su susceptibilidad a la degradación pueden jugar un papel clave en las diferencias observadas(22). Además, se sabe que estos factores pueden variar ampliamente en función del gen observado, restringiendo la actividad del complejo de transcripción inverso (RTC) a una pequeña ventana de tiempo operacional donde el compuesto puede interactuar con el rRNA. Por tanto, es plausible aceptar diferencias entre los diferentes modelos a nivel de efectos detectados, y que probablemente requieran tratamiento con otros RTCs con eficacia mejorada. A pesar de las limitaciones, los datos obtenidos en ratones mdx y modelos animales son de interés como para continuar la investigación del atalureno(23).

Se realizaron estudios preclínicos en ratas y perros que recibieron el PTC 124 de manera oral por 28 días se mostraron sin efectos secundarios a nivel de pulmón, corazón, o SNC, incluso siendo administrados a grandes dosis. Los estudios de fase I en voluntarios sanos se utilizaron para determinar la seguridad y la farmacocinética del atalureno, identificando la dosis ideal para obtener concentraciones plasmáticas necesarias para los estudios en pacientes con distrofia muscular de Duchenne(21).

Los estudios se llevaron a cabo en un total de 62 sujetos, con edades comprendidas entre los 18 y los 30 años, randomizados en dos grupos: los estudios de escalado en dosis simple se llevaron a cabo en 18 sujetos, que recibieron concentración de PTC124 de 3,10,30, 100, 150, 200 mg/kg. Los efectos secundarios incluyeron dolor de cabeza, mareos, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal, todo reportado por los pacientes con dosis superiores a 150 mg/kg. Los efectos secundarios decrecieron de manera dosis-dependiente. En las altas dosis, se presentó un aumento de las enzimas hepáticas alaninaaminotransferasa (ALT), y aspartatoaminotransferasa (AST), lo que puede sugerir ligera toxicidad hepática(21)(24).

**Table I** Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters for Plasma PTC124 in a Single-Dose Study

Parameter, Units	Stage 1: PTC124 Dose (n)						Stage 2: PTC124 Dose (n)	
	Fasted						Fasted	Fed*
	3 mg/kg (6)	10 mg/kg (6)	30 mg/kg (6)	100 mg/kg (6)	150 mg/kg (6)	200 mg/kg (6)	50 mg/kg (12)	50 mg/kg (12)
$t_{max}$ , h	1.0 (1.0)	0.7 (0.3)	0.9 (0.2)	2.2 (1.0)	2.0 (1.3)	2.7 (0.8)	0.9 (0.2)	2.5 (1.9)
$t_{1/2}$ <sup>b</sup> , h	3.1 (0.2)	3.6 (0.2)	4.7 (0.1)	5.4 (1.1)	5.1 (0.7)	6.3 (2.0)	5.3 (0.5)	4.8 (0.7)
$C_{max}$ , µg/mL	6 (0.5)	27 (6)	90 (22)	210 (75)	260 (33)	314 (29)	109 (28)	99 (24)
$AUC_{0-24}$ , µg•h/mL	27 (6)	110 (16)	477 (97)	2059 (1195)	2788 (984)	2795 (374)	661 (210)	872 (309)
$AUC_{0-72}$ , µg•h/mL	27 (6)	110 (16)	482 (95)	2200 (1422)	3001 (1214)	2937 (436)	684 (216)	900 (32)
Dose-normalized $C_{max}$ , µg/mL/mg/kg	2.0 (0.2)	2.7 (0.6)	3.0 (0.7)	2.1 (0.8)	2.1 (0.2)	1.6 (0.1)	2.2 (0.6)	2.0 (0.7)
Dose-normalized $AUC_{0-24}$ , µg•h/mL/mg/kg	9.0 (2.0)	11.0 (1.6)	15.9 (3.2)	20.6 (12.0)	18.6 (6.6)	14.0 (1.9)	13.2 (4.2)	17.4 (6.2)

Los estudios de dosis múltiple del ensayo en fase I se llevaron a cabo sobre 30 voluntarios sanos, los sujetos fueron randomizados en cuatro grupos, cada uno recibiendo el compuesto cada 12 horas en dosis de 10, 20, 30 y 50 mg /kg, durante siete días. Como en la dosis única, se apreciaron aumentos de la alaninaaminotransferasa y de la aspartatoaminotransferasa, en un porcentaje entre el 30-50% independientemente de la dosis administrada, confirmando la posibilidad de toxicidad hepática. Además, los análisis en células mononucleares en sangre periférica y plasma no mostraron fallos en la lectura de codones stop, validando los resultados obtenidos con anterioridad(24).

