



## GAP 2020

# Manejo de la Distrofia Muscular de Duchenne

*Fecha de última revisión: Mayo de 2020*

### **COORDINADORES ACTUALIZACIÓN:**

Dra. Gabriela Peretti Ratto (Becaria de Neurología - Programa de Atención de Pacientes Neuromusculares)

Dra. Soledad Monges (Servicio de Neurología)

### **AUTORES:**

#### **Grupo Interdisciplinario de Atención de Pacientes Neuromusculares - Hospital Garrahan**

Dra. Fernanda de Castro Pérez, Dra. Eliana Cavassa (Servicio de Clínica Pediátrica)

Dra. Soledad Monges (Servicio de Neurología)

Dras. Verónica Aguerre y Vivian Leske (Servicio de Neumonología; Laboratorio del Sueño)

Lic. Julieta Mozzoni y Adriana González (Servicio de Kinesiología)

Dra. Daniela Paladino (Servicio de Ortopedia)

Dra. María Victoria Lafuente (Servicio de Cardiología)

Dra. Carola Sauré (Servicio de Nutrición)

Dr. Rodolfo Verna (Cuidados Paliativos)

Dra. Angélica Moresco y Bioq. Eugenia Foncuberta (Servicio de Genética)

Dr. Eduardo Galaretto (Servicio de Patología Espinal)

Dras. Cristina Tau y Gisela Viterbo (Servicio Endocrinología y Metabolismo Fosfocálcico)

Dra. Fabiana Lubiniecki (Anatomía Patológica)

Dres. Pedro Kestelman y Valeria Greif (Salud Mental)

Miguel Paladino (Servicio de Anestesiología)

Lic. Soledad Gómez (Servicio de Kinesiología)

Dr. Nicolás Sticco (Cuidados Paliativos)

Dra. Dora Fabiana Haag (Servicio de Cardiología)

Adriana González (Servicio de Clínicas Interdisciplinarias)

### **REVISOR:**

Dr. David Bes (Servicio de Clínica Pediátrica - HG)



## **HOSPITAL DE PEDIATRÍA “JUAN P. GARRAHAN”**

**Dirección Médica Ejecutiva:** Dra. Patricia García Arrigoni

**Coordinación de Unidad de Evaluación de Tecnología Sanitaria (UETS):** Dra. Graciela Demirdjian

### **Guías de Atención Pediátrica (GAP)**

#### **Coordinación General:**

Dra. Graciela Demirdjian (Coordinación UETS)

#### **Comité Editorial:**

##### **Comité de Guías de Atención Pediátrica (GAP)**

Farm. Marcela Rousseau (Coordinación de Evaluación de Medicamentos - UETS)

Farm. María Gabriela Fernández (Coordinación de Evaluación de Dispositivos y Equipos Médicos - UETS)

Dr. Hernán Rowensztejn (Coordinación de Formación de Recursos Humanos)

Dra. Silvia Santos (Coordinación de Educación Continua)

Dra. María Teresa Rosanova (Servicio de Epidemiología e Infectología)

Dra. M. Teresa Mazzucchelli (Área de Neonatología)

Dr. Carlos Cambaceres (Área de Terapia Intensiva Pediátrica)

Dr. Alberto Hernández (Área de Terapia Intensiva Pediátrica)

Dr. Martín Rubio (Servicio de Cirugía)

Dra. Marcela Dávila (Servicio de Cirugía)



## ÍNDICE

	PÁGINA
<b>RESUMEN: SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES</b>	4
<b>OBJETIVOS Y ALCANCES</b>	8
<b>METODOLOGÍA</b>	9
<b>GLOSARIO Y TÉRMINOS MESH</b>	10
<b>INTRODUCCIÓN</b>	12
<b>RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO</b>	
<b>A. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA</b>	
<b>A1. SOSPECHA CLÍNICA</b>	13
<b>A2. SOSPECHA POR LABORATORIO</b>	13
<b>A3. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA</b>	15
<b>A4. ALGORITMO DIAGNÓSTICO</b>	17
<b>A5. ASESORAMIENTO GENÉTICO</b>	17
<b>B. ETAPAS CLÍNICAS</b>	18
<b>C. MANEJO TERAPÉUTICO INTEGRAL</b>	
<b>C1. ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO</b>	20
<b>C2. EVALUACIÓN NEUROLÓGICA</b>	20
<b>C3. EVALUACIÓN CLÍNICA</b>	21
<b>C4. EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA FUNCIÓN PULMONAR</b>	21
<b>C5. TRATAMIENTO KINÉSICO RESPIRATORIO</b>	25
<b>C6. EVALUACIÓN Y MANEJO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO</b>	26
<b>C7. EVALUACIÓN Y MANEJO CARDIOLÓGICO</b>	28
<b>C8. EVALUACIÓN Y MANEJO ORTOPÉDICO</b>	29
<b>C9. EVALUACIÓN Y MANEJO KINÉSICO MOTOR</b>	32
<b>C10. EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA COLUMNA</b>	33
<b>C11. EVALUACIÓN Y MANEJO NUTRICIONAL</b>	35
<b>C12. EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA SALUD ÓSEA</b>	41
<b>C13. MANEJO ENDOCRINOLÓGICO</b>	41
<b>C14. EVALUACIÓN Y MANEJO DE LOS ASPECTOS DEL NEURODESARROLLO</b>	42
<b>C15. EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA SALUD MENTAL Y CUIDADOS PALIATIVOS</b>	43
<b>C16. EVALUACIÓN ANESTÉSICA</b>	47
<b>C17. NUEVOS ASPECTOS DEL CUIDADO DEL PACIENTE CON DMD</b>	48
<b>D. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO</b>	50
<b>ANEXO</b>	58
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	59



## RESUMEN

### SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES

#### **SISTEMA GRADE: NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIONES DÉBILES**

1. *Ante la sospecha clínica de **Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)** derivar a un **Neurólogo** para la confirmación diagnóstica.*
2. ***Confirmación diagnóstica de DMD:** Solicitar inicialmente estudio molecular y si es necesario biopsia muscular.*
3. ***Consulta Genética:** Realizar la interconsulta con un genetista para asesoramiento y estudio de la familia teniendo en cuenta el tipo de herencia ligada al X.*
4. ***Evaluación Clínica:** Realizar los controles pediátricos habituales. Consensuar los aspectos específicos con el equipo interdisciplinario según el estadio evolutivo.*
5. ***Evaluación Kinésica:** Inicialmente consultar ante la sospecha diagnóstica para implementar el tratamiento adecuado precozmente y su seguimiento. Realizar tratamiento kinésico por lo menos 2 veces por semana.*
6. ***Evaluación Neumonológica:** Luego de una evaluación inicial, la frecuencia de los controles dependerá del estadio evolutivo.*
7. ***Evaluación Cardiológica:** Efectuar evaluación clínica y estudios complementarios al diagnóstico; luego la frecuencia de los controles dependerá del estadio evolutivo.*
8. ***Evaluación Nutricional:** Asegurar seguimiento nutricional para prevención de desnutrición u obesidad, monitoreo de trastornos deglutorios y manejo de la constipación. Controlar al inicio de los corticoides y durante el tratamiento.*
9. ***Evaluación Ortopédica:** Realizar al diagnóstico. La frecuencia de controles ulteriores estará en relación a la aparición de deformidades.*
10. ***Evaluación de la Columna:** Realizar periódicamente luego de la pérdida de la marcha y seguimiento por un especialista en columna.*
11. ***Evaluación Endocrinológica:** Iniciar la evaluación y cuidado óseo desde el diagnóstico. Todos los pacientes con corticoterapia y/u osteopénicos requieren control, al menos bianual.*
12. ***Evaluación Psicopedagógica:** Realizar ante trastornos del lenguaje y/o sospecha de trastornos del aprendizaje y/o discapacidad intelectual.*

