

Sobrevida de pacientes con distrofia muscular de *Duchenne*

Survival of patients with Duchenne muscular dystrophy

Pamela San Martín P.^{a,b}, Fresia Solís F.^{a,c}, Gabriel Cavada Ch.^d

^aDirección de Investigación y Desarrollo. Teletón-Chile

^bVicedecanato de Investigación y Postgrado. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes-Chile

^cDepartamento de Extensión, Docencia e Investigación COANIQUEM-Chile

^dPrograma de Epidemiología. Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina. Universidad de Chile

Recibido el 5 de febrero de 2018; aceptado el 9 de mayo de 2018

Resumen

Introducción: La distrofia muscular de *Duchenne* (DMD) conduce a un deterioro progresivo de la función muscular y muerte prematura. Los estudios longitudinales sobre el curso de esta patología en Chile, son nulos. **Objetivo:** Determinar sobrevida entre los años 1993-2013, en 2 periodos (1993-2002 y 2003-2013); y efecto de determinantes sociales en pacientes con DMD ingresados a Institutos Teletón Chile (IT). **Pacientes y Método:** Estudio pronóstico de seguimiento en serie clínica de 462 pacientes portadores de DMD. La información requerida se obtuvo mediante búsqueda de pacientes con DMD en cubo OLAP (*On-Line Analytical Processing*). De las fichas clínicas del IT-Stgo, se registraron las variables correspondientes al método diagnóstico, etapa de DMD descrito en función al deterioro muscular y funcionamiento mediante Escala *Swinyard*; existencia y tipo de exámenes que concluyen el diagnóstico y en los casos que se informó, la existencia de antecedentes familiares. Se realizó análisis de sobrevida de Kaplan Meier, donde la sobrevida global se definió entre el nacimiento y edad de muerte. Los factores determinantes analizados fueron estimados a través del modelo de riesgos proporcionales de Cox-Snell. **Resultados:** La sobrevida a los 20 años de edad desde el ingreso a los IT, fue de 51,7% (IC95%: 45,1-57,8%); en el período 1993-2002 de 48,5% y entre 2003-2013 de 72,8%. El porcentaje de sobrevida a la misma edad, según nivel socioeconómico alto fue de 82%, medio 67% y bajo 42%, diferencia estadísticamente significativa entre nivel alto y medio, respecto de extrema pobreza. Según zonas del país, la sobrevida fue cercana al 75% a los 17 años de edad. **Conclusiones:** La información de sobrevida aportada en pacientes con DMD desde la infancia hasta la vida adulta, es valiosa para predecir el curso clínico de la enfermedad con la atención médica actual. Se evidencia mejoría en la probabilidad de sobrevida a los 20 años e inequidad pronunciada según variable socioeconómica.

Palabras clave:

Distrofia muscular de Duchenne; enfermedad neuromuscular; sobrevida; Escala *Swinyard*

Abstract

Introduction: *Duchenne* muscular dystrophy (DMD) leads to a progressive deterioration of the muscle function and premature death. There are no longitudinal studies on the course of this pathology in Chile. **Objective:** To determine survival between the years 1993-2013, divided into two periods (1993-2002 and 2003-2013), and the effect of social determinants in patients with DMD admitted in Teleton Institutes of Chile (TI). **Patients and Method:** Prospective follow-up study in a clinical series of 462 patients with DMD. The information was obtained by searching for patients with DMD in OLAP cube (Online Analytical Processing). From the clinical records of the TI of Santiago, the variables corresponding to the diagnostic method, stage of DMD described in terms of muscle deterioration and function according to Swinyard classification were recorded; existence and type of tests that conclude the diagnosis and, in the cases reported, the existence of family history. Kaplan Meier survival analysis was applied, where global survival was defined between birth and age of death. The determinant factors analyzed were estimated through the Cox-Snell's proportional risk model. **Results:** Survival at 20 years of age from TI entry was 51.7% (CI95%: 45.1-57.8), 48.5% in the period 1993-2002 and 72.8% between 2003-2013. The percentage of survival at the same age according to socioeconomic status (SES) was 82% in high SES, 67% in middle SES, and 42% in low SES, with a statistically significant difference between high and middle SES in relation to extreme poverty. According to country areas, the survival was close to 75 % at 17 years of age. **Conclusions:** The survival information from patients with DMD from childhood to adult life is valuable for predicting the clinical course of the disease with the current medical care. There is evidence of improvement in the probability of survival at the age of 20 and marked inequity according to the socioeconomic variable.

