

Cardiomiopatía en Distrofia Muscular Duchenne: Actual Entendimiento y Futuras Direcciones

Christopher F. SPURNEY, MD

División de Cardiología, Centro de Investigación de Medicina Genética, Centro Médico Infantil Nacional
111 Michigan Avenue NW, Washington, DC 20010, EUA.

RESUMEN: La distrofia muscular Duchenne (DMD) es la forma más común y severa de distrofia muscular y se produce en 1 de cada 3,500 varones nacidos. Mejora de la supervivencia debido a mejoras en la atención clínica de los sistemas músculo-esquelético y sistema respiratorio, ha conducido a un aumento en la incidencia de cardiopatía. Muertes relacionadas con el corazón ahora se ven en aproximadamente el 20% de los pacientes con DMD. Nuestra comprensión actual de la cardiomiopatía en DMD se ha incrementado significativamente en los últimos 10 años, pero se requiere más investigación para mejorar el tratamiento cardíaco y los resultados en la DMD. Esta revisión proporciona un resumen de la literatura actual y la discusión de nuevas terapias potenciales para la cardiomiopatía en DMD. *Muscle Nerve* 44: 8–19, 2011

Abreviaturas: IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ATII, angiotensina tipo II; DMB, Distrofia muscular de Becker; BNP, proteína natriurética cerebral; RMC, resonancia magnética cardíaca; DMD, Distrofia muscular de Duchenne; DTI, Doppler tisular; ECG, electrocardiograma; FE, fracción de eyección; GRMD, Golden Retriever Distrofio; iPS, células madre pluripotentes inducidas; LGE, realce tardío de gadolinio; MPI, índice de desempeño del miocardio; PCR, reacción en cadena de polimerasa; PMI, punto de máximo impulso; PMO, oligómero fosforodiamido morfolino; rAAV, virus adeno-asociado recombinante; SF, fracción de acortamiento; TGF-B, factor de crecimiento transformante beta.

Correspondencia: CF Spurney; e-mail: cspurney@cnmc.org

La distrofia muscular Duchenne (DMD) es la forma más común y grave de distrofia muscular y se produce en 1 de cada 3,500 varones nacidos. Debido a una mutación en la proteína distrofina, los pacientes con DMD desarrollan una debilidad muscular progresiva y pierden la capacidad de caminar entre los 10 y 12 años de edad. En la segunda década de vida, enfermedades de los músculos respiratorios y cardíaco son significativos contribuidores de la progresión de la enfermedad y la calidad de vida. Mejoras en el tratamiento de la enfermedad respiratoria muscular, incluyendo dispositivos asistivos y ventilación mecánica, permiten a los pacientes vivir más tiempo con mejora de la función respiratoria. Eagle et al. mostró que los pacientes que se someten a cirugía de la

columna y ventilación nocturna tienen una supervivencia media de 30 años, en comparación con pacientes que sólo son ventilados (22,2 años).^{1,2} Sin embargo, este aumento de esperanza de vida ha permitido que las enfermedades cardíacas emerjan como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Cardiomiopatía es ahora la principal causa de muerte en los pacientes con DMD. Como este cambio de paradigma continúa, nuevo enfoque en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades cardíacas en la DMD es esencial. Esta revisión se centra en el conocimiento actual del diagnóstico y tratamiento, junto con nuevas terapias potenciales, para la cardiomiopatía en DMD.

PATOGENESIS

Una discusión en profundidad de la fisiopatología de la DMD está fuera del alcance de esta revisión. En el músculo esquelético, la ausencia de distrofina conduce a la pérdida de la integridad de la membrana y el aumento de la susceptibilidad a daños causados por las contracciones musculares. Este daño provoca un flujo de calcio extracelular, que puede activar proteasas dentro de la célula. Actividad de la proteasa termina en la muerte celular de miocitos, necrosis, inflamación y fibrosis de reemplazo. En el corazón, junto con la integridad de la membrana, la pérdida de distrofina afecta a los canales de calcio tipo-L y receptores son activados por estiramiento mecánico. Estas anomalías contribuyen a aumento del calcio intracelular. El exceso de calcio puede estimular adicionalmente la liberación de calcio intracelular y la activación de calpaínas, proteasas que degradan las proteínas contráctiles. Al igual que con el músculo esquelético, esto conduce a un mismo ciclo patológico de infiltración de células inflamatorias y fibroblastos que causan la muerte celular miocárdica y fibrosis. La pérdida de miocardio viable conduce a estrés de la pared cardíaca, aumento de la demanda miocárdica de oxígeno en el miocardio viable, continuada muerte de cardiomiocitos, y más fibrosis. Basado en una declaración científica del 2006 de la Asociación Americana del Corazón, la cardiomiopatía se define como un "grupo heterogéneo de enfermedades del

miocardio asociadas con disfunción mecánica y/o eléctrica."6 Por lo tanto, una vez que los pacientes con DMD desarrollan una cantidad significativa de fibrosis que conduce a disminución de la función, clínicamente el paciente tiene una cardiomiopatía.

MOMENTO DE LA CARDIOMIOPATÍA EN DMD

Fuerza del músculo esquelético y el ejercicio.

Los estudios han mostrado que el momento y la severidad de la cardiomiopatía no está relacionado con la severidad de la afectación del músculo esquelético en la DMD. Sin embargo, ¿puede lo contrario ser verdad? ¿Podría la aparición de la cardiomiopatía ser temprana en los pacientes que mantienen fuerza muscular? La distrofia muscular Becker (DMB) se debe a la pérdida parcial de la proteína distrofina, y estos pacientes tienen síntomas músculo-esqueléticos más moderados. En la DMB, la cardiomiopatía puede ser el síntoma de presentación, y se ve agravada por el deterioro más lento de la fuerza del músculo esquelético. La insuficiencia cardíaca puede ser lo suficientemente grave como para requerir un trasplante.^{7,8} Un ejemplo similar es la cardiomiopatía ligada al cromosoma X. Estos pacientes tienen una pérdida de distrofina en el músculo cardíaco y sólo se presenta con cardiomiopatía dilatada grave y la fuerza del músculo esquelético es normal a una edad joven.^{9,10} La hipótesis actual es que la mejora de fuerza muscular aumenta la carga de trabajo del corazón y lleva a desarrollo de cardiomiopatía.⁸ Recientes estudios de ejercicio en ratones mdx con deficiencia de distrofina, mostraron un aumento de la fibrosis cardíaca después de ejercicio en la rueda voluntaria o de esfuerzo, tanto en ratones jóvenes y mayores.¹¹⁻¹³ Se sabe que los beneficios de la terapia con corticoesteroides en el músculo esquelético en DMD permite a los pacientes a caminar más tiempo.¹⁴ Como se verá más adelante, también hay estudios que muestran que los corticoesteroides pueden prevenir la progresión de la enfermedad cardíaca. En la actualidad, no existe evidencia para sugerir que la aparición de cardiomiopatía se produce temprano en la actual era con corticoesteroides secundaria a la prolongada ambulación. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor los efectos del tipo de ejercicio y la intensidad sobre la función del músculo esquelético y cardíaco en pacientes con DMD.

Tipo de delección (supresión). El largo gen de la distrofina (14 Kb de transcripción) se compone de cuatro dominios de proteína: terminal-amino (exones 2-7), estructura de varilla con bisagras (exones 8-

64); rico en cisteína (exones 65-69), y terminal-carboxila (exones 70-79).¹⁵ Hay un significativo interés en la relación entre la cardiomiopatía y el tipo de delección en el gen de la distrofina. Nigro et al. mostró una estrecha vinculación entre la cardiomiopatía severa y delecciones que abarcan los exones 48-49 en ambos pacientes con DMD y DMB.¹⁶ Un estudio en pacientes de DMB mostró que mutaciones específicas influyen en el desarrollo de la cardiomiopatía.¹⁵ Pacientes con delecciones en los exones 2-9 tuvieron un inicio más temprano de la cardiomiopatía. Los pacientes con delecciones en los exones 45 a 49 (mutaciones fuera de fase en el dominio de varilla) mostraron cardiomiopatía temprana, en comparación con los pacientes que tenían delecciones en los exones 50 a 51 (mutaciones en fase del dominio de varilla). Jefferies et al. también mostró que pacientes con DMD y DMB con delecciones en los exones 51 y 52 tenían un menor riesgo de afectación cardíaca. Además, el inicio más temprano de cardiomiopatía fue visto en las delecciones que implican los exones 12 y 14 a 17.¹⁷ El mecanismo del efecto diferencial de estas mutaciones aún no está claro, pero es importante tener en cuenta que los límites de exón no necesitan específicamente estar correlacionados con los límites físicos de la proteína, y puede tener importantes implicaciones funcionales a nivel de la proteína.¹⁵ Análisis continuo del tipo de delección y curso de la cardiomiopatía, especialmente en los nuevos ensayos clínicos, se espera que comiencen a mostrar una fuerte correlación que podría dirigir las intervenciones terapéuticas en el futuro.

