

## **Tratamiento farmacológico y génico en las distrofias musculares de Duchenne y Becker**

Pharmacologic and genetic treatment in the Duchenne and Becker muscular dystrophies

Raquel Pontevedra Burgos<sup>1\*</sup>

Iria Da Cuña Carrera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Vigo. España.

Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [raquelpb93@gmail.com](mailto:raquelpb93@gmail.com)

### **RESUMEN**

**Introducción:** Las distrofias musculares son las enfermedades degenerativas más comunes dentro de las enfermedades neuromusculares, cursan con debilidad muscular que progresa hasta la pérdida de la deambulación y en la segunda década de vida surgen complicaciones cardíacas, respiratorias y ortopédicas.

**Objetivo:** Analizar el estado actual de los tratamientos génico y farmacológico en las distrofias musculares de Duchenne y Becker.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda en los meses de enero, febrero y marzo de 2018 en las bases de datos Medline, Cinhal, Web Of Science y Scopus. Se obtuvieron 232 resultados y después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se consiguieron para analizar 15 artículos válidos para la revisión.

**Resultados:** Los artículos analizados investigan mayoritariamente el efecto de las terapias mencionadas a nivel de funcionalidad y de síntesis de la proteína distrofina durante períodos largos, en los que participan muestras de tamaño y edades variadas tanto como distrofia muscular de Duchenne y como distrofia muscular de Becker.

**Conclusiones:** Existen más artículos enfocados en la distrofia muscular de Duchenne que en la distrofia muscular de Becker. Esto puede ser debido a que la primera es la más grave y de peor pronóstico. Sigue siendo necesario realizar más estudios para avanzar sobre el estado actual de estos tratamientos.

**Palabras clave:** terapia génica; terapia farmacológica; distrofia muscular de Duchenne; distrofia muscular de Becker.

## ABSTRACT

**Introduction:** Muscular dystrophies are one of the most common degenerative pathologies within neuromuscular diseases. They present muscular weakness that develops until loss of wandering and in the second decade of life can appear cardiac, respiratory and orthopaedic complications.

**Objective:** To know the current state of genetic and pharmacology treatments in the Duchenne and Becker muscular dystrophies.

**Methods:** A search was made from January to March 2018 at Medline, Cinhal, Web Of Science and Scopus databases. 232 results were obtained, and applying the inclusion and exclusion criteria, 15 acceptable articles for reviewing were found.

**Results:** Analyzed articles mostly investigate the effect of the mentioned therapies in the levels of functionality and dystrophin protein synthesis during long periods, in which samples of different sizes and ages are used.

**Conclusions:** There are more articles focused on Duchenne Muscular Dystrophy than Becker Muscular Dystrophy. That can be due to the fact that the first is the most severe and

with the worst prognosis. It is still necessary to carry out more scientific studies to move forward from the current stage of these treatments.

**Keywords:** genetic therapy; drug therapy; Duchenne muscular dystrophy; Becker muscular dystrophy.

Recibido: 20/06/2018

Aprobado: 21/07 2018

## INTRODUCCIÓN

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular degenerativa con un patrón de herencia de tipo recesivo ligado al cromosoma X que ocurre cuando hay una mutación en el gen de la DMD, que implica la ausencia completa de la proteína esencial músculo esquelética llamada distrofina. Esto quiere decir que el gen de esta proteína se encuentra en dicho cromosoma. Las mujeres tienen dos cromosomas X y como uno de ellos no está afectado compensa el fallo del otro y no sufren los síntomas, pero con la posibilidad de transmitir la enfermedad. Esta es la razón por la cual la enfermedad se puede heredar con 50:50 de posibilidades de tener un hijo con este tipo de distrofia. En cambio los hombres solo presentan un cromosoma X y si la única copia tiene un error, sufrirán los síntomas.<sup>(1,2)</sup>

Clásicamente se presenta en los primeros años de vida con debilidad muscular proximal que progresa hasta la pérdida de la deambulación. En la segunda década de la vida surgen complicaciones respiratorias, cardíacas y ortopédicas que conducen a la muerte prematura. La distrofia muscular de Becker (DMB) es una variante clínica de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) causada por deficiencia de distrofina del músculo, truncada pero parcialmente funcional, producida también por una mutación del gen anteriormente mencionado y clínicamente más leve comparada con la DMD, por lo tanto las complicaciones aparecen más tarde y de menor gravedad.<sup>(2,3)</sup>

Este trastorno genético afecta a 1-3 500/1-5 000 niños nacidos y es una de las enfermedades génicas heredadas más común.<sup>(2,4)</sup>

El diagnóstico ampliamente usado en ambos casos, que ocurre normalmente entre los 2 y los 5 años de edad, consiste en la cuantificación del nivel sérico de la enzima creatina cinasa (CC), sin embargo, este marcador está influenciado por la edad, actividad física y tratamientos farmacológicos, entre otros factores, por lo tanto no es útil para controlar la progresión de la enfermedad ni tampoco lo es para la detección de portadoras femeninas, por lo que son necesarios otros indicadores bioquímicos no invasivos, los cuales están en estudio, pero en recientes ensayos proponen nuevos potenciales biomarcadores como son la folistatina y la miostatina.<sup>(2,5)</sup>

Actualmente, muchos enfoques terapéuticos se centran en cambiar el fenotipo de la DMD para que sea similar a la de la DMB, su leve variante, o retrasar el avance de la enfermedad. Para conseguir este objetivo o encontrar la cura definitiva están en estudio diferentes potenciales terapias génicas y farmacológicas, que permiten la corrección de las mutaciones que son la causa fundamental de la enfermedad en el caso de la terapia génica. El inconveniente de esta terapia es que solo va dirigida a mutaciones específicas, que afectan alrededor de 13 % de los pacientes.<sup>(2)</sup>

Si bien es cierto que los enfoques genéticos y de células madre pueden ofrecer importantes pasos hacia una terapia resuelta, son costosos y todavía no están disponibles como indican los últimos ensayos. Los enfoques farmacológicos clásicos, que no apuntan a curar la enfermedad, parecen ser opciones atractivas y de gran valor ya que pueden retrasar su progresión y pueden tener una amplia aplicabilidad práctica, ya que no son selectivos de una mutación génica específica. Además, se pueden usar en enfoques combinados con terapias génicas/celulares para mejorar la eficacia terapéutica general, y posiblemente se puedan sustituir por corticoesteroides. En definitiva, aún no existe ningún tratamiento curativo efectivo para estas enfermedades.<sup>(6-8)</sup>

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar el estado actual de los tratamientos génico y farmacológico en estas enfermedades.

## MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica entre el 9 de enero y el 28 de marzo de 2018 con la ayuda de las bases de datos: Medline, Cinhal, WOS y Scopus. Los descriptores utilizados fueron “genetic therapy”, “drug therapy”, “muscular dystrophy Duchenne” y “Becker muscular dystrophy”; como palabras clave “therapy” y “becker”.

Como criterios de inclusión se establecieron:

- Artículos de los últimos 5 años (2013-2018).
- Idioma inglés.
- Estudios realizados en humanos masculinos.

Y como criterios de exclusión:

- Revisiones sistemáticas.
- Artículos que no se ajustan al objetivo de la búsqueda.
- Artículos repetidos.
- No disponibles.

Los filtros comunes a todas las bases de datos fueron los mencionados en los criterios de inclusión. En las bases de datos WOS y Scopus. Se establecieron además: “genetics heredity”, “biochemistry” y “gene therapy”.