**Fecha de actualización y última revisión de las recomendaciones: Mayo de 2020**



## GLOSARIO

1. **Distrofia muscular de Duchenne (MeSH: [Duchenne muscular Distrophy](#)):** Enfermedad muscular recesiva ligada al X causada por la incapacidad de sintetizar distrofina, involucrada en mantener la integridad del sarcolema, por lo cual el músculo sufre un proceso de degeneración y regeneración. Las manifestaciones clínicas incluyen debilidad muscular proximal en los primeros años de vida, pseudohipertrofia, cardiomiopatía y una incidencia aumentada de alteraciones mentales.
2. **Exón (MeSH: [exons](#)):** Secuencia de ADN codificante presente en el ARN mensajero (ARNm) maduro. El ADN consiste en secuencias codificantes (exones) y secuencias no codificantes (intrones) ambos son inicialmente transcritos a ARNm. Los intrones son separados durante el proceso de *splicing* y finalmente sólo los exones forman parte del ARNm maduro que codificará a proteínas durante la traducción.
3. **Síndrome de apneas obstructivas del sueño (MeSH: [Sleep Apnea, Obstructive](#)):** Alteración caracterizada por apneas recurrentes durante el sueño a pesar de esfuerzo respiratorio persistente y debidas a obstrucción de la vía aérea superior. Las pausas respiratorias pueden inducir hipercapnia o hipoxia, y puede asociarse con arritmias cardíacas y aumento de las presiones arteriales sistémica y pulmonar. Ocurren despertares parciales frecuentes a lo largo del sueño con la consiguiente privación y fatiga diaria. Se asocia a enfermedades neuromusculares y a otras condiciones como obesidad, acromegalia, mixedema, micrognatia, distrofia miotónica y adenotonsilar.
4. **Síndrome de apneas centrales (MeSH: [Sleep Apnea, Central](#)):** Episodios múltiples de apnea del sueño que se distinguen de las obstructivas por la cesación completa del esfuerzo respiratorio. Está asociado a disfunción del centro respiratorio del sistema nervioso central que regula la respiración.



## OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA GUIA

### OBJETIVOS Y PROPÓSITOS GENERALES

La presente **guía de práctica clínica (GUÍA DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA)** tiene como **propósitos**:

- Difundir las características clínicas de la **Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)** a fin de favorecer su reconocimiento y diagnóstico precoz por los profesionales de la salud en todos los niveles de atención.
- Proveer recomendaciones basadas en la evidencia para anticipar las complicaciones durante el seguimiento, iniciar el tratamiento y la rehabilitación, mejorar la atención del paciente y su calidad de vida.
- Enfatizar la importancia de la atención interdisciplinaria para el seguimiento de estos pacientes.
- Actualizar los avances terapéuticos.

### ALCANCES

**Población diana:** pacientes con **Distrofia Muscular de Duchenne**.

**Población de usuarios:** profesionales de la salud que asistan a pacientes pediátricos con **DMD** en todos los niveles de atención.

### PREGUNTAS CLÍNICAS

1. *¿Cómo es la presentación clínica y cuándo debe sospecharse la DMD?*
2. *¿Cómo se realiza el diagnóstico de la enfermedad y las portadoras?*
3. *¿Cuándo es conveniente iniciar el tratamiento con corticoides y cómo debe controlarse?*
4. *¿Cómo hacer un seguimiento adecuado?*
5. *¿Qué intervenciones deben realizarse para prevenir complicaciones?*

### METODOLOGIA

#### GRUPO DE TRABAJO

Esta guía fue elaborada por el **Grupo Multidisciplinario de Seguimiento de pacientes con Enfermedad Neuromuscular del Hospital Garrahan** en el 2012, y ésta es la versión actualizada al 2020. El equipo está formado por neurólogos, pediatras, neumonólogos, kinesiólogos, genetistas, psicopedagogos, ortopedistas, especialistas en patología espinal y cuidados paliativos, anatomopatólogos, cardiólogos, bioquímicos, endocrinólogos y psiquiatras.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Las recomendaciones están basadas en la mejor evidencia disponible a la actualidad y se clasificaron según el **SISTEMA GRADE**.





Dado que se trata de una enfermedad de baja prevalencia, la mayoría de las **RECOMENDACIONES** son **DÉBILES** y basadas en **EVIDENCIA DE BAJO NIVEL METODOLÓGICO O CONSENSO DE EXPERTOS**, a menos que se indique lo contrario.

### **SISTEMA GRADE**

El **GRADE** es un sistema de valoración de la calidad de la evidencia científica que permite simplificar la clasificación de las recomendaciones en fuertes o débiles (ver TABLA).

<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	<b>RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS</b>
<b>ALTA</b> <i>Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.</i>	<b>FUERTES</b> <i>Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa). Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.</i>
<b>MEDIA</b> <i>Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales.</i>	<b>DEBILES</b> <i>Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos. Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable.</i>
<b>BAJA</b> <i>Estudios observacionales (cohorte, caso-control, serie temporal, antes-después, o serie de casos).</i>	<i>Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, disponibilidad, preferencias, riesgos o costos).</i>

### **¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DEL SISTEMA GRADE?**

Valorar adecuadamente la evidencia científica requiere considerar múltiples aspectos metodológicos que exceden la simple clasificación en base al **diseño del estudio**. Si bien los **ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA)** o las **revisiones sistemáticas (RS)** basadas en ellos se consideran el máximo nivel de evidencia científica, estos estudios pueden tener limitaciones para su aplicabilidad o fallas metodológicas que generen sesgos o desviaciones al estimar los resultados. Otros diseños alternativos como los **estudios observacionales (cohorte o caso-control)** pueden a su vez generar evidencia muy sólida o consistente cuando abarcan un gran número de pacientes similares a los de la práctica en la vida real. La consideración de éstos y otros factores que sustentan las recomendaciones es una tarea que requiere equipos interdisciplinarios que sumen al entrenamiento metodológico y estadístico la experiencia clínica necesaria para el análisis crítico de la literatura específica. Todo este trabajo previo facilita luego la tarea para el lector de una guía, ya que se traduce en **2 grandes categorías de recomendaciones**:

- **Recomendaciones fuertes:** Surgen de **evidencia de alta calidad metodológica** (generalmente ensayos aleatorizados o revisiones sistemáticas) que garantizan que los beneficios superan a los riesgos y costos en la mayoría de los pacientes. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión.
- **Recomendaciones débiles:** Proviene de **evidencia de regular o baja calidad metodológica** (generalmente estudios observacionales o series de casos) que no proveen suficiente prueba de eficacia, sugiriendo utilizar otros criterios para tomar la decisión (como considerar la disponibilidad, los costos, los riesgos o preferencias de los pacientes).

#### **EN RESUMEN:**

Una **RECOMENDACIÓN FUERTE** equivale a un “hágalo siempre” o bien “no lo haga nunca”

Una **RECOMENDACIÓN DÉBIL** implica un “puede hacerlo, pero considere otros factores”



## INTRODUCCION

La **distrofia muscular de Duchenne (DMD)** es una enfermedad genética de herencia recesiva ligada al cromosoma X, causada por una mutación del gen de la distrofina ubicado en el locus Xp21. Su incidencia anual aproximada es de 1 cada 5000 recién nacidos vivos varones.<sup>1-2-3-4</sup>

Las **manifestaciones clínicas que deben hacer sospechar DMD** son retraso en la adquisición de la marcha, dificultad para incorporarse del suelo y caídas frecuentes en los primeros 5 años de vida asociado a hipertrofia gemelar.<sup>1</sup> La adquisición tardía del habla es un signo clínico presente en cerca del 50% de los pacientes. Además la discapacidad intelectual, el trastorno del espectro autista y el trastorno por déficit de atención son comorbilidades presentes en aproximadamente el 30% de los pacientes.<sup>2,5</sup>

La debilidad muscular, inicialmente proximal, simétrica y progresiva, lleva a la pérdida de la marcha alrededor de los 12 años (edad media: 9.5 años) momento en el cual se inicia el desarrollo de la escoliosis, pérdida de la función de miembros superiores, insuficiencia respiratoria y cardiomiopatía.<sup>2,6,7</sup> Estas complicaciones desencadenaban la muerte alrededor de los 19 años en pacientes sin intervenciones.<sup>1</sup>

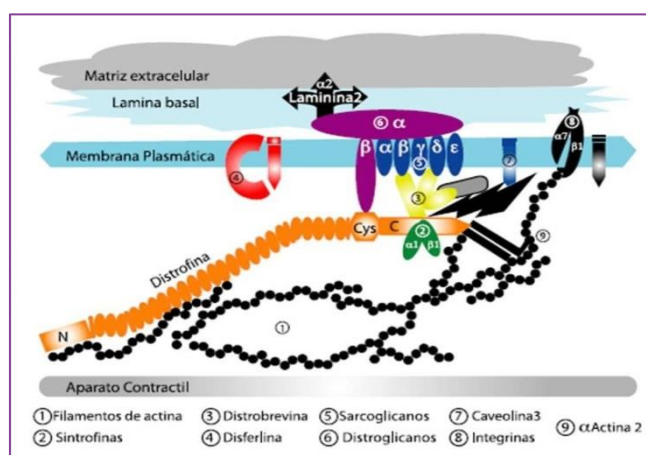
La **evolución natural de la enfermedad** se puede modificar con el tratamiento farmacológico con corticoides sumado al cuidado respiratorio, cardiológico y la implementación de la atención multidisciplinaria logrando mantener la deambulación hasta una media de 13-14 años<sup>2,8,9</sup> y aumentando la edad de supervivencia más allá de los 20 años.<sup>2,10</sup>

La principal **causa de muerte** es la miocardiopatía dilatada progresiva o la insuficiencia respiratoria en los pacientes mayores.<sup>1,2,3,11</sup> En la actualidad no existe curación de la enfermedad, aunque están en investigación continua nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad a nivel del defecto primario o secundario del déficit de distrofina.

