

DOCUMENTO DE CONSENSO

Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne



A. Nascimento Osorio^a, J. Medina Cantillo^b, A. Camacho Salas^c, M. Madruga Garrido^d y J.J. Vilchez Padilla^{e,f,*}

^a Unidad de Patología Neuromuscular, Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Sant Joan de Déu Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^c Sección de Neurología Infantil, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^d Sección de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^e Servicio de Neurología, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, España

^f Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) y Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 21 de julio de 2017; aceptado el 6 de enero de 2018

Accesible en línea el 9 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Duchenne;
Consenso;
Manejo;
Multidisciplinar;
Individualizado;
Terapia génica

Resumen

Introducción: La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es la miopatía más frecuente en niños, con una prevalencia mundial de aproximadamente 0,5 por cada 10.000 varones. Se caracteriza por una debilidad muscular progresiva al inicio de la infancia con aparición posterior de complicaciones musculoesqueléticas, respiratorias y cardíacas que ocasionan discapacidad, dependencia y muerte prematura. Actualmente su tratamiento se fundamenta en medidas sintomáticas multidisciplinares que han modificado favorablemente el curso de la enfermedad, por lo que resulta crucial establecer unas directrices claras y actualizadas que permitan tanto una detección temprana de la enfermedad como un adecuado tratamiento y seguimiento de sus posibles complicaciones.

Desarrollo: Con el fin de obtener una visión general de los aspectos abordados por las guías actuales y detectar aquellos en los que todavía no existe un consenso y su abordaje sea relevante, se realizó una revisión de la literatura en la base de datos biomédicas de los últimos 10 años. El grado de evidencia y el nivel de recomendación de la información obtenida se clasificaron y ordenaron de acuerdo con los criterios de la *American Academy of Neurology* (AAN).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vilchez_jje@gva.es (J.J. Vilchez Padilla).

Conclusiones: El abordaje de la DMD debe ser multidisciplinar y ajustado al perfil del paciente y su grado de evolución clínica, comprendiendo, además del tratamiento basado en corticoides, medidas a nivel gastrointestinal, respiratorio, cardíaco, fisioterapéutico y ortopédico dirigidas a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los estudios genéticos desempeñan un papel clave en el manejo de la enfermedad, tanto en la detección de casos y posibles portadoras como en la caracterización de la mutación implicada y el desarrollo de nuevas terapias.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Duchenne;
Consensus;
Management;
Multidisciplinary;
Individualised;
Gene therapy

Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy

Abstract

Introduction: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common myopathy in children, with a worldwide prevalence of approximately 0.5 cases per 10,000 male births. It is characterised by a progressive muscular weakness manifesting in early childhood, with the subsequent appearance of musculoskeletal, respiratory, and cardiac complications, causing disability, dependence, and premature death. Currently, DMD is mainly managed with multidisciplinary symptomatic treatment, with favourable results in terms of the progression of the disease. It is therefore crucial to establish clear, up-to-date guidelines enabling early detection, appropriate treatment, and monitoring of possible complications.

Development: We performed a literature search of the main biomedical databases for articles published in the last 10 years in order to obtain an overview of the issues addressed by current guidelines and to identify relevant issues for which no consensus has yet been established. The degree of evidence and level of recommendation of the information obtained were classified and ordered according to the criteria of the American Academy of Neurology.

Conclusions: DMD management should be multidisciplinary and adapted to the patient's profile and the stage of clinical progression. In addition to corticotherapy, treatment targeting gastrointestinal, respiratory, cardiac, and orthopaedic problems, as well as physiotherapy, should be provided with a view to improving patients' quality of life. Genetic studies play a key role in the management of the disease, both in detecting cases and potential carriers and in characterising the mutation involved and developing new therapies.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Justificación

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X que afecta a uno de cada 3.800-6.300 varones nacidos vivos¹. Su prevalencia a nivel mundial es de aproximadamente 0,5 por cada 10.000 varones², lo que equivale a 1.000 casos en España y 12.500 en la Unión Europea, convirtiéndose en la distrofia muscular más frecuente en niños. Se caracteriza por una debilidad muscular progresiva al inicio de la infancia y la aparición posterior de complicaciones que ocasionan discapacidad, dependencia y muerte prematura.

La mayoría de los pacientes se diagnostican entre los 3 y los 5 años de edad³. La debilidad muscular sigue un curso progresivo hasta hacerse necesario el uso de una silla de ruedas antes de la adolescencia, mientras que simultáneamente o con posterioridad van surgiendo complicaciones respiratorias, ortopédicas y cardíacas⁴. También es frecuente la

presentación de disfunciones neurocognitivas que, aunque no son progresivas⁵, suponen un impacto en el aprendizaje y en la calidad de vida de los pacientes. En los últimos años el adecuado manejo de las complicaciones^{6,7}, junto con el uso de corticoides⁸, han permitido prolongar la supervivencia hasta la tercera o cuarta década de la vida⁹⁻¹³.

La DMD está causada por diversas mutaciones en el gen de la distrofina (*DMD*; locus Xp21.2)¹⁴ que conducen a la ausencia de una proteína subsarcolémica esencial para la estabilidad estructural del músculo y desencadena una grave degeneración muscular progresiva¹⁵. Existen variantes alélicas más leves, como la distrofia muscular de Becker (DMB), en la que la distrofina solo está disminuida y se mantiene la deambulación después de los 16 años, formas intermedias entre DMD y DMB, y otras variantes que presentan afectación exclusivamente cardíaca o que cursan de forma asintomática o paucisintomática.

El manejo terapéutico de la DMD es fundamentalmente sintomático, basado en un conjunto de medidas protocolizadas cuyo objetivo es mejorar la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes, retrasar y tratar las complicaciones y

prolongar la supervivencia. Para ello resulta de vital importancia establecer unas directrices claras que permitan tanto la detección temprana de la enfermedad como su adecuado seguimiento.

Objetivos

A pesar de que existen guías clínicas de consenso que abordan diferentes aspectos del manejo de la DMD^{8,16-18}, en España todavía no se dispone de una guía actualizada que incorpore los avances más recientes de la enfermedad. El objetivo principal del presente documento es servir de guía a los profesionales sanitarios en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y ayudarles en la toma de decisiones en todos los aspectos relevantes que conciernen al manejo de la enfermedad.

Población

Dado que la DMD presenta un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, suele afectar de forma mayoritaria a varones. No obstante, un 10% de las mujeres portadoras de la mutación muestran alguna de las manifestaciones propias de la enfermedad, en general con una expresión más leve, y que puede incluir o incluso afectar exclusivamente a la función cognitiva y/o cardíaca. Salvo una pequeña proporción de portadoras sintomáticas relacionada con reordenamientos cromosómicos, la mayoría deben su enfermedad a una inactivación no aleatoria del cromosoma X¹⁹⁻²¹. Este documento servirá de guía para mejorar la calidad en la atención de los pacientes diagnosticados con DMD, independientemente del sexo.

Metodología

Para la elaboración de este documento se constituyó un grupo de trabajo formado por neurólogos, neuropediatras y rehabilitadores con experiencia en el tratamiento de pacientes con DMD pertenecientes a distintos centros hospitalarios españoles. Se realizó una revisión de la literatura en bases de datos (Medline, Pubmed y Cochrane) empleando la estrategia de búsqueda ((guidelines [MeSH Terms]) OR consensus document [MeSH Terms]) AND Duchenne (guidelines [MeSH Terms]) AND Duchenne y limitando los resultados a los últimos 10 años. Adicionalmente, para España se utilizó Google Scholar. El grupo de trabajo clasificó y ordenó el grado de evidencia y el nivel de recomendación de la información recabada de acuerdo con los criterios de la *American Academy of Neurology* (AAN) (tabla 1)²².