Infeciosas. Presentación temprana de cardiomiopatía severa en DMD puede ser secundaria a otro diagnóstico. Mavrogeni et al. informó de miocarditis viral en 4 de 6 pacientes con DMD con fibrosis que fue vista en la resonancia magnética cardíaca (RMC). Reacción en cadena de polimerasa (PCR) confirmó la presencia de citomegalovirus, parvovirus B19 y virus Cocksackie B, en 3 de los pacientes. Estos pacientes presentaron dilatación ventricular izquierda y disminución de la función durante el año siguiente, y dos murieron en dos años.¹⁸ Los trabajos anteriores por Xiong et al. en ratones mdx mostraban que la infección por enterovirus Cox sackie -B3 condujo a una mayor replicación viral y cardiomiopatía más severa en comparación con los ratones normales de control.¹⁹ Por lo tanto, los pacientes con DMD potencialmente muestran una mayor susceptibilidad a miocarditis viral, lo que resulta en cardiomiopatía severa en una edad joven. Esta posibilidad debe ser considerada en una adecuada presentación clínica y apropiadas

pruebas de diagnóstico también debe ser considerado.

DIAGNÓSTICO

Aunque todos los pacientes con DMD > 18 años de edad muestran evidencia de enfermedad del músculo cardíaco, sólo un poco más de la mitad se quejan de algún síntoma.²⁰ Debido a la incapacidad para caminar a esta edad, y que el síntoma común de intolerancia al ejercicio es a menudo no apreciado por los pacientes con DMD. En cambio, los pacientes experimentan síntomas vagos, como trastornos del sueño, pérdida de apetito, náuseas, dolor abdominal o sensación de llenado, aumento de la tos o secreciones, y pérdida de peso. Los pacientes también pueden experimentar síntomas cardíacos más clásicos, incluyendo dolor en el pecho, palpitaciones, mareos y síncope. Estos son generalmente relacionados con la presencia de arritmias en vez de la insuficiencia cardíaca. En consecuencia, el médico debe hacer preguntas específicas acerca de los cambios aparentemente pequeños en el sueño o las actividades diarias.

Examinación Física. Hallazgos físicos pueden proporcionar indicios iniciales de la presencia y

extensión de la enfermedad cardíaca. Los signos vitales a menudo incluyen taquicardia en reposo en pacientes con DMD. En examinación del cuello, distensión venosa yugular puede estar presente. En la palpación del pecho, desplazamiento del punto máximo de impulso (PMI) inferolateral es debido a un agrandamiento del ventrículo izquierdo. El PMI también puede estar desplazado secundariamente a la escoliosis. En la auscultación, por lo general hay un ritmo regular con un S1 y S2 normal. Los ritmos irregulares son por lo general asociados con taquiarritmias auriculares o ectopia ventricular. Un galope S3 se puede escuchar durante la insuficiencia cardíaca congestiva aguda y un galope S4 se puede escuchar secundario a disfunción ventricular izquierda. Murmullos en el flujo sistólico de eyección y en el flujo de regurgitación sistólica, por lo general son debidos a la regurgitación mitral por dilatación del ventrículo izquierdo, y puede estar asociada con la DMD. La auscultación pulmonar podría mostrar respiraciones disminuidas y estertores en las bases de forma bilateral. Hepatomegalia puede ser encontrada en el examen abdominal, pero el hígado suele ser difícil de palpar debido a la colocación y la escoliosis. El examen de las extremidades puede mostrar edema dependiente cuando la insuficiencia cardíaca se desarrolla.



FIGURA 1. Electrocardiograma de seguimiento de un paciente de DMD de 8 años de edad. Esto muestra las características comunes de DMD incluyendo taquicardia en reposo con una frecuencia cardíaca de aproximadamente 90 latidos por minuto, el aumento de las amplitudes de onda R en las derivaciones de onda V1, V2 y V3, y Q en las derivaciones laterales e inferiores (II, III, aVF, V4, V5, V6).

Electrocardiografía. La taquicardia sinusal se encuentra en la mayoría de los pacientes con DMD,

comenzando en la infancia y ocurre aún cuando estos pacientes están inmóviles.²¹⁻²⁴ Ondas R

anormalmente altas en las derivaciones V1-V3 también se encuentran en los pacientes con DMD (Fig. 1).^{8,21,23,25,26}

Esto representa una pérdida de las fuerzas de dirección posterior, debido a la cicatrización selectiva de la parte posterobasal del ventrículo izquierdo, que es común en el miocardio distrófico.²⁷ Esta cicatriz miocárdica también puede extenderse lateralmente y producir grandes ondas Q que se observan con mayor frecuencia en el derivaciones laterales (I, aVL y V6) y con menor frecuencia, en las inferiores (II, III, aVF) o derivaciones anteriores (V1-V4). Otros hallazgos incluyen acortamiento del intervalo PR, prolongados intervalos QTc y contracciones prematuras auriculares y ventriculares.^{8,24,26-28}

Monitores Holter. Seguimiento ampliado del ritmo cardíaco puede proporcionar mayores detalles de las anomalías esporádicas que no se ven en el breve electrocardiograma. En la DMD, Holter puede demostrar las variaciones de la frecuencia cardíaca y las arritmias asociadas (Fig. 2). Kirchmann et al. mostró que el monitoreo Holter en DMD demostró taquicardia sinusal en el 26% de los pacientes, la falta de ritmo circadiano en el 31% de los pacientes, y la reducción de la variabilidad del ritmo cardíaco en el 51% de los pacientes.²⁹ D'Orsogna et al. describió taquicardia sinusal lábil abrupta en 11 de 18 casos.²³ Yotsukura et al. también encontró una

mayor proporción de actividad simpática a parasimpática en pacientes con DMD en comparación con los controles normales.^{30,31} Del mismo modo, Lanza et al. mostró alteración de la función cardíaca autonómica con un aumento del radio de actividad simpática.³² Estos resultados Holter podrían reflejar alteraciones en el sistema nervioso autónomo cardíaco debido a la degeneración focal del sistema de conducción o la adaptación a la insuficiencia cardíaca en pacientes con DMD.

El monitoreo Holter también puede capturar arritmias. D'Orsogna et al. reportó que 4 de 18 pacientes con DMD desarrollaron alto grado de ectopia ventricular.²³ Chenard et al. mostró que el 15% de los pacientes con DMD tenían latidos ventriculares prematuros, y que el 66% de los pacientes que murieron de pronto habían documentado previamente arritmias complejas ventriculares.³³ Corrado et al. encontró > 6 latidos ventriculares prematuros por hora en el 32% y taquicardia ventricular en el 7% de los pacientes con DMD monitoreados.³⁴ Kirchmann et al. encontró latidos prematuros ventriculares en el 9% de los pacientes con DMD.²⁹ Por lo tanto, sobre todo en la presencia de síntomas o disminución de la función cardíaca, monitoreo Holter puede ayudar en el diagnóstico de arritmias y de dirigir terapia médica apropiada.

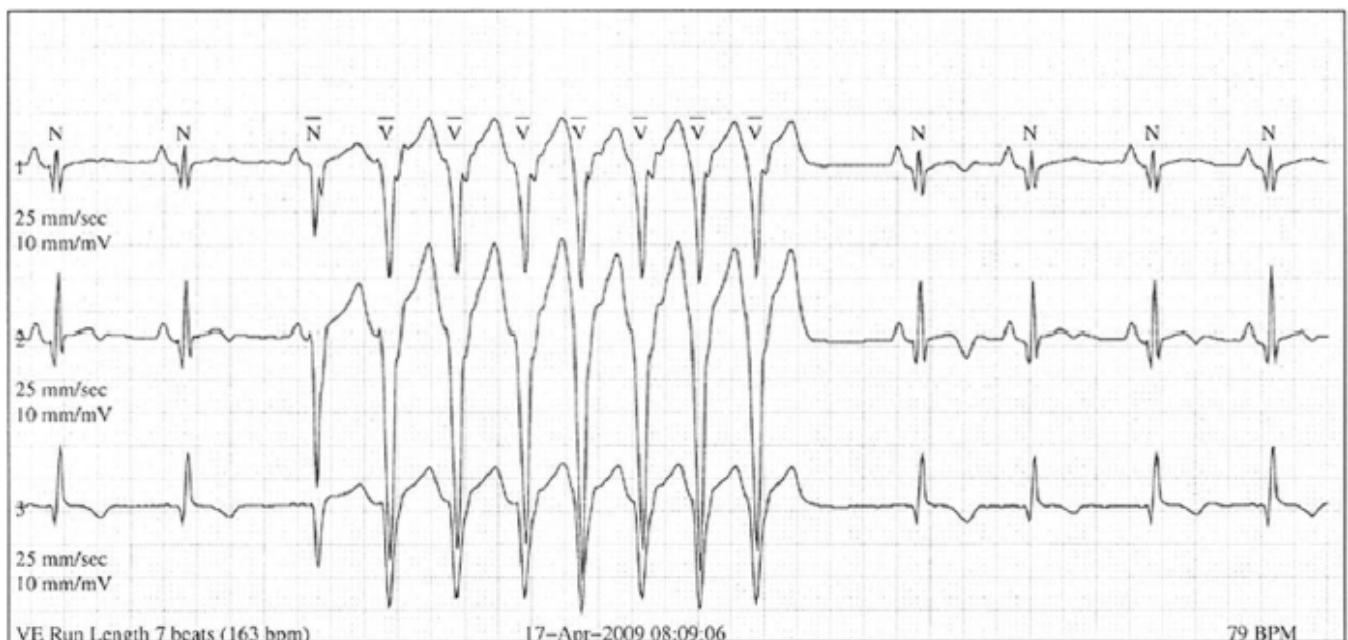


FIGURA 2. Monitoreo Holter de seguimiento de un paciente con DMD de 18 años de edad. El trazado muestra un ritmo no sustancial de taquicardia ventricular sostenida a un ritmo de aproximadamente 160 latidos por minuto. El paciente se encontraba asintomático durante la grabación. N, latido sinusal normal; V, latido ventricular anormal.