Keywords:

Duchenne muscular dystrophy;
Neuromuscular disease;
Survival;
Swinyard Classification

Introducción

La distrofia muscular de *Duchenne* (DMD), enfermedad ligada al cromosoma X, afecta a 1 entre 3.600-6.000 nacidos vivos hombres¹, como resultado de mutaciones en el gen de la distrofina (DMD; locus Xp21.2), conduciendo a la ausencia o defecto en la proteína distrofina citoesquelética en ambas fibras musculares esqueléticas y cardíacas², con degeneración muscular progresiva^{3,4}.

Esta enfermedad en general, diagnosticada clínicamente cerca de los 5 años de edad, conduce a la pérdida de la marcha y dependencia de silla de ruedas alrededor de los 12 años, y muerte por insuficiencia respiratoria o cardíaca antes de los 20 años⁵ sin intervención terapéutica¹ y aproximadamente a los 30 años de edad, en sujetos sometidos a intervención temprana⁶.

El diagnóstico de la DMD se realiza sobre la base del examen físico, antecedentes familiares, pruebas de laboratorio (niveles de creatinquinasa más de 100 a 200 veces el valor normal) y confirmación genética⁷⁻¹⁰.

En revisión sistemática de 2014¹¹, se reportó una tasa de prevalencia de DMD en varones de todas las edades de 8,29 [6,90-9,88] (por 100.000) en Inglaterra y en menores de 19 años de 9,81 [7,52-12,58] (por 100.000) en China. Para Chile, la tasa de DMD en cohorte de varones menores de 30 años, fue de 11,51 [10,46-12,56] (por 100.000)¹².

La tasa de prevalencia informa de la magnitud global de la DMD en una fecha determinada o en un período de tiempo, donde la evolución natural de la

enfermedad puede haber sido intervenida por el cambio de tratamientos debido al avance de la medicina y la tecnología; se ha demostrado que los pacientes se benefician de medicación con corticosteroides, fisioterapia, cirugía espinal y ventilación no invasiva (VNI)¹³.

Un análisis de sobrevida, involucra estudiar la variable "tiempo hasta que ocurre un evento" y su dependencia de otras posibles variables explicativas. En la literatura internacional, se encuentran 4 estudios de esta naturaleza: en el Reino Unido año 2002, donde se registró cambio de la edad promedio de muerte de 14,4 años para 1960 a 25,3 años en 1990, en pacientes con ventilación⁶. En Suiza año 2009, la edad promedio de los pacientes que perdieron su deambulación fue de $9,4 \pm 2,4$ años, pasando a depender de una silla de ruedas eléctrica a los $14,6 \pm 4,0$ años. La edad de inicio de la ventilación asistida fue $19,8 \pm 3,9$ años y la mediana de supervivencia de 35 años¹⁴. En Alemania año 2012, la probabilidad de sobrevivir hasta la edad de 24 años fue del 0,67 (67%) para los pacientes con diagnóstico clínico solamente y, la probabilidad de llegar a 24 años fue de 0,5 (50%) para los sujetos diagnosticados con DMD en un nivel molecular¹⁵. En Nápoles año 2012, en una cohorte de 835 pacientes con DMD, considerando la edad de 20 años, la tasa de supervivencia a 10 años de seguimiento, pasó del 23,3% en pacientes nacidos entre 1961 y 1970, al 54% para los pacientes nacidos entre 1971 y 1980 y de 59,8% en los pacientes nacidos entre 1981 y 1990¹⁶.