Bases genéticas

La DMD está causada por mutaciones en el gen de la distrofina, en el cromosoma X. La mayoría de pacientes presentan grandes reordenamientos génicos causados por delección en uno o más exones (aproximadamente el 60-65%) o duplicación de exones (entre un 5-15%). En torno al 20% de casos presentan pequeñas mutaciones, bien sean puntuales

Tabla 1 Criterios de evaluación del grado de evidencia y el nivel de recomendación según la AAN

Grados de evidencia	
Clase I	Ensayo clínico controlado y aleatorizado que reúne además las siguientes características: ciego, con objetivo primario claramente definido, con criterios de inclusión y exclusión claramente definidos y con registro adecuado de abandonos
Clase II	Ensayo clínico controlado y aleatorizado que no reúne al menos una de las características antes mencionadas
Clase III	Cualquier otro estudio controlado
Clase IV	Resto de estudios incluido consensos y opinión de expertos
Nivel de recomendación	
A	Establecido como efectivo, inefectivo o perjudicial (al menos 2 estudios clase I)
B	Probablemente efectivo, inefectivo o perjudicial (un estudio clase I o 2 estudios clase II)
C	Posiblemente efectivo, inefectivo o perjudicial (un estudio clase II o 2 estudios clase III)
U	Datos insuficientes o conflictivos

causadas por el cambio de una base o la delección o inserción de uno o varios nucleótidos²³. Entre estas últimas, las más frecuentes son las mutaciones sin sentido (*nonsense*), que representan un 10% del total de los pacientes^{24,25}. Las figuras 1 y 2 ilustran la frecuencia relativa de mutaciones en una serie extensa de distrofinopatías en pacientes españoles. Independientemente del tipo de mutación presente, salvo en las mutaciones puntuales, la alteración genética tiene que romper el marco de lectura del ARNm que sintetiza la distrofina, lo que conduce a la producción de una proteína no funcional²⁶. Sin embargo, en el 10% de los casos esta regla no se cumple^{27,28} debido a la existencia de un reordenamiento secundario oculto, o salto espontáneo de la lectura de un exón, que restablecería el marco. En el caso de mutaciones puntuales los mecanismos patogénicos son variados, siendo el más frecuente el de las mutaciones sin sentido que generan un codón de parada prematura de la lectura ribosomal sin ruptura del marco de lectura, lo que produce una distrofina aberrante no funcional que igualmente ocasiona un fenotipo de DMD²⁹.

Manifestaciones clínicas y evolución

Fase ambulatoria temprana - ambulatoria tardía

En pacientes con DMD los síntomas no son visibles al nacimiento, pero una proporción de ellos manifiesta tempranamente un retraso en el neurodesarrollo. Los síntomas iniciales suelen manifestarse durante los tres primeros años de vida con dificultades en la marcha, caídas frecuentes, dificultad para subir escaleras y levantarse del suelo o

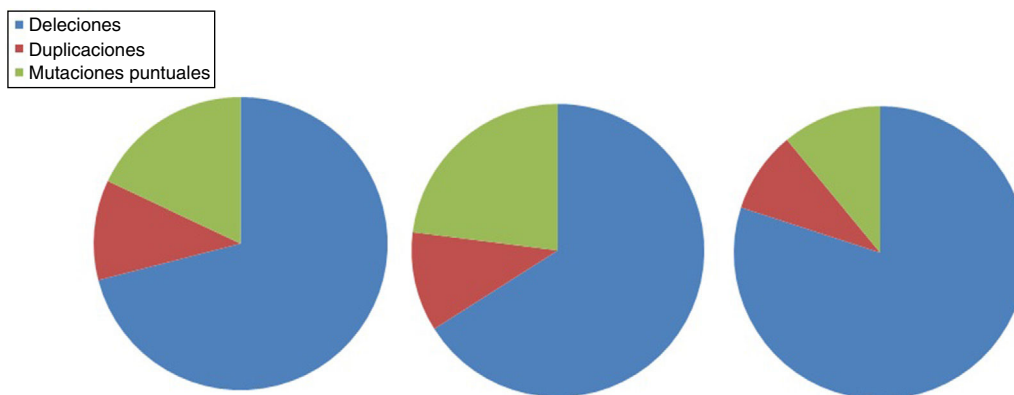


Figura 1 Distribución de las mutaciones genéticas asociadas a DMD y BMD en población española. Adaptado de Juan-Mateu et al.²⁵.

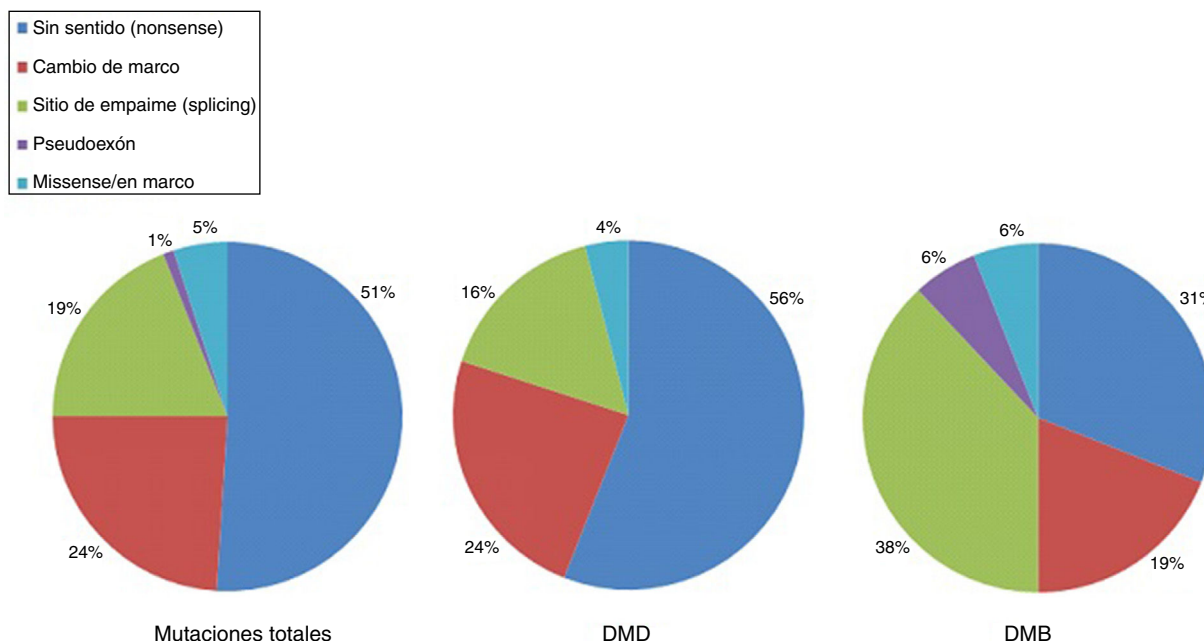


Figura 2 Distribución de las mutaciones puntuales asociadas a DMD y BMD en población española. Adaptado de Juan-Mateu et al.²⁵.

Tabla 2 Resumen de las principales manifestaciones clínicas en las diferentes fases de la DMD

Ambulatoria temprana	Ambulatoria tardía	No ambulatoria temprana	No ambulatoria tardía
Debilidad en miembros inferiores Maniobra de Gowers Marcha con balanceo de caderas. Marcha de puntillas Limitación para subir escaleras Imposibilidad para saltar Dificultad en aprendizaje y problemas de conducta	Marcha cada vez más dificultosa Pérdida de la habilidad para subir escaleras y levantarse del suelo Primeros síntomas de escoliosis	Pérdida de la marcha Capacidad para mantenerse de pie Desarrollo de escoliosis	Debilidad progresiva en extremidades superiores e incapacidad para mantenerse sentado Complicaciones cardíacas y respiratorias

tendencia a caminar de puntillas (tabla 2)³⁰. La exploración neurológica en esta primera etapa puede mostrar debilidad axial, signo de Gowers (fig. 3), pseudohipertrofia muscular o leve retracción aquilea²⁶. Igualmente es en esta etapa cuando comienzan a detectarse, en algunos casos, los

problemas cognitivos. Los niños progresan favorablemente en el desarrollo de sus habilidades motoras hasta los 4-6 años, a un ritmo más lento, alcanzando una fase de meseta entre los 4 y los 8 años³¹, seguida de un declive progresivo en la que la pérdida de fuerza muscular se acentúa y las