A continuación se especifican las ecuaciones de búsqueda empleadas en cada una de las bases de datos:

- Medline:
  - (MH “GeneticTherapy”) AND ((MH “Muscular Dystrophy, Duchenne”) OR “becker”)(1).
  - (MH “DrugTherapy”) AND ((MH “Muscular Dystrophy, Duchenne”) OR “becker”) (2).
- Cinhal:
  - “therapy” AND ((MH “Muscular Dystrophy, Duchenne”) OR (MH “Becker muscular dystrophy”))(1).

- (MH “Drug Therapy”) AND ((MH “Muscular Dystrophy, Duchenne”) OR (MH “Becker muscular dystrophy”)) (2).
- WOS:
  - tema (genetic therapy\*) AND tema (muscular dystrophy duchenne\*) OR tema (becker muscular dystrophy\*) (1).
  - tema (drug therapy\*) AND tema (muscular dystrophy duchenne\*) OR tema (becker muscular dystrophy\*) (2).
- Scopus:
  - TITLE-ABS-KEY (“genetic therapy”) AND TITLE-ABS-KEY (“muscular dystrophy duchenne”) OR TITLE-ABS-KEY (becker) (1).
  - TITLE-ABS-KEY (“drug therapy”) AND TITLE-ABS-KEY (“muscular dystrophy duchenne”) OR (becker) (2).

En la tabla 1 se especifican los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos. De un total de 232 resultados iniciales, se obtuvieron finalmente 15 válidos que se analizarán en el apartado de resultados.

**Tabla 1** - Resultado de la búsqueda realizada en las bases de datos

Bases de datos	Resultados	Revisiones	No cumplen objetivo	No disponible	Repetidos	Válidos
Medline 1	20	2	16	0	0	2
Medline 2	0	0	0	0	0	0
Cinhal 1	56	5	37	0	6	8
Cinhal 2	0	0	0	0	0	0
WOS 1	33	2	29	1	1	0
WOS 2	14	0	11	0	2	1
Scopus 1	94	22	61	1	9	1
Scopus 2	13	2	10	0	0	1
Otras	2	0	0	0	0	2

## RESULTADOS

Tras la lectura de los 15 estudios válidos, se expone a continuación una breve descripción del objetivo, el protocolo seguido y los resultados obtenidos en cada uno de ellos. Además, en la tabla 2 se recogen alguna de sus características.

**Tabla 2 - Características de los artículos analizados**

Artículo	Tipo de estudio	Muestra	Edad	Intervención	Duración (semanas)	Valoración
Mendell et al. <sup>(3)</sup>	Ensayo clínico	6 DMB	24-37	AAV1.CMV.FS344	48	IRM, 6MWT
Garralda et al. <sup>(7)</sup>	Cohorte etiqueta abierta	19 DMD	9	AVI-4658	38	PSSQ, SDQ
Victor et al. <sup>(9)</sup>	Aleatorizado controlado	331 DMD	7-14	Tadalafil	48	6MWT, NSAA
Griggs et al. <sup>(10)</sup>	Aleatorizado controlado	196 DM B/DMD	5-15	DFZ y PRED	52	MRC, FVC
Mendell et al. <sup>(11)</sup>	Aleatorizado controlado	12 DMD	7-13	ETE	24	6MWT, PFT
Buyse et al. <sup>(12)</sup>	Aleatorizado controlado	66 DMD	10-18	Idebenone	52	PEF
Witting et al. <sup>(13)</sup>	Aleatorizado controlado	16 DMB	Media 38	Sildenafil	12	6MWT, MRI
Leung et al. <sup>(14)</sup>	Aleatorizado controlado	20 DMB/DMD	17-36	Sildenafil	48	IRM, FVC
Nelson et al. <sup>(15)</sup>	Aleatorizado controlado	10 DMD	8-13	Sildenafil +Tadalafil	48	NIRS, US
Mendell et al. <sup>(16)</sup>	Aleatorizado controlado	12 DMD	7-13	ETE	48	6MWT, biopsias
Nelson et al. <sup>(17)</sup>	Aleatorizado controlado	15 DMB	18-45	NSAID	-	Biopsia, NIRS
Flanigan et al. <sup>(18)</sup>	Estudio cohortes	70 DMD	10-12	Corticosteroides	-	Muestra de sangre
Bushby et al. <sup>(19)</sup>	Aleatorizado controlado	174 DMD	≥5	Ataluren	48	6MWT, TFT
Voit et al. <sup>(20)</sup>	Aleatorizado controlado	53 DMD	≥5	Drisapers	48	6MWT, biopsias
Hafner et al. <sup>(21)</sup>	Estudio de prueba	5 DMD	7-10	Arginin +metformin	16	Biopsias, IRM

DMB: distrofia muscular de Becker; DMD: distrofia muscular de Duchenne; AAV1.CMV.FS344: Adenovirus Asociado1. Citomegalovirus. Folistatina344; DFZ: Deflazacort; PRED: Prednisona; ETE: Eteplirsén; NSAID: Óxido nítrico donante de fármaco antiinflamatorio no esteroideo; IRM: imagen por resonancia magnética; 6MWT: prueba de los 6 minutos marcha; PSSQ: evaluación ambulatoria estrella del norte; MRC: consejo de investigación muscular; FVC: capacidad vital forzada; PFT: test de la función pulmonar; PEF: pico de flujo espiratorio; NIRS: espectroscopia de infrarrojo cercano; US: ultrasonido; ECG: electrocardiograma

En el artículo de *Mendell y otros*,<sup>(3)</sup> el objetivo fue comprobar si aumenta la fuerza muscular en pacientes con DMB mediante inyección de un tipo de folistatina, lo que se evaluará a nivel funcional y microscópico. Realizaron un estudio de una duración de 48 semanas, en

el que participaron 6 pacientes y completaron todo el estudio. Fueron divididos en dos grupos: el grupo 1 (n= 3) con edades medias de  $34\pm 3$  que recibieron un seguimiento de 48 semanas y el grupo 2 (n= 3) con edades medias de  $29\pm 5$  que tuvieron un seguimiento de 24 semanas. Ambos comenzaron al mismo tiempo. Consistió en una terapia génica administrada mediante cuatro inyecciones en cada uno de los vientres musculares vasto lateral, medial y recto femoral de ambos cuádriceps, con un compuesto formado por la proteína folistatina asociada a un citomegalovirus que participa como vector (AAV1.CMV.FS344). Al grupo 1 se le inyectaron  $3\times 10^{11}$ vg/kg y al grupo 2  $6\times 10^{11}$ vg/kg en cada pierna usando como guía aguja ultrasonográfica. Durante la intervención se valoraron varios aspectos: la funcionalidad mediante la “6 Minute Walking Test” (6MWT) en los días 0, 30, 60 y 90, a los 6 y 12 meses; y el estado microscópico, tanto de las fibras musculares como de la composición del micro ARN, mediante biopsia muscular de 30 días previos al inicio del estudio y otra a los seis meses, y con imagen por resonancia magnética (IRM).

Los sujetos 01 y 02 mejoraron en la 6MWT 58 y 125 m respectivamente ( $p<0,05$ ), el sujeto 03 mejoró con un incremento de 9m (grupo 1); los sujetos 05 y 06 mejoraron 108 y 29 m respectivamente ( $p<0,05$ ) y el sujeto 04 fue el único en presentar una disminución de 14 m. En cuanto a la producción de fibras musculares, no se encontró en ninguno de los grupos un incremento consistente, de hecho con la IRM y biopsias se confirma la falta de aumento significativo del tamaño del músculo y, el escaso aumento que hubo fue a nivel focal en vez de difuso como se perseguía en un inicio. Los pacientes que mejoraron a nivel funcional presentan una regeneración de fibras de 35-43 % y un aumento de 4-5 puntos de micro ARN (su presencia permite la regeneración muscular).