En literatura chilena no se encontraron estudios de sobrevida en DMD a la fecha. Institutos Teletón Chile

(IT) tiene la ventaja de concentrar aproximadamente el 85% de atenciones de niños y jóvenes con enfermedades neuro-músculo-esqueléticas del país, constituyéndose en fuente primaria de registro¹⁷. El objetivo de este trabajo, es determinar sobrevida entre 1993-2013 y períodos 1993-2002 y 2003-2013; y efecto de determinantes sociales en pacientes con DMD ingresados a IT. El conocimiento de curvas de sobrevida y por determinantes específicos, permitirá reorientar el tratamiento, la prescripción y entrega de ayudas técnicas.

Pacientes y Método

Estudio pronóstico de seguimiento en serie clínica (18). Cohorte constituida por 462 pacientes portadores de DMD, ingresados en los IT, entre los años 1993 y 2013.

Obtención de datos

La información requerida se obtuvo mediante búsqueda de pacientes con DMD en cubo OLAP (*On-Line Analytical Processing*) que contiene información resumida de grandes bases de datos pertenecientes al área informática de Teletón Chile y mediante revisión de fichas clínicas para Instituto Teletón Santiago (IT-Stgo).

Las variables recolectadas desde cubo OLAP fueron: IT de atención, fecha de nacimiento, nivel socioeconómico, que fue categorizado según antecedentes entregados por la familia del paciente en una entrevista con el servicio social; compromiso funcional determinado de acuerdo al desempeño funcional (actividades de la vida diaria y a la presencia o no de marcha independiente observada en primera consulta), fecha de ingreso o primera consulta, fecha última atención del año 2013, fecha última atención fisiátrica del año 2013, fecha de indicación de ayuda técnica, fecha de entrega de ayuda técnica, tipo de ayuda técnica, estado dentro de la institución, causal de estado y fecha de defunción. Esta última variable se complementó con consulta realizada al Registro Civil de Chile, en todos aquellos pacientes que informaron el fallecimiento como causal de estado pasivo. La consulta se extendió a todos los pacientes activos dentro de los IT, para verificar la posibilidad de encontrar un mayor número de fallecimientos que no habían sido informados a los IT. Se consideraron los fallecimientos al 30 de junio de 2014.

De las fichas clínicas del IT-Stgo, se registraron las variables correspondientes al método diagnóstico, etapa de DMD descrito en función al deterioro muscular y funcionamiento mediante Escala *Swinyard*^{19,20}; existencia y tipo de exámenes que concluyen el diagnóstico y en los casos que se informó, la existencia de antecedentes familiares.

Consideraciones éticas

El estudio fue autorizado por el Comité Ético Científico de la Sociedad Pro Ayuda del Niño Lisiado (CEC), considerando la declaración de Helsinki y las regulaciones sobre el uso de fichas clínicas. (Certificado N° 24/2014).

Análisis estadístico

La base de datos en planilla Excel, se procesó con *software* estadísticos SPSS versión 17.0 y Stata 14. Se calcularon edades promedio, mediana, desviación estándar y recorrido intercuartílico para las variables: ingreso a los IT y defunción. Para el análisis de sobrevida, se realizó exploración de la distribución de probabilidad del tiempo de sobrevida de los pacientes con DMD, y se evaluó la calidad de ajuste según residuos de Cox-Snell²¹. La sobrevida global, se definió como el intervalo de tiempo entre el nacimiento y la muerte (edad de muerte). El análisis de sobrevida se realizó mediante el método de Kaplan-Meier²².

Para evaluar los determinantes sociales que explicaran el riesgo de morir en un momento determinado, se realizaron estimaciones paramétricas ajustadas a través del modelo de riesgos proporcionales bajo el supuesto de la distribución de Weibull²¹⁻²⁴.