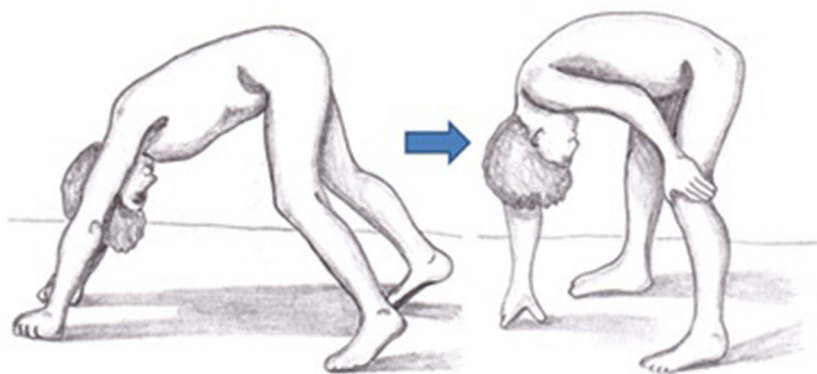


Figura 3 Maniobra de Gowers.

capacidades adquiridas se van perdiendo^{8,32}. En esta fase se desarrollan contracturas y retracciones en las articulaciones menos movilizadas²⁶, impactando de manera negativa en su confort y en su funcionalidad a nivel motor³³. La reducción de la actividad física, sumada al tratamiento con corticoides, favorece el desarrollo de sobrepeso, que incide sobre la movilidad, fomenta el desarrollo de osteoporosis e implica un riesgo de fracturas elevado³⁴. Hasta hace unos años los pacientes necesitaban silla de ruedas antes de la adolescencia²⁶. Sin embargo, gracias a la mejora de las medidas de soporte y la terapia con corticoides se ha retrasado la pérdida de ambulación⁸.

La afectación de isoformas de la distrofina que se expresan selectivamente en otros órganos como el cerebro²⁶ explica que aproximadamente el 20-34% de los pacientes presenten un déficit intelectual, síntomas del espectro autista u otras alteraciones cognitivo-conductuales^{35,36}.

Fase no ambulatoria temprana - no ambulatoria tardía

En la mayoría de individuos con DMD la pérdida de la marcha ocurre entre los 12-14 años. Esto facilita la aparición de complicaciones ortopédicas graves, como la escoliosis, que afecta al 90% de los pacientes como consecuencia de la debilidad de los músculos paraespinales, a la vez que surgen complicaciones respiratorias y cardíacas. Los problemas respiratorios se inician durante el sueño con hipoventilación nocturna, provocando apneas periódicas, cefaleas matutinas, náuseas, fatiga, pérdida de apetito y deterioro cognitivo^{37,38}. La alteración de la función respiratoria, agravada por la escoliosis, ha supuesto durante años la principal causa de muerte. Sin embargo, el adecuado manejo respiratorio y diferentes formas de soporte ventilatorio están condicionando un aumento de los problemas cardíacos (miocardiopatías y arritmias) como causa importante de fallecimiento en estos pacientes.

Las principales características clínicas de los pacientes de DMD a lo largo de las distintas fases de la enfermedad se sintetizan en la [tabla 2](#).

Conviene señalar que existe variabilidad individual en el ritmo de progresión y gravedad de la enfermedad. Incluso hermanos con idéntica mutación en el gen de la distrofina han mostrado diferencias clínicas relevantes³⁹, lo que

sugiere la existencia de factores modificadores (ambientales o genéticos) que condicionan el fenotipo individual.

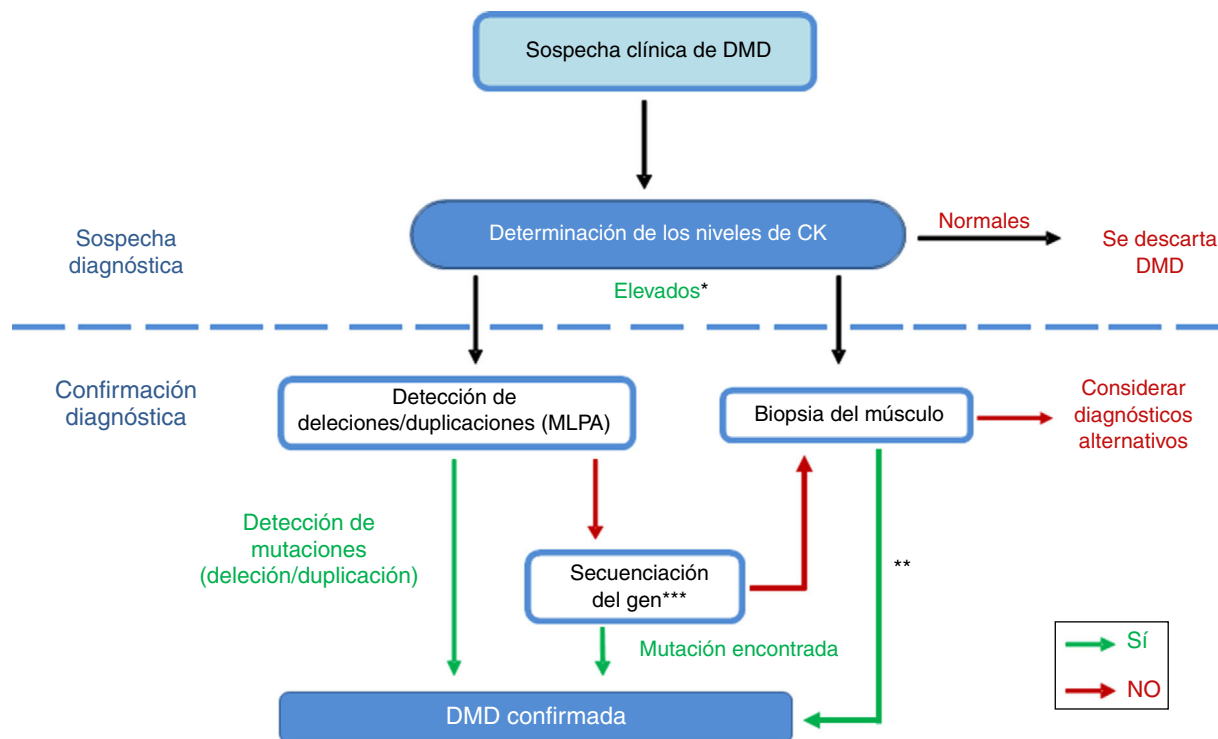
Diagnóstico

El diagnóstico de la patología debe ser lo más temprano posible, rápido y preciso, a fin de garantizar un inicio precoz de las intervenciones sobre el paciente. Ante la sospecha clínica de DMD se deben determinar los niveles séricos de creatina quinasa (CK; [fig. 4](#))⁴⁰ [IV, U], que en los pacientes con DMD superan 10-100 veces²⁶ los valores normales⁴¹. Si ya existen antecedentes familiares se debe realizar una determinación de los niveles de CK ante la más mínima sospecha [IV, U]^{8,26}. El 10% de las mujeres portadoras también presentan una elevación de los niveles de CK²¹. Como consecuencia de la destrucción muscular se produce en paralelo una elevación de transaminasas que, de forma errónea, puede conducir a la sospecha de enfermedad hepática en niños con DMD presintomáticos.

Cuando la sospecha de DMD sea alta, se recomienda comenzar con un estudio genético que en muchos casos puede evitar la biopsia muscular, que es una prueba de diagnóstico invasiva²⁶. Se suele comenzar empleando la *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) para detectar los exones implicados en las deleciones y duplicaciones⁴² [III, C]. Si los resultados de la prueba son positivos y el paciente presenta un fenotipo compatible, ya se puede establecer el diagnóstico de DMD. Si los resultados son negativos, debe secuenciarse el gen [III, C] para buscar mutaciones puntuales o pequeñas deleciones/duplicaciones^{43,44}. Resulta necesario caracterizar por completo la mutación para evaluar su influencia en el estado del marco de lectura de la proteína, principal determinante de la diversidad fenotípica de las distrofinopatías⁴⁵⁻⁴⁷.

Si el estudio genético no identifica ninguna mutación pero las concentraciones de CK se encuentran aumentadas y están presentes los signos o síntomas compatibles con la enfermedad, se debe llevar a cabo una biopsia del músculo para confirmar o descartar el diagnóstico^{8,48} [IV, U].

El complemento a las pruebas genéticas descritas comprende la realización de una biopsia muscular. El estudio con microscopía óptica muestra un patrón distrófico con desestructuración de la arquitectura fascicular del músculo,



*Elevación 10-100 veces por encima de valores normales (20-200 U/l).

**La ausencia de distrofina en la biopsia del músculo confirma la enfermedad, pero es necesario realizar el estudio genético ya que el diagnóstico debe concluir con el consejo genético y la detección de portadoras.