Se obtuvieron datos de seguridad a través de los voluntarios sanos, lo que promovió el inicio de los ensayos de fase IIa en pacientes con enfermedad de Duchenne. El ensayo se llevó a cabo con la administración activo del atalureno durante un periodo de 28 días. Todos los sujetos se randomizaron en tres grupos que debían tomar atalureno tres veces diarias, tras las principales comidas del día (desayuno, comida y cena). El primer grupo se denominó de baja dosis (4-4-8 mg/kg/d), el segundo dosis intermedia (10-10-20 mg/kg/d), y el tercero alta dosis (20-20-40 mg/kg/d). No se detectaron ningún tipo de reacciones adversas en ninguno de los tres grupos, pero si se observó que las concentraciones séricas eran inferiores a las del grupo de pacientes del estudio en fase I. Los resultados del ensayo mostraron la aparición de bajos niveles de expresión de distrofina en biopsias musculares de los pacientes tratados en los grupos de baja y media dosis, pero nada en el de alta dosis, y se apreció un descenso de los marcadores de creatina quinasa sérica, AST, y ALT, marcadores todos ellos de integridad muscular, que se veían aumentados en el transcurso de la enfermedad. Sin embargo, no se notaron cambios estadísticamente significativos en la fuerza muscular(25).

Posteriormente, se inició un estudio en fase IIb para evaluar la eficacia y la seguridad del atalureno en pacientes con enfermedad de Duchenne derivado de mutaciones sin sentido. Se evaluaron 174 pacientes, entre 9 y 20 años, randomizados en tres grupos, que recibieron placebo, dosis media de atalureno (10-10-20 mg/kg/d), o dosis alta de atalureno (20-20-40 mg/kg/d), durante un periodo de un año. El primer punto de evaluación fue el 6MWD, el método más ampliamente extendido para caracterizar la eficacia de un tratamiento en un paciente DMD, aunque sólo sirve para evaluar pacientes en etapa ambulatoria, pues se basa en la distancia cubierta tras seis minutos de marcha continua. Es un test muy dependiente del estado del paciente, así que los resultados pueden variar ampliamente, sobre todo en el mismo baremo de edad. De manera arbitraria, se entiende que es necesaria una diferencia de 30 metros en el 6MWD para considerar que el fármaco utilizado presenta una eficacia significativa. Los

siguientes puntos de evaluación fueron una disminución en los niveles de creatina quinasa sérica, la aparición de expresión de distrofina en biopsias de tejido muscular del bíceps, el ritmo cardiaco, y otras funciones motoras de interés(25)(14).

Los resultados iniciales del estudio en fase IIB fueron decepcionantes, ya que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el vs atalureno/placebo, seguidos por la aparición de una respuesta en forma de campana en pacientes tratados con altas dosis de atalureno, es decir, estos pacientes mostraban una menor capacidad en el 6MWD que el resto de los grupos. Tras el análisis inicial, se encontraron efectos significativos en los pacientes tratados a bajas dosis, de media, los pacientes tratados con el patrón (10-10-20 mg/kg) mostraron más capacidad de cubrir distancias largas en el 6MWD que el resto de los grupos. De entre estos, los pacientes que fueron capaces de recorrer más de 350 metro fueron los que más diferencia mostraron con el grupo placebo, consiguiendo una media de 68.2 metros más cubiertos en el 6MWD. Los otros objetivos secundarios tampoco mostraron ningún interés estadístico significativo, así como las diferentes biopsias tampoco mostraron un aumento significativo de los valores de distrofina(14)(25).

Se desconocen las razones exactas para la falta de actividad de las altas dosis de atalureno, pero diferentes hipótesis señalan el porqué de la aparición de las curvas de inhibición presentes, la más plausible la interferencia del complejo de transcripción inversa, con procesos de translación y síntesis de proteínas, siendo además extensible a otros fármacos con acción similar, ya que la gentamicina también se ve afectada por este proceso.