Resultado

Características sociodemográficas y clínicas

La edad de primera consulta en IT se concentró en los grupos menores de 5 años (34,2%) y de 5-9 años (51,9%), situándose las edades promedio y mediana a los 6 años, edad que ha ido en descenso; para el período 2003-2013, fue de 6,1 años [IC95%: 5,7-6,5]. El 76% de los pacientes pertenecía al nivel socioeconómico de extrema pobreza o nivel medio bajo. La primera consulta a IT para el nivel de extrema pobreza, se produjo un año más tardío que en los otros grupos de niveles socioeconómicos. El área centro del país, concentró el 55,2% de los pacientes, correspondiendo a los IT de Valparaíso, Santiago y Talca (tabla 1).

Del total de pacientes, el 29,7% presentó un compromiso funcional severo o grave; dos tercios, tenían indicación de silla de ruedas a una edad promedio de $10,9 \pm 3,3$ años. 64,1% de los pacientes sobrevivían al término del estudio; 50,6% de los decesos se produjo entre los 16 y 20 años, con una edad promedio de $18,1 \pm 3,5$ años.

En el período 1993-2002, el 56,6% de los pacientes ingresados presentó compromiso funcional leve a moderado y para el período 2003-2013 fue de 75,7%. Según edad de prescripción de silla de ruedas el 20,4% de las indicaciones fue otorgada entre los 8 y 11 años de edad para el período 1993-2002, mientras que para el

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes ingresados a IT Chile. Período 1993 – 2013

Característica	n	%
Total	462	100,0
Nº pacientes ingresados a IT por período (años)		
1993 - 2002	244	52,8
2003 - 2013	218	47,2
Edad promedio (IC95%) de ingreso a IT por período (años)		
1993 - 2002	7,2 (6,8 - 7,7)	
2003 - 2013	6,1 (5,7 - 6,5)	
Nivel socioeconómico		
Extrema pobreza - medio bajo	351	76,0
Medio - medio alto	82	17,7
Alto	15	3,2
No informado	14	3,0
Área geográfica		
Norte	96	20,8
Centro	255	55,2
Sur	111	24,0

período 2003-2013 fue de un 36,8%. La edad de defunción promedio para los ingresados en el período 1993-2002 fue de $18,3 \pm 3,5$ años y para el período 2003-2013, fue de $16,3 \pm 1,9$ años de edad (tabla 2).

El 86% de los pacientes ingresados al IT-Santiago, tenían diagnóstico clínico efectuado por médico externo, con exámenes complementarios como: creatina quinasa (87%), biopsia de músculo (62%), electromiografía (43%) y estudio genético (19%); un 32% de ellos registra información con respecto a tener antecedentes familiares con similar diagnóstico¹².

Análisis de sobrevida global y períodos

El tiempo de exposición al riesgo para todo el período, fue de 7.373,7 días, lo que se tradujo en un promedio de sobrevida global de $15,9 \pm 5,3$ años (rango: 2,7-31,6 años). La mediana fue 16,4 años, es decir, el tiempo en que el 50% de los sujetos con DMD permanecieron con vida o fallecieron. La probabilidad de sobrevivir a los 20 años en todo el periodo estudiado fue de 51,7% (figura 1).

Según período de ingreso a los IT, el tiempo de exposición al riesgo para el primer grupo (años 1993-

Tabla 2. Características clínicas de pacientes ingresados a IT Chile. Período 1993 – 2013