***Detección de mutaciones puntuales.

Figura 4 Adaptación del algoritmo diagnóstico de DMD, desde la sospecha del mismo hasta su confirmación.

Fuente: Camacho²⁶.

necrosis y regeneración de fibras musculares, e incremento del tejido conectivo-adiposo endomisial. Mediante técnicas de inmunohistoquímica se comprueba la deficiencia de distrofina⁴⁹ [III, C].

Si se opta en primera instancia por realizar una biopsia del músculo y se diagnostica la enfermedad comprobando el déficit de distrofina, a continuación es obligatorio realizar las pruebas genéticas para identificar el tipo de mutación causal²⁶ [IV, U]. Es muy recomendable que, en caso de hacer la biopsia, se realice el cultivo de mioblastos con fines de investigación [IV, U].

Tratamiento y seguimiento de pacientes

La historia natural de la DMD ha evolucionado en los últimos años gracias a la instauración de un tratamiento multidisciplinar precoz que incluye la administración de corticoides y un adecuado manejo y seguimiento respiratorio, cardíaco, nutricional, fisioterapéutico y ortopédico, estabilizando o disminuyendo el ritmo de progresión de la enfermedad.

En la presente guía se presenta una síntesis actualizada de los distintos abordajes en cuanto al manejo y tratamiento de la DMD y sus complicaciones, contemplando tanto las estrategias tradicionales como las terapias más novedosas, que se resumen de forma esquemática en el Anexo 1.

Tratamiento con corticoides

El manejo tradicional se basa en el uso de corticoides gracias a sus efectos beneficiosos a largo plazo sobre la función motora, cardíaca y respiratoria (Anexo 1)⁵⁰ [I, A]. Se recomienda comenzar el tratamiento cuando la función motriz del niño alcanza un nivel estable (4-6 años de edad) [IV, U]. El uso de escalas clínicas y funcionales puede ayudar a reconocer el momento de estabilidad^{51,52} [III, C]. Existe controversia acerca de si el tratamiento con corticoides ha de mantenerse tras la pérdida de deambulación. Los estudios más recientes han mostrado preservar la fuerza de las extremidades superiores, reducir la progresión de la escoliosis y retrasar la afectación cardíaca y pulmonar⁵³ [IV, U]. El programa nacional de vacunación recomendado debe estar completo antes de iniciar el tratamiento con corticoides y debe quedar manifiesta la inmunidad a la varicela^{8,54} [IV, U]. Los corticoides utilizados son prednisona y deflazacort. La administración discontinua es menos eficaz pero se asocia a menos efectos adversos⁵⁵. Los regímenes más utilizados contemplan la administración de: a) 0,75 mg/kg/día de prednisona o b) 0,9 mg/kg/día de deflazacort, y c) 0,75 mg/kg/día de prednisona a días alternos o bien durante 10 días, seguidos de 10 días de descanso. Aunque ambos principios activos han demostrado una eficacia similar mejorando la fuerza y la función muscular⁵⁰ [I, A], los trabajos más recientes indican que el tratamiento

	Etapa 1: Fase presintomática	Etapa 2: Fase ambulatoria temprana	Etapa 3: Fase ambulatoria tardía	Etapa 4: Fase no ambulatoria temprana	Etapa 5: Fase no ambulatoria no tardía
Sintomatología	Possible retraso en el desarrollo con marcha normal.	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad en miembros inferiores. • Maniobra de Gowers. • Marcha con balanceo de caderas. • Marcha de puntillas. • Limitación para subir escaleras. • Imposibilidad para saltar. • Posible dificultad en aprendizaje y problemas de conducta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcha más dificultosa. • Pérdida de la habilidad para subir escaleras y levantarse del suelo. • Primeros síntomas de escoliosis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de la marcha. • Capacidad para mantenerse de pie. • Desarrollo de escoliosis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad progresiva en extremidades superiores e incapacidad para mantenerse de pie. • Complicaciones respiratorias y cardíacas.
Diagnóstico		<ul style="list-style-type: none"> • Sospecha diagnóstica y confirmación de la DM: determinación de niveles elevados de CK. • Consejo genético y detección de portadoras en la familia. • Seguimiento por un equipo multidisciplinario. 		Generalmente DM ya diagnosticada, a no ser que no haya sido posible por otras razones (por ejemplo: patologías concomitantes).	
Tratamiento farmacológico		<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides: inicio del tratamiento recomendado cuando la función motriz del niño está estable (4-6 años de edad). No indicado en pacientes menores de 2 años. • Terapia génica: atalureno (aprobado por EMA para el tratamiento de la DM debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulantes a partir de 5 o más años de edad) y eteplirsén (aprobado por FDA para pacientes DM que tienen una mutación confirmada del gen DM susceptible a salto del exón 51). 		Su mantenimiento tras la pérdida de la deambulación parece preservar la fuerza de las extremidades superiores, reducir la progresión de la escoliosis y retrasar la afectación cardíaca y pulmonar.	
Manejo musculoesquelético		<ul style="list-style-type: none"> • Fisioterapia con programas específicos de estiramiento regulares en tobillo, rodilla y cadera para prevenir o minimizar contracturas en las • Revisiones periódicas (cada 6 meses) para definir la etapa del desorden y determinar la necesidad de intervenciones específicas. • Empleo de dispositivos externos, como la ortesis tobillo-pie de uso nocturno, para lograr un correcto mantenimiento postural. • Empleo de ortesis tobillo-pie=rodilla diurnas y bipedestadores para prolongar la marcha. 		Inclusión de estiramientos específicos extremidades superiores.	
Manejo respiratorio		<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización del desarrollo de escoliosis. Al alcanzar la madurez esquelética, evaluar la necesidad de practicar una cirugía de fijación espinal de la columna para prevenir el empeoramiento y reducir la tasa de disminución de la capacidad respiratoria. • Evaluación anual de la CVF para predecir el desarrollo de hipercapnia y determinar la supervivencia. • Inmunización frente a neumococo (a partir de los 2 años) y gripe (a partir de los 6 meses de edad) debido al mayor riesgo de padecer infecciones respiratorias. 		Control riguroso de la función respiratoria, evaluando cada 6 meses la CVF, la saturación de O ₂ con pulsoxiometría y el flujo máximo de tos.	
Manejo cardíaco		<ul style="list-style-type: none"> • Revisión periódica (bianuales en pacientes hasta los 10 años de edad, y anuales de esta edad en adelante o con la aparición de signos y síntomas relevantes). 		<ul style="list-style-type: none"> • Fisioterapia respiratoria y tos asistida: en caso de una posible infección (independientemente del uso de antibióticos) para evitar complicaciones. • IECAs: inicio del tratamiento cuando se desarrolla disfunción del ventrículo izquierdo, o previo a la disfunción para retrasar su aparición (IRAs en caso de intolerancia). • Antiarrítmicos: control de la fibrilación atrial y las arritmias ventriculares que suceden tras un fallo cardíaco o un episodio importante de arritmias. • Anticoagulantes: prevención de episodios tromboembólicos. 	
Manejo gastrointestinal y nutricional			<ul style="list-style-type: none"> • Control del peso debido al incremento del riesgo de sobrepeso asociado al tratamiento con corticoides. • Se recomienda una adecuada hidratación e ingesta alimentaria. En caso de estreñimiento agudo, se recomienda el uso de laxantes y otros fármacos estimulantes. • Antagonistas del receptor H₂ e inhibidores de la bomba de protones: tratamiento del reflujo gastroesofágico y esofagitis. • Sonda nasogástrica y botón gástrico: permiten alimentar al paciente, evitando la pérdida de peso ocasionada por la disfagia. 		
Manejo cognitivo y psicosocial		<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación neuropsicológica que determinará la necesidad de implementar algunas de las siguientes medidas: logopedia, adaptación curricular a nivel escolar o psicoterapia. 			
	Los pacientes con DM pueden presentar mayores dificultades psicosociales que, a su vez, genera estrés en los familiares del paciente. Se recomienda la búsqueda de apoyo en terapeutas ocupacionales o en grupos de pacientes, tanto para el niño como para sus familiares.				

Anexo 1 Principales estrategias diagnósticas y terapéuticas en las distintas fases de evolución de la DM.

continuado con deflazacort es, en general, más seguro⁵⁶ [I, A].