Ecocardiografía. El estándar de “oro” de evaluación de la función cardíaca sistólica en la DMD es la fracción de acortamiento (SF) y fracción de eyección

(FE) mediante ecocardiografía de dos dimensiones (2D) (Fig. 3). Muchos de los atributos físicos de los pacientes con DMD, incluyendo la forma de barril del

pecho, aumento de adiposidad de la pared torácica, escoliosis, y la posición de sentada, hace la realización de ecocardiografía más difícil. La resolución disminuida de imagen hace el delineado del borde endocárdico más difícil y propenso a errores de medición. Estas mediciones estándar de la función cardíaca también son más limitadas como los pacientes envejecen. Sin embargo, la ecocardiografía es el más universalmente estandarizado método de evaluación de la función cardíaca en este momento.

Como se ha señalado, la evidencia de enfermedad cardíaca se puede ver en el electrocardiograma (ECG) a una edad temprana, cualquier disminución mucho anterior de la función cardíaca sistólica es detectada mediante una ecocardiografía 2D. Para ayudar a diagnosticar los primeros cambios,

diferentes técnicas ecocardiográficas son utilizadas. Una medición, el índice de rendimiento miocárdico (MPI), es una evaluación de la función cardíaca global basada en los intervalos de tiempo durante el ciclo cardíaco invertidos en la expulsión y periodos isovolumétricos.³⁵ El MPI es fácilmente medido usando imágenes Doppler y se demostró que se relacionan estrechamente a la FE.³⁶ Bahler et al. mostró que el cálculo del MPI era factible en la DMD y se detectaron anomalías en 79% de los pacientes cuando la FE fue anormal en el 40% de estos pacientes.³⁷ Otra medida es la imagen Doppler de tejido (DTI). La DTI se utiliza para ayudar a detectar cambios tempranos en la función cardíaca sistólica y diastólica (Fig. 3). La DTI no requiere buena resolución en 2D y puede proporcionar información específica sobre las velocidades y tensión del tejido miocárdico.

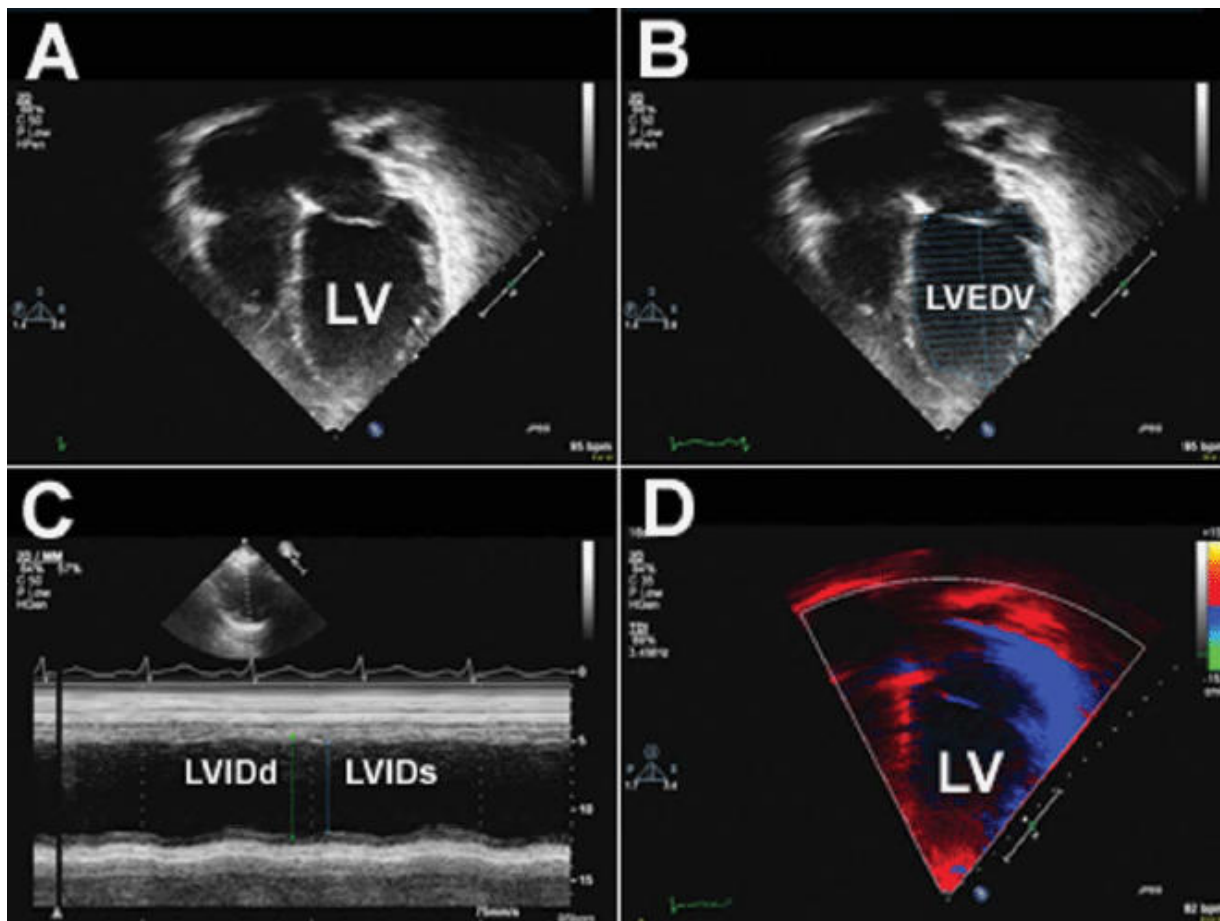


FIGURA 3. Imágenes ecocardiográficas de un paciente de DMD de 16 años de edad con cardiomiopatía. (A) en dos dimensiones apical vista de cuatro cámaras de un ventrículo izquierdo (LV) dilatado, que muestra una redondeada y fina pared lateral del miocardio y el tabique. (B) Medición del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, (LVEDV) en la vista apical de cuatro cámaras utilizada para calcular la fracción de eyección. La fracción de eyección en este paciente se redujo severamente al 20% (normal 55-65%). (C) Imagen de modo-M del ventrículo izquierdo que muestra la disminución del movimiento del tabique inter-ventricular en la parte superior de la imagen y la pared lateral libre en la parte inferior de la imagen. El diámetro interno del ventrículo izquierdo en diástole (LVIDd: línea verde) y el diámetro interno del ventrículo izquierdo en sístole (LVIDs: línea azul) se miden para obtener la fracción de acortamiento ($LVIDd_s / LVIDd$). Esta imagen muestra una marcada reducción de la fracción de acortamiento del 9% (normal 28-40%). (D) Imagen tisular de color Doppler del ventrículo izquierdo (LV). La coloración del miocardio ventricular corresponde a velocidades miocárdicas que se miden para evaluar la función diastólica y la tensión del miocardio. [Figura de color se puede ver en la edición en línea, que está disponible en wileyonlinelibrary.com.]

Giatrakos et al. encontró disminución de las velocidades del tejido en niños con DMD asintomáticos con una edad media de 8,8 años. En base a estas medidas, los investigadores correctamente predijeron pobre rendimiento con 85% de exactitud.³⁸ Markham et al. encontró índices diastólicos anormales en pacientes con DMD con función sistólica normal en comparación con los controles.³⁹ Mori et al. mostro significativa disminución del pico de tensión sistólica radial en la pared posterior en comparación con los controles.⁴⁰ Tensión disminuida se observó con más frecuencia en la porción exterior de la pared posterior, resultado que concuerda con los hallazgos de fibrosis subepicárdica en especímenes de corazón.⁴¹ Ogata et al. también mostro perfiles anormales de tensión en la pared posterolateral del ventrículo izquierdo en pacientes con DMD con función sistólica normal.⁴² Mertens et al. mostro disminución significativa de las velocidades longitudinales y radiales de tejido en las paredes anterolateral y inferolateral ventricular izquierda en pacientes con DMD (edad media 7,9 años) con función sistólica normal.⁴³ Estos estudios demostraron la presencia de disfunción miocárdica antes del desarrollo de disminución de función sistólica, y valida la importancia del MPI y DTI como medidas de resultado primarias para el futuro de los estudios cardiacos en DMD.

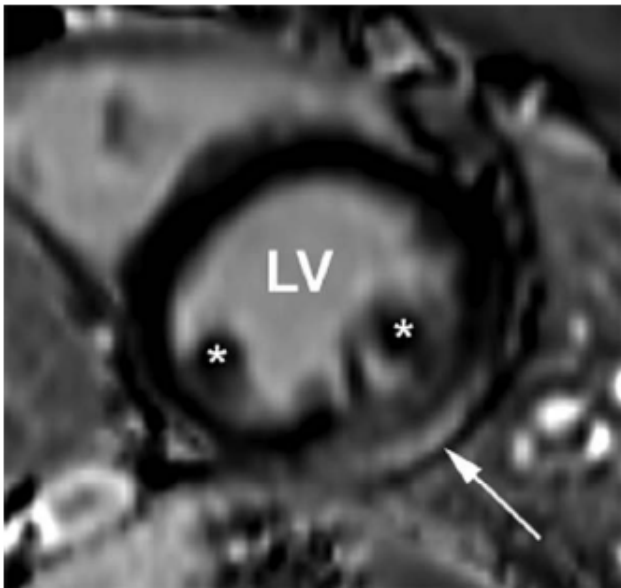


FIGURA 4. Resonancia magnética cardíaca (RMC) que utiliza la imagen de realce tardío de gadolinio (LGE) en la DMD. La cavidad del ventrículo izquierdo (LV) está centrada, con los músculos papilares presentes (*). La flecha indica un área brillante del LGE en el subepicardio de la pared basal inferior que se extiende hasta la pared media del miocardio. Los miocardios septal y ventricular derecho están a salvo. Este es un patrón típico visto en la DMD (Imagen cortesía del Dr. Erik Schelbert de la Universidad de Pittsburgh).