En el artículo de *Garralda* y otros,<sup>(7)</sup> el objetivo fue identificar indicadores de impacto emocional en los participantes y padres provocado por participar en un estudio de terapia de omisión de exón (terapia génica), donde se evalúa el perfil de seguridad del fármaco y su efectividad. 19 niños con DMD, con una edad media de 9 años, se sometieron a un ensayo de 38 semanas en el que se les administró en dosis ascendentes un oligómero antisentido (AVI-4658) que induce la regeneración de la distrofina a través de la omisión del exón 51.

En las primeras 12 semanas se llevó a cabo la selección de participantes y la aplicación de los *test* sobre el estado emocional previo a la intervención, en las siguientes 24 se inició el



tratamiento dentro de las cuales recibían infusiones semanales del fármaco y se tomaron muestras de orina y sangre de los participantes, así como evaluaciones mensuales de seguridad mediante biopsias musculares.

En las 2 últimas semanas se llevó a cabo una evaluación del estado de los participantes después del tratamiento para interpretar la seguridad del fármaco, así como la aplicación de los mismos *test* para evaluar el estado emocional después de la intervención y hacer una comparación.

Para la evaluación del impacto emocional de padres y participantes se utilizaron cuestionarios dirigidos por psicólogos y psiquiatras en las semanas 0-12: “*Parental Stress and Supports Questionnaire*” (PSSQ) dirigida a los padres sobre temas económicos, sociales o familiares, así como su estado de salud mental mediante el “*General Health Questionnaire*” (GHQ); en cuanto al estado de los pacientes, los padres respondieron el “*Strengths and Difficulties Questionnaire*” (SDQ).

Los principales resultados de la intervención se publicaron en otro estudio,<sup>(8)</sup> en el cual se demuestra la efectividad del fármaco. Previo al tratamiento, el 15 % de los padres refieren alto estrés psicosocial según la PSSQ, 11 % describen alto estrés mental en la GHQ, 16 % informa antecedentes depresivos y tan solo en un niño se encontró alto riesgo psiquiátrico en la SDQ. Después de la intervención, en casi la mitad de los casos el impacto fue referido como positivo, donde se incluye que los pacientes se sintieron orgullosos de participar en el ensayo y que fue de ayuda conocer a otros niños que comparten la misma enfermedad, y en más de un cuarto el impacto fue neutral. Como comentarios negativos se incluye la asistencia continuada al hospital y estrés durante las recogidas de muestras de sangre. En cuanto al SDQ previo y posterior a la intervención no se recogió apenas diferencia. En el caso del impacto emocional de los padres, fue similar al de los niños, cerca de la mitad tuvieron una percepción positiva y más de un cuarto neutral, solo dos familias refirieron un impacto negativo. Por lo tanto, el impacto emocional negativo recogido durante la participación en el ensayo no es significativo y, sin embargo, el impacto emocional positivo sí fue significativo ( $p < 0,05$ ).

En el artículo de *Victor* y otros,<sup>(9)</sup> el objetivo fue testar la hipótesis de que dosis diarias del fármaco Tadalafil reducen la pérdida progresiva de la capacidad ambulatoria en chicos con DMD. Realizaron un estudio de una duración de 48 semanas en el cual participaron un total de 331 pacientes y los 316 que completaron el estudio tenían entre 7-14 años. Se organizaron de forma aleatoria en tres grupos: placebo 0,3 mg/kg/d y 0,6 mg/kg/d de dicho fármaco. Como primera medida de eficacia utilizaron a 6MWT, compararon los valores de base con los finales y los grupos activos partieron de 30 0m menos que el grupo placebo. Y como segunda medida de eficacia utilizaron la “*North Star Ambulatory Assessment*” (NSAA), la cual consiste en la realización de una serie de actividades físicas. También evaluaron la función pulmonar, ritmo cardíaco en reposo y el test “*Performance Upper Limb*” (PUL).

Como resultado se obtuvo que el Tadalafil no detiene el decrecimiento ambulatorio, ya que al terminar la intervención se produjo un descenso de entre 59-64 m en la 6MWT, hecho que ocurrió de forma similar en el grupo placebo. En segunda instancia, los valores del NSAA también expresaron un descenso en la capacidad física, el PUL registró un descenso de 1 % comparado con el descenso de 4 % en el grupo control y en cuanto a los valores de la función pulmonar y ritmo cardíaco en ECG también se produjo un descenso en sus valores. Todo esto concluye que el Tadalafil no disminuye la pérdida progresiva de la deambulacion.

En el artículo de *Griggs* y otros,<sup>(10)</sup> el objetivo fue valorar la eficacia y la seguridad de los fármacos Deflazacort (DFZ) y Prednisona (PRED) en la fuerza muscular en comparación con un grupo placebo y entre ambos fármacos. Todos los participantes con DMD y DMB indistintamente. Presenta dos fases: la primera busca probar el objetivo principal y la segunda incluir al grupo placebo en el tratamiento activo.

En la fase I participan un total de 196 pacientes que cumplen criterios de inclusión previos y son asignados aleatoriamente a cuatro grupos distintos: DFZ 0,9mg/kg/d (n= 49), DFZ 1,2mg/kg/d (n= 49), PRED 0,75mg/kg/d (n= 49) y placebo (n= 49), durante un intervalo de 12 semanas.

En la fase II, con los mismos criterios anteriores, los pacientes del grupo placebo son asignados a los tres grupos restantes durante 40 semanas más. Todos los participantes tienen

una edad de entre 5-15 años. La medición de los cambios en todos los grupos se llevó a cabo mediante la comparación entre los datos de base y los de 12 semanas después en la fase I con el objetivo de comparar los grupos activos con el grupo control; y la comparación entre la semana 12 y 52 en la fase II entre el DFZ y el PRED, ya que en esta fase incluyeron a los participantes del grupo placebo entre los grupos activos, mediante la escala “*Muscular Research Council*” (MRC) y valores de indicadores respiratorios como la capacidad vital forzada (FVC).

En el momento de evaluar los resultados de la fase I al terminar la semana 12 se vio un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) de la fuerza muscular en favor de los fármacos DFZ y PRED en comparación con el grupo placebo, para comprobar sometieron a los diferentes grupos a actividades funcionales como subir escaleras, mantenerse de pie, cambiar de postura o caminar 30 pasos (utilizando a MRC). A partir de la semana 12 (fase II) se demostró una continua mejora en la fuerza muscular en los participantes tratados con DFZ en comparación con los tratados con PRED pero con valores no significativos. En cuanto a la FVC hubo una mejora significativa ( $p < 0,05$ ) en los grupos tratados con el fármaco DFZ en comparación con la PRED entre la semana 12 y 52 (fase II). En cuanto a la seguridad, solo se registraron efectos adversos leves como eritema o hirsutismo desarrollados en el grupo del fármaco PRED.