## FISIOPATOLOGÍA

El **gen de la distrofina** está compuesto por 79 exones (uno de los genes más grandes del ser humano) y codifica para una proteína llamada **distrofina**, presente en el músculo esquelético y cardíaco, así como en el sistema nervioso central (cerebro y retina). La distrofina está ubicada en la región citoplasmática de la membrana celular de la fibra muscular (**FIGURA 1**). Cuando la distrofina está ausente se pierde el equilibrio del complejo de proteínas y la unión entre los componentes intracelulares y la membrana extracelular. Comienza así el proceso de degeneración de la fibra muscular seguido por un proceso inflamatorio.

**FIGURA 1: MEMBRANA DE LA CÉLULA MUSCULAR**<sup>12</sup>







## RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO

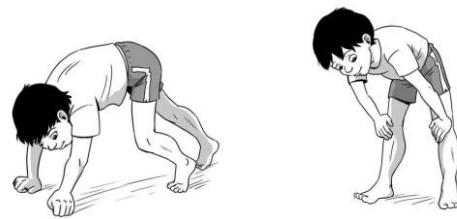
### A. DIAGNÓSTICO:

Los pacientes con **DMD** son diagnosticados generalmente entre los 4 a 5 años cuando no existen antecedentes familiares. <sup>1</sup>

#### A1. SOSPECHA CLÍNICA:

- Dificultad para incorporarse del suelo
- Dificultad para subir escaleras
- Caídas frecuentes
- Retraso en la adquisición de la marcha (18 meses)
- Trastorno de la marcha (marcha basculante; en puntas de pie)
- Retardo en la adquisición del lenguaje (>expresivo)
- **Signo de Gowers** positivo (**FIGURA 2**)
- **Hipertrofia gemelar** (**FIGURA 3**).
- Antecedentes familiares de **DMD** o clínica compatible
- Trastorno de aprendizaje y/o del lenguaje,
- Otros signos clínicos: rabdomiólisis, cardiomiopatía aislada, retardo mental, trastorno del espectro autista

**FIGURA 2: SIGNO DE GOWERS**



**FIGURA 3: HIPERTROFIA GEMELAR**





## A2. SOSPECHA POR LABORATORIO:

- Aumento de la CPK (> 10-100 veces por encima del valor normal)
- Aumento de las transaminasas (GOT y GPT) sin historia personal o familiar de enfermedad hepática, con fosfatasa alcalina (FAL), gamma-GT, albúmina y coagulación normal

## A3. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA:

El **diagnóstico de DMD** se confirma por estudio molecular y/o biopsia muscular.

### 1. ESTUDIOS GENÉTICOS:

El **diagnóstico molecular** permite:

- Confirmar la sospecha clínica de la enfermedad
- Brindar información sobre el pronóstico de la enfermedad según la correlación genotipo-fenotipo
- Dar adecuado asesoramiento genético a las familias
- Ofrecer opciones terapéuticas en función del tipo de mutación
- Realizar estudios de correlación genotipo-fenotipo

En aproximadamente 2/3 de los casos las variantes patogénicas en el **gen DMD** son **heredadas** mientras que en el tercio restante son **de novo**.<sup>13-14</sup>

Las **variantes patogénicas** en el **gen DMD** se distribuyen en:<sup>13,14</sup>

- Deleción de uno o más exones: 60-70% de los casos
- Duplicaciones de uno o más exones: 5-10%
- Pequeñas mutaciones\*: 20-30%(mutaciones sin sentido, pequeñas deleciones/duplicaciones, inserciones, sitio de empalme o *splicing*, mutaciones con cambio de sentido).
- Mutaciones intrónicas profundas: <1%

Frente a un paciente con sospecha clínica de **distrofinopatía** (*Ver ALGORITMO DIAGNÓSTICO, FIGURA 4*) el primer estudio a solicitar es aquel que permita evaluar la presencia de deleciones/duplicaciones en el **gen DMD**.<sup>1</sup> El **MLPA (amplificación de sondas múltiples dependientes de ligación)** es la técnica más ampliamente utilizada en nuestro país y analiza los 79 exones del gen de la distrofina. Permite además realizar el estudio en mujeres portadoras y en mujeres sintomáticas.

El **análisis de hibridación genómica comparada por arrays (a-CGH)** también permite detectar deleciones/duplicaciones pero no se encuentra disponible en nuestro país como método diagnóstico de rutina. Es de utilidad en aquellos pacientes con sospecha de deleción de genes contiguos.



Si el estudio de **MLPA** es negativo y la sospecha clínica y/o biopsia muscular son compatibles con distrofinopatía es necesario realizar la secuenciación del **gen DMD** en búsqueda de pequeñas mutaciones. La **secuenciación del gen DMD** puede realizarse a través de la **técnica de Sanger** o de la **tecnología de secuenciación masiva o Next Generation Sequencing (NGS)**.<sup>1,15</sup>

En aquellos casos en los cuales no se detectan deleciones/duplicaciones ni mutaciones puntales y la sospecha clínica continúa, se debe considerar el **análisis de ARNm** a partir de **biopsia muscular** en búsqueda de mutaciones intrónicas profundas (**TABLA 1**).<sup>13</sup>

**TABLA 1: ESTUDIOS MOLECULARES Y SENSIBILIDAD DIAGNÓSTICA**

<b>ESTUDIO MOLECULAR</b>	<b>PORCENTAJE DE PACIENTES CON VARIANTES PATOGENICAS DETECTADAS</b>
<i>MLPA</i>	65-80%
<i>Secuenciación</i>	20-30%
<i>Análisis de ARNm (biopsia muscular)</i>	<1%

En mujeres con síntomas clásicos de distrofinopatía el diagnóstico generalmente se establece mediante la identificación de una variante patogénica en el **gen DMD** en estado heterocigota cuya manifestación clínica podría estar asociada a una inactivación no aleatoria del cromosoma X. Deben considerarse además otros mecanismos genéticos, de rara ocurrencia, como los rearrreglos cromosómicos que involucren al cromosoma X, región Xp21<sup>2</sup>, el Síndrome de Turner, la disomía uniparental del cromosoma X y la presencia de dos variantes patogénicas en el **gen DMD** en heterocigosis compuesta.<sup>14,15</sup>

## 2. BIOPSIA MUSCULAR:

Permite confirmar la presencia de distrofia muscular y la ausencia de distrofina. Es un método invasivo y debe realizarse en un laboratorio de patología con experiencia.<sup>16</sup> Se sugiere realizarla cuando el estudio molecular es negativo.<sup>1</sup>

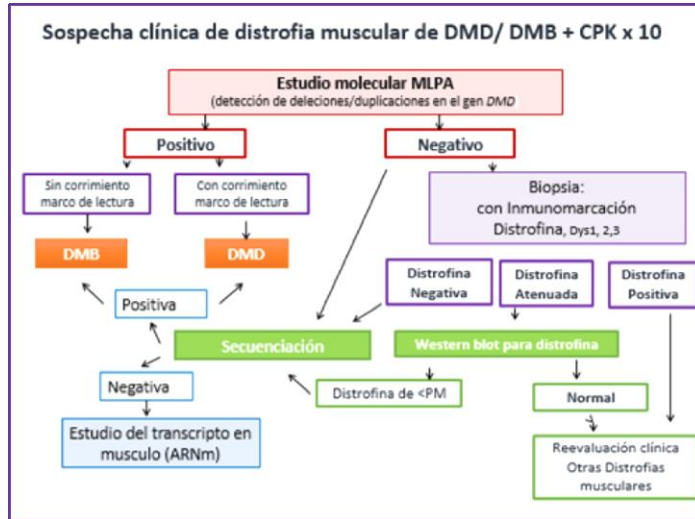
El **patrón de distrofia muscular** se caracteriza por presentar:

- Fibras de contornos redondeados
- Fibras hipercontraídas
- Incremento del tejido conectivo endomisial
- Necrosis segmentaria de fibras individuales
- Variación del tamaño de las fibras
- Macrofagia
- Fibras en regeneración que pueden constituir pequeños grupos
- Puede existir un componente inflamatorio acompañante

La expresión anormal de la distrofina se evalúa en la biopsia mediante inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales.