Característica	Períodos					
	1993 - 2002		2003 - 2013		1993 - 2013	
	n	%	n	%	n	%
Total	244	100,0	218	100,0	462	100,0
Compromiso funcional (Swinyard)						
Leve - moderado	138	56,6	165	75,7	303	65,6
Severo - grave	98	40,2	39	17,9	137	29,7
Sin especificar	8	3,3	14	6,4	22	4,8
Edad indicación silla de ruedas (años)						
< 8	4	2,0*	13	11,4*	17	5,5**
8 - 9	20	10,2*	21	18,4*	41	13,2**
10 - 11	20	10,2*	21	18,4*	41	13,2**
12 y más	152	77,6*	59	51,8*	211	68,1**
Edad promedio $\pm$ DS	11,6 $\pm$ 3,4		9,5 $\pm$ 2,5		10,9 $\pm$ 3,3	
Edad mediana (RI)	11,2 (4,4)		9,1 (3,1)		10,4 (4,1)	
Edad defunción (años)						
10 - 15	22	14,4***	3	23,1***	25	15,1****
16 - 20	77	50,3***	7	53,8***	84	50,6****
21 y más	54	35,3***	3	23,1***	57	34,3****
Edad promedio $\pm$ DS	18,3 $\pm$ 3,5		16,3 $\pm$ 1,9		18,1 $\pm$ 3,5	
Edad mediana (RI)	17,7 (4,1)		16,6 (2,4)		17,6 (3,3)	

*Porcentaje calculado con base a los 196 y 114 pacientes respectivamente, que presentaban indicación de ayuda técnica, según período de ingreso. **Porcentaje calculado con base a 310 pacientes que presentaban indicación de ayuda técnica. ***Porcentaje calculado con base a los 153 y 13 pacientes fallecidos al 30/06/2014, según período de ingreso. ****Porcentaje calculado con base a 166 pacientes fallecidos al 30/06/2014.

2002) fue de 4.661,9 días, significando un promedio de supervivencia global de $19,1 \pm 3,8$ años (rango: 10,6-31,6 años). A los 16,9 años de edad sobrevivía el 25%. Para el segundo grupo (2003-2013), el tiempo de exposición al riesgo fue de 2.711,8 días, lo que se tradujo en un promedio de supervivencia global de $12,4 \pm 4,3$ años (rango: 2,7-24 años). A la edad de 17,9 años sobrevivía el 25%.

La probabilidad de supervivencia a los 20 años de edad, fue de 48,5% para los ingresados en el período 1993-2002, mientras que para el grupo ingresado en el período 2003-2013, la probabilidad de supervivencia a los mismos 20 años fue de 72,8% (figura 2).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de supervivencia para ambos grupos según período de ingreso a los IT ($p < 0,05$).

Análisis de supervivencia por determinantes

La mediana de supervivencia global, según nivel socioeconómico alto, medio y extrema pobreza fue de 22,7; 23,3 y 19,0 años respectivamente. A los 20 años, la probabilidad de sobrevivir según nivel socioeconómico fue de 82%, 67% y 42%, respectivamente.

En la figura 3 se visualiza que, para los distintos niveles socioeconómicos, la probabilidad de supervivencia fue similar hasta los 10 años, luego las curvas se diferenciaron considerablemente. Esta diferencia fue estadísticamente significativa entre los grupos de nivel socioeconómico alto y extrema pobreza ($p < 0,05$) y entre nivel medio y extrema pobreza ($p < 0,05$), no siendo significativo entre el nivel alto y medio ($p > 0,05$).

La mediana de supervivencia global, según ubicación geográfica de los IT, fue de 20,4, 20,8 y 18,6 años de edad para la zona norte, centro y sur. Los tres grupos presentaron una probabilidad de supervivencia cercana al 75% para los 17 años de edad. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia, según ubicación geográfica de los IT ($p > 0,05$).

Discusión

La distrofia muscular de *Duchenne*, se considera como una enfermedad que tiende al deterioro progresivo y finalmente a la muerte². A nivel internacional, se han publicado muy pocos estudios acerca de la supervivencia en DMD, los más actualizados se centran en el impacto de la ventilación nocturna, lo que no posibilita la comparación con nuestro estudio^{6,14-16}, dado que, en Teletón, la variable uso de ventilación no invasiva, se registra en ficha clínica a partir del año 2012, debido a que es un tratamiento que se entrega en otras instituciones.