La prednisona y la prednisolona tienen efecto antiinflamatorio y aumentan la fuerza del músculo esquelético⁵⁷, mientras que deflazacort actúa además favoreciendo la regeneración muscular a nivel esquelético^{58,59}. Una proporción importante de pacientes no toleran el uso crónico de corticoides por la aparición de efectos adversos (tabla 3), mientras que otros no responden de forma satisfactoria al tratamiento⁶⁰. Generalmente la dosis de corticoides se incrementa a medida que el niño crece, siempre que los efectos secundarios sean manejables, hasta que alcanza aproximadamente los 40 kg¹⁶. Si no se producen efectos adversos relevantes, la dosis establecida se mantiene durante la fase no ambulatoria. Si los efectos secundarios son difícilmente manejables, la dosis del fármaco se reducirá un 30% antes de plantear su retirada.²⁶

Atalureno y eteplirsén

Ambos fármacos son los únicos agentes de terapia génica que han logrado superar el desarrollo preclínico y alcanzar la fase de ensayos clínicos aportando datos sobre eficacia y seguridad que han derivado en su aprobación como medicación por parte de las agencias reguladoras⁶¹.

Como se ha comentado previamente, existe un 10% de casos de DM originados por mutaciones sin sentido (*non-sense*) que dan lugar a proteínas truncadas no funcionales.

Atalureno facilita la lectura ribosómica del codón de parada prematura del ARNm que aparece en las mutaciones sin sentido, lo que da lugar a la transformación de una proteína truncada no funcional en otra funcional⁶². Su eficacia y seguridad, determinadas a través de varios ensayos clínicos⁶³⁻⁶⁵ [II, B, III], han propiciado su autorización de forma condicional por la EMA en julio de 2014 para el tratamiento de la DM debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulantes a partir de 5 o más años de edad⁶².

Eteplirsén es un oligonucleótido antisentido de síntesis diseñado para saltar el exón 51, permitiendo recuperar la pauta de lectura en algunas deleciones específicas de la región central del gen (13% de los casos de DM). Por el momento ha mostrado mejorar los niveles de distrofina en un ensayo piloto [III, C], lo que ha llevado a su aprobación por la FDA.

Manejo musculoesquelético

Promover el mantenimiento de una movilidad amplia y simétrica debe llevarse a cabo concertadamente por especialistas en patología neuromuscular, médicos rehabilitadores, fisioterapeutas y cirujanos ortopédicos¹⁶ [III,

Tabla 3 Principales efectos adversos del tratamiento con corticoides, seguimiento y medidas terapéuticas recomendadas

Efectos secundarios de los corticoides	Observaciones y seguimiento	Medidas recomendadas
Incremento de peso y obesidad	Se debe advertir de que los corticoides aumentan el apetito	Consejo nutricional que permita prevenir el sobrepeso
Acné y verrugas	Más acusado en adolescentes	Tratamientos tópicos, sin necesidad de cambio en la pauta de corticoides
Aspecto cushingoide (cara y mejillas redondeadas)	Se vuelve más notorio con el tiempo	Control adecuado de la dieta y restricción de la ingesta de azúcar y sal
Cataratas	Examen oftalmológico anual, especialmente en pacientes tratados con deflazacort	Valorar el cambio a prednisona o tratamiento específico en caso de que se vea afectada la visión
Retraso en el crecimiento y pubertad	Monitorizar la talla y el desarrollo sexual al menos cada 6 meses, teniendo en cuenta que la estatura suele ser menor en pacientes con DMD aún sin tratamiento	Evaluar la necesidad de consulta endocrinológica en casos acusados
Supresión inmunoendocrinal	Se debe atender al riesgo de infecciones, tanto graves como leves	No interrumpir bruscamente el tratamiento con corticoides Valorar la necesidad de «dosis de choque» en cirugías mayores o enfermedades graves
Intolerancia a la glucosa	Determinar la glucosa en orina en cada visita clínica	En caso de positivo en orina, valorar la necesidad de pruebas en sangre
Hipertensión	Determinar la presión sanguínea en cada visita clínica	Reducir el peso y la ingesta de sal Si no es efectivo, valorar la necesidad de prescribir IECA o β -bloqueantes
Trastornos de la conducta (cambios de humor, déficit de atención e hiperactividad)	Más acusados durante las primeras seis semanas de tratamiento	Valorar retraso de hora en la pauta posológica de los corticoides Si no es efectivo, contemplar la necesidad de evaluación y terapia conductual
Gastritis, reflujo gastroesofágico y úlcera péptica	Vigilar síntomas de acidez y dolor de estómago Observar si hay sangre en heces en casos de anemia	Evitar el uso de AINE y valorar la necesidad de protectores gástricos
Osteoporosis	Densitometría ósea y análisis de vitamina D anualmente (preferentemente al final del invierno)	Asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. En caso insuficiente, administrar suplementos y reevaluar los niveles de forma semestral
Mioglobinuria	Vigilar la aparición de coloración anormal en la orina, especialmente después del ejercicio	Evitar el ejercicio vigoroso y asegurar una ingesta adecuada de líquidos. Valorar la necesidad de consulta nefrológica en casos graves

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Fuente: Bushby et al.⁸, Bushby et al.¹⁶ y Camacho²⁶.

C]. Conviene además realizar una evaluación semestral para identificar los factores de riesgo e instaurar medidas y recomendaciones pertinentes [IV, U]. Dicha evaluación debe incluir pruebas como la determinación de la fuerza mediante la escala del *Medical Research Council* (MRC); la realización de pruebas funcionales cronometradas y el test de la marcha durante 6 minutos⁶⁶; también son recomendables las escalas de función motora, como la *North Star Ambulatory Assessment* en la fase ambulatoria⁶⁷ o la *Performance of Upper Limb Scale*⁶⁸ en la fase no ambulatoria [III, C]. Debe realizarse una medición de la amplitud de movimiento de las articulaciones. Adicionalmente, el uso de dispositivos externos ayuda a prevenir o minimizar las contracturas y/o deformidades, ya que están destinados

al correcto mantenimiento postural⁶⁹ [II]. Concretamente, las ortesis tobillo-pie de uso nocturno son adecuadas en todas las fases de la enfermedad^{70,71} [III, C], mientras que las ortesis rodilla-tobillo-pie diurnas, e incluso el uso de bipedestadores, resultan especialmente útiles en las últimas etapas ambulatorias y en el comienzo de las no ambulatorias^{71,72} [IV, U]. La natación es un deporte excelente para estos pacientes. Por el contrario, deben evitar el ejercicio de alta intensidad y de forma excéntrica²⁶ [IV, U].

Con el objetivo de retrasar la pérdida de la marcha y evitar las complicaciones derivadas de la sedestación se han desarrollado programas de prolongación de la marcha con ortesis ligeras cuya implantación debe iniciarse en las últimas fases de deambulaci3n⁷³ antes de los 3 meses del cese

de la deambulaci3n [III, C]. Las deformidades graves en pie equino deben corregirse mediante una tenotomía de Aquiles seguida de la colocaci3n de la ortesis a los 2-3 días y el inicio del reentrenamiento de la marcha⁷⁴ [IV, U], especialmente en casos donde el grado de la retracci3n interfiere en el patr3n de marcha o es de car3cter asimétrico. En cuanto al desarrollo de escoliosis, debe monitorizarse a lo largo de todo el crecimiento. Una vez alcanzada la madurez esquelética se evaluar3 la necesidad de practicar una cirugía de fijaci3n espinal de la columna para prevenir el empeoramiento y reducir la tasa de disminuci3n de la capacidad respiratoria⁷⁵ [III, C]. En la fase no ambulatoria resulta vital la figura del terapeuta ocupacional⁷⁶ [IV, U].