Imagen por Resonancia Magnética (IRM). Debido a las dificultades de imagen con ecocardiografía como se discutió previamente, la resonancia magnética cardíaca (RMC) está siendo más frecuentemente utilizada en pacientes con DMD, proporcionando una medición confiable y sensible no invasiva de la función cardíaca. En comparación con la ecocardiografía, la RMC utiliza técnicas diferentes para evaluar la función miocárdica. Ashford et al. utilizó el etiquetado de RMC para mostrar que los pacientes con DMD con tamaño y función normal del ventrículo izquierdo tenían tensión global y circunferencial segmentaria disminuida en comparación con controles.⁴⁴ Mavrogeni et al. utilizó RMC para medir el tiempo de relajación T2 para estudiar la composición tisular del miocardio. Los tiempos de relajación T2 disminuyeron con la fibrosis, y los investigadores encontraron significativa disminución de los tiempos en los pacientes con DMD > 12 años de edad en comparación con los controles. Los tiempos T2 también disminuyeron con la edad en pacientes con DMD y podría ser un marcador potencial de empeoramiento de la enfermedad.⁴⁵ Un estudio posterior mostró también que los pacientes tratados con deflazacort mostraron una mejor preservación de los tiempos de relajación T2 del miocardio, y mejor función sistólica en comparación con jóvenes no tratados de control.⁴⁶ Hor et al. encontró que los pacientes con DMD con fracción de eyección normal mostraron una reducción del pico de la tensión circunferencial miocárdica del ventrículo izquierdo en pacientes < 10 años de edad en comparación con los controles, y esto continuó disminuyendo con la edad.⁴⁷ Hagenbuch et al. estudió cambios seriales en la tensión circunferencial en los pacientes con DMD, y encontró significativa disminución de la tensión en todos los pacientes durante un tiempo medio de 15.6 meses, sin cambios significativos en la FE.⁴⁸ Por lo tanto, la tensión derivada de la RMC es otro potencial marcador temprano de disfunción miocárdica en la DMD. Es más sensible que la FE y, potencialmente, pueden ser seguidos longitudinalmente para monitorear cambios relacionados con las terapias experimentales.

Otra técnica utilizada con la RMC se denomina realce tardío con gadolinio (LGE). El contraste basado en gadolinio se da al paciente, y la imagen se lleva a cabo de 10-20 minutos después. Áreas que son fibróticas retienen el contraste debido a la disminución de lavado sanguíneo (Fig. 4). Usando esta técnica, Silva et al. mostró que la fibrosis de la pared media y subepicárdica estuvo presente en 7 de 10 pacientes con distrofia muscular, más

comúnmente en la pared lateral del ventrículo izquierdo. Disminución de la función sistólica se observó sólo en 3 de estos pacientes, y el estudio encontró fibrosis en 2 de 4 pacientes que tenían <10 años de edad.⁴⁹ Técnicas similares fueron aplicadas a los pacientes con DMB y la RMC mostró de nuevo mayor participación cardíaca en comparación con la ecocardiografía.⁵⁰ Guillaume et al. presentó un informe de un caso con RMC y LGE para documentar un aumento de áreas de fibrosis miocárdica en el transcurso de un año.⁵¹ Puchalski et al. observó 74 pacientes con DMD (edad promedio 13.7 años) y encontró con el LGE en pacientes de mayor edad (16.6 vs 13.0 años), que tenían significativamente menor FE (24.6% vs 61.5%). Todos los pacientes con LGE presentaron compromiso de la pared inferolateral basal libre del ventrículo izquierdo en el área subepicardial.⁵² Es importante destacar que algunos pacientes con LGE < 12,5 años de edad tenían fracción de eyección normal, lo que indica que la fibrosis se produce antes del inicio de la disminución de función sistólica. Dos casos fueron reportados también con RMC para ayudar a diagnosticar la miocarditis en pacientes con DMD basado en la presentación clínica y la ubicación del tabique por LGE.^{53,54} Estos estudios demostraron que la RMC, en combinación con análisis de la tensión y LGE, es más sensible que la ecocardiografía y continuará para convertirse en una modalidad más frecuente para la evaluación primaria de la función cardíaca en pacientes con DMD.

Monitoreo por Laboratorio. El péptido natriurético tipo B (BNP) se usa comúnmente para diagnosticar y seguir pacientes con insuficiencia cardíaca.⁵⁵ Curiosamente, los pacientes con DMD no tienen los niveles consistentes de BNP vistos en otras formas de cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca. Mori et al. encontró sólo un aumento tardío de los niveles de BNP en pacientes con DMD asociados con significativa disfunción sistólica.⁵⁶ Kagaya et al. demostró que los pacientes con DMD tenían menores niveles de BNP en comparación con los pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática, quienes tenían niveles similares de disfunción sistólica.⁵⁷

Mohyuddin et al. también encontró que los pacientes con DMD con disfunción sistólica leve tenían niveles normales de BNP y sólo niveles ligeramente elevados cuando la disfunción empeoraba.⁵⁸ van Bockel et al. mostró que niveles proBNP de N-terminal se correlacionaban con la función sistólica disminuida, según la evaluación de escaneo de radionucleótidos, pero en general son relativamente

bajos.⁵⁹ En este momento, no está claro por qué los niveles de BNP son más bajos en los pacientes con DMD, pero los posibles factores incluyen la obesidad, la inactividad física, la fibrosis miocárdica, y el uso temprano potencial de medicamentos cardíacos. Estos niveles pueden ser apropiados para la evaluación longitudinal de la función cardíaca en un solo paciente, pero las correlaciones no se deben hacer con los niveles publicados en relación a otros diagnósticos.

TERAPIA MÉDICA

Prednisona. Basándose en las recomendaciones de un seminario internacional en el año 2004, la terapia diaria con corticoesteroides se convirtió en el estándar de "oro" en DMD.⁶⁰ Estas recomendaciones se basan en numerosos estudios que mostraron los beneficios de los corticoesteroides en el músculo esquelético y la función respiratoria.^{14,61-63} Estudios comenzaron a centrarse en los efectos cardíacos. Silversides et al. mostró que sólo el 5% de los pacientes tratados con deflazacort por > de 3 años tuvieron una disminución de la FE, en comparación con el 58% de los pacientes no tratados. También mostraron una correlación entre la preservación de la función cardíaca y mejora de la función pulmonar y del músculo esquelético.⁶⁴ Markham et al. descubrió que los sujetos sin nunca recibir corticoesteroides < 10 años de edad fueron 4.4 veces más propensos a tener disminución de la función cardíaca, y aquellos sujetos > 10 años de edad fueron 15.2 veces más propensos a padecer disfunción. De interés, los pacientes que habían recibido corticoesteroides, pero ya no estaban con ellos, tenían función cardíaca normal y no hay diferencias en comparación con los pacientes que continuaron recibiendo corticoesteroides.⁶⁵ Biggar et al. mostró que el 59% de los pacientes con DMD no tratados desarrollaron disminución de la función cardíaca a los 18 años de edad, comparado con el 10% de los pacientes tratados con corticoesteroides.⁶³ Houde et al. encontró que el tratamiento con deflazacort conserva la función cardíaca en pacientes con DMD en un estudio de 8 años de seguimiento. Los pacientes tratados habían mejorado la función sistólica y una disminución en la incidencia de cardiomiopatía dilatada (32% vs 58%) en comparado con los pacientes más jóvenes no tratados.⁶⁶ Markham et al. informó que el 93% de los niños con DMD tratados con corticoesteroides mantiene la función cardíaca normal en comparación con sólo el 53% de los niños no tratados. Estos estudios apoyan la idea de que los pacientes con DMD tratados con corticoesteroides

antes de la aparición de la disfunción cardíaca muestran una progresión más lenta de la enfermedad cardíaca. El estudio de Markham et al. También se preguntó si existe una ventana terapéutica temprana para la obtención de los efectos beneficiosos de la terapia con corticoesteroides en el músculo cardíaco. Sin embargo, aún siguen las preguntas sobre el mejor tipo de corticoide, la edad de inicio de la terapia, el esquema de dosificación y la duración del tratamiento. Estudios adicionales se necesitan para responder a estas preguntas y para utilizar mejor medidas de resultado cardíacas.