En el artículo de Mendell y otros,<sup>(11)</sup> el objetivo fue testar la eficacia y seguridad del Eteplirsén (ETE), utilizado como terapia de exón, a largo plazo en 12 pacientes con DMD con la mutación en el exón 51 en comparación con un historial de 13 pacientes también con DMD no tratados con este fármaco. Realizaron una intervención que duró 24 semanas en la que participaron los 12 pacientes de edades comprendidas entre 7-13 años, los cuales se dividieron aleatoriamente en tres grupos: 30mg/kg (n=4), 50mg/kg (n=4) vía intravenosa de ETE y grupo placebo (n=4). Los participantes del grupo placebo se aleatorizaron 1 a 1 semanalmente en alguno de los dos grupos activos. Los resultados se evaluaron durante y después de la intervención hasta un máximo de 3 años mediante la 6MWT y con pruebas de la “*Pulmonary Function Testing*” (PFT), “*Maximum Inspiratory Pressure*” (MIP), “*Maximum Expiratory Pressure*” (MEP) y (FVC).

El tratamiento fue bien tolerado y no se registraron efectos adversos serios, solamente dolores de cabeza, proteinuria y problemas con el catéter (n= 8) sufridos todos por los grupos activos, excepto uno del grupo placebo. En cuanto a la interpretación de los resultados de la 6MWT entre los pacientes tratados (n=12) y los no tratados (n=13), se vio una diferencia a favor de los primeros de +5,6 m a los 6 meses de comenzado el tratamiento, +75 m a los 24 meses y +151 m a los 36 meses. En cambio, en las pruebas de función pulmonar, los 12 pacientes de ETE percibieron una disminución de 2,2 %, 5 y 9,4 en la MIP, MEP y FVC respectivamente, hecho que no se pudo comparar con el grupo histórico de 13 pacientes. Hubo una mejora significativa ( $p<0,05$ ) en los valores de la 6MWT pero en los valores funcionales respiratorios el fármaco ETE no actúa positivamente.

El artículo de *Buyse* y otros,<sup>(12)</sup> se propuso como objetivo probar la eficacia del fármaco Idebenone en la función respiratoria en pacientes jóvenes con DMD que nunca usaron corticoesteroides. Realizaron un estudio con una duración de 52 semanas en el cual participaron 66 pacientes de edades comprendidas entre los 10-18 años, los cuales se asignaron aleatoriamente en dos grupos: 32 pacientes en el grupo activo de tratamiento, a los que les administraron 300mg de Idebenone orales tres veces al día con cada comida y 34 en el grupo placebo. Se llevaron a cabo controles de eficacia y seguridad del fármaco en cada visita al hospital en las semanas 13, 26, 39 y 52 a través de la medición del “*Pick Exploratory Flow*” (PEF) teniendo como referencia los valores obtenidos antes de la intervención.

En el grupo placebo completaron el estudio 30 de 34 pacientes, se registraron dos efectos adversos y dos incumplimientos del protocolo. En el grupo activo completaron la intervención 25 de 32 pacientes, se produjeron tres incumplimientos del protocolo, un efecto adverso y tres cirugías de fijación espinal. Hubo una significativa caída en los valores del PEF desde el inicio del tratamiento hasta la semana 52 en el grupo placebo, comparado con una disminución no significativa en el grupo Idebenone, por lo que resulta en una diferencia significativa de 66 % entre los dos grupos al final de la intervención. En definitiva, los resultados muestran que el Idebenone reduce la pérdida de la función respiratoria en pacientes con DMD.

En el artículo de *Witting* y otros,<sup>(13)</sup> el objetivo consistió en probar la hipótesis de que el fármaco Sildenafil mejora el flujo sanguíneo, la capacidad máxima de trabajo del músculo y la función cardíaca en pacientes con DMB, en comparación con un grupo placebo también con DMB. Realizaron una intervención de una duración de 12 semanas a 16 pacientes mayores de 18 años (38 de media), que consistió en la administración diaria de tres pastillas de 20mg de dicho fármaco en un grupo experimental (n= 12) y en un grupo placebo (n= 4) de forma aleatoria. Los parámetros evaluados se dividieron en tres partes: niveles de flujo sanguíneo, valores de 6MWT para la evaluación del músculo esquelético y para la función cardíaca se midieron parámetros como el volumen diastólico ventricular izquierdo, fracción de eyección y el volumen sistólico ventricular izquierdo durante el ejercicio mediante IRM.

En cuanto a la evaluación del músculo esquelético, se vio un aumento equitativo del flujo sanguíneo durante el ejercicio, tanto en el grupo experimental como en el grupo placebo, en los valores de la 6MWT no se encontró diferencia entre el grupo placebo y el grupo que recibió Sildenafil. En cuanto a la evaluación del músculo cardíaco no se vio mejoría alguna en los parámetros anteriormente mencionados. Como efectos adversos solo se registraron dispepsia y dolores de cabeza por parte de cinco participantes en las semanas 2 a 4.

En el artículo de *Leung* y otros,<sup>(14)</sup> el objetivo fue determinar si el fármaco Sildenafil es beneficioso en el volumen sistólico ventricular y en la funcionalidad del músculo esquelético en 20 pacientes con DMD y BMD indistintamente. Realizaron un estudio con una duración de 48 semanas en el que participaron 20 pacientes de 17-36 años, los cuales se organizaron de forma aleatoria en dos grupos: 3X20mg/d (n= 10) y grupo placebo (n= 10) durante las primeras 24 semanas, tiempo en el cual finalizaron 7/10 del grupo activo y 8/10 del grupo placebo. Las siguientes 24 semanas, ambos grupos se sometieron a una remesa de otros 3X20mg/d, de los cuales completaron 6/7 del grupo Sildenafil y 7/8 del grupo control.

Se evaluó el volumen sistólico ventricular izquierdo mediante IRM y la funcionalidad del músculo esquelético mediante FVC y ejercicios de empuñadura. En el primer caso se dieron como resultados que los pacientes que participaron en el grupo control experimentaron una disminución de este valor de 0,19 mL, mientras que los sujetos que recibieron la terapia experimentaron un incremento de 5,20 mL. Sin embargo, es improbable que dicho fármaco

mejore la función cardíaca en adultos con DMD y DMB porque no se trata de resultados estadísticamente significativos. En el segundo caso salieron como resultados una disminución en la fuerza de agarre y en la FVC.

En el artículo de *Nelson* y colaboradora,<sup>(15)</sup> el objetivo fue determinar si la inhibición de la enzima PDE5 mediante los fármacos Sildenafil y Tadalafil puede reducir la isquemia muscular de niños con DMD. Realizaron un estudio con una duración de 48 semanas en el que participaron 10 niños con DMD que recibieron la intervención y otros 10 niños sanos que participaron como grupo control, todos ellos de edades comprendidas entre los 8-13 años. Utilizaron los fármacos Tadalafil 0,5mg/kg y Sildenafil 1,0mg/kg, los que se aplicaron al grupo experimental de forma aleatoria. Para comprobar el objetivo principal de cara a los resultados, mientras el paciente realiza el ejercicio de empuñadura con un dinamómetro, se evaluó el flujo arterial braquial y la oxigenación muscular mediante ultrasonido tipo doppler (US) y el “*Near InfraRed Spectroscopy*” (NIRS), respectivamente.

Con la dosis de Tadalafil 0,5mg/kg se vio un incremento significativo ( $p < 0,05$ ) en el flujo sanguíneo de la arteria braquial; durante el ejercicio de empuñadura de 78 % en comparación con el grupo control; se apreció una similar tendencia con el fármaco Sildenafil 1,0mg/kg. Con el fármaco Tadalafil se produjo una atenuación de 45 % en el decrecimiento, habitual en la enfermedad, de la oxigenación muscular y de 63 % con el fármaco Sildenafil, sin embargo, los valores no fueron estadísticamente significativos en comparación con el grupo control.