#### A4. ALGORITMO DIAGNÓSTICO:

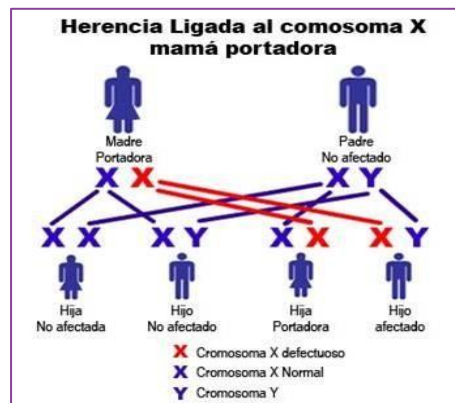


#### A5. ASESORAMIENTO GENÉTICO:

La **DMD** es una enfermedad ligada al X recesiva. Es importante derivar al paciente y a su familia a la consulta genética para que reciban un adecuado asesoramiento. Se recomienda realizar el estudio de portadoras a las mujeres de la familia en riesgo. Las mujeres portadoras deben ser asesoradas sobre opciones reproductivas como diagnóstico preimplantatorio y diagnóstico prenatal.<sup>17-18</sup>

El siguiente gráfico (**FIGURA 5**) muestra cómo una mujer portadora de una enfermedad ligada al X puede transmitir la mutación a sus hijos. Si la madre tiene la mutación se la llama “portadora” y tiene un 50% de probabilidad de transmitir la mutación en cada embarazo. Los hijos varones que hereden la mutación van a ser afectados de **DMD**; las hijas mujeres que hereden la mutación serán portadoras. En las madres en las que no se detecta la mutación, ésta puede haber ocurrido en sus células germinales (mosaicismo de la línea germinal).<sup>1,17,19</sup> Las mujeres portadoras son generalmente asintomáticas, sin embargo pueden desarrollar síntomas clínicos leves que incluyen debilidad muscular, escoliosis, y tienen un riesgo aumentado de desarrollar cardiomiopatía. Por lo tanto se recomienda una evaluación médica y seguimiento cardiológico de las mujeres portadoras.

**FIGURA 5: HERENCIA LIGADA AL X**





## B. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ETAPAS

En la **TABLA 2** se describen las diferentes **etapas del paciente con DMD** teniendo en cuenta la progresión clínica y las comorbilidades asociadas a cada una de ellas. Es importante que el pediatra a cargo del paciente sea quien evalúe los distintos aspectos para control y derivación oportuna a los distintos especialistas.

**TABLA 2: ETAPAS DE LA DMD: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SEGUIMIENTO** (adaptado de <sup>1,16</sup>)

<b>ETAPAS ASPECTOS</b>	<b>PRE-SINTOMÁTICA</b>	<b>AMBULATORIA TEMPRANA</b>	<b>AMBULATORIA TARDÍA</b>	<b>NO AMBULATORIA TEMPRANA</b>	<b>NO AMBULATORIA TARDÍA</b>
<b>Clínicos</b>	<p>Puede presentar retardo en la adquisición de pautas motoras (correr, saltar y subir escaleras)</p> <p>↑ CPK</p> <p>↑ enzimas hepáticas</p> <p>Antecedentes familiares</p> <p>Retardo del lenguaje</p>	<p>Debilidad muscular</p> <p>Caídas frecuentes</p> <p>Signo de Gowers positivo</p> <p>Marcha basculante o en puntas de pie</p> <p>Dificultad para subir escaleras</p>	<p>Mayor dificultad para caminar, subir escaleras y levantarse del piso</p>	<p>Inicia pérdida de la marcha</p> <p>Bipedesta con apoyo</p> <p>Mantiene la postura del tronco</p> <p>Inicio del desarrollo de escoliosis</p>	<p>Más dificultad para mantener el tronco alineado</p> <p>Escoliosis</p>
<b>Neurológicos</b>	<p>Iniciar proceso diagnóstico (estudio molecular /biopsia)</p>	<p>Control cada 3 a 6 meses para definir inicio de tratamiento con corticoides, evaluar respuesta y efectos adversos</p>	<p>Control de los efectos de los corticoides</p> <p>Definir evolución de la enfermedad</p>		
<b>Ortopédicos</b>	<p>No presentan retracciones ni deformidades articulares</p>		<p>Progresión de las retracciones</p> <p>Puede requerir tratamiento quirúrgico</p>	<p>Cirugía ortopédica en casos excepcionales</p>	
<b>Kinésicos</b>	<p>Iniciar evaluación y tratamiento para prevención de deformidades: ejercicios de elongación, educar a la familia</p> <p>Lograr la mayor independencia en actividades de la vida diaria</p>			<p>Asegurarse una adecuada silla de ruedas</p> <p>Lograr independencia en las actividades de la vida diaria</p>	
<b>Manejo de la Columna</b>	<p>Evaluar signos de escoliosis anualmente</p>			<p>Evaluar signos de escoliosis cada 6 meses</p> <p>Cirugía de escoliosis</p>	
<b>Endocrinológicos</b>	<p>Medir altura de pie cada 6 meses</p> <p>Evaluar crecimiento cada 6 meses</p> <p>Evaluar estado puberal cada 6 meses a partir de los 9 años.</p>			<p>Continuar la evaluación del crecimiento cada 6 meses</p> <p>Evaluar estado puberal desde etapa ambulatoria temprana</p>	
<b>Respiratorios</b>	<p>Función pulmonar normal</p> <p>Vacunas antigripal anual y antieumocócica según calendario</p>	<p>Sin complicaciones</p> <p>Monitoreo de la función pulmonar</p> <p>Vacuna antigripal anual</p>	<p>Iniciar Kinesiología Respiratoria</p> <p>Vacuna antigripal anual</p>	<p>Monitoreo frecuente de función pulmonar</p> <p>Progresión de la incapacidad respiratoria restrictiva</p> <p>Evaluar trastorno respiratorio asociado al sueño (TRS)</p> <p>Evaluar indicaciones de VNI</p> <p>Vacuna antigripal anual</p>	





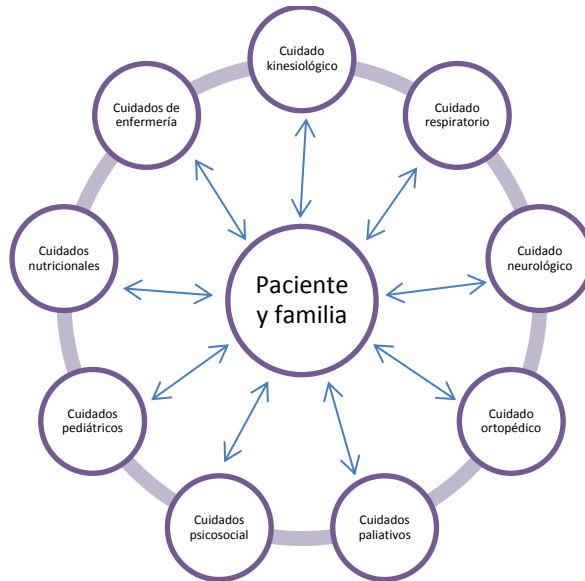
<b>Cardiológicos</b>	<i>Sin compromiso cardiológico</i> <i>Solicitar ECG y ecocardiograma al diagnóstico</i>	<i>ECG y ecocardiograma anual en mayores de 10 años.</i> <i>Iniciar tratamiento farmacológico en mayores de 10 años</i>	<i>Mayor riesgo de arritmias o deterioro de la función ventricular</i> <i>Control cardiológico frecuencia mínima anual</i>
<b>Nutricionales y Gastrointestinales</b>	<i>Control de peso y talla</i> <i>Pautas de alimentación saludable (para prevención de obesidad y complicaciones metabólicas)</i> <i>Prevención de la constipación</i> <i>Evaluar deglución, reflujo gastroesofágico y gastroparesia cada 6 meses</i>		<i>Interrogar y descartar trastornos de la deglución</i> <i>Prevención de malnutrición (obesidad y/o pérdida de peso)</i>
<b>Psicosocial</b>	<i>Evaluación y tratamiento de problemas de conducta y dificultades en el aprendizaje</i> <i>Promover la independencia y sociabilización</i>		<i>Iniciar transferencia a centro de adulto</i>
<b>Del manejo del Hueso</b>	<i>Asegurarse un adecuado aporte de lácteos</i>	<i>Suplementar con calcio y vitamina D de ser necesario</i> <i>Realizar espinograma perfil cada 1-2 años en pacientes con corticoideoterapia</i>	<i>Osteopenia y riesgo de fracturas</i> <i>Realizar espinograma perfil cada 2-3 años en pacientes sin corticoideoterapia</i>
<b>Neurodesarrollo</b>	<i>Puede presentar retraso del lenguaje</i>	<i>Puede presentar discapacidad intelectual y/o trastornos del aprendizaje.</i> <i>Evaluar nivel cognitivo</i> <i>Adaptación escolar</i>	<i>Adquirir equipos necesarios, tecnología asistida</i> <i>Asistir con educación continua, vocacional, capacitación y educación de transición extendida con programas de educación individualizados</i>