En la actualidad existen algunos estudios en animales que cuestionan los beneficios de los corticoesteroides. Bauer et al. mostró que la prednisona entregada a través de agua potable conduce a dilatación del ventrículo izquierdo, disminución de la función diastólica, y aumento de la fibrosis cardíaca.⁶⁷ Guerrón et al. utilizó una pastilla de prednisona por vía subcutánea para entregar el fármaco de forma continua en una dosis de 1 mg/kg /día. El encontró significativa disminución de la función cardíaca y el aumento de la fibrosis cardíaca en ratones-mdx tratados con prednisona.⁶⁸ Sin embargo, en los estudios clínicos mencionados anteriormente, el uso de corticoesteroides en los pacientes con DMD no se asoció con disminuciones de la función cardíaca. Estos dos estudios realizados en animales utilizan los métodos de administración más continuos que pueden ser más nocivos que los tratamientos de dosis única utilizados clínicamente. Reciente evidencia de nuestro laboratorio mostraron que los corticoesteroides administrados continuamente pueden alterar el ciclo celular y señalización de las citoquinas, dando lugar a una mayor inflamación y fibrosis (E. Hoffman, comunicación personal). Otros estudios en modelos animales replican un esquema más cercano de dosificación clínica para evaluar mejor los efectos nocivos. Basado en la literatura actual, la evidencia favorece los efectos beneficiosos de una sola dosis de corticoesteroides sobre la función cardíaca en pacientes con DMD.

Inhibidores de la ECA y Beta-Bloqueadores. La disminución de la función cardíaca vista en las cardiomiopatías estimula el sistema renina-angiotensina y conduce a la liberación de angiotensina II (ATII). Entre sus muchas acciones, la ATII es un potente estimulador del factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β), que promueve la fibrosis.⁶⁹ Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) modulan la

producción de la ATII al prevenir la conversión de la angiotensina I en ATII, y puede beneficiar a la función cardíaca mediante la limitación de la cantidad de fibrosis y cicatrices en el miocardio. Estos medicamentos son ampliamente utilizados y recomendados por la Asociación Americana del Corazón para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.⁷⁰

En consecuencia, los IECA fueron estudiados en la DMD relacionados con cardiopatía. Ishikawa et al. informó una reducción en la actividad neuroendocrina y dilatación del ventrículo izquierdo en pacientes con DMD tomando IECA y beta-bloqueadores.⁷¹ Duboc et al. estudiaron a 57 niños con DMD, con edades entre 9.3 a 13 años, con función cardíaca normal ($FE > 55\%$). En la fase inicial, 27 niños se iniciaron en el IECA perindopril (2-4 mg/día), y 29 niños recibieron placebo durante 3 años. Después de este período, todos los pacientes ($n = 51$) recibieron perindopril durante 2 años. No hubo diferencias significativas al principio o al final del período inicial de 3 años. Sin embargo, al término de la segunda fase, los 8 pacientes en el grupo sin tratamiento inicial tenían una $FE < 45\%$ en comparación con un paciente en el grupo de tratamiento.⁷² Los mismos investigadores publicaron los resultados después de 10 años de seguimiento. A pesar que todos los pacientes iniciaron con la función cardíaca normal, el 93% del grupo inicial que fueron tratados seguían con vida frente a sólo el 66% del grupo no tratado.⁷³ Los investigadores declararon que el tratamiento precoz retrasa la aparición y progresión de la disfunción ventricular izquierda y provocó una baja de la mortalidad en la DMD. Ramaciotti et al. también mostró un beneficio del tratamiento con IECA. En un análisis retrospectivo de 50 pacientes con DMD de 10-20 años, 10 de los 27 pacientes con disfunción sistólica regresaron a una función normal después del tratamiento con el IECA enalapril.⁷⁴ Jefferies et al. dio seguimiento de los pacientes con DMD y DMB, con una edad media de 12.9 años y 13.7 años, respectivamente. Después del primer ecocardiograma anormal ($FE < 55\%$), los pacientes comenzaron a recibir un IECA y, si no se observaba mejoría a los 3 meses, b-bloqueadores se añadieron. IECA fue la única terapia en el 42% de los pacientes, y el tratamiento combinado se requirió en el 58% de los pacientes. El IECA o la terapia combinada mejoraron la función cardíaca en 27 de 29 pacientes.¹⁷ Kajimoto et al. demostró que la terapia de combinación de carvedilol y un IECA durante 2 años resultó en un aumento significativo de la función sistólica en un grupo mixto de distrofia muscular.^{71,75} El beta-bloqueador carvedilol fue

estudiado por Rhodes et al. en pacientes con DMD de 14-46 años con una cardiomiopatía dilatada y FE <50%. El carvedilol fue administrado durante 6 meses y se asoció con una pequeña pero estadísticamente significativa mejora en la FE derivada de la RMC (41-43%). El carvedilol también redujo la incidencia de taquicardia ventricular vista en dos pacientes.⁷⁶

Los IECAs se están convirtiendo en la principal terapia para la enfermedad cardiovascular en la DMD. A pesar de que todos estos pacientes desarrollaran algún grado de cardiomiopatía, estudios todavía se necesitan para comprender mejor los beneficios de la iniciación temprana de terapia cardíaca preventiva con IECA y beta-bloqueadores, y alguna potencial interacción con terapia concomitante de corticoesteroides. Las recomendaciones actuales siguen defendiendo el uso de tratamiento con IECA ante los primeros signos de disminución de la función cardíaca.

MONITOREO

El monitoreo rutinario de la enfermedad cardiovascular en las distrofias musculares es muy importante. Como los métodos no invasivos para la cuantificación de la función cardíaca mejoran, ciertos tratamientos pueden comenzar a edades más tempranas. Dos comités han recomendado directrices generales para el seguimiento de rutina de enfermedad cardiovascular en las distrofias musculares: la Academia Americana de Pediatría en su Sección de Cardiología y Cirugía Cardíaca, y el 107vo Seminario Internacional del ENMC sobre la Gestión de la Afección Cardíaca en la Distrofia Muscular y Distrofia Miotónica.^{77,78} Una completa evaluación inicial debe realizarse en pacientes con DMD en el momento del diagnóstico. Esta evaluación debe incluir un historial y examen físico, electrocardiograma y ecocardiograma. Se debe considerar pruebas adicionales, incluyendo el monitoreo Holter y la resonancia magnética (especialmente si el paciente tiene pobres imágenes en la ecocardiografía transtorácica). Para la DMD, los pacientes deben tener una evaluación cardíaca completa cada 1-2 años hasta la edad de 10 años, y luego las evaluaciones pueden ser anuales.²⁹ Las evaluaciones también se deben realizar antes de cualquier cirugía programada. Una vez que se identifica la enfermedad cardíaca, el seguimiento está determinado por el tipo y severidad de la enfermedad cardíaca. Además, evaluación con herramientas más sofisticadas para la detección de las anomalías preclínicas en los centros de atención terciaria, se recomienda cuando estén disponible.

FUTURAS TERAPIAS

Poloxámer 188. El poloxámer 188 (P188) es un copolímero de triple bloque no iónico, poli(óxido de etileno)₈₀-poli(óxido de propileno)₂₇-poli(óxido de etileno)₈₀. Se sabe se inserta en monocapas de lípidos artificiales y repara las membranas biológicas dañadas. El P188 mostró que estabiliza las membranas de los glóbulos rojos en enfermedad de células falciformes.⁷⁹ En base a estas propiedades, Yasuda et al. estudió el P188 en el corazón del ratón mdx deficiente de distrofina, y mostró que la administración de P188 durante la infusión de dobutamina prevenía el desarrollo de insuficiencia cardíaca aguda.⁸⁰ Townsend et al. informó que una infusión crónica de 8 semanas de P188 en perros Golden Retriever distróficos (GRMD) mostró disminución significativa de fibrosis cardíaca y prevenía la dilatación ventricular.⁸¹ En base a estos estudios en animales, el P188 podría convertirse en una importante terapia aguda en la DMD. El P188 intravenoso podría proporcionar beneficios inmediatos a la prevención del daño cardíaco en momentos de mayor estrés, incluyendo la cirugía ortopédica, insuficiencia de las vías respiratorias, e insuficiencia cardíaca aguda descompensada.

Losartán. Al igual que los IECAs, bloquea el eje renina-angiotensina-aldosterona, el losartán, un tipo de bloqueador de receptor ATII-tipo 1, también modula la señalización de la ATII. En base a esta acción, Cohn et al. estudiaron los efectos del losartán en los ratones mdx y mostraron significativa disminución de la fibrosis y el diámetro de las fibras musculares en el diafragma. Losartán también restauró la frecuencia de la fuerza in vitro en el músculo mdx largo extensor del dedo a los niveles del tipo salvaje, y fuerza de agarre mejorada en extremidades inferiores en los ratones tratados.⁸² Matsuhisa y otros examinaron los efectos de losartán en hámsteres cardiomiopáticos BIO14.6 y encontraron disminución de la dilatación ventricular, la fibrosis miocárdica y la disfunción cardíaca por la inhibición del estrés oxidativo.⁸³ En nuestro laboratorio recientemente mostramos una disminución de la fibrosis miocárdica y la preservación de la función cardíaca en ratones mdx tratados con losartán en un periodo de 6 meses.⁸⁴ A partir de estos hallazgos, es posible que el losartán pudiera disminuir la fibrosis del músculo esquelético y cardíaco, y preservar la fuerza muscular y la función cardíaca en pacientes con DMD. Los estudios clínicos con losartán están actualmente en curso.

Idebenona. La idebenona, un análogo sintético de la coenzima Q10, es un medicamento antioxidante que ha mostrado mejora la función mitocondrial de la cadena respiratoria y la producción de energía celular. Los estudios clínicos en la ataxia de Friedreich mostraron efectos beneficiosos sobre la función del corazón.⁸⁵ Buyse et al. trató ratones mdx por más de 9 meses y encontró que prevenía la disfunción diastólica cardíaca, la insuficiencia cardíaca aguda inducida por dobutamina, y disminuía la inflamación cardíaca y la fibrosis.⁸⁶ Ratones mdx tratados con Idebenona también mostraron un aumento en la ejecución voluntaria a tasas más rápidas en largas distancias en comparación con los ratones mdx no tratados. Un ensayo clínico se ha completado recientemente que estudia los efectos de la idebenona en pacientes con DMD con disfunción cardíaca.