En el artículo de *Mendell* y otros,<sup>(16)</sup> el objetivo fue provocar la formación de distrofina y mejorar la distancia caminada en la 6MWT en pacientes con la mutación en el exón 51 en la DMD con ETE, continuación del artículo de *Mendell* y colaboradores.<sup>11</sup> Realizaron un ensayo conformado también por dos partes, una inicial (0-24 semana) administrada a 12 pacientes con una duración de 24 semanas y asignados aleatoriamente a tres grupos diferentes: 30mg/kg/wk (n= 4), 50mg/kg/wk (n= 4) y grupo placebo (n= 4); y una fase final con una duración de otras 24 semanas (de la 24-48), donde el grupo placebo fue asignado aleatoriamente a los dos grupos de Eteplirsén restante, dos personas en cada grupo.

Todos los sujetos presentaban de base una media de 381,9m en la 6MWT. Los cambios se evaluaron mediante la 6MWT, la cual realizaron dos días consecutivos en las semanas 0, 12, 24 y 48. También se tomaron biopsias del músculo bíceps no tratado de todos los pacientes para utilizarlo como muestra histológica base, una segunda biopsia en el miembro contralateral del grupo 50mg/kg/wk (y dos en el grupo placebo) en la semana 12 y del grupo 30mg/kg/wk en la 24 (más los dos restantes del grupo control), y una tercera biopsia de todos los pacientes en la semana 48.

Después de las 48 semanas no se observaron cambios en los signos vitales, en los ECG o en el ecocardiograma. No se relataron efectos adversos y la intervención fue bien tolerada. Desde la semana 0 a 12 no hubo un incremento en el porcentaje de fibras de distrofina en el grupo ETE 50mg/kg/wk en comparación con los valores de base, ni diferencia significativa comparado con el grupo placebo. Desde la semana 12 a la 24, en el grupo ETE 30mg/kg/wk, hubo un incremento de 22,9 % considerado significativo ( $p < 0,05$ ) desde el pretratamiento en comparación con el grupo control; esto sugiere que es necesario mayor tiempo para percibir resultados significativos. En la semana 48 se muestra en ambos grupos experimentales un incremento significativo en cuanto al porcentaje de fibras de distrofina, en los pacientes control reubicados en los grupos activos se vio la misma traza ( $p < 0,05$ ), pero si comparamos los controles que se reubicaron con los experimentales de la semana 0, los resultados no fueron significativos.

En cuanto a los valores de la 6MWT, los grupos experimentales presentaron unos valores estables pero no hubo un aumento significativo a lo largo de las 48 semanas, en cambio, en comparación con el grupo placebo existe una consistente diferencia ya que se produjo un descenso de entre 20-70 m.

En el artículo de *Nelson* y otros,<sup>(17)</sup> los objetivos fueron: por un lado se testó la hipótesis de que pacientes con DMB con alteración en la membrana sarcolemal tienen defectuoso el mecanismo de simpaticolisis funcional, el cual no permite la formación de proteínas musculares importantes en dicha membrana a partir de la distrofina, hecho que se obtuvo en previos estudios en animales. Por otro lado, probar si la administración de nitrato de sodio, el cual sirve como un donante de óxido nítrico conocido como “*Nitric-Oxid-donating non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*”.(NSAID), restaura la simpaticolisis además del

aumento de la hiperemia, fuerza y masa muscular después del ejercicio, así como la mejora en la función cardíaca.

Realizaron un estudio dividido en cuatro protocolos en el que participaron 15 pacientes con DMB de edades comprendidas entre 18-45 años, más otros 13 pacientes sanos de la misma franja de edad que participaron como control. Para llevar a cabo las diferentes fases y evaluar los resultados se utilizaron: biopsias musculares del bíceps braquial no dominante (n= 7) y del vasto lateral (n= 8), NIRS para medir la oxigenación del antebrazo que realiza el ejercicio de empuñadura, ultrasonógrafo doppler para medir la velocidad de la sangre en la arteria radial durante el ejercicio de empuñadura y muestras de sangre para cuantificar la cantidad de fármaco en la sangre.

En el protocolo 1 se llevó a cabo la cuantificación de la simpaticolisis funcional en los pacientes con DMB a través del NIRS y se comparó posteriormente con los 13 controles antes de la administración del fármaco, en el cual se encontró en todos los pacientes dicho mecanismo defectuoso. El protocolo 2, en el que participaron 10 de los 16 pacientes, se hizo para comprobar la hipótesis de que el nitrato de sodio puede restaurar la simpaticolisis funcional, hecho que se pudo comprobar en 8 de 10 pacientes durante la evaluación de los resultados pero que no fue estadísticamente significativo. En los protocolos 3 y 4, para confirmar dichos resultados, los 6 pacientes restantes se sometieron a un estudio aleatorizado controlado en el que ingerían 140 mL de nitrato de sodio y al grupo placebo (n= 13) el mismo líquido con zumo de naranja. De modo que se volvió a comprobar que dicho fármaco restaura la simpaticolisis, mientras que en el grupo placebo no hubo ningún efecto. Aun así, en cuanto a los valores de oxigenación e hiperemia muscular, no hubo resultados estadísticamente significativos.

En el artículo de *Flanigan* y otros,<sup>(18)</sup> el objetivo fue ver si poblaciones de células T inmunes a la distrofina, resultantes de la aplicación de terapias génicas que buscan sintetizar dicha proteína en pacientes con DMD, se atenúan con la administración de corticoesteroides como DFZ y PRED, en comparación con pacientes que no recibieron dichos fármacos, además de comprobar si el riesgo de aparición de estas poblaciones aumenta con más rango de edad.



Realizaron un estudio en el que participaron 70 pacientes con DMD de edades medias de 10-12 años y otros 21 sujetos sanos de las mismas edades. Aunque en el momento del estudio no se les aplicó la intervención, son pacientes que recibieron y siguen recibiendo estos tratamientos a lo largo de su vida. Este total de 91 pacientes se dividieron en 4 grupos: DFZ 0,9mg/kg/d (n= 29 DMD), PRED 0,75mg/kg/d (n= 24 DMD), no tratados con esteroides (n= 17 DMD) y grupo control (n= 21 sanos). Las posibles detecciones de células T frente a la distrofina se llevaron a cabo mediante estudios inmunológicos a partir de muestras de sangre de los pacientes.

Como resultados, no se encontró ninguna proliferación de células T en los pacientes del grupo control; en los pacientes con DMD no tratados con corticoesteroides se detectaron respuestas inmunes en 9/17 (52,9 %) y por el contrario, se encontraron respuestas en 11/53 (20,8 %) pacientes tratados con corticoesteroides, de los cuales solo 5/29 (17,2 %) eran de DFZ y 6/24 (25,0 %) de PRED. Lo que quiere decir, que la terapia con esteroides reduce la aparición de estas poblaciones celulares, pero la diferencia presente entre un fármaco y otro no es estadísticamente significativa, ya que esas diferencias pueden venir marcadas por el distinto efecto que presentan y por la diferencia de dosis de ambos. En cuanto al riesgo de experimentar esta proliferación según la edad, no existe tampoco una diferencia significativa entre edades mayores y menores.