Se continuo con un ensayo de fase III, en el que se buscó la capacidad del atalureno de limitar y retrasar el avance de la enfermedad en los pacientes DMD. Un total de 220 pacientes en diferentes hospitales a nivel mundial formaron parte del estudio, siendo muchos de ellos parte a su vez del estudio de fase IIB anteriormente. Los pacientes con edades comprendidas entre 7 y 16 años se randomizaron en dos grupos de unos 110 sujetos. Cada grupo recibía o dosis media de atalureno (10-10-20 mg/kg), la única con resultados óptimos, o placebo, durante un año, que posteriormente se amplió a un ensayo abierto durante un periodo de un año más. Una vez más, el objetivo primario fue encontrar diferencias significativas en el 6MWD. Los resultados de la parte cerrada del ensayo (doble ciego), confirmaron que la diferencia no es estadísticamente significativa como había hecho el ensayo en fase IIB, siendo en general el beneficio en el test de 6MWD de 15 metros, no siendo estadísticamente significativo, y estando la distancia apropiada en 30 metros. Los demás puntos secundarios tampoco mostraron ningún resultado estadísticamente significativo, pero se procedió a implantar nuevas metas durante el año de ensayo abierto, que puedan servir de guías para posibles estudios futuros(25).

Para solicitar la aprobación de un fármaco a nivel mundial, se requiere la adquisición y correspondiente solicitud de una patente, que varía de un país a otro, aunque a nivel farmacológico esto está centrado en las dos grandes agencias regulatorias de medicación, EMA (EU), y FDA (EEUU).

El proceso por la FDA es largo, ya que los resultados de los ensayos clínicos deben ser agrupados en una solicitud de nuevo fármaco (new drug application o NDA), que es sometido a un control exhaustivo por parte de la FDA. En Europa, la aprobación es tramitada por la EMA, consistente en un sistema centralizado para todos los estados miembros. Los datos presentados a la agencia no solo deben demostrar la seguridad del fármaco, sino también su eficacia.

En el caso de la enfermedad de Duchenne, al ser una enfermedad rara, que pone en riesgo la vida desde una edad temprana, y no tiene cura definitiva actualmente, se considera una enfermedad huérfana, lo que hace susceptible que empresas que comiencen a estudiar posibles

tratamientos o realicen ensayos clínicos relacionados reciban ayudas gubernamentales, así como status que permite agilizar los protocolos en caso de aprobación de alguna terapia funcional. Sin embargo, en el caso del atalureno, este proceso ha tenido sus idas y venidas. PTC Therapeutics solicitó la aprobación a la FDA en 2011, siendo rechazada por la falta de datos estadísticamente significativos en el estudio IIB, a pesar de la solicitud de revisión aportando el meta análisis del subgrupo de dosis media, que presentaba mejoras significativas. La FDA rechazó totalmente dicho NDA, pero actualmente, con la finalización del ensayo en fase III, se está presentando un nuevo dossier de aprobación por parte de la compañía. En Europa, se presentó para su aprobación en 2014, siendo rechazado por los mismos principios que en la agencia americana. Sin embargo, tras la revisión de los subgrupos donde se experimentó mejora, la agencia europea ordenó una aprobación cautelar, siendo el primer fármaco aprobado para las mutaciones en el gen de la distrofina. Actualmente, el compuesto está sometido a regulación anual por parte de la agencia, así como renovación de la patente también de manera anual.

Sin embargo, existe una limitación para este tratamiento que radica en su indicación. El tratamiento está aprobado para el uso en pacientes menores de 5 años, que todavía presenten capacidad ambulatoria, además de los requisitos génicos indispensables para que el atalureno sea funcional, que estemos hablando de mutaciones sin sentido.

Debido a la falta de tratamientos existentes, se está extendiendo la práctica de ensayos clínicos abiertos en pacientes que han perdido la capacidad ambulatoria. Un ejemplo sería el grupo de estudio de Ebrahimi-Fakhiri et al., que llevaron a cabo un estudio en cuatro pacientes DMD, y se encargaron de registrar de manera rutinaria la función cardíaca, la función pulmonar, y la fuerza muscular. La edad media de pérdida de capacidad ambulatoria fue de  $10.1 \pm 0.5$  años, y la edad de administración del atalureno, de  $14.1 \pm 1.4$  años. Las principales comparaciones se centraron en el FS (fractional shortening, referido a la fracción diastólica que se pierde en una sístole), capacidad vital forzada, y el índice de masa corporal en dos periodos concretos (año y medio antes y después del tratamiento), pudiéndose ver los resultados en la tabla adjunta. La conclusión del ensayo fue una leve atenuación de la patología tras el inicio del tratamiento con atalureno.