En nuestro país no existen estudios de supervivencia en DMD, constituyendo este trabajo el primero. Glo-

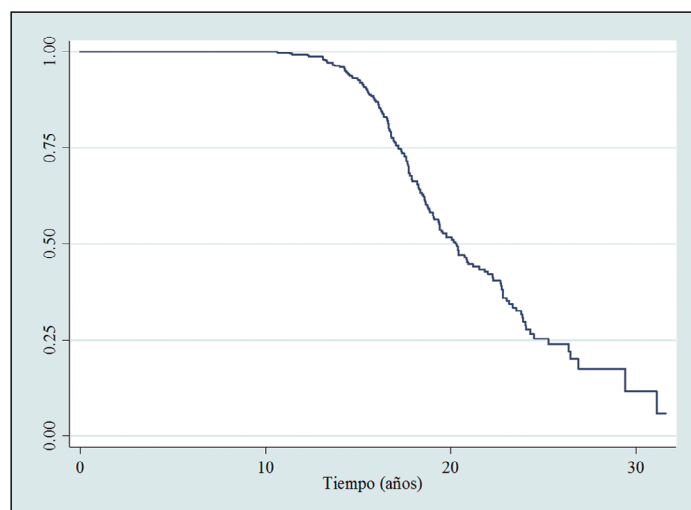


Figura 1. Supervivencia de pacientes con DMD ingresados a IT. Período 1993 a 2013.

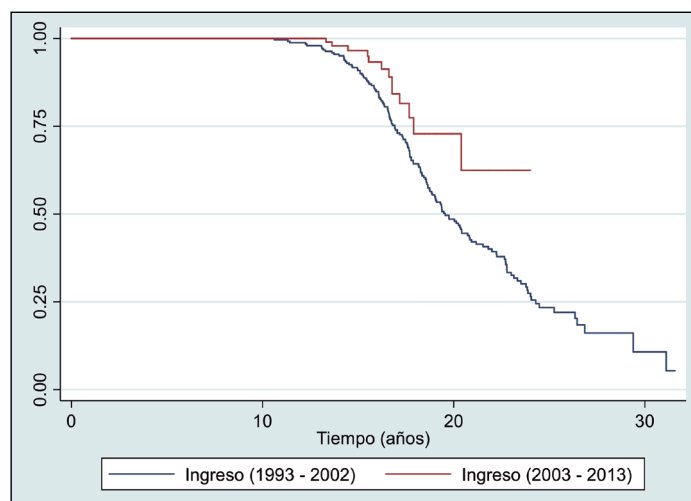


Figura 2. Supervivencia de pacientes con DMD ingresados a IT. Períodos 1993-2002 y 2003-2013.

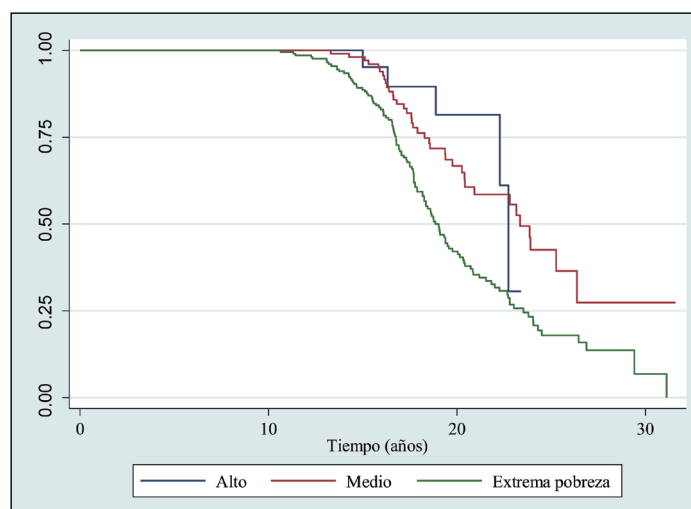


Figura 3. Supervivencia de pacientes con DMD ingresados a IT por nivel socioeconómico.

balmente se obtuvo que el 50,7% de los pacientes ingresados con DMD sobrevivía a los 20 años y el 11,7% a los 31 años de seguimiento; además, se evidenció una mejoría de 50 % en la sobrevida a los 20 años de edad, aumentando de 48,5% en el período 1993-2002, a 72,8% en el período 2003-2013, variación significativa. Como las defunciones fueron respaldadas con la verificación y búsqueda de muertes por DMD en el Registro Civil del país, se puede considerar un aumento confiable.