Terapia Génica. Debido a la falta de tratamientos médicos específicos para DMD en este momento, la terapia genética ofrece la promesa de una curación mediante la sustitución del gen de la distrofina mutado en todos los tejidos musculares. Sin embargo, el desarrollo de técnicas de terapia génica se ha enfrentado a múltiples desafíos. En primer lugar, el gen de la distrofina (2.1 millones de pares de bases) es demasiado grande para la transferencia a través de sistemas de vectores conocidos. Esto llevó al desarrollo de mini-/micro-distrofina, proteínas más pequeñas, en parte funcionales con porciones de los dominios de varilla y C-terminal eliminadas. Yue et al. mostró mejora de la integridad del sarcolema de los corazones de los ratones mdx con terapia génica con el gen de la microdistrofina, con virus recombinante adeno-asociado (rAAV).⁸⁷ Gregorevic et al. también informó de la expresión cardíaca de micro-distrofina en ratones mdx con vectores rAAV.⁸⁸ Townsend et al. mostró que la transducción de micro-distrofina en el corazón mdx con rAAV prevenía la falla aguda de bombeo cardíaco durante estrés con dobutamina.⁸⁹ Bostick et al. mostró que la expresión cardíaca de mini-distrofina en ratones mdx de 20 a 22 meses de edad, disminuyó la fibrosis cardíaca y mejoró significativamente, pero no se normalizó, todos los parámetros cardíacos.⁹⁰ Estos estudios en animales siguen siendo prometedores, pero importantes problemas fueron recientemente publicados. Mendell et al. trató el músculo esquelético de pacientes con DMD con rAAV con mini-distrofina e informó del desarrollo de células T reactivas a la distrofina.⁹¹ Estos resultados plantean la preocupación por serias limitaciones inmunes por no sólo a los vectores, si no a la proteína distrofina misma.⁹²

Trasplante de células madre. Inicialmente las terapias basadas en células en la DMD se centraron en el trasplante de mioblastos. Múltiples estudios mostraron poca o ninguna expresión de distrofina después de la inyección directa de mioblastos.⁹³⁻⁹⁷ Debido al éxito limitado, la investigación se expandió para incluir células madre que sean precursoras miogénicas. Gran parte de esta investigación está fuera del alcance de esta revisión, pero varias fuentes potenciales de células madre fueron identificadas, incluyendo la médula ósea, las células satélite, células madre derivadas de músculo y la sangre.⁹⁸ Hay varios informes de casos de trasplante de sangre del cordón umbilical con resultados limitados.⁹⁹⁻¹⁰² Al igual que en la terapia génica, la respuesta inmune también se volvió una preocupación.¹⁰³ Debido a esto, el campo se centró en las poblaciones de células madre autólogas.¹⁰⁴ En un gran avance, Takahashi y Yamanaka primero reportaron la generación de células madre pluripotentes inducidas (iPS) en ratones.¹⁰⁵ Su concepto fue reprogramar las células adultas a un estado de pluripotencia. Este proceso permitiría la generación de células madre de pacientes específicos que podrían ser impulsadas hacia un linaje miogénico. Todavía hay obstáculos importantes, pero esta metodología podría ayudar a evitar las barreras inmunológicas y futuras batallas políticas. La terapia con células madre más reciente en investigación en el músculo cardíaco se dirige hacia el tratamiento del infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Un aparente mecanismo involucrado en la terapia cardíaca con células madre es la secreción local de factores de crecimiento y citoquinas, tanto por las células madre y como el tejido anfitrión.¹⁰⁶ No se sabe cómo esta señalización puede ser diferente en una célula con deficiencia de distrofina, por lo que cualquier beneficio de la terapia cardíaca con células madre en un ambiente isquémico puede no ser aplicable a la DMD. Investigación significativa se requiere en ambos campos antes que la terapia con células madre se convierta en una estrategia de tratamiento viable.

El salto de exón (omisión de exón, exon skipping). La base de la terapia de salto de exón es el uso de oligonucleótidos que interfieren con el empalme para saltar u omitir el exón mutado con un codón de parada, y continuar la traducción a una menor proteína distrofina truncada. El objetivo es producir un fenotipo DMB con una proteína distrofina parcialmente funcional que se exprese en los tejidos musculares. Los estudios en humanos en músculo

esquelético demostró la prueba de este concepto.107,108

Sin embargo, estudios en animales mostraron una expresión limitada de distrofina en el tejido cardíaco utilizando las formulaciones iniciales de oligonucleotidos.109-111 Estudios adicionales conjugando oligómeros fosforodiamidos morfolinicos (PMO) con péptido penetrante de célula, rico en arginina, creando un PPMO nuevo, y demostrando expresión de distrofina cardíaca y mejora funcional.112,113 Más recientemente, Jearawiriyapaisarn et al. dio PPMOs a ratones mdx y restauró la expresión de distrofina cardíaca, disminuyó la creatina kinasa, y mejoró la hipertrofia cardíaca y función diastólica, hasta 7 meses después del inicio del tratamiento.114 El salto de exón ha producido los resultados más emocionantes hasta la fecha, y más pruebas sistémica con PPMOs son necesarias en modelos animales antes del inicio de los ensayos clínicos humanos.

A medida que estos tratamientos continúan desarrollándose, la misma preocupación surge como se indicó anteriormente en relación con la terapia con corticoesteroides y el ejercicio. Mejoras en el músculo esquelético y no en el cardíaco puede convertirse en un factor limitante en relación con terapia génica, de células madre, o salto de exón. Por ejemplo, Townsend et al. estudiaron ratones mdx con producción transgénica de mini-distrofina sólo en el músculo esquelético y el diafragma, y mostró fuerza normal del músculo esquelético y aumento en la rueda voluntaria para correr. Sin embargo, después de 4-5 meses, los corazones de los ratones transgénicos mostraron aumento en la dilatación del ventrículo izquierdo y disminución significativa en la función sistólica.13 Este tipo de resultado sigue planteando cuestiones éticas. ¿La corrección de la función del músculo esquelético sin corrección del músculo cardíaco, conduciría a un aumento de la incidencia de cardiomiopatía? Dado que los estudios iniciales, sin duda, se centran exclusivamente en el músculo esquelético, los verdaderos efectos sobre el músculo cardíaco en pacientes con DMD no puede ser conocido inicialmente. Sin ningún tipo de terapias cardíacas mejores en este momento, la incidencia de cardiomiopatía podría aumentar con las terapias del músculo esquelético. El trasplante cardíaco no puede ser considerado como una solución viable para el tratamiento de pacientes con DMD que entran a la unidad de cuidados intensivos debido a una exitosa terapia del músculo esquelético.

CONCLUSIONES

La cardiomiopatía en la DMD es cada vez más frecuente debido a mejores tratamientos para el sistema musculoesquelético y respiratorio. Las terapias actuales para cardiomiopatía, aunque no son específicas de la DMD, benefician la función cardíaca en la DMD y mejoran los resultados. La terapia con corticoesteroides parece frenar la progresión de la cardiomiopatía en una edad joven. Se necesita más investigación para definir el papel de los IECA y/o beta-bloqueadores en el tratamiento preclínico. El uso de ecocardiografía y RMC ha llevado a medidas de resultados preclínicos más factibles. Debido a que el conocimiento de los mecanismos específicos implicados en la muerte de las células musculares DMD se amplía, nuevas y específicas estrategias terapéuticas se pueden desarrollar para ayudar a prevenir y retrasar la progresión de la cardiomiopatía. Además, mientras que nuevas terapias génicas se están desarrollando, se debe hacer la previsión de que el músculo cardíaco y esquelético sean tratados por igual. El continuo desarrollo de nuevas terapias cardíacas ayudará a mejorar la calidad y duración de la vida en los pacientes con DMD.

REFERENCIAS

1. 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;12:926–929.
2. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007;17:470–475.
3. Williams IA, Allen DG. Intracellular calcium handling in ventricular myocytes from mdx mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H846–855.
4. Woolf PJ, Lu S, Cornford-Nairn R, Watson M, Xiao XH, Holroyd SM, et al. Alterations in dihydropyridine receptors in dystrophin-deficient cardiac muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H2439–H2445.
5. Whitehead NP, Yeung EW, Allen DG. Muscle damage in mdx (dys-trophic) mice: role of calcium and reactive oxygen species. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:657–662.
6. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardio-myopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–1816.