Es también notable el estudio de un caso presentado por Politano et al., que llevaron a cabo un ensayo con una mujer portadora sintomática. Generalmente, las mujeres son asintomáticas, pero un bajo porcentaje (en torno al 2.5%), puede presentar cardiomiopatías o distrofias musculares leves. En este caso, se trataba de una paciente de 26 años, ambulante, que recibió atalureno durante los últimos 9 meses. La primera observación de sintomatología fue a los 18 meses de vida, cuando presentaba retraso en los percentiles de movilidad, y unos niveles de creatina quinasa sérica 10 veces superiores a los habituales. La biopsia muscular reveló una falta prácticamente total de distrofina en algunas fibras, mientras que otras mantenían la expresión normal. Ni la PCR ni el MLPA dieron positivo para deleciones o duplicaciones. En un primer momento, la paciente fue tratada con deflazacort y antioxidantes, mostrando solo un pequeño deterioro muscular. A los 25 años, aún era capaz de caminar, pero había perdido habilidades como levantarse del suelo por sí misma. Tras encontrar la causa del déficit de distrofina en una mutación del exon 53, fue seleccionada como candidata a tratamiento con atalureno, mostrando rápidamente una mejora en la fuerza muscular. Una fractura traumática de fémur impidió la toma de la medicación durante dos meses, pero tras ella, retomó la medicación, y mejoró ampliamente los test dinámicos, incluyendo el 6MWD(26).

Table 1  
Delta changes in LVFS [%], FVC [%], FVC [L] and BMI [kg/m<sup>2</sup>].

		P1	P2	P3	P4	PI-4
LVFS (%)	Δ Time period 1	-9	-3	+11	-6	-1.75 ± 8.8
	Baseline	26	29	32	27	28.5 ± 2.6
	Δ Time period 2	±0	±0	-4	+3	-0.5 ± 2.9
FVC (%)	Δ Time period 1	-28.1	-23.8	-8.3	-16.8	-19.2 ± 8.7
	Baseline	28	39	44	47.2	39.6 ± 8.4
	Δ Time period 2	+8.4	-1.7	-15	+0.8	-1.9 ± 9.7
FVC (L)	Δ Time period 1	-0.91	-0.7	-0.09	+0.19	-0.38 ± 0.51
	Baseline	1.07	1.52	1.41	1.15	1.29 ± 0.21
	Δ Time period 2	+0.55	+0.13	-0.24	+0.31	0.19 ± 0.33
BMI (kg m <sup>2</sup> )	Δ Time period 1	-4	-1.8	+2.97	-1.95	-1.20 ± 2.95
	Baseline	19.4	21.8	33.2	16.8	22.8 ± 7.23
	Δ Time period 2	-1.1	-3.5	+1.9	-0.4	-0.775 ± 2.22

Este tipo de estudios pueden abrir nuevos caminos de investigación no sólo en ampliar las indicaciones actuales del atalureno, sino en moléculas con la misma diana y propiedades semejantes que puedan presentar una eficacia terapéutica mayor en el tratamiento de la enfermedad de Duchenne y otras patologías de corte neuromuscular.

### **Prednisona/Deflazacort**

Los corticoides representan un estándar en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con distrofias musculares, por ello son una piedra angular en los pacientes DMD(12). Los corticoides más utilizados son la prednisona y el deflazacort, ya que ambos presentan capacidad de ralentizar el avance de la enfermedad, y ayudan a mantener la fuerza muscular, por lo que su uso desde temprana edad ayuda a cambiar el curso de la enfermedad. En un primer momento, se recomendaba la prednisona como tratamiento estándar y de primera línea para todos los pacientes con DMD mayores de 5 años, pero en los últimos años el uso de deflazacort como terapia oral está desplazando a la prednisona. Esto ha llevado a diferentes estudios comparativos entre la eficacia de ambos fármacos en ralentizar la enfermedad, como el presentado por Shieh et al. , que será la base de nuestra discusión en este grupo(27).