Consideramos la edad de ingreso a la institución como estimador de la edad de diagnóstico; en este estudio, la edad promedio de ingreso fue de 6,1 (5,7-6,5) para el segundo período evidenciando una ganancia de un año respecto del primer período. Sin embargo, los estudios más actuales informan que la edad de diagnóstico es aproximadamente a los 4 años^{15,25}. A pesar que la sospecha clínica de la enfermedad puede ser evidente, en nuestro país la demora en la confirmación del diagnóstico clínico²⁶, podría atribuirse a la tardanza en la derivación desde el nivel primario a los hospitales y posteriormente a los IT.

En la comparación de la edad promedio de la defunción por DMD, podría parecer contradictorio que ésta fuera levemente menor en el segundo período, lo que se explica por la cuantía del número de muertes de 153 en el primer período y 13 en el segundo.

Consideramos la edad de prescripción de silla de ruedas como indicador de la edad de pérdida de la deambulación. Rall y Grim¹⁵ encontraron que la edad media de inicio del uso de silla de ruedas fue a los 10 años, similar a la cifra encontrada en este estudio.

Los determinantes sociales de salud, establecidos por OMS como "las condiciones en las que la gente nace, vive, trabaja y envejece", influyen en las posiciones sociales de los individuos y constituyen las causas principales de las inequidades de salud²⁷.

Las probabilidades de sobrevida a los 20 años de los niveles socioeconómicos alto y medio, versus extrema pobreza de 82% y 42% respectivamente, hablan por sí sólo que este mecanismo estructural configura en gran medida el estado de salud de éstos enfermos, produciendo una brecha de prácticamente el doble en el progreso de la patología. Desde el punto de vista de la salud pública, proporcionar estas cifras es un aliciente para aumentar las intervenciones de apoyo para los pacientes y sus familias.

El área geográfica no produce diferencias significativas en la edad de sobrevida, lo que respaldaría que los tratamientos e indicaciones médicas siguen un protocolo similar en los IT en conjunto con las otras instituciones que proveen el apoyo en fase de compromiso

respiratorio severo.

Con el avance de la medicina y concordando con Passamano¹⁶, se deja de manifiesto que la DMD no es exclusivamente una patología infantil, puesto que se ha convertido en una enfermedad de adultos, que necesita intervenciones de las autoridades de salud a favor de los pacientes y sus familias, especialmente en la fase de transición entre la infancia y la edad adulta.

Considerando el desarrollo de los estudios genéticos y de nuevos medicamentos que benefician a pacientes con DMD²⁸, se propone realizar de forma complementaria, consejo genético por profesionales idóneos, y así reducir la incidencia de la enfermedad en forma más acelerada. Además, se sugiere seguir con la línea de investigación de la DMD, por ejemplo, estudios cualitativos donde se explore las razones por las cuales los padres tienen hijos biológicos a pesar de sus antecedentes familiares con esta patología.

Finalmente, la falta de registro en el tiempo de asistencia ventilatoria no invasiva, la data de prescripción y el uso de corticoesteroides, ha limitado una efectiva comparación con la sobrevida en países desarrollados.