En el artículo de *Bushby* y otros,<sup>(19)</sup> el objetivo fue testar la seguridad y eficacia del Ataluren, usado como terapia génica, en pacientes con DMD.

Realizaron un estudio de una duración de 48 semanas en el cual participaron un total de 174 pacientes con DMD de edades comprendidas entre 5-20 años, organizados de forma aleatoria en tres grupos: grupo control (n= 57), Ataluren 40 mg/kg repartidos en tres dosis (n= 57) y Ataluren 80mg/kg repartidos en tres dosis (n= 60).

Para la evaluación de la eficacia del tratamiento utilizaron la 6MWT; el “*Timed Function Test*” (TFT) que consiste en subir y bajar escaleras, cambios activos de posición y recorridos de 10 m; concentraciones de CC; biopsias musculares para valorar la cantidad nueva de distrofina formada, y para la seguridad, se tomaron muestras de sangre para ver la

concentración del fármaco y observación de los posibles efectos adversos. Estas mediciones se llevaron a cabo antes de iniciado el tratamiento y cada seis semanas.

Completaron el estudio 173 pacientes y no se registraron efectos adversos graves, los cambios a nivel de laboratorio no fueron clínicamente destacables. En cuanto a la 6MWT hubo una diferencia entre el grupo placebo y el grupo Ataluren 40 mg/kg, a pesar de verse un descenso en ambos, el descenso en metros fue menor en el grupo activo que en el grupo control, con una diferencia de 30 m, pero no significativa ( $p=0,056$ ). Entre el grupo placebo y el Ataluren 80 mg/kg hubo insignificantes diferencias. En cuanto al TFT hubo una mejora pequeña pero significativa en el tiempo que tardan en realizar las actividades, el que fue mayor en el grupo Ataluren 40 mg/kg.

En el artículo de Voit y otros,<sup>(20)</sup> el objetivo fue evaluar la seguridad y la eficacia del fármaco Drisapersen, usado como terapia de exón y como referencia, tomaron la capacidad funcional de pacientes con DMD después del tratamiento. Realizaron un estudio en el que participaron 53 sujetos con DMD  $\geq 5$  años que tuvo una duración de 48 semanas. Todos se organizaron forma aleatoria en cuatro grupos: a) 6 mg/kg Drisapersen continuo (n= 18), b) 6 mg/kg Drisapersen intermitente (n= 17), c) placebo continuo y d) placebo intermitente (n=18). En las primeras tres semanas se administró el fármaco y el placebo dos veces por semana de forma continua (grupos a y c) y en semanas alternas, también dos veces por semana los grupos b) y d). A partir de la 4ta. semana se administraban siguiendo la misma pauta pero una vez por semana. Para evaluar los resultados se llevaron a cabo pruebas funcionales como: carrera 10m, subir escaleras, levantarse del suelo, 6MWT y la fuerza muscular manual con un dinamómetro en las semanas 1, 13, 25, 37 y 49; también se recogieron biopsias musculares procedentes del tibial anterior para valorar las cantidades de distrofina.

Todos los pacientes completaron el estudio y no se recogieron efectos adversos graves. En la 6MWT a partir de la semana 25 se vio un incremento estadísticamente significativo en el grupo Drisapersen continuo en comparación con el placebo que fue de 35m, el cual no se vio en el grupo Drisapersen intermitente. A partir de la semana 37 se vio un pequeño decrecimiento en los grupos activos. En cuanto a las actividades funcionales no se vio una mejora significativa entre los grupos activos y placebo. Y a nivel histológico se vio un

incremento significativo en la cantidad de distrofina en más de la mitad de los participantes de los grupos activos en comparación con los dos grupos placebo.

En el artículo de *Hafner* y otros,<sup>(21)</sup> el objetivo fue comprobar la mejora de la función mitocondrial y la lenta progresión de la enfermedad en pacientes con DMD mediante la administración de los fármacos L-arginina y Metformina. Realizaron un estudio de una duración de 16 semanas en el que participaron 5 pacientes con DMD de 7-10 años. Recibieron dosis orales 3 x día L-arginina 2,5mg más 2 x día Metformina 250 mg. Para evaluar los resultados, se midieron parámetros del metabolismo muscular mediante biopsias pre- y postratamiento del vasto lateral, comparando estas con cuatro biopsias de pacientes sanos, además de IRM del mismo músculo, también se valoraron los parámetros de la prueba “*Motor Function Measure*” (MFM) certificada por fisioterapeutas.

En cuanto a la seguridad y tolerabilidad de los fármacos, no se recogieron efectos adversos graves, solamente episodios de diarrea que se solucionaron espontáneamente. En las biopsias musculares de base se encontraron concentraciones altas de proteínas carboniladas en los pacientes con DMD en comparación con los controles sanos, hecho que indica que el músculo está sometido a altos niveles de estrés oxidativo; pero al final del tratamiento se vio una reducción de 19 % en las concentraciones de dichas proteínas. A nivel de la IRM se pudo volver a confirmar la reducción de las proteínas carboniladas. Hubo un incremento de la actividad mitocondrial, una mejora del 6,2 % de la MFM y un aumento en los parámetros de la 6MWT de 9,8 m. Sin embargo y a pesar de todos estos datos, los cambios no son estadísticamente significativos.

La mayoría de los artículos utilizados en esta revisión bibliográfica son estudios experimentales de tipo aleatorizados controlados, en los que los participantes se reparten al azar en diferentes grupos que se supone que tienen características similares,<sup>(9,10,11,12,13,14,15,16,17,19,20)</sup> excepto dos artículos analíticos de tipo cohorte,<sup>(7,18)</sup> un ensayo clínico no aleatorizado<sup>(3)</sup> y un estudio de concepto de prueba.<sup>(21)</sup>

En relación con el tamaño de muestra, existe bastante disparidad, ya que la cantidad de pacientes varía desde unos pocos a varias centenas. En nueve artículos utilizan menos de 30 participantes,<sup>(3,7,11,13,14,15,17,21)</sup> y la muestra menos numerosa es de cinco.<sup>(21)</sup> En tres artículos

participan entre 30 y 70,<sup>(12,18,20)</sup> en dos estudios participan más de una centena de pacientes<sup>(10,19)</sup> con 196 y 174 respectivamente y, por último, el artículo de *Victor* y otros<sup>(9)</sup> es el que posee mayor tamaño de muestra con 331 participantes.

Todas las muestras de estos estudios son pacientes con DMD y DMB, los primeros fueron más estudiados<sup>(7,9,11,12,15,16,18,19,20,21)</sup> en comparación con los otros,<sup>(3,13,17)</sup> excepto los estudios de *Griggs*,<sup>(10)</sup> *Leung*<sup>(14)</sup> y otros, que incluyeron tanto pacientes con DMD como con DMB.

El motivo por el cual se estudia más sobre pacientes con DMD es debido a que es la variante de la distrofia muscular más agresiva y de peor pronóstico y, en vista de no haber disponibilidad de terapia de cura definitiva, se busca mejorar su calidad y esperanza de vida convirtiendo esta en la DMB, su variante más leve. Además, por el motivo de que la DMD tiene peor pronóstico y es de mayor agresividad, la edad de aparición de la sintomatología y su diagnóstico ocurre de forma temprana, por eso los artículos que estudian a pacientes con DMD son los que tienen como muestras a participantes de entre 5 y 18 años.<sup>(7,9,10,11,12,15,16,18,19,20,21)</sup> En el caso de los participantes con DMB las edades están comprendidas entre los 18-40 años,<sup>(3,13,14,17)</sup> pero existe la excepción en el artículo de *Griggs* y otros,<sup>(10)</sup> en que los participantes padecen ambas enfermedades y están mezclados dentro de un mismo grupo, motivo por el cual todos deben presentar el mismo rango de edad (en este caso 5-15 años) para que posteriormente los resultados no salgan sesgados. Incluso hay estudios en los que los pacientes pueden ser mayores de 50 años,<sup>(22)</sup> y no es imposible encontrarse con algún participante de 70-80 años;<sup>(23)</sup> (estos dos últimos estudios no fueron analizados en esta revisión bibliográfica porque no cumplían con los objetivos).