Manejo respiratorio

Las directrices para un correcto manejo respiratorio comprenden la incorporaci3n de un neum3logo y un terapeuta especializado en fisioterapia respiratoria⁷⁷⁻⁷⁹ [IV, U]. Durante la fase ambulatoria, la capacidad vital forzada (CVF) ha de evaluarse anualmente. Tras la p3rdida de la marcha es preciso estrechar el seguimiento cada 6 meses²⁶: la CVF en sedestaci3n, la saturaci3n de O₂ con pulsioximetría y el flujo m3ximo de tos²⁶ [IV, U]. Es importante realizar estudios de sueño cuando los valores de CVF son inferiores al 60% para detectar hipoventilaci3n nocturna y sÍndromes de apneas-hipopneas obstructivas del sueño⁸⁰ [III, C]. El control precoz de estas complicaciones es vital para prevenir complicaciones cardÍacas y el deterioro de la funci3n cognitiva⁸¹⁻⁸³ [II, III; C]. Teniendo en cuenta el alto riesgo de infecciones respiratorias, debe incluirse una inmunizaci3n frente a pat3genos como el neumococo (mayores de 2 ańos) y la gripe (a partir de 6 meses). No existe contraindicaci3n en pacientes tratados con corticosteroides; sin embargo, estos pueden presentar una respuesta inmune disminuida. En caso de infecci3n, con independencia del uso de antibi3ticos, es importante adem3s el uso de tos asistida (fisioterapia respiratoria) para evitar complicaciones, especialmente en estados avanzados de la enfermedad⁸⁴ [IV, U].

Manejo cardÍaco

La afectaci3n cardÍaca es una complicaci3n que toma protagonismo, convirtiéndose en una de las causas principales de mortalidad. Se caracteriza por una disfunci3n ventricular izquierda que evoluciona a una miocardiopatía dilatada que desemboca en insuficiencia cardÍaca y arritmias^{85,86}. A diferencia de otras miocardiopatías, suele cursar de forma asintomática dada la inmovilidad de los pacientes, por lo que su diagn3stico y su evaluaci3n se basan en las pruebas pertinentes^{85,86}. La evaluaci3n debería incluir ECG y ecocardiograma al diagn3stico, seguida de revisiones bianuales que pasarían a anuales a partir de los 10 ańos. La resonancia magnética cardÍaca se est3 incorporando al seguimiento de los pacientes por su mayor sensibilidad en la detecci3n de disfunci3n cardÍaca y fibrosis^{87,88} [III, C].

La opci3n terapéutica de primera lÍnea es el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)^{16,85}. Estudios recientes apoyan su empleo previo a la aparici3n de signos de disfunci3n ventricular para tratar de retrasar su inicio^{89,90} [I, A]. En caso de intolerancia pueden emplearse

los inhibidores del receptor de la angiotensina (IRA)⁹¹ [I, B]. Otro grupo que ha mostrado efecto cardioprotector son los antagonistas del receptor de aldosterona (ARA), aunque su uso como alternativa a los IECA o como terapia combinada permanece aÚn por definir⁹² [I, U]. El uso de β -bloqueantes es m3s controvertido, ya que no existe evidencia suficiente que acredite un claro beneficio en cardiopatías pediátricas de diferentes etiologías⁹³ [II, C]; tampoco mostr3 ventajas cuando se administr3 asociado a un IECA⁹² [II, C].

El inicio de la terapia con agentes antiarrÍtmicos para controlar la fibrilaci3n atrial y las arritmias ventriculares se instaura tras un fallo cardÍaco o un episodio importante de arritmias⁸⁵ [IV, U]. La aparici3n de hipertensi3n arterial sistémica debe ser tratada, al igual que las alteraciones del ritmo cardÍaco^{8,16} [IV, U].

Manejo gastrointestinal y nutricional

Durante la enfermedad los pacientes con DMD presentan un gran riesgo de tener problemas de peso. Por ello es necesario un seguimiento nutricional peri3dico y ajustes en la dieta. En estadios avanzados de la enfermedad la disfagia⁹⁴ puede ocasionar p3rdida de peso, acentuando la p3rdida gradual de la fuerza muscular respiratoria. En este caso se puede considerar la alimentaci3n por sonda nasogástrica y bot3n gástrico posteriormente. Cuando se produce una p3rdida de peso sin cambios en la ingesta se debe valorar la posibilidad de un mayor gasto energ3tico debido al trabajo respiratorio para descartar la necesidad de instaurar ventilaci3n no invasiva (VNI) o adaptar los parámetros de la misma¹⁶ [IV, U].

Los pacientes en fase no ambulatoria son susceptibles de sufrir reflujo gastroesofágico y esofagitis debido a la afectaci3n de la musculatura esofágica. De forma general se trata con antagonistas del receptor H₂ e inhibidores de la bomba de protones, solos o en combinaci3n con procinéticos, sucralfato y antiácidos neutralizantes⁹⁵ [III, C]. Los pacientes son propensos al estreñimiento, por lo que se debe asegurar la hidrataci3n y la ingesta alimentaria adecuada. De forma puntual se pueden utilizar laxantes y enemas, y en casos persistentes leche de magnesio, lactulosa o polietilenglicol.

Manejo cognitivo y psicosocial

La DMD es una enfermedad eminentemente muscular, pero a la vez puede afectar al SNC con diversas manifestaciones, como retraso del neurodesarrollo en la infancia temprana⁹⁶, problemas cognitivos y del aprendizaje en la etapa escolar⁵¹ y una elevaci3n significativa de la incidencia de trastornos neuropsiquiátricos del espectro autista, d3ficit de atenci3n e hiperactividad, conductas obsesivo-compulsivas y trastornos afectivos⁹⁷⁻⁹⁹, incluso a veces precediendo a los sÍntomas musculares¹⁰⁰. En general, la incidencia de estos trastornos en diferentes cohortes de pacientes oscila entre el 20 y el 30%, adquiriendo la condici3n de grave en el 5% de los casos⁹⁶. Estos problemas se deben evaluar de forma específica a trav3s de escalas estandarizadas, como el cociente de desarrollo de Griffith¹⁰¹, la escala de Bayley-III⁵¹ o la escala de inteligencia de Weschler³⁵, adem3s de otros cuestionarios especÍficos [III, C]. En funci3n del resultado, se indicar3

la necesidad de logopedia, psicoterapia o adaptación curricular a nivel escolar²⁶ [IV, U]. Para muchos padres, el estrés causado por los problemas psicosociales del niño y las dificultades para conseguir su reconocimiento excede incluso al estrés relacionado con los aspectos físicos de la enfermedad, por lo que la búsqueda de apoyo psicológico puede resultar beneficiosa para ambos¹⁰².

Precauciones con la anestesia

Se recomienda el uso de anestésicos por vía intravenosa, dado el riesgo de hipertermia maligna y rabdomiólisis de los anestésicos inhalados, como halotano o isoflurano. Asimismo, los relajantes musculares despolarizantes están contraindicados²⁶ [IV, U].

Asesoramiento genético familiar

Para el asesoramiento genético es imprescindible detectar a las portadoras de una mutación. Pero hay que tener presente que un tercio de las madres de hijos afectados en realidad no lo son, por lo que su riesgo de transmisión es mínimo. Existe la posibilidad de un mosaicismo germinal que puede dar lugar a la existencia de mutaciones inesperadas en los óvulos de mujeres aparentemente no portadoras¹⁰³, por lo que para una prevención segura habría de recomendarse estudio prenatal/preimplantacional en todas las madres.

La importancia del asesoramiento genético en la DMD reside, por un lado, en identificar a las posibles portadoras mediante las pruebas genéticas pertinentes. Por otro lado, estas pruebas aportarán la información clínica requerida para conocer la variación genética causante de la patología en cada caso y, de este modo, determinar la elegibilidad de los pacientes para ser incluidos en ensayos clínicos de valoración de futuras terapias para mutaciones específicas¹⁰⁴.

Conclusiones e implementación

La DMD es una enfermedad grave que ocasiona una pérdida precoz de la deambulación y el desarrollo de complicaciones que conllevan una pérdida de la calidad de vida y una muerte prematura. A pesar de que en la actualidad no se dispone de un tratamiento curativo, existen estrategias que permiten retrasar la evolución natural de la enfermedad y la aparición de las complicaciones. Para poner en marcha dichas estrategias de forma efectiva son necesarios un diagnóstico preciso y temprano, así como la implantación de un plan de seguimiento predefinido y multidisciplinar. En cuanto al proceso diagnóstico, las recomendaciones en primera instancia ante la sospecha fundada de un caso de DMD comprenden la realización de un estudio genético para detectar posibles mutaciones en el gen de la distrofina, que ofrece un resultado inequívoco y, a la vez, no resulta invasivo²⁶. Asimismo, su especial interés radica en la posibilidad de identificar la mutación específica causante de la patología que, a su vez, permitirá orientar futuras terapias dirigidas específicamente al gen mutado y determinar la elegibilidad de los pacientes para dichos estudios¹⁰⁴.