En conclusión, la información de sobrevida aportada en pacientes con DMD desde la infancia hasta la vida adulta, es valiosa para predecir el curso clínico de la enfermedad con la atención médica actual. Se evidencia mejoría en la edad de sobrevida e inequidad pronunciada según variable socioeconómica.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que la información ha sido obtenida en forma retrospectiva, anonimizada, en que una fracción de los pacientes había fallecido, por lo cual el Comité de Ética de Investigación en uso de sus facultades, ha eximido de la obtención de un consentimiento informado, lo cual consta en el acta respectiva.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):77-93.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):177-89.
- Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987;51(6):919-28.
- Emery A., Muntoni F. *Duchenne muscular dystrophy*. 3ª Ed. Oxford: Oxford University Press; 2003. 282p.
- Aartsma-Rus A, Van Deutekom JCT, Fokkema IF, Van Ommen G-JB, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: An overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve* [Internet]. Agosto de 2006 [citado 22 de enero de 2018];34(2):135-44. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.20586>
- Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord*. 2002;12(10):926-9.
- Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T, et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet*. 1989;45(4):498-506.
- Malhotra S, Hart K, Klamut H, Thomas N, Bodrug S, Burghes A, et al. Frame-shift deletions in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Science* [Internet]. 4 de noviembre de 1988 [citado el 22 de enero de 2018];242(4879):755-9. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.3055295>.
- Muntoni F, Gobbi P, Sewry C, Sherratt T, Taylor J, Sandhu SK, et al. Deletions in the 5' region of dystrophin and resulting phenotypes. *J Med Genet*. 1994;31(11):843-7.
- Prior TW, Bartolo C, Pearl DK, Papp AC, Snyder PJ, Sedra MS, et al. Spectrum of small mutations in the dystrophin coding region. *Am J Hum Genet*. 1995;57(1):22-33.
- Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* [Internet]. Junio de 2014 [citado el 22 de enero de 2018];24(6):482-91. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896614000832>
- San Martín P, Solís F. Distrofia muscular de Duchenne: incidencia, prevalencia, características sociodemográficas y clínicas de pacientes ingresados a Teletón Chile desde 1993 a 2013. *Rehabil. integral*. 2015;10(2):83-90.
- Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* [Internet]. 1 de noviembre de 2008 [citado 22 de enero de 2018];93(11):986-90. Disponible en: <http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2007.118141>.
- Kohler M, Clarenbach CF, Bahler C, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(3):320-5.
- Rall S, Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*. 2012;31(2):117-20.
- Passamano L, Taglia A, Palladino A, Viggiano E, D'Ambrosio P, Scutifero M, et al. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol*. 2012;31(2):121-5.
- Paolinelli C, González M. Epidemiología de la discapacidad en Chile, niños y adultos. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2014;25(2):177-82.
- Fletcher R, Fletcher S. Pronóstico. En: *Epidemiología clínica*. 4ª. Barcelona: Wolters Kluwer; 2008. p. 113-34.
- Swinyard CA., Deaver GG., Greenspan L. Gradients of functional ability of importance in rehabilitation of patients with progressive muscular and neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil*. 1957;38:574-9.
- Tanaka M, Morya E, Fávero F, Fontes S, Oliveira A. Principais instrumentos para a análise da marcha de pacientes com distrofia muscular de Duchenne. *Rev Neurocienc*. 2007;15:153-9.
- Cavada G. Análisis de Sobrevida. *Apuntes de Clases*. Universidad de Chile; 2013.
- Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assn*. 1958;53:457-81.
- Lee E., Wenyu J. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. 3ª. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2003. 512 p.
- Hosmer D; Lemeshow S; May S. *Applied survival analysis: regression modeling of time of event*. 2ª Ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2008. 416 p.
- Van Ruiten HJA, Straub V, Bushby K, Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Arch Dis Child* 2014; 99: 1074-7.
- Avaria M.A., Kleinsteinuber K., Herrera L., Carvallo P. Tardanza en el diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne en Chile. *Rev Med Chile* 1999; 127: 65-70.
- Organización Mundial de la Salud. Cerrando la brecha. La política de acción sobre los determinantes sociales de la Salud. Conferencia Mundial sobre los determinantes de la salud. (Río de Janeiro, Brasil, octubre de 2011): informe de la Secretaría [Internet]. 2011. Disponible en: http://www.who.int/topics/social_determinants/es/
- Asociación Duchenne Parent Project. La FDA otorga la aprobación acelerada a Eteplirsén, primer fármaco para la distrofia muscular de Duchenne. [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.duchenne-spain.org/blog/>