## MANEJO TERAPÉUTICO INTEGRAL

### C1. ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO (FIGURA 6)

FIGURA 5: MANEJO INTERDISCIPLINARIO DE DMD (adaptado de <sup>1</sup>)



### C2. EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

Al neurólogo son derivados los pacientes con **DMD** por presentar inicialmente retraso en la adquisición de la marcha, debilidad muscular que ocasiona caídas frecuentes y dificultad para levantarse del piso o trastorno de aprendizaje y/o del lenguaje.

El rol fundamental del neurólogo es poder realizar un interrogatorio dirigido y un examen físico detallado en busca de signos clínicos orientadores como debilidad a predominio proximal y de MMII, presencia de pseudohipertrofia gemelar, en pacientes con o sin compromiso cognitivo.

Ante la sospecha clínica inicial el primer paso es solicitar una determinación de CPK y de encontrarse elevada, proceder a realizar estudios según **Algoritmo Diagnóstico (FIGURA 4)**.

Ante la positividad del estudio se impone informar a la familia sobre el diagnóstico, y para ello se requiere de tiempo y la posibilidad de realizar la consulta en un lugar tranquilo sin interrupciones. Se les informará sobre las características de la enfermedad, las necesidades y complicaciones que irán surgiendo durante la evolución, y por último su pronóstico. Es importante comunicar el tipo de herencia y el riesgo de recurrencias en futuros embarazos, e introducir cómo será el manejo interdisciplinario y terapéutico adecuado. El mensaje tiene que ser realista pero al mismo tiempo mostrar todas las posibilidades que existen para actuar sobre las complicaciones y de esta manera mejorar la evolución de la enfermedad para lograr una mejor calidad de vida.



### C3. EVALUACIÓN CLÍNICA

El cuidado de estos pacientes requiere del seguimiento habitual de toda población pediátrica, es decir controles mensuales durante el primer año de vida y luego dos o tres veces por año (**FIGURA 7**). Se debe poner énfasis en su crecimiento y desarrollo, en la alimentación, vacunación y prevención de accidentes. Los aspectos específicos de seguimiento de esta patología deber ser consensuados dentro del equipo interdisciplinario.

**FIGURA 7: ROL DEL CLÍNICO EN EL MANEJO DEL PACIENTE NEUROMUSCULAR**



### C3. EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA FUNCIÓN PULMONAR

El **compromiso del sistema respiratorio** <sup>20</sup> continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con **DMD**. La evaluación periódica del sistema respiratorio constituye un pilar fundamental para prevenir y detectar complicaciones tempranamente, establecer pronóstico y programar intervenciones terapéuticas con el objetivo de mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida.

#### RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN RESPIRATORIA

##### 1. CLÍNICO-RADIOLÓGICA (TABLA 3)

- Realizar una primera evaluación del sistema respiratorio durante la etapa ambulatoria, preferentemente desde el diagnóstico de la enfermedad, por neumólogos y kinesiólogos entrenados. <sup>21</sup>
- Para el seguimiento se recomienda que el centro cuente con el equipamiento necesario para la evaluación, la rehabilitación y el tratamiento de intercurencias. <sup>22</sup>
- Durante la entrevista con el paciente y su familia interrogar sobre los antecedentes de patología pulmonar infecciosa y no infecciosa y síntomas asociados a trastornos respiratorios durante el sueño (**síndrome de apneas obstructivas del sueño: SAOS**, hipoventilación alveolar) junto con un examen físico minucioso. <sup>21</sup>
- Se recomienda realizar una radiografía de tórax en la primera consulta y luego según historia personal de enfermedad respiratoria; radiografía de perfil de cavum ante presencia de ronquido o síntomas de SAOS.
- Realizar estudio deglutorio en presencia de síntomas de síndrome aspirativo. <sup>21</sup>



**TABLA 3: EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN PULMONAR**

<p><i>En el examen físico</i></p>	<p><i>antropometría</i> <i>paladar, amígdalas</i> <i>voz nasal</i> <i>respiración nasal o bucal</i> <i>obstrucción nasal</i> <i>forma del tórax</i> <i>patrón respiratorio, FR, auscultación</i> <i>efectividad de la tos</i> <i>alineación de la columna</i></p>
<p><i>Interrogar a la familia y/o al niño sobre la calidad y horas de sueño, orientarse hacia la búsqueda de los siguientes signos y síntomas asociados a TRS:</i></p>	<p><i>despertares frecuentes</i> <i>disnea, cianosis o taquicardia en sueño</i> <i>fragmentación del sueño</i> <i>cansancio</i> <i>somnolencia diurna excesiva</i> <i>cefalea matinal</i> <i>dificultad para despertar</i> <i>cambio de carácter ronquido</i> <i>sudoración nocturna</i> <i>enuresis secundaria</i> <i>déficit de atención</i> <i>dificultad en el aprendizaje</i> <i>mal progreso de peso</i></p>

**2. MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR:**

Se requiere iniciar el monitoreo en la etapa ambulatoria temprana, habitualmente a partir de los 6-7 años. Típicamente se observa un aumento de la **capacidad vital forzada (CVF)** en los primeros años de vida, durante el período ambulatorio de la enfermedad. La **función pulmonar** en la **DMD** sigue un desarrollo normal en la primera década de la vida con un período posterior de meseta.<sup>23</sup> El inicio del deterioro de la capacidad vital forzada coincide temporalmente con la pérdida de la deambulación y el desarrollo de escoliosis, habitualmente en la adolescencia. Las variables a medir dependen tanto de la edad del niño como del estadio de su enfermedad:

- Capacidad vital forzada (CVF) de pie o sentado y en decúbito dorsal
- Pico flujo tosido (PFT)
- Presión inspiratoria máxima (PIMax) y presión espiratoria máxima (PEMax)
- Oximetría de pulso
- Medidas de intercambio gaseoso
- Estudios de sueño: oxicapnografía y polisomnografía