El diagnóstico debe completarse con el estudio de portadoras. El actual manejo en la DMD consiste en el uso de corticosteroides. A pesar de existir problemas de tolerabilidad y refractariedad en algunos pacientes, en la mayoría han mostrado notables efectos beneficiosos sobre la función cardíaca, pulmonar y motora¹⁰⁵, incluso tras la pérdida de la deambulación⁵³. A este eje terapéutico fundamental han de añadirse medidas a nivel respiratorio, cardíaco, fisioterapéutico, ortopédico y gastrointestinal y nutricional, todas ellas dirigidas a reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes, para lo que se requiere un equipo multidisciplinar especializado en el manejo de esta patología⁸. Los avances en cuanto al manejo respiratorio, especialmente la instauración de la ventilación nocturna, han aumentado significativamente la supervivencia en la DMD^{79,106}.

El tratamiento de la miocardiopatía asociada a la DMD ha de instaurarse previamente a la aparición de signos de funcionamiento cardíaco anormal⁸ para garantizar mejoras en la evolución de la cardiomiopatía⁹². En lo que respecta al manejo musculoesquelético, resulta de vital importancia monitorizar el desarrollo de escoliosis, al mismo tiempo que se fomente una rehabilitación. Por tanto, la piedra angular en el cuidado óptimo de aquellos que sufren DMD es que la atención prestada debe ser de espíritu multidisciplinar, fomentando la colaboración entre profesionales sanitarios de diversas especialidades. En conclusión, es importante tener presente que, a pesar de los importantes avances logrados con el tratamiento basado en corticoides en cuanto a la prolongación de esperanza de vida de los pacientes, así como las últimas novedades en terapia génica como son ataluren y eterlipen, la investigación en torno a la DMD debe continuar para abrir a la medicina actual una ventana a nuevos conceptos y estrategias que la aproximen a un cada vez más efectivo manejo de la enfermedad.

Financiación

El soporte editorial fue proporcionado por Patricia Ortega, del Departamento Médico de Adknom Health Research, S.L., y fue financiado por PTC Therapeutics S.L. mediante una beca educacional independiente. La elaboración, redacción y opiniones expresadas en este trabajo corresponden exclusivamente a los autores.

Autoría

Todos los autores proporcionaron su experiencia profesional en la concepción, diseño y realización del trabajo, así como en la búsqueda e interpretación de los datos, participando en la redacción del texto y sus revisiones, y aprobando su versión final.

Conflicto de intereses

Ana Camacho, Julita Medina, Juan Jesús Vilchez Padilla, Andrés Nascimento y Marcos Madruga declaran haber sido

asesores de PTC Therapeutics y haber recibido remuneraciones por impartir charlas formativas. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2012;71:304–13.
- 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*. 2014;24:482–91.
- Bushby KM, Hill A, Steele JG. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet*. 1999;353:557–8.
- Poysky J, Behavior in DMD Study Group. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: Report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8-9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:986–94.
- Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, Wyatt M, Leach J, Mubarak S, et al. The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 1981;23:3–22.
- 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;31:121–5.
- 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;17:470–5.
- 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;9:77–93.
- Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar I.B., et al. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 1. Trends across the clinical groups. *J Med Genet*. 1993;30:728–36.
- Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar I.B., et al. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 2. Correlations within individual patients. *J Med Genet*. 1993;30:737–44.
- Towbin JA. The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Curr Opin Cell Biol*. 1998;10:131–9.
- Towbin JA, Bowles NE. Molecular genetics of left ventricular dysfunction. *Curr Mol Med*. 2001;1:81–90.
- Muntoni F, Torelli SAF. Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol*. 2003;2:731–40.
- Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S, et al. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *Mol Ther*. 2011;19:830–40.
- Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987;51:919–28.
- 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;9:177–89.
- Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, Bach JR, Benditt JO, Eagle M, et al. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:739–48.
- Cohn RD. Best practice in Duchenne dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2010;20:292.
- Bushby KM, Goodship JA, Nicholson LV, Johnson MA, Haggerty ID, Gardner-Medwin D. Variability in clinical, genetic and protein abnormalities in manifesting carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 1993;3:57–64.
- Richards CS, Watkins SC, Hoffman EP, Schneider NR, Milsark IW, Katz KS, et al. Skewed X inactivation in a female MZ twin results in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet*. 1990;46:672–81.
- Hoffman EP, Arahata K, Minetti C, Bonilla E, Rowland LP. Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology*. 1992;42:967–75.
- Pena E, Mata M, Lopez-Manzanares L, Kurtis M, Eimil M, Martinez-Castrillo JC, et al. Antidepressants in Parkinson's disease. Recommendations by the movement disorder study group of the Neurological Association of Madrid. *Neurologia*. 2018;33:395–402.
- Ankala A, Kohn JN, Hegde A, Meka A, Ephrem CL, Askree SH, et al. Aberrant firing of replication origins potentially explains intragenic nonrecurrent rearrangements within genes, including the human DMD gene. *Genome Res*. 2012;22:25–34.
- Ferlini A, Aartsma-Rus A, Bailey M, Bayrak-Toydemir P, Chien Y, Davis M, et al. Molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: Best practices and guidelines for molecular testing and test results reporting with advent of molecular therapies. Barcelona: European Human Genetics (EHGS) conference; 2016. P10.4B.
- Juan-Mateu J, Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, Baena M, Verdura E, Nascimento A, et al. DMD mutations in 576 dystrophinopathy families: A step forward in genotype-phenotype correlations. *PLoS One*. 2015;10:e0135189.
- Camacho A. Distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr Contin*. 2014;12:47–54.
- Aartsma-Rus A, van Deutekom JC, Fokkema IF, van Ommen GJ, den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: An overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve*. 2006;34:135–44.
- Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat*. 2015;36:395–402.
- Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet*. 2016;53:145–51.
- Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359:687–95.
- Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Miller JP, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve*. 1983;6:91–103.
- Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, et al. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*. 2013;8:e52512.
- Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 2008;93:986–90.
- McDonald DG, Kinali M, Gallagher AC, Mercuri E, Muntoni F, Roper H, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44:695–8.
- Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: Full-scale, verbal, and

- performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43:497–501.
36. Magri F, Govoni A, d'Angelo MG, del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J Neurol*. 2011;258:1610–23.
 37. Emery AE. Duchenne muscular dystrophy — Meryon's disease. *Neuromuscul Disord*. 1993;3:263–6.
 38. Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 1997;12:329–43.
 39. Pettygrove S, Lu Z, Andrews JG, Meaney FJ, Sheehan DW, Price ET, et al. Sibling concordance for clinical features of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Muscle Nerve*. 2014;49:814–21.
 40. Van Ruiten HJ, Straub V, Bushby K, Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: A retrospective case note review. *Arch Dis Child*. 2014;99:1074–7.
 41. Wu A. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests*. 4th ed. Saunders; 2006.
 42. Lalic T, Vossen RH, Coffa J, Schouten JP, Guc-Scekic M, Radivojevic D, et al. Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:1231–4.
 43. Flanigan KM, von Niederhausern A, Dunn DM, Alder J, Mendell JR, Weiss RB. Rapid direct sequence analysis of the dystrophin gene. *Am J Hum Genet*. 2003;72:931–9.
 44. Dent KM, Dunn DM, von Niederhausern AC, Aoyagi AT, Kerr L, Bromberg MB, et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A*. 2005;134:295–8.
 45. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23.
 46. Jeppesen J, Green A, Steffensen BF, Rahbek J. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001: Prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord*. 2003;13:804–12.
 47. Yasuma F, Konagaya M, Sakai M, Kuru S, Kawamura T. A new lease on life for patients with Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Am J Med*. 2004;117:363.
 48. SEN. *Miopatías hereditarias: Formación continua*. Sociedad Española de Neurología. 2004 [consultado Sep 2016]. Disponible en: http://www.sen.es/pdf/neuromuscular/miopatias_hereditarias.pdf.
 49. Arechavala-Gomez V, Kinali MFL, Brown SCSC, Morgan JEFM. Immunohistological intensity measurements as a tool to assess sarcolemma-associated protein expression. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2010;36:265–74.
 50. Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, et al. Practice parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2005;64:13–20.
 51. Connolly AM, Florence JM, Craddock MM, Malkus EC, Schierbecker JR, Siener CA, et al. Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy: Results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. *Neuromuscul Disord*. 2013;23:529–39.
 52. Connolly AM, Florence JM, Zaidman CM, Golumbek PT, Mendell JR, Flanigan KM, et al. Clinical trial readiness in non-ambulatory boys and men with Duchenne muscular dystrophy: MDA-DMD network follow-up. *Muscle Nerve*. 2016;54:681–9.
 53. Moxley RT 3rd, Pandya S, Ciafaloni E, Fox DJ, Campbell K. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: Implications for management. *J Child Neurol*. 2010;25:1116–29.
 54. Parent Project Muscular Dystrophy. *Vaccination Recommendations* [consultado 14 Mar 2017]. Disponible en: http://www.parentprojectmd.org/site/PageServer?pagename=Care_area_vaccinations.
 55. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:698–705.
 56. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, Fehlings DL, Pestronk A, Mendell JR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2016;87:2123–31.
 57. Wehling-Henricks M, Lee JJ, Tidball JG. Prednisolone decreases cellular adhesion molecules required for inflammatory cell infiltration in dystrophin-deficient skeletal muscle. *Neuromuscul Disord*. 2004;14:483–90.
 58. Anderson JE, Weber M, Vargas C. Deflazacort increases laminin expression and myogenic repair, and induces early persistent functional gain in mdx mouse muscular dystrophy. *Cell Transplant*. 2000;9:551–64.
 59. Peverelli L, Testolin S, Villa L, d'Amico A, Petrini S, Favero C, et al. Histologic muscular history in steroid-treated and untreated patients with Duchenne dystrophy. *Neurology*. 2015;85:1886–93.
 60. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne muscular dystrophy: From diagnosis to therapy. *Molecules*. 2015;20:18168–84.
 61. EMA. *Translarna: EPAR — Product Information*. 2016 [consultado 20 Jul 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf.
 62. Roy B, Friesen WJ, Tomizawa Y, Leszyk JD, Zhuo J, Johnson B, et al. Ataluren stimulates ribosomal selection of near-cognate tRNAs to promote nonsense suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016.
 63. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bonnemann C, Sampson J, Sweeney HL, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*. 2013;8:e81302.
 64. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014;50:477–87.
 65. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1489–98.
 66. Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Sormani MP, Messina S, d'Amico A, et al. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One*. 2014;9:e108205.
 67. Mercuri E, Coratti G, Messina S, Ricotti V, Baranello G, D'Amico A, et al. Revised North Star ambulatory assessment for young boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*. 2016;11:e0160195.
 68. Mayhew AG, Eagle M, Mazzone E, Main M, Ash M, James MK, et al. Performance of Upper Limb Scale for use in Duchenne muscular dystrophy — An iterative process to establish its suitability for clinical trials. *Neuromuscul Disord*. 2013;23:750.
 69. Hyde SA, FLYtrup I, Glent S, Kroksmark AK, Salling B, Steffensen BF, et al. A randomized comparative study of two methods for controlling tendon Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2000;10:257–63.
 70. De Souza MA, Figueiredo MM, de Baptista CR, Aldaves RD, Mattiello-Sverzut AC. Beneficial effects of ankle-foot orthosis daytime use on the gait of Duchenne muscular dystrophy patients. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2016;35:102–10.
 71. Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B, Katirji B. Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular

- dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78:1844–52.
72. Bakker JP, de Groot IJ, Beckerman H, de Jong BA, Lankhorst GJ. The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: Review of the literature. *Clin Rehabil.* 2000;14:343–59.
 73. Taktak DM, Bowker P. Lightweight, modular knee-ankle-foot orthosis for Duchenne muscular dystrophy: Design, development, and evaluation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76:1156–62.
 74. Meléndez M, Febrer A, Fagoaga J. Protocolo de tratamiento rehabilitador en la DMD durante el período de marcha con ortesis largas ligeras. *Rehabilitación.* 1996;30:5.
 75. Velasco MV, Colin AA, Zurakowski D, Darras BT, Shapiro F. Posterior spinal fusion for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy diminishes the rate of respiratory decline. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32:459–65.
 76. Asociación Duchenne Parent Project España. Terapias de Rehabilitación. *Terapia Ocupacional* [consultado 7 Nov 2016]. Disponible en: <https://www.duchenne-spain.org/tratamiento/terapias-de-rehabilitacion/>.
 77. Finder JD. A 2009 perspective on the 2004 American Thoracic Society statement, “respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy”. *Pediatrics.* 2009;123(Suppl 4):S239–41.
 78. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:456–65.
 79. Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: Prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81:411–5.
 80. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord.* 2003;13:123–8.
 81. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax.* 2005;60:1019–24.
 82. Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J.* 2003;22:631–6.
 83. Bach JR, Bianchi C, Vidigal-Lopes M, Turi S, Felisari G. Lung inflation by glossopharyngeal breathing and “air stacking” in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86:295–300.
 84. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest.* 2000;118:1390–6.
 85. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, Canter CE, Cripe LH, Duan D, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. *Circulation.* 2015;131:1590–8.
 86. Finsterer J, Cripe L. Treatment of dystrophin cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:168–79.
 87. Tandon A, Villa CR, Hor KN, Jefferies JL, Gao Z, Towbin JA, et al. Myocardial fibrosis burden predicts left ventricular ejection fraction and is associated with age and steroid treatment duration in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Heart Assoc.* 2015;4, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.114.001338>.
 88. Buddhe S, Lewin M, Olson A, Ferguson M, Soriano BD. Comparison of left ventricular function assessment between echocardiography and MRI in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Radiol.* 2016;46:1399–408.
 89. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Becane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:855–7.
 90. 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.
 91. Allen HD, Flanigan KM, Thrush PT, Dvorchik I, Yin H, Canter C, et al. A randomized, double-blind trial of lisinopril and losartan for the treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS Curr.* 2013:5.
 92. Raman SV, Hor KN, Mazur W, Halnon NJ, Kissel JT, He X, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:153–61.
 93. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:1171–9.
 94. Shinonaga C, Fukuda M, Suzuki Y, Higaki T, Ishida Y, Ishii E, et al. Evaluation of swallowing function in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:478–80.
 95. Jaffe KM, McDonald CM, Ingman E, Haas J. Symptoms of upper gastrointestinal dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: Case-control study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990;71:742–4.
 96. Chieffo D, Brogna C, Berardinelli A, d’Angelo G, Mallardi M, d’Amico A, et al. Early neurodevelopmental findings predict school age cognitive abilities in Duchenne muscular dystrophy: A longitudinal study. *PLoS One.* 2015;10:e0133214.
 97. Hinton VJ, Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel JM, Goldstein EM, et al. Association of autistic spectrum disorders with dystrophinopathies. *Pediatr Neurol.* 2009;41:339–46.
 98. Pane M, Lombardo ME, Alfieri P, d’Amico A, Bianco F, Vasco G, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: Phenotype-genotype correlation. *J Pediatr.* 2012;161:705–9.e1.
 99. Hendriksen JG, Vles JS. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: Frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol.* 2008;23:477–81.
 100. Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Developmental progress in Duchenne muscular dystrophy: Lessons for earlier detection. *Eur J Paediatr Neurol.* 2004;8:145–53.
 101. Ricotti V, Mandy WP, Scoto M, Pane M, Deconinck N, Messina S, et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58:77–84.
 102. Asociación Duchenne Parent Project España. Tratamiento Psicosocial [consultado 21 Sep 2016]. Disponible en: <https://www.duchenne-spain.org/tratamiento/tratamiento-psicosocial/>.
 103. Ramos FJ, Ribate MP. Asesoramiento genético. En: *Prevención de deficiencias.* Olivenza, Badajoz: Observatorio Estatal de la Discapacidad; 2010. p. 127–40.
 104. Fowler WM Jr. Rehabilitation management of muscular dystrophy and related disorders: II. Comprehensive care. *Arch Phys Med Rehabil.* 1982;63:322–8.
 105. Shapiro F, Zurakowski D, Built T, Darras BT. Progression of spinal deformity in wheelchair-dependent patients with Duchenne muscular dystrophy who are not treated with steroids: coronal plane (scoliosis) and sagittal plane (kyphosis, lordosis) deformity. *Bone Joint J.* 2014;96-B:100–5.
 106. 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;12:926–9.