7. Piccolo G, Azan G, Tonin P, Arbustini E, Gavazzi A, Banfi P, et al. Dilated cardiomyopathy requiring cardiac transplantation as initial manifestation of Xp21 Becker type muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1994;4:143–146.
8. Saito M, Kawai H, Akaike M, Adachi K, Nishida Y, Saito S. Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. *Am Heart J* 1996;132:642–647.
9. Berko BA, Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1987;316:1186–1191.
10. Towbin JA, Hejtmancik JF, Brink P, Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS, et al. X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation* 1993;87:1854–1865.
11. Costas JM, Nye DJ, Henley JB, Plochocki JH. Voluntary exercise induces structural remodeling in the hearts of dystrophin-deficient mice. *Muscle Nerve* 2010;42:881–885.
12. Nakamura A, Yoshida K, Takeda S, Dohi N, Ikeda S. Progression of dystrophic features and activation of mitogen-activated protein kinases and calcineurin by physical exercise, in hearts of mdx mice. *FEBS Lett* 2002;520:18–24.
13. Townsend D, Yasuda S, Li S, Chamberlain JS, Metzger JM. Emergent dilated cardiomyopathy caused by targeted repair of dystrophic skeletal muscle. *Mol Ther* 2008;16:832–835.
14. DeSilva S, Drachman DB, Mellits D, Kuncel RW. Prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy. Long-term benefit. *Arch Neurol* 1987;44:818–822.
15. Kaspar RW, Allen HD, Ray WC, Alvarez CE, Kissel JT, Pestronk A, et al. Analysis of dystrophin deletion mutations predicts age of cardiomyopathy onset in becker muscular dystrophy. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:544–551.
16. Nigro G, Politano L, Nigro V, Petretta VR, Comi LI. Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord* 1994;4: 371–379.
17. Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, Craigen WJ, Ware SM, Fernbach SD, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005;112:2799–2804.
18. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Spargias K, Constandoulakis P, Papa-dopoulos G, Karanasios E, et al. Myocardial inflammation in Duchenne muscular dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study. *BMC Neurol* 2010;10:33.
19. Xiong D, Lee GH, Badorff C, Dorner A, Lee S, Wolf P, et al. Dystrophin deficiency markedly increases enterovirus-induced cardiomyopathy: a genetic predisposition to viral heart disease. *Nat Med* 2002;8:872–877.
20. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990;26:271–277.
21. Gilroy J, Cahalan JL, Berman R, Newman M. Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation* 1963;27:484–493.
22. Oguz D, Olgunturk R, Gucuyener K, Acikgoz GV, Tunaoglu FS. A comparison between MUGA and echocardiography in patients with muscular dystrophy in the early detection of cardiac involvement. *Pediatr Cardiol* 1998;19:150–154.
23. D'Orsogna L, O'Shea JP, Miller G. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 1988;9:205–213.
24. Bhattacharyya KB, Basu N, Ray TN, Maity B. Profile of electrocardiographic changes in Duchenne muscular dystrophy. *J Indian Med Assoc* 1997;95:40–42, 47.
25. Melacini P, Fanin M, Danieli GA, Villanova C, Martinello F, Miorin M, et al. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation* 1996;94:3168–3175.
26. Steare SE, Dubowitz V, Benatar A. Subclinical cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Br Heart J* 1992;68:304–308.
27. Perloff JK, Roberts WC, de Leon AC Jr, O'Doherty D. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. An electrocardiographic-pathologic correlative study. *Am J Med* 1967;42:179–188.
28. Ishikawa K. Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. *Jpn Heart J* 1997;38:163–180.
29. Kirchmann C, Kececioglu D, Korinthenberg R, Dittrich S. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenne and Becker-Kiener muscular dystrophies. *Pediatr Cardiol* 2005;26:66–72.
30. Yotsukura M, Fujii K, Katayama A, Tomono Y, Ando H, Sakata K, et al. Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 1998;136:289–296.
31. Yotsukura M, Sasaki K, Kachi E, Sasaki A, Ishihara T, Ishikawa K. Circadian rhythm and variability of heart rate in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 1995;76:947–951.
32. Lanza GA, Dello Russo A, Giglio V, De Luca L, Messano L, Santini C, et al. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J* 2001;141:808–812.
33. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, de Kermadec JM, Weiss YA. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord* 1993;3:201–206.
34. Corrado G, Lissoni A, Beretta S, Terenghi L, Tadeo G, Foglia-Manzillo G, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2002;89:838–841.
35. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of

cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357–366.

36. LaCorte JC, Cabreriza SE, Rabkin DG, Printz BF, Coku L, Weinberg A, et al. Correlation of the Tei index with invasive measurements of ventricular function in a porcine model. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:442–447.

37. Bahler RC, Mohyuddin T, Finkelhor RS, Jacobs IB. Contribution of Doppler tissue imaging and myocardial performance index to assessment of left ventricular function in patients with Duchenne's muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:666–673.

38. Gitrakos N, Kinali M, Stephens D, Dawson D, Muntoni F, Nihoyan-nopoulos P. Cardiac tissue velocities and strain rate in the early detection of myocardial dysfunction of asymptomatic boys with Duchenne's muscular dystrophy: relationship to clinical outcome. *Heart* 2006;92:840–842.

39. Markham LW, Michelfelder EC, Border WL, Khoury PR, Spicer RL, Wong BL, et al. Abnormalities of diastolic function precede dilated cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:865–871.

40. Mori K, Hayabuchi Y, Inoue M, Suzuki M, Sakata M, Nakagawa R, et al. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Echocardiography* 2007;24:598–608.

41. Frankel KA, Rosser RJ. The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. *Hum Pathol* 1976;7: 375–386.

42. Ogata H, Nakatani S, Ishikawa Y, Negishi A, Kobayashi M, Minami R. Myocardial strain changes in Duchenne muscular dystrophy with-out overt cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007;115:190–195.

43. Mertens L, Ganame J, Claus P, Goemans N, Thijs D, Eyskens B, et al. Early regional myocardial dysfunction in young patients with Duch-enne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1049–1054.

44. Ashford MW Jr, Liu W, Lin SJ, Abraszewski P, Caruthers SD, Con-nolly AM, et al. Occult cardiac contractile dysfunction in dystro-phin-deficient children revealed by cardiac magnetic resonance strain imaging. *Circulation* 2005;112:2462–2467.

45. Mavrogeni S, Tzelepis GE, Athanasopoulos G, Maounis T, Douskou M, Papavasiliou A, et al. Cardiac and sternocleidomastoid muscle involvement in Duchenne muscular dystrophy: an MRI study. *Chest* 2005;127:143–148.

46. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Douskou M, Kolovou G, Papadopou-lou E, Cokkinos DV. Effect of deflazacort on cardiac and sternoclei-domastoid muscles in Duchenne muscular dystrophy: a magnetic resonance imaging study. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:34–40.

47. Hor KN, Wansapura J, Markham LW, Mazur W, Cripe LH, Fleck R, et al. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyop-athy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic reso-nance tagging study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1204–1210.

48. Hagenbuch SC, Gottliebson WM, Wansapura J, Mazur W, Fleck R, Benson DW, et al. Detection of progressive cardiac dysfunction by serial evaluation of circumferential strain in patients with Duch-enne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2010;105:1451–1455.

49. Silva MC, Meira ZM, Gurgel Giannetti J, da Silva MM, Campos AF, Barbosa Mde M, et al. Myocardial delayed enhancement by mag-netic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1874–1879.

50. Yilmaz A, Gdynia HJ, Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Basso C, et al. Cardiac involvement in patients with Becker muscu-lar dystrophy: new diagnostic and pathophysiological insights by a CMR approach. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:50.

51. Guillaume MD, Phoon CK, Chun AJ, Srichai MB. Delayed enhance-ment cardiac magnetic resonance imaging in a patient with Duch-enne muscular dystrophy. *Tex Heart Inst J* 2008;35:367–368.

52. Puchalski MD, Williams RV, Askovich B, Sower CT, Hor KH, Su JT, et al. Late gadolinium enhancement: precursor to cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy? *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25:57–63.

53. Iriart X, Vogels G, Lederlin M. Combined computed tomography angiography and cardiac magnetic resonance imaging for diagnosis of acute myocarditis in a child with Duchenne myopathy. *Pediatr Cardiol* 2009;30:1030–1031.

54. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Cokkinos DV. Myocarditis in a patient with Duchenne muscular dystrophy detected by cardiovascular magnetic resonance and cardiac biopsy. *Int J Cardiol* 2009;132: e123–124.

55. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emer-gency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–167.

56. Mori K, Manabe T, Nii M, Hayabuchi Y, Kuroda Y, Tatara K. Plasma levels of natriuretic peptide and echocardiographic parameters in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2002;23:160–166.

57. Demachi J, Kagaya Y, Watanabe J, Sakuma M, Ikeda J, Kakuta Y, et al. Characteristics of the increase in plasma brain natriuretic pep-tide level in left ventricular systolic dysfunction, associated with muscular dystrophy in comparison with idiopathic dilated cardiomy-opathy. *Neuromuscul Disord* 2004;14:732–739.

58. Mohyuddin T, Jacobs IB, Bahler RC. B-type natriuretic peptide and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 2007;119:389–391.

59. van Bockel EA, Lind JS, Zijlstra JG, Wijkstra PJ, Meijer PM, van den Berg MP, et al. Cardiac assessment of patients with late stage Duch-enne muscular dystrophy. *Neth Heart J* 2009;17:232–237.

60. Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A, Hughes R, Griggs R. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids, 2–4 April 2004, Naarden, The Nether-lands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:526–534.

61. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2001; 138:45–50.
62. Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long-term effect. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:843–850.
63. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord* 2006;16:249–255.
64. Silversides CK, Webb GD, Harris VA, Biggar DW. Effects of deflazacort on left ventricular function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2003;91:769–772.
65. Markham LW, Spicer RL, Khoury PR, Wong BL, Mathews KD, Cripe LH. Steroid therapy and cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2005;26:768–771.
66. Houde S, Filiatrault M, Fournier A, Dube J, D'Arcy S, Berube D, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. *Pediatr Neurol* 2008;38:200–206.
67. Bauer R, Straub V, Blain A, Bushby K, MacGowan GA. Contrasting effects of steroids and angiotensin-converting-enzyme inhibitors in a mouse model of dystrophin-deficient cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2009;11:463–471.
68. Guerron AD, Rawat R, Sali A, Spurney CF, Pistilli E, Cha HJ, et al. Functional and molecular effects of arginine butyrate and prednisone on muscle and heart in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2010;5:e11220.
69. Khan R, Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 2006;118:10–24.
70. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Gan-iats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154–235.
71. Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 1999;137:895–902.
72. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksmann G, Becane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:855–857.
73. Duboc D, Meune C, Pierre B, Wahbi K, Eymard B, Toutain A, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 2007;154:596–602.
74. Ramaciotti C, Heistein LC, Coursey M, Lemler MS, Eapen RS, Ian-naccone ST, et al. Left ventricular function and response to enalapril in patients with Duchenne muscular dystrophy during the second decade of life. *Am J Cardiol* 2006;98:825–827.
75. Kajimoto H, Ishigaki K, Okumura K, Tomimatsu H, Nakazawa M, Saito K, et al. Beta-blocker therapy for cardiac dysfunction in patients with muscular dystrophy. *Circ J* 2006;70:991–994.
76. Rhodes J, Margossian R, Darras BT, Colan SD, Jenkins KJ, Geva T, et al. Safety and efficacy of carvedilol therapy for patients with dilated cardiomyopathy secondary to muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2008;29:343–351.
77. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2005;116:1569–1573.
78. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC International Workshop: The Management of Cardiac Involvement in Muscular Dystrophy and Myotonic Dystrophy, 7th–9th June 2002, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003;13:166–172.
79. Ballas SK, Files B, Luchtman-Jones L, Benjamin L, Swerdlow P, Hilliard L, et al. Safety of purified poloxamer 188 in sickle cell disease: phase I study of a non-ionic surfactant in the management of acute chest syndrome. *Hemoglobin* 2004;28:85–102.
80. Yasuda S, Townsend D, Michele DE, Favre EG, Day SM, Metzger JM. Dystrophic heart failure blocked by membrane sealant poloxamer. *Nature* 2005;436:1025–1029.
81. Townsend D, Turner I, Yasuda S, Martindale J, Davis J, Shillingford M, et al. Chronic administration of membrane sealant prevents severe cardiac injury and ventricular dilatation in dystrophic dogs. *J Clin Invest* 2010;120:1140–1150.
82. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, Soleimani AA, Klein EC, Lisi MT, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med* 2007;13:204–210.
83. Matsuhisa S, Otani H, Okazaki T, Yamashita K, Akita Y, Sato D, et al. N-acetylcysteine abolishes the protective effect of losartan against left ventricular remodeling in cardiomyopathy hamster. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:1999–2008.
84. Spurney CF, Sali A, Guerron AD, Iantorno M, Yu Q, Gordish-Dressman H, et al. Losartan decreases cardiac muscle fibrosis and improves cardiac function in dystrophin-deficient mdx mice. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011;16:87–95.
85. Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Munnich A, Rotig A, et al. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart* 2002;87:346–349.
86. Buyse GM, van der Mieren G, Erb M, D'Hooge J, Herijgers P, Verbeke E, et al. Long-term blinded placebo-controlled study of SNT-MC17/idebenone in the dystrophin deficient mdx mouse: cardiac protection and improved exercise performance. *Eur Heart J* 2009; 30:116–124.
87. Yue Y, Li Z, Harper SQ, Davisson RL, Chamberlain JS, Duan D. Microdystrophin gene therapy of cardiomyopathy restores dystrophin-glycoprotein complex and improves sarcolemma integrity in the mdx mouse heart. *Circulation* 2003;108:1626–1632.

88. Gregorevic P, Allen JM, Minami E, Blankinship MJ, Haraguchi M, Meuse L, et al. rAAV6-microdystrophin preserves muscle function and extends lifespan in severely dystrophic mice. *Nat Med* 2006;12: 787–789.
89. Townsend D, Blankinship MJ, Allen JM, Gregorevic P, Chamberlain JS, Metzger JM. Systemic administration of microdystrophin restores cardiac geometry and prevents dobutamine-induced car-diac pump failure. *Mol Ther* 2007;15:1086–1092.
90. Bostick B, Yue Y, Long C, Marschalk N, Fine DM, Chen J, Duan D. Cardiac expression of a mini-dystrophin that normalizes skeletal muscle force only partially restores heart function in aged Mdx mice. *Mol Ther* 2009;17:253–261.
91. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Malik V. Molecular therapeutic strategies targeting Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2010;25:1145–1148.
92. Malik V, Rodino-Klapac LR, Viollet L, Wall C, King W, Al-Dahhak R, et al. Gentamicin-induced readthrough of stop codons in Duch-enne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2010;67:771–780.
93. Gussoni E, Blau HM, Kunkel LM. The fate of individual myoblasts after transplantation into muscles of DMD patients. *Nat Med* 1997; 3:970–977.
94. Gussoni E, Pavlath GK, Lanctot AM, Sharma KR, Miller RG, Stein-man L, et al. Normal dystrophin transcripts detected in Duchenne muscular dystrophy patients after myoblast transplantation. *Nature* 1992;356:435–438.
95. Miller RG, Sharma KR, Pavlath GK, Gussoni E, Mynhier M, Lanctot AM, et al. Myoblast implantation in Duchenne muscular dystrophy: the San Francisco study. *Muscle Nerve* 1997;20:469–478.
96. Morandi L, Bernasconi P, Gebbia M, Mora M, Crosti F, Mantegazza R, et al. Lack of mRNA and dystrophin expression in DMD patients three months after myoblast transfer. *Neuromuscul Disord* 1995;5:291–295.
97. Mendell JR, Kissel JT, Amato AA, King W, Signore L, Prior TW, et al. Myoblast transfer in the treatment of Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:832–838.
98. Farini A, Razini P, Erratico S, Torrente Y, Meregalli M. Cell based therapy for Duchenne muscular dystrophy. *J Cell Physiol* 2009;221: 526–534.
99. Kang PB, Lidov HG, White AJ, Mitchell M, Balasubramanian A, Estrella E, et al. Inefficient dystrophin expression after cord blood transplantation in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2010;41:746–750.
100. Yang XF, Xu YF, Zhang YB, Wang HM, Lu NW, Wu YX, et al. Func-tional improvement of patients with progressive muscular dystrophy by bone marrow and umbilical cord blood mesenchymal stem cell trans-plantations [in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89:2552–2556.
101. Zhang C, Chen W, Xiao LL, Tan EX, Luo SK, Zheng D, et al. Allo-geneic umbilical cord blood stem cell transplantation in Duchenne muscular dystrophy [in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85:522–525.
102. Zhang C, Feng HY, Huang SL, Fang JP, Xiao LL, Yao XL, et al. Therapy of Duchenne muscular dystrophy with umbilical cord blood stem cell transplantation [in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2005;22:399–405.
103. Huard J, Bouchard JP, Roy R, Malouin F, Dansereau G, Labrecque C, et al. Human myoblast transplantation: preliminary results of 4 cases. *Muscle Nerve* 1992;15:550–560.
104. Torrente Y, Belicchi M, Marchesi C, Dantona G, Cogiமானian F, Pisati F, et al. Autologous transplantation of muscle-derived CD133⁺ stem cells in Duchenne muscle patients. *Cell Transplant* 2007;16:563–577.
105. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663–676.
106. Gnecci M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res* 2008;103:1204–1219.
107. Kinali M, Arechavala-Gomez V, Feng L, Cirak S, Hunt D, Adkin C, et al. Local restoration of dystrophin expression with the morpho-lino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular dystrophy: a single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2009;8:918–928.
108. van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, Frankhuizen WS, Aartsma-Rus A, Bremmer-Bout M, et al. Local dystrophin restora-tion with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007; 357:2677–2686.
109. Alter J, Lou F, Rabinowitz A, Yin H, Rosenfeld J, Wilton SD, et al. Systemic delivery of morpholino oligonucleotide restores dystro-phin expression bodywide and improves dystrophic pathology. *Nat Med* 2006;12:175–177.
110. Lu QL, Rabinowitz A, Chen YC, Yokota T, Yin H, Alter J, et al. Sys-temic delivery of antisense oligoribonucleotide restores dystrophin expression in body-wide skeletal muscles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:198–203.
111. Yokota T, Lu QL, Partridge T, Kobayashi M, Nakamura A, Takeda S, et al. Efficacy of systemic morpholino exon-skipping in Duch-enne dystrophy dogs. *Ann Neurol* 2009;65:667–676.
112. Jearawiriyapaisarn N, Moulton HM, Buckley B, Roberts J, Sazani P, Fucharoen S, et al. Sustained dystrophin expression induced by peptide-conjugated morpholino oligomers in the muscles of mdx mice. *Mol Ther* 2008;16:1624–1629.
113. Wu B, Moulton HM, Iversen PL, Jiang J, Li J, Spurney CF, et al. Effective rescue of dystrophin improves cardiac function in dystro-phin-deficient mice by a modified morpholino oligomer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:14814–14819.
114. Jearawiriyapaisarn N, Moulton HM, Sazani P, Kole R, Willis MS. Long-term improvement in mdx cardiomyopathy after therapy with peptide-conjugated morpholino oligomers. *Cardiovasc Res* 2010;85: 444–453.

Traducción al español: Ricardo Rojas Caballero

distrofiamuscular@yahoo.com.mx

<http://www.distrofia-mexico.org>

Para Upa! Cura Duchenne <http://upaduchenne.org>