- a. **Capacidad vital forzada (CVF):** Se mide mediante la **espirometría**, por lo que se necesita comprensión de la técnica por parte del paciente así como su colaboración. Se realiza una inspiración máxima hasta la capacidad pulmonar total y luego una espiración máxima y forzada hasta volumen residual. La **CVF** representa el máximo volumen de aire espirado. El valor normal es el que se encuentra por encima del **Límite Inferior a lo Normal (LIN) o >80% del teórico** según la talla y sexo del niño. A medida que la debilidad progresa, la capacidad vital desciende alrededor de un 8% por año luego de los 10 años.<sup>24</sup> La medición de **CVF** sentado y en decúbito dorsal permite evaluar la función diafragmática.
- b. **Pico flujo tosido (PFT):** Se mide en la primera décima de segundo de la curva flujo-volumen, con una inspiración máxima seguida de la tos. Una persona **adulto** sana debería obtener un valor **>360 l/min**. En **>12 años** valores **>270 l/min** se relacionan con tos efectiva. Se considera que los pacientes que estén por debajo de estos valores requieren ayuda para eliminar secreciones y necesitan por lo tanto iniciar tratamiento con técnicas de tos asistida (**Ver TRATAMIENTO KINÉSICO RESPIRATORIO**).<sup>2</sup>
- c. **Presión inspiratoria máxima (PIMax) y Presión espiratoria máxima (PEMax):** Las presiones bucales miden la fuerza de los músculos inspiratorios y espiratorios. Las presiones respiratorias son más sensibles que los volúmenes pulmonares para detectar de manera precoz la debilidad muscular. La **PIMax** y la **PEMax** tienen la desventaja de ser muy dependientes del esfuerzo. Valores de **PEMax >60 cmH<sub>2</sub>O** se asocian a tos efectiva. **PEMax <45 cmH<sub>2</sub>O** determina tos inefectiva, y en este caso los pacientes requieren asistencia intensiva de la tos durante las interurrencias respiratorias.<sup>2</sup>
- d. **Oximetría de pulso.**
- e. **Medidas de intercambio gaseoso:**
- **"End-tidal" CO<sub>2</sub>:** Se mide mediante **capnografía**. Es una excelente técnica no invasiva que permite estimar la producción de CO<sub>2</sub>, la perfusión pulmonar y la ventilación alveolar. El **valor normal de referencia** es de **40 mmHg**. Los valores elevados siempre se acompañan de hipercapnia en gases arteriales. Los valores normales o bajos no descartan hipercapnia.
  - **Gases en sangre arterial:** evaluación de pH, PaCO<sub>2</sub>, bicarbonato, exceso de base y saturación.

#### RECOMENDACIONES DE LA FRECUENCIA DE CONTROLES (TABLA 4)<sup>21,22</sup>

TABLA 4: FRECUENCIA DE CONTROLES DE LA FUNCIÓN PULMONAR (adaptado de<sup>22</sup>)

ESTADIO DE LA ENFERMEDAD	CONTROLES	FRECUENCIA
Deambuladores >6 años	Control neumonológico, oximetría de pulso y espirometría. Si está disponible, PEmax y PIMax	Cada 12 meses
No-deambuladores CVF <80% >12 años	Control con neumólogo, oximetría de pulso y espirometría, PFT y de ser posible ETCO <sub>2</sub> , PEmax, y PIMax	Cada 6 meses
No-deambuladores con sospecha de hipoventilación alveolar CVF <50% y/o uso de VNI	Control neumonológico y espirometría ETCO <sub>2</sub> o gases en sangre arterial (según disponibilidad) ETCO <sub>2</sub> o gases en sangre arterial en cada interurrencia respiratoria en pacientes con CVF<50%.	Cada 3 a 6 meses Por lo menos anualmente





## RECOMENDACIONES DE CUIDADOS E INTERVENCIONES RESPIRATORIAS: <sup>21,22</sup>

### a. Tratamiento precoz de la interurrencias respiratorias:

- Aumentar la frecuencia del tratamiento kinésico. El pilar del tratamiento es la asistencia kinésica, con maniobras de asistencia de la tos para favorecer la eliminación de secreciones.
- Indicar tratamiento antibiótico en caso de sospecharse infección bacteriana respiratoria baja. <sup>16,25</sup>
- En caso de presentar hipoxemia sin hipercapnia se podrá administrar oxígeno terapia a bajo flujo, bajo monitoreo de la CO<sub>2</sub>.
- Si el paciente presentara insuficiencia respiratoria hipercápica requerirá asistencia ventilatoria no invasiva.
- La intubación endotraqueal solo se implementa en casos excepcionales: falla de la VNI, alteración del sensorio o alto riesgo de aspiración. <sup>26</sup>

### b. Prevención de infecciones respiratorias:

- Se recomienda indicar vacunas antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente) y polisacáridos purificados de 23 serotipos según esquema para pacientes de riesgo y antigripal. <sup>22,27</sup>

### c. Indicaciones de Ventilación No Invasiva (VNI):

La VNI durante el sueño está indicada en los siguientes casos: <sup>8,29</sup>

- Signos o síntomas de hipoventilación alveolar o TRS, independientemente de la función pulmonar. (Ver síntomas relevantes en Tabla 3).
- Confirmación de hipoventilación alveolar diurna (PaCO<sub>2</sub> o ETCO<sub>2</sub> >45mmHg o SpO<sub>2</sub> con aire ambiente <95%.
- Síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS)
- Estudios de sueño anormales: incluyendo oximetría nocturna, oxi-capnografía o polisomnografía con oxicapnografía. ETCO<sub>2</sub> o CO<sub>2</sub> TC >50mmHg por más del 25% del TTS o SaO<sub>2</sub> <88% por 2% del tiempo total de registro (TTS) o durante 5 minutos consecutivos. <sup>35</sup>
- También puede indicarse antes o después de procedimientos que requieran anestesia especialmente cirugía de columna, junto a la asistencia mecánica de la tos.
- Es una alternativa para realizar weaning (destete) de pacientes que fueron intubados por una IRAB.
- El desarrollo de síntomas diurnos o de hipercapnia diurna es indicación de la necesidad de aumentar las horas de uso de la ventilación nocturna, seleccionando la interfase que mejor se adapte a las necesidades y confort del paciente.

La VNI se realiza con un equipo que debe contar mínimamente con: entrega de dos niveles de presión (inspiratoria y espiratoria), posibilidad de programar una frecuencia respiratoria de respaldo (modo S/T), sensibilidad inspiratoria y tiempo inspiratorio máximo. Dicho equipo debe poseer alarmas de presión, de desconexión del paciente y de corte de suministro eléctrico.



## C5. TRATAMIENTO KINÉSICO RESPIRATORIO

La **asistencia kinésica respiratoria** es el pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con compromiso de la función pulmonar. Debe incluir diariamente técnicas de expansión torácica y pulmonar mediante **maniobras de hiperinsuflación** ("**air stacking**"). Se recomienda iniciar el entrenamiento del paciente y los cuidadores al inicio del estadio no deambulador, sobre todo si la **CVF** es  $\leq 60\%$  del predicho, el **PFT** es  $< 270$  l/min y/o el valor de **PEMax** es  $< 60$  cmH<sub>2</sub>O.<sup>28,29</sup> El kinesiólogo necesita entrenar al paciente y a su familia en su realización.

**"Air stacking":** Para realizar estas maniobras se requiere de una bolsa de reanimación y una máscara o pipeta. Consiste en atrapar el máximo de aire posible (sin espirar entre cada balseo) y sostener el aire atrapado a glotis cerrada. Luego se realiza una espiración forzada a glotis abierta o una tos asistida. Esta técnica no es efectiva si hay incompetencia glótica. En pacientes poco colaboradores pueden realizarse sólo hiperinsuflaciones, con una pausa post-inspiratoria de 3 a 5 segundos. Se recomienda realizar estas maniobras en posición semisentada, 10 repeticiones 2 veces por día, como terapia de expansión pulmonar y aumentar la frecuencia hasta 4 ó 5 series diarias si el paciente presenta secreciones o intercurencia respiratoria.<sup>29,30,31</sup>

Durante intercurencias respiratorias en pacientes con tos inefectiva se recomiendan **técnicas de tos asistida manuales o mecánicas**.

**Asistencia manual de la tos (maniobra de compresión abdominal o abdómino-torácica):** Permite aumentar la presión intrabdominal y asistir a la fase espiratoria de la tos, comprimiendo el abdomen al mismo tiempo que el paciente tose.

**Asistencia mecánica de la tos:** Para los pacientes más débiles (**PFT**  $< 160$  l/min) o que no responden en forma adecuada a las técnicas descritas previamente, pueden solicitarse asistentes mecánicos de la tos (mencionados previamente) que son dispositivos que generan presiones positiva (fase inspiratoria) y negativa (fase espiratoria) para asistir ambas fases de la tos. Puede utilizarse con máscara nasobucal o a través de una traqueostomía (TQT) o tubo endotraqueal (TET). Se recomienda realizar sesiones diarias de insuflaciones mecánicas con presiones de 30 a 50 cmH<sub>2</sub>O.<sup>29,31,32,33</sup>

El tratamiento consiste en 4-5 series de 5 ciclos de inspiración-espiración con pausas de 30 segundos 1-2 veces/día y hasta cada media hora durante las intercurencias. La presión positiva programada depende del confort del paciente. Debe observarse una adecuada expansión torácica. Para que la técnica sea efectiva utilizar presiones  $> 30$  cmH<sub>2</sub>O, sobre todo de presión negativa.<sup>29,31, 32,33,34</sup> En todos los casos, considerar las complicaciones y contraindicaciones del uso de dispositivos de presión positiva, si bien son muy raras en la población pediátrica.<sup>33</sup>



## C6. EVALUACIÓN Y MANEJO DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS ASOCIADOS AL SUEÑO (TRS)

Durante el **sueño** se producen cambios de la fisiología respiratoria caracterizados por: <sup>35</sup>

- Aumento de la resistencia de la vía aérea superior
- Disminución del comando ventilatorio central
- Hipotonía muscular particularmente en la fase REM
- Disminución de la capacidad residual funcional.