En cuanto a las características de la intervención, primero tenemos el tipo de terapia utilizada, que en todos los casos se trata de terapia génica o farmacológica. En el primer caso, el objetivo sería evitar las mutaciones existentes en los exones del gen de la DMD, que su lectura daría como resultado la no síntesis de la proteína músculo esquelética distrofina, y al evitar dichas mutaciones no se codificaría la información errónea y por lo tanto, la síntesis de dicha proteína.<sup>(3,7,11,16,19,20)</sup> En el segundo caso, el objetivo es enlentecer el avance de la enfermedad a través de compuestos que eviten ciertas complicaciones.<sup>(9,10,12,13,14,15,17,18,21)</sup> El hecho que la proporción de artículos con terapia

farmacológica sea mayor que los de terapia génica, se debe a que los primeros solo evitan complicaciones y no pueden proporcionar una cura definitiva, por lo que son más fáciles de testar y llevan un proceso de estudio más corto. Esto no ocurre con la terapia génica, ya que la cura definitiva aún está muy lejos y se necesita más tiempo de estudio, además solo pueden ir dirigidos a un pequeño porcentaje de pacientes porque cada compuesto afecta sobre pocos tipos de mutaciones de exones. Otra peculiaridad es que la mayoría de los artículos sobre terapia génica van dirigidos a pacientes con DMD,<sup>(7,11,16,19,20)</sup> excepto el artículo de *Mendell* y otros,<sup>(3)</sup> que va dirigido a participantes con DMB. La DMD tiene una evolución más rápida por no sintetizar distrofina, por tal motivo buscan compuestos de terapia génica que produzcan la formación de la ya mencionada proteína.

En general, los compuestos y fármacos utilizados en los diferentes artículos presentan gran variedad entre ellos, excepto en algunos casos donde se repiten. En tres artículos se estudia el fármaco Sildenafil,<sup>(13,14,15)</sup> en dos artículos utilizan el fármaco Tadalafil<sup>(9,15)</sup> y en otros dos artículos ven los efectos del compuesto ETE.<sup>(11,16)</sup>

Las intervenciones tuvieron una duración en general larga, siendo en la mayoría de los casos de 48 semanas,<sup>(3,9,14,15,16,19,20)</sup> los más largos tuvieron una duración de 52 semanas, en dos artículos,<sup>(10,19)</sup> tres duraron menos de 48 semanas<sup>(11,13,21)</sup> y el de menos duración fue de 12 semanas.<sup>(13)</sup> Solamente dos estudios no mencionaron el tiempo de intervención, el de *Nelson*,<sup>(17)</sup> y el de *Flanigan*<sup>(18)</sup> y sus colaboradores. Los artículos que llevan a cabo intervenciones con terapia génica coinciden en que son mayoritariamente los de más larga duración excepto algunos casos. También es importante saber cada cuanto tiempo realizaban el seguimiento de las evaluaciones o, en caso contrario, si solo las realizaron antes del tratamiento y al terminar; la primera opción fue ejecutada por la mayoría de los estudios aproximadamente de forma semanal,<sup>(3,9,10,12,13,14,15,16,19,20)</sup> los restantes realizaron las evaluaciones solo antes de comenzar el estudio y al finalizarlo.<sup>(7,11,17,18,21)</sup>

En la mayoría de los casos los participantes se distribuyeron en grupos experimentales y grupos control,<sup>9,10,11,12,13,14,16,17,19,20)</sup> todos ellos pacientes con distrofia muscular, tan solo uno de estos últimos introduce además un grupo de participantes sanos, en concreto en el artículo de *Mendell* y otros,<sup>(11)</sup> todos ellos coinciden en que son estudios experimentales de tipo aleatorizados controlados. Tres de los restantes artículos también reparten las muestras

en grupos experimental y control, con la diferencia de la participación de muestras sanas: en el artículo de *Nelson* y otros,<sup>(15)</sup> el grupo control y de participantes sanos, en el estudio de *Flanigan* y otros,<sup>(18)</sup> los controles son pacientes con distrofia y todos ellos se comparan con personas sanas; en el estudio de *Hafner* y colaboradores,<sup>(21)</sup> el grupo control consiste en biopsias sanas que sirven como base histológica y hay un grupo adicional de pacientes con DMD que reciben los dos fármacos utilizados de forma aleatoria. Los últimos dos artículos son los más diferentes, en el de *Mendell* y otros,<sup>(3)</sup> solo participan dos grupos experimentales, los que presentan la enfermedad y en el de *Garralda* y otros,<sup>(7)</sup> no está explicada la distribución de los grupos, ya que los detalles del procedimiento de la terapia génica vienen recogidos en el estudio principal de *Cirak* y colaboradores.<sup>(8)</sup> Este estudio principal indica que los 19 pacientes fueron aleatorizados en seis grupos experimentales con el mismo fármaco de terapia génica pero con diferentes dosis.

En ocho artículos miden la funcionalidad del músculo esquelético en la deambulación<sup>(9,10,11,12,13,14,19,20)</sup> y solo en algunos de estos también el cardíaco y la musculatura respiratoria, con la utilización mayormente de la 6MWT para la deambulación<sup>(9,11,13,19,20)</sup> y en menor medida la NSAA,<sup>(9)</sup> MRC<sup>(10)</sup> y TFT;<sup>(19)</sup> las pruebas FVC,<sup>(10)</sup> PFT<sup>(11)</sup> y PEF,<sup>(12)</sup> para la musculatura respiratoria; y la IRM,<sup>(13,14)</sup> para el músculo cardíaco. En los artículos de *Mendell*<sup>(3)</sup> y *Mendell*,<sup>(16)</sup> y sus colaboradores, además de medir la funcionalidad del músculo esquelético mediante la prueba 6MWT, también se evalúa la cantidad de formación de distrofina en el caso de llegar a sintetizarse en los estudios de terapia génica mediante IRM y biopsias. Los cinco artículos restantes se centran en la medición de otros parámetros diferentes, como es el caso del impacto emocional en el estudio de *Garralda* y otros,<sup>(7)</sup> mediante los cuestionarios PSSQ, SDQ y GHQ; en los estudios de *Nelson*<sup>(15)</sup> y *Nelson*,<sup>(17)</sup> y sus colaboradores, se lleva a cabo el efecto de las respectivas terapias en la isquemia del músculo mediante biopsias e IRM; finalmente, en los artículos de *Flanigan*<sup>(18)</sup> y *Hafner*,<sup>(21)</sup> se estudia la capacidad de los corticoesteroides de eliminar poblaciones de células T proliferadas fruto de la aplicación de terapia génica en muestras de sangre, y la mejora de la función mitocondrial mediante biopsias e IRM, respectivamente.