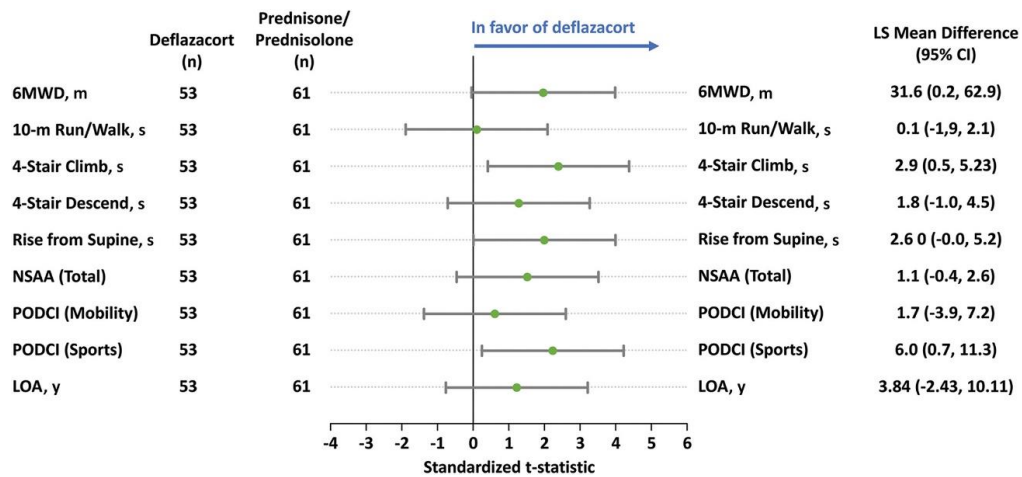
El estudio se basó en los pacientes del ensayo de fase III del atalureno, induciendo un estudio randomizado doble ciego, con control de placebo durante 3 meses, buscando comparar la eficacia en la capacidad de disminuir la pérdida de fuerza muscular por parte de deflazacort 0.9 mg/kg/d, deflazacort 1.2 mg/kg/d, o prednisona 0.75 mg/kg/d(27).

Los pacientes que entraron al estudio llevaban más de seis meses en terapia con corticoides, habiendo mantenido la dosis de manera estable durante los últimos tres, y no se esperaban cambios en la dosis en la duración del estudio, aunque alteraciones de dosis por cambios de peso drásticos se permitieron. El grupo de pacientes con intención de tratamiento presentó 114 sujetos, de entre 7 y 16 años, de los cuales 61 recibieron prednisona y 53 deflazacort(27).

Se utilizaron diferentes test para evaluar la condición física de los pacientes, incluidos TFTs (test en función del tiempo, que se basan en el ascenso/descenso de 4 escalones, alzarse desde posición supina y 10 metros de marcha)(7). El test de evaluación fue el NSAA, un test validado

específicamente para pacientes DMD, muy sensible a los cambios, que se encarga de evaluar 17 habilidades funcionales de los pacientes ambulatorios, y les da una puntuación de 0 a 34 en total, siendo 0 puntos incapaz de realizar la habilidad, 1 punto realizarla con dificultad, 2 puntos realizarla con normalidad(27).

El primer punto a valorar fue que los pacientes tratados con deflazacort presentaban una menor declinación base que los tratados con prednisona, extrapolándolo, la pérdida de la capacidad de ambular siguiendo un modelo lineal se daría a los 8.58 años en los pacientes tratados con deflazacort, por otro lado, siguiendo el mismo modelo, los pacientes tratados con prednisona perderían esa capacidad a los 4.74 años, una diferencia significativa(27).



El resultado de los distintos test del TFTs mostraba que la media del análisis a través de mínimos cuadrados (LS), que los pacientes tratados con deflazacort requerían la mitad del tiempo que los tratados con prednisona(27).

Evaluación	Deflazacort	Prednisona	Diferencia
TFTs			
Subida escaleras	4 3.79 (1.13) (1.54, 6.03)	6.67 (1.0) (4.69, 8.64)	-2.88 (-5.27, -0.48)
Bajada escaleras	4 3.89 (1.29) (1.33, 6.45)	5.66 (1.12) (3.43, 7.89)	-1.77 (-4.51, 0.98)

Evaluación	Deflazacort	Prednisona	Diferencia
Subida desde posición supina	4.50 (1.24) (2.05, 6.95)	7.10 (1.13) (4.86, 9.34)	-2.60 (-5.20, 0.01)
Andar 10 m	3.16 (0.93) (1.32, 5.00)	3.25 (0.85) (1.56, 4.94)	-0.09 (-2.07, 1.89)

En cuanto a la seguridad, los perfiles de seguridad de ambos principios activos son muy similares, presentando todas las reacciones adversas una incidencia baja (inferior al 5%), con una pequeña menor incidencia en el subgrupo del deflazacort para las diferentes reacciones adversas derivadas del tratamiento, siendo las reacciones señaladas en el subgrupo de la prednisona el dolor abdominal y la nasofaringitis (aunque siempre inferior al 5%)(27).