Todos estos cambios llevan a un pequeño incremento fisiológico de la  $pCO_2$  (+3 a 4 mmHg) y leve caída de la  $pO_2$  (-3 a 4 mmHg). <sup>36</sup>

Los **trastornos respiratorios asociados al sueño (TRS)** tienen una prevalencia >40% en pacientes con **enfermedades neuromusculares (ENM)**. <sup>36</sup> Se pueden dividir en 3 grupos:

- **Síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS)**
- **Hipoventilación alveolar**
- **Síndrome de apneas centrales (SAC)** infrecuente en este grupo de pacientes

La presencia de **TRS** no siempre se correlaciona con el grado de compromiso muscular. Los primeros signos de insuficiencia respiratoria en pacientes con **ENM** habitualmente aparecen durante el sueño cuando aún no hay compromiso en vigilia. <sup>37</sup>

### Consecuencias de los TRS:

- **Cognitivas:** disminución de la atención y del rendimiento escolar, trastornos de conducta, hiperactividad <sup>36,38</sup>, somnolencia diurna excesiva
- **Cardiovasculares:** hipertensión pulmonar <sup>36</sup>
- **Somáticas:** mal progreso pondoestatural <sup>36</sup>, obesidad
- **Metabólicas:** aumento de las citoquinas inflamatorias (secundario a la hipoxemia crónica y estrés oxidativo) <sup>39</sup>

### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS: (TABLA 5)

**TABLA 5: ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS PARA EVALUAR TRS**

<b>ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS</b>	<b>CUÁNDO SOLICITARLOS</b>
<i>Oxicapnografía (con medición de <math>ETCO_2</math> o <math>CO_2</math> con sensor transcutáneo) o como 2da. opción oximetría + estado ácido base arterial</i>	<i>Cuando hay signos o síntomas de hipoventilación CVF &lt;50% Interrucciones respiratorias a repetición Atelectasia recurrente</i>
<i>Polisomnografía (gold standard) con oxicapnografía *</i>	<i>Sospecha de SAOS o SAC (presencia de ronquidos o pausas respiratorias)</i>

\* Los estudios de tipo III (domiciliarios) pueden subestimar los TRS y no son los recomendados en esta población. <sup>40</sup>



**DIAGNÓSTICO: (TABLA 6)**

**TABLA 6: DIAGNÓSTICO DE TRS**

SAOS	HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR NOCTURNA	SAC
<p><i>Índice apnea/hipopnea/hora:</i></p> <p><i>Leve: 1 a 5</i></p> <p><i>Moderado: 5 a 10</i></p> <p><i>Grave: &gt;10</i></p>	<p><i>ETCO<sub>2</sub> o CO<sub>2</sub> transcutánea: &gt;50 mmHg en más del 25% del tiempo total de registro (TTR) **</i></p>	<p><i>Índice de apnea central &gt;3.3/hora</i></p>

*\*\* Si bien en la publicación de Lancet 2018 el valor de corte sugerido para definir hipoventilación alveolar es una CO<sub>2</sub> >50 mmHg durante >2% del TTS, ante la falta de evidencia para utilizar este corte nuestro equipo continúa utilizando los valores recomendados por la Academia Americana de sueño.<sup>35</sup>*

**RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS:**

**1. SAOS:**

- HAVA: quirúrgico; corticoides en spray ante la presencia de rinitis alérgica.
- Obesos/sobrepeso: descenso de peso. En caso de SAOS severo o moderado VNI hasta lograr descenso de peso.
- Otras causas: considerar VNI.

**2. HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR:**

- Optimizar las técnicas de reclutamiento pulmonar y de asistencia de la tos previo a la VNI.
- VNI en modo asistido controlado (dejando frecuencia back-up) o controlado en algunos casos de máxima debilidad.

**3. SAC:**

- Evaluar la necesidad de VNI en cada caso en particular.



## C7. EVALUACIÓN Y MANEJO CARDIOLÓGICO

Las **complicaciones cardiovasculares** son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a los pacientes con Duchenne.<sup>8,41</sup> La deficiencia de distrofina en el músculo cardíaco se manifiesta como una **miocardiopatía**. A medida que la enfermedad progresa el miocardio no puede satisfacer las demandas metabólicas y se presenta el cuadro de insuficiencia cardíaca. La falla miocárdica tiene el riesgo potencial de desarrollar **arritmias ventriculares malignas**.<sup>8,42</sup>

La clase funcional de este grupo peculiar de pacientes no puede regirse por los estándares de la población general. Los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca son: fatiga, pérdida de peso, vómitos, dolor abdominal, trastornos del sueño e incapacidad para tolerar las actividades diarias; a menudo no son reconocidos por el paciente no deambulador.<sup>43</sup>

Podemos encarar el **manejo** según los diferentes **estadios de la enfermedad**:

### 1. ETAPA TEMPRANA

La **evaluación cardiológica** inicial incluye los antecedentes personales y familiares, examen físico completo (que incluye la toma de presión arterial), electrocardiograma y estudios por imagen no invasivos como el ecocardiograma Doppler color, Doppler tisular y *strain*. La resonancia magnética cardíaca se podrá realizar cuando el paciente pueda colaborar y no requiera de anestesia. Los biomarcadores de insuficiencia cardíaca serán solicitados por el especialista. El control es anual con ECG y ecocardiograma. Mientras el paciente no tenga compromiso de la función miocárdica los controles son anuales; si se detectan alteraciones en los estudios complementarios los controles los define el especialista.

En el **manejo farmacológico** se indican inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (como enalapril o perindopril) o antagonistas de los receptores de angiotensina (como el losartan) como drogas de primera línea. No existe un consenso sobre cuándo es el momento más oportuno para iniciar el tratamiento farmacológico, pero los grupos de expertos recomiendan iniciarlo a partir de los 10 años.<sup>8,44,45</sup>

Independientemente de la edad, si el paciente presenta signos de insuficiencia cardíaca o deterioro de la función miocárdica (caída de la fracción de eyección, dilatación de las cavidades izquierdas o fibrosis miocárdica), el especialista iniciará el tratamiento médico oportuno con antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (como carvedilol) y/o antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (como espironolactona, eplerenona).<sup>8,46,47</sup>

### 2. ETAPA ALEJADA Y EN PACIENTES INTERNADOS

La **ventilación nocturna no invasiva** ha aumentado la supervivencia de los pacientes a largo plazo<sup>48</sup> y el compromiso cardíaco es la causa de mayor mortalidad.<sup>49</sup> A mayor tiempo de evolución la fibrosis miocárdica lleva a la disfunción ventricular lo que conlleva el riesgo de formación de trombos y es el sustrato para el desarrollo de arritmias malignas.

Es necesario tener en consideración la indicación de anticoagulación cuando haya falla ventricular. Las complicaciones del ritmo cardíaco (fibrilación o aleteo auricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) pueden ser tratadas con medicación antiarrítmica y/o de ser necesario la colocación de cardiodesfibrilador.<sup>8</sup>

Para la detección de alteraciones del ritmo la realización de monitoreo ambulatorio de Holter está indicado ante los hallazgos de alteraciones de la función miocárdica. Queda a criterio del especialista la indicación de colocar dispositivo implantable de registro de arritmias en aquellos pacientes que refieren episodios no sostenidos.<sup>50</sup>

Estas mismas consideraciones se tienen en cuenta para cuando la falla cardíaca sea avanzada y la respuesta al tratamiento médico convencional no logre estabilizar al paciente.<sup>51,52,53</sup>





## C7. EVALUACIÓN Y MANEJO ORTOPÉDICO

El **objetivo principal del manejo del músculo esquelético** es mantener la función motora el mayor tiempo posible, minimizar o tratar contracturas articulares, además del diagnóstico y tratamiento de las fracturas.