En cuanto al análisis de los resultados de los 15 estudios, en nueve,<sup>(3,7,10,11,12,15,16,19,20)</sup> son estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ), en cinco artículos los resultados son positivos pero no significativos<sup>(9,13,14,17,18,21)</sup> y en el artículo de *Witting* y otros,<sup>(13)</sup> además de no ser

significativos, ni siquiera hubo algún tipo de mejora. De los nueve artículos clasificados como significativos, seis de ellos<sup>(3,7,11,15,16,19)</sup> resultaron no significativos en una de sus variables, pero las variables que mejoran no se repiten en todos estos estudios: en algunos se aprecian resultados positivos en cuanto a funcionalidad con la 6MWT<sup>(3,11)</sup> o con la TFT,<sup>(19)</sup> en otros, a nivel histológico con la formación de distrofina<sup>(16)</sup> y la reducción de la isquemia,<sup>(15)</sup> en cambio, en el estudio de *Garralda*<sup>(7)</sup> se aprecia el resultado a nivel de impacto emocional positivo.

Finalmente destacar que los estudios que utilizaron los fármacos Tadalafíl y Sildenafil<sup>(9,13,14)</sup> son los que obtuvieron peores resultados, ya que son fármacos que en un principio se esperaba que tuviesen alta efectividad según los resultados obtenidos en animales pero que finalmente en humanos no ocurrió de la misma manera, excepto en el artículo de *Nelson*,<sup>(15)</sup> que sí tuvo resultados significativos ( $p < 0,05$ ) en una de sus variables, siendo esta el aumento del flujo arterial braquial observado con el NIRS, hecho que indica la reducción de la isquemia muscular.

## CONSIDERACIONES FINALES

Pese a que los tratamientos farmacológicos utilizados actualmente proporcionan una mejor calidad y esperanza de vida a los pacientes, aún queda un largo camino hasta la cura, pues la terapia génica no será aplicable en el 100 % de los pacientes en un corto plazo, ya que la dificultad radica en la gran variabilidad de mutaciones que pueden existir en el gen de la DMD. Por lo tanto, es necesario un importante aporte económico para que los estudios de terapia génica abarquen a la numerosa variedad de mutaciones y como primer logro, a medio plazo, se consiga retrasar la aparición de los síntomas y posteriormente, a largo plazo, se avance hasta una cura definitiva.

También es necesario no abandonar la investigación en terapia farmacológica para lograr que los pacientes lleguen en mejores condiciones de cara a una futura aplicación de la terapia génica. Es conocido que a corto plazo la investigación génica no va a regenerar tejidos si no a evitar el progresivo deterioro. La conclusión de muchos ensayos nos lleva a pensar que la primera cura de terapia génica va a ser transformar la DMD en la DMB.

Teniendo en cuenta que dentro de la DMB hay diversos grados de afectación en función de la cantidad de distrofina que se sintetice, debería haber más proporcionalidad en la cantidad de estudios sobre pacientes con DMD y DMB más agresivos. Por otro lado, sería interesante estudiar si los efectos de estas terapias por separado se potencian utilizando ambas de forma combinadas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Robinson-Hamm JN, Gersbach CA. Gene therapies that restore dystrophin expression for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet*. 2016;135(9):1029-40.
3. Mendell JR, Sahenk Z, Malik V, Gomez AM, Flanigan KM, Lowes LP, et al. A phase 1/2a follistatin gene therapy trial for Becker muscular dystrophy. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 2015;23(1):192-201.
4. Matsuo M, Takeshima Y, Nishio H. Contributions of Japanese patients to development of antisense therapy for DMD. *Brain Dev*. 2016;38(1):4-9.
5. Anaya-Segura MA, García-Martínez FA, Montes-Almanza LA, Díaz B-G, Avila-Ramírez G, Alvarez-Maya I, et al. Non-Invasive biomarkers for Duchenne Muscular Dystrophy and Carrier Detection. *Mol Basel Switz*. 2015;20(6):11154-72.
6. Cossu MV, Cattaneo D, Fucile S, Pellegrino P, Baldelli S, Cozzi V, et al. Combined isosorbided nitrate and ibuprofen as a novel therapy for muscular dystrophies: evidence from Phase I studies in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:411-9.
7. Garralda ME, McConachie H, Le Couteur A, Sriranjani S, Chakrabarti I, Cirak S, et al. Emotional impact of genetic trials in progressive paediatric disorders: a dose-ranging exon-skipping trial in Duchenne muscular dystrophy. *Child Care Health Dev*. 2013;39(3):449-55.
8. Cirak S, Arechavala-Gomez V, Guglieri M, Feng L, Torelli S, Anthony K, et al. Exons skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet*. 2011;378(9791):595-605.



9. Victor RG, Sweeney HL, Finkel R, McDonald CM, Byrne B, Eagle M, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of tadalafil for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2017;89(17):1811-20.
10. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, Fehlings DL, Pestronk A, Mendell JR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2016;87(20):2123-31.
11. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, Alfano LN, Berry K, Shao J, et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2016;79(2):257-71.
12. 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 Lond Engl*. 2015;385(9979):1748-57.
13. Witting N, Kruuse C, Nyhuus B, Prahm KP, Citirak G, Lundgaard SJ, et al. Effect of sildenafil on skeletal and cardiac muscle in Becker muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2014;76(4):550-7.
14. Leung DG, Herzka DA, Thompson WR, He B, Bibat G, Tennekoon G, et al. Sildenafil does not improve cardiomyopathy in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2014;76(4):541-9.
15. Nelson MD, Rader F, Tang X, Tavyev J, Nelson SF, Miceli MC, et al. PDE5 inhibition alleviates functional muscle ischemia in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2014;82(23):2085-91.
16. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP, et al. Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2013;74(5):637-47.
17. Nelson MD, Rosenberry R, Barresi R, Tsimerinov EI, Rader F, Tang X, et al. Sodium nitrate alleviates functional muscle ischaemia in patients with Becker muscular dystrophy. *J Physiol*. 2015;593(23):5183-200.
18. Flanigan KM, Campbell K, Viollet L, Wang W, Gomez AM, Walker CM, et al. Anti-dystrophin T cell responses in Duchenne muscular dystrophy: prevalence and a glucocorticoid treatment effect. *Hum Gene Ther*. 2013;24(9):797-806.

19. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with non sense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014;50(4):477-87.
20. Voit T, Topaloglu H, Straub V, Muntoni F, Deconinck N, Campion G, et al. Safety and efficacy of drisapersen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DEMAND II): an exploratory, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Neurol*. 2014;13(10):987-96.
21. Hafner P, Bonati U, Erne B, Schmid M, Rubino D, Pohlman U, et al. Improved muscle function in Duchenne muscular dystrophy through L-Arginine and Metformin: An Investigator-Initiated, Open-Label, Single-Center, Proof-Of-Concept- Study. *PloS One*. 2016;11(1):1-19.
22. Van den Bergen JC, Schade van Westrum SM, Dekker L, van der Kooij AJ, de Visser M, Wokke BHA, et al. Clinical characterisation of Becker muscular dystrophy patients predicts favourable outcome in exon-skipping therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(1):92-8.
23. Nakamura A, Shiba N, Miyazaki D, Nishizawa H, Inaba Y, Fueki N, et al. Comparison of the phenotypes of patients harboring in-frame deletions starting at exon 45 in the Duchenne muscular dystrophy gene indicates potential for the development of exon skipping therapy. *J Hum Genet*. 2017;62(4):459-63.

### **Conflictos de intereses**

Las autoras declaran que no presentan conflictos de intereses con la realización y publicación del manuscrito.