También se calcularon los perfiles de cambio en el IMC, peso y altura, que fueron prácticamente iguales, con ligera mejoría numérica en el grupo del deflazacort, pero sin ser estadísticamente significativo.

Este estudio presenta claramente un beneficio para el paciente en el uso de deflazacort frente a prednisona. Debido a que lo más importante en este caso es retrasar la pérdida de la capacidad de ambulación, es importante encontrar resultados significativos que puedan marcar unas líneas de tratamiento claras, incluso en medicación como los corticoides, que a pesar de que no sabemos su mecanismo exacto con la DMD, sabemos que son beneficiosos por la multitud de propiedades que presentan, como el efecto antiinflamatorio, su capacidad de estabilizar las membranas de las fibras musculares, la inhibición de la proteólisis muscular y la estimulación de la proliferación mioblástica(27).

### **Idebenona**

Debido a la gran cantidad de comorbilidades que se presentan asociadas a la DMD, otra de las aproximaciones en el tratamiento de la enfermedad ha consistido en paliar o curar en la máxima medida posible las comorbilidades subyacentes. Una de las comorbilidades que suscita más interés es la patología respiratoria, que tiene buena parte de la culpa de los ingresos hospitalarios del paciente en la etapa final de la enfermedad, así como muchas veces del fallecimiento, por su cuadro irreversible(28).

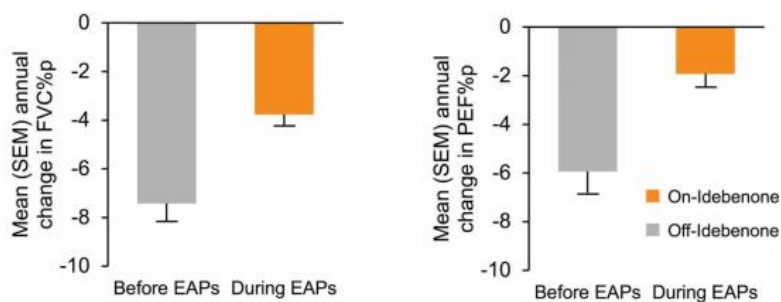
En este caso, se ha propuesto como tratamiento la idebenona, una benzoquinona que mejora la función mitocondrial, restaurando la producción de ATP, y reduciendo de manera catalítica las especies reactivas de oxígeno (ROS). La idebenona ha demostrado cualidades cardioprotectoras y mejora de la realización de ejercicios en ratones mdx(29).

El estudio consistió en el seguimiento de un grupo de 18 pacientes tratados con idebenona, sin corticoides, bajo un programa de acceso expandido (EAPs). El objetivo fue comparar la función respiratoria en estos periodos entre diferentes periodos en los que se intercalaban momentos de tratamiento (On-idebenona) o sin tratamiento (Off-idebenona), siendo los parámetros de medida primarios la capacidad vital forzada (FVC) y el flujo espiratorio máximo (PEF)(30)(19).

El estudio fue realizado utilizando los pacientes inscritos en los EAPs, siguiendo un tratamiento de 900 mg de idebenona (2 comprimidos de 150 mg tres veces al día), y se calculó el FVC y el PEF a través de tres medidas en cada uno de los periodos, y luego comparación entre los diferentes periodos, comparando cada periodo con el consecutivo (de manera que se hace una comparación entre periodos On y Off). Además, se hizo una recopilación de datos anteriores al estudio en pacientes anteriormente tratados con idebenona, a modo de base de datos que apoye las hipótesis del estudio(30)(19).

De los 18 pacientes que formaron parte del estudio, 11 pacientes se consideraron del grupo Off-idebenona, y 8 pacientes fueron del grupo On-idebenona, todo antes del comienzo de los programas de acceso expandido. La exposición mínima de los pacientes a idebenona fue de 4.2 años (con un rango comprendido entre 2.4 años y 6.1 años). Antes de los EAPs, los pacientes Off idebenona estuvieron bajo seguimiento durante una media de 2.1 años, con una media de exposición de 1 año para el grupo On idebenona(30)(19).