La **evaluación ortopédica** se debe realizar inmediatamente luego del diagnóstico para implementar el tratamiento adecuado. Requiere un equipo formado por kinesiólogos y ortopedistas. Los **objetivos** son valorar la progresión y la respuesta al tratamiento. Se recomienda realizar las mediciones cada 6 meses.

El compromiso de las extremidades inferiores suele preceder al de las extremidades superiores. Además de la debilidad muscular son habituales las contracturas o deformidades debido a posturas estáticas, desbalance muscular, daño intrínseco (cambios fibróticos e infiltración de tejido graso en las miofibrillas) y por retraso en la adquisición/renovación del equipamiento ortésico. Las deformidades articulares más comunes durante la etapa ambulatoria son caderas en flexoabducción, rodillas en flexión y pie equino varo.

Las **características de la marcha de los pacientes con DMD** teniendo en cuenta estudios de laboratorio de marcha son las siguientes:<sup>54</sup>

- Incremento de la base de sustentación
- Inclinación del tronco hacia atrás
- Mayor lateralización del tronco (debilidad abductores de cadera)
- Pérdida de la extensión de la rodilla (lo que significa que la rodilla se mantiene en extensión completa durante toda esa fase)
- Pérdida del contacto del talón (posición en equino)
- Parecen caminar ligeramente sobre la punta del pie o elevar tempranamente el talón durante la fase terminal del apoyo.

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La **indicación de la cirugía** requiere ser individualizada para cada paciente. La valoración y las recomendaciones de las distintas intervenciones quirúrgicas tienen por objetivo maximizar la función y asegurar el confort a lo largo de la vida de estos pacientes.

Todavía no hay estudios que demuestren que la **cirugía de miembros inferiores** pueda mejorar o prolongar la marcha o mejorar la calidad de vida. Esto está relacionado a la gran variabilidad clínica, el desconocimiento de la evolución natural de la marcha en los distintos grupos de pacientes, así como a los distintos factores que puedan interferir en la prolongación de la ambulación.

Si bien inicialmente se recomendaron cirugías en múltiples niveles en miembros inferiores para la corrección de las contracturas más comunes (flexión de cadera, flexión de rodilla y tobillo/pie) considerando un efecto positivo en la prolongación de la marcha,<sup>55,56,57,58,59</sup> en la actualidad **sólo se recomiendan las cirugías de realineación de tobillo/pie**, siendo la deformidad más frecuente el equino o equino varo.



Las posibles **técnicas quirúrgicas** son: alargamientos tendinosos, tenotomías y excepcionalmente transferencias tendinosas propuestas por algunos autores (no recomendadas en el hospital).

La cirugía depende de circunstancias individuales y puede ser recomendada tanto para pacientes deambuladores como no deambuladores, en los cuales es importante el consenso de todo el grupo de tratamiento, el paciente y su familia.

En la **TABLA 7** se detallan las recomendaciones del tratamiento ortopédico y quirúrgico según cada etapa clínica de la enfermedad.<sup>56,60</sup>

**TABLA 7: TRATAMIENTO ORTOPÉDICO Y QUIRÚRGICO SEGÚN ETAPA CLÍNICA**

<b>ETAPA</b>	<b>CONDUCTAS QUIRÚRGICAS</b>	<b>RECOMENDACIONES</b>
<b>AMBULATORIA</b>		
<b>Temprana</b>	No recomendada	Uso de ortesis de posicionamiento nocturno (ortesis AFO tobillo pie a 90°) (Ver <b>KINESIOLOGÍA MOTORA</b> )
<b>Intermedia</b>	<p><i>Evaluar:</i></p> <p>Los valores de los cuádriceps deben ser <math>\geq 3</math> (completar el movimiento contra la gravedad) de la Escala MRC modificada.<sup>61</sup> El déficit de extensión activa no debe ser <math>&gt;30^\circ</math></p> <p>Las rodillas no deben tener contracturas fijas de <math>15^\circ</math></p> <p>Abordaje quirúrgico: cirugía bilateral de un solo nivel para la corrección de la deformidad en equino fijo <math>\geq 20^\circ</math></p>	<p><i>Post-operatorio:</i></p> <p>Usar botas cortas de yeso por 4 semanas + valvas AFO tiempo completo (también para deambular) por 4 semanas, luego continuar con uso de reposo nocturno</p> <p>Iniciar la bipedestación en el primer día de post operatorio (para aumentar la tolerancia se recomienda uso de estabilizadores de rodilla)</p> <p>Continuar con terapia física habitual</p>
<b>Tardía</b>	<p>El objetivo no es la prolongación de la marcha. Hablar con el paciente y su familia.</p> <p>Se recomienda sólo en aquellos pacientes que lo soliciten para ayudar a posicionar el pie en la silla de ruedas, para uso del calzado o mantener un plan de bipedestación asistida.</p>	Utilizar ortesis durante el día para prevenir la recurrencia de las deformidades.
<b>ETAPA NO AMBULATORIA</b>		
<b>Temprana</b>	Ídem etapa anterior	Ídem etapa anterior
<b>Tardía</b>	<p><i>Indicación quirúrgica excepcional</i></p> <p>Deformidades severas en equino o equino varo severas que produzcan lesiones cutáneas, imposibilidad para el calzado o dificultad para el apoyo del pie en la silla de ruedas.</p>	



## RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS FRACTURAS

El tratamiento con corticosteroides ha sido asociado a osteoporosis y subsecuentes fracturas vertebrales en pacientes con **DMD**. <sup>62</sup> (*Ver SALUD ÓSEA*) La posibilidad de tener una fractura en huesos largos es 2.6 veces mayor en los pacientes tratados con corticoides con respecto a los que nunca los recibieron. <sup>63</sup>

Es importante recordar la posibilidad de embolismo graso en las fracturas de los huesos largos de miembros inferiores o traumatismos menores sin fracturas. <sup>64,65,66,67</sup> Los pacientes presentan de forma aguda alteración del estatus mental, distrés respiratorio y taquicardia. Se requiere de una sospecha clínica y tratamiento rápido para evitar la alta morbimortalidad asociada a este evento.

### 1. PACIENTES AMBULADORES:

- **Enfoque agresivo:** La cirugía y fijación interna o externa inmediata en fracturas de los miembros inferiores es fundamental para la pronta bipedestación del paciente.

### 2. PACIENTES NO AMBULADORES:

- **Enfoque más conservador** (ya que el objetivo no es la bipedestación inmediata) y suele ser suficiente una inmovilización enyesada o férulas y control del dolor.
- Continuar con la **prevención de las fracturas** (cuidados con respecto a la sujeción en la silla de ruedas, transferencias, etc.)
- El **tratamiento quirúrgico** sólo estaría indicado en fracturas muy inestables. En el manejo del dolor debe tener en cuenta el compromiso pulmonar y cardíaco.

Tanto en la etapa inicial del cese de la marcha como en la etapa tardía, el tratamiento quirúrgico no estaría recomendado a no ser que no pueda controlarse el dolor o la integridad de la piel pueda verse comprometida.

La **inmovilización enyesada o férulas** pueden ser suficiente tratamiento especialmente en las fracturas más comunes, las metafisarias femorales distales, aunque puede ser necesaria la estabilización quirúrgica en las fracturas femorales proximales.

En todas las fracturas, aún en fracturas sin desplazamiento, es fundamental advertir a la familia sobre el riesgo de embolia grasa.

Con los avances en el conocimiento de la enfermedad, como la identificación de las distintas alteraciones genéticas que podrían explicar las variaciones en la funcionalidad de los pacientes y el descubrimiento de nuevos tratamientos que modifican el curso natural de la enfermedad, las recomendaciones del tratamiento quirúrgico ortopédico pueden ir modificándose.



## C9. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO KINÉSICO MOTOR

### EVALUACIÓN KINÉSICA MOTORA:

1. **Goniometría:** para medición de los rangos de movilidad articular y valorar la presencia de las contracturas o retracciones
  - **Deambuladores:** durante esta etapa las deformidades más comunes son caderas en flexión y abducción (flexores de cadera y tensor de la fascia lata), rodillas en flexión (acortamiento de isquiotibiales) y pies en equino (tríceps sural).<sup>68</sup>
  - **No deambuladores:** ídem más contracturas de los codos en flexión y pronación (flexores y pronadores de antebrazo) y de las manos en garra (flexores de dedos).<sup>68</sup>
2. **Medición de la fuerza muscular