La siguiente tabla muestra los cambios en las capacidades pulmonares de los pacientes en estudio, haciendo una diferencia entre los apcientes On-idebenona y Off-idebenona. Como vemos, se aprecian diferencias significativas en los porcentajes de los diferentes indicadores de capacidad pulmonar(30)(19).



Es decir, en la medida del FVC, se encuentran diferencias de la reducción del grupo Off-idebenona (pérdida del 7.5%), frente a la reducción del grupo On-idebenona (pérdida del 3.8%), por lo que hablamos de una de que los pacientes tratados con idebenona en ese periodo sufrieron una disminución en la velocidad de regresión de sus capacidades respiratorias(30)(19).

Por otra parte, el cambio presente en el PEF, fue de una reducción del grupo On-idebenona (pérdida del 1.9%), y la reducción del grupo Off-idebenona (pérdida del 5.9%)(30)(19).

Tras el primer análisis, se repitieron estas comparaciones de manera anual durante el resto del tratamiento de los pacientes, y la evaluación final describió, que la reducción anual del FVC y del PEF se veía disminuida en los grupos On-idebenona frente al Off-idebenona, y haciendo una comparativa con pacientes sin tratamiento en ningún periodo, los pacientes tratados con



idebenona en forma de tratamiento de larga duración, presentaban un menor decline anual de sus capacidades respiratorias(30)(19).

El estudio mostró, que, en comparaciones entre periodos sin tratamiento, los periodos en los que los pacientes DMD eran tratados con idebenona de forma rutinaria presentaban una ratio de disminución de las capacidades pulmonares menor, en torno al 10%, que los pacientes sin tratar, reduciendo además la probabilidad de comorbilidades relacionadas con la disminución de la capacidad pulmonar, como neumonías y otras enfermedades pulmonares de hospitalización necesaria. A pesar de los datos positivos del estudio, el bajo número maestro de pacientes (n=18), a pesar de que el tiempo medio de estudio fue de 4.2 años, muestra el camino a realizar un estudio similar a mayor escala muestral para corroborar la funcionalidad real de la idebenona(30)(19).

### **Conclusión**

Como hemos visto, la enfermedad de Duchenne es todavía un quebradero de cabeza más en lo que corresponde a los tratamientos de enfermedades raras. Su rápida evolución determina una necesidad de diagnóstico presto, y una identificación clara del tipo de mutación que lo desencadena.

El grupo de fármacos de la terapia génica, donde a día de hoy el atalureno es la premisa más clara, son el camino a seguir. La búsqueda de un fármaco con mayores capacidades que el atalureno en retrasar el avance de la enfermedad, y con capacidad de cubrir más espectro de pacientes, representan las primeras líneas de lo que sería un fármaco ideal en el tratamiento de la enfermedad. Tampoco hay que olvidar que, aunque la indicación actual es muy restringida, este medicamento se ha utilizado en pacientes fuera de indicación, con resultados positivos, por lo que ampliar las en función de las necesidades de los pacientes también debe ser un punto clave en la continuación de dicha investigación.

Los corticoides han sido, son y probablemente serán, una de las piedras angulares en el tratamiento de la enfermedad de Duchenne. Su buena biodisponibilidad oral y su acción multidiana, capaz de prolongar la capacidad de ambulación de los pacientes, representa una ayuda inestimable en el cuidado de los enfermos, prolongando su vida y disminuyendo su sufrimiento mientras se investigan otras terapias más específicas. No debemos olvidar sus grandes inconvenientes, como la pérdida de inmunidad en pacientes ya de por sí frágiles y susceptibles, por lo que estudios comparativos entre los múltiples corticoides que conforman el grupo pueden presentar un valor añadido en el tratamiento de la enfermedad.

Por último, recordar las terribles comorbilidades asociadas a la enfermedad, que muchas veces representan una mayor mortalidad que la propia enfermedad, y continuar el estudio del gran abanico de posibles tratamientos adheridos al tratamiento de la patología general, que influyan en disminuir de manera drástica los ingresos hospitalarios derivados de estos pacientes.

### **Bibliografía**

1. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne muscular dystrophy: From diagnosis to therapy. *Molecules*. 2015 Oct 7;20(10):18168–84.
2. Rojas-Marcos I. Muscular dystrophies. *Med*. 2019 Apr 1;12(76):4486–96.
3. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JCT, Fokkema IF, Van Ommen GJB, 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. *Vol. 34, Muscle and Nerve*. 2006. p. 135–44.

4. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes. Vol. 2, *Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2003. p. 731–40.
5. Juan-Mateu J, Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, Baena M, Verdura E, Nascimento A, et al. DMD mutations in 576 dystrophinopathy families: A step forward in genotype-phenotype correlations. *PLoS One*. 2015 Aug 18;10(8).
6. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREAT-NMD DMD global database: Analysis of more than 7,000 duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat*. 2015 Apr 1;36(4):395–402.
7. van Ruiten HJA, Straub V, Bushby K, Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Arch Dis Child*. 2014 Dec 1;99(12):1074–7.
8. Lalic T, Vossen RHAM, Coffa J, Schouten JP, Guc-Scekic M, Radivojevic D, et al. Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet*. 2005;13(11):1231–4.
9. Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S, et al. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. Vol. 19, *Molecular Therapy*. Nature Publishing Group; 2011. p. 830–40.
10. Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, Hu F, Duong T, Arrieta A, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: Glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. *Muscle and Nerve*. 2013 Jul 1;48(1):55–67.
11. Wehling-Henricks M, Lee JJ, Tidball JG. Prednisolone decreases cellular adhesion molecules required for inflammatory cell infiltration in dystrophin-deficient skeletal muscle. *Neuromuscul Disord*. 2004 Sep;14(8–9):483–90.
12. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):698–705.
13. Muntoni F, Desguerre I, Guglieri M, Osorio AN, Kirschner J, Tulinius M, et al. Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry. *J Comp Eff Res [Internet]*. 2019 Oct [cited 2020 Jan 4];8(14):1187–200. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/ce-2019-0086>
14. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in duchenne muscular dystrophy. *Muscle and Nerve*. 2010 Apr;41(4):500–10.
15. Robinson-Hamm JN, Gersbach CA. Gene therapies that restore dystrophin expression for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Vol. 135, *Human Genetics*. Springer Verlag; 2016. p. 1029–40.
16. Moorwood C, Lozynska O, Suri N, Napper AD, Diamond SL, Khurana TS. Drug discovery for duchenne muscular dystrophy via utrophin promoter activation screening.

- PLoS One. 2011;6(10).
17. Helliwell TR, Nguyen thi M, Morris GE, Davies KE. The dystrophin-related protein, utrophin, is expressed on the sarcolemma of regenerating human skeletal muscle fibres in dystrophies and inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord*. 1992;2(3):177–84.
  18. Bodensteiner JB, Engel AG. Intracellular calcium accumulation in Duchenne dystrophy and other myopathies: A study of 567,000 muscle fibers in 114 biopsies. *Neurology*. 1978;28(5):439–46.
  19. Buyse GM, Voit T, Schara U, Straathof CSM, D'Angelo MG, Bernert G, et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): A double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1748–57.
  20. Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. Vol. 93, *Archives of Disease in Childhood*. 2008. p. 986–90.
  21. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, Trifillis P, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature*. 2007 May 3;447(7140):87–91.
  22. Guiraud S, Davies KE. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. Vol. 34, *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier Ltd; 2017. p. 36–48.
  23. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle and Nerve*. 2014 Oct 1;50(4):477–87.
  24. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bönnemann C, Sampson J, Sweeney HL, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*. 2013 Dec 11;8(12).
  25. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1489–98.
  26. D'Ambrosio P, Orsini C, Nigro V, Politano L. Therapeutic approach with Ataluren in Duchenne symptomatic carriers with nonsense mutations in dystrophin gene. Results of a 9-month follow-up in a case report. *Acta Myol*. 2018;37(4):272–4.
  27. Shieh PB, Mcintosh J, Jin F, Souza M, Elfring G, Narayanan S, et al. Deflazacort versus prednisone/prednisolone for maintaining motor function and delaying loss of ambulation: A post HOC analysis from the ACT DMD trial. *Muscle and Nerve*. 2018;
  28. Birnkrant DJ, Bushby KMD, Amin RS, Bach JR, Benditt JO, Eagle M, et al. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: A DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Aug;45(8):739–48.
  29. Ruegg UT. Pharmacological prospects in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Vol. 26, *Current Opinion in Neurology*. 2013. p. 577–84.
  30. Servais L, Straathof CSM, Schara U, Klein A, Leinonen M, Hasham S, et al. Long-term data with idebenone on respiratory function outcomes in patients with Duchenne

muscular dystrophy. Neuromuscul Disord [Internet]. 2019 Nov [cited 2020 Jan 4]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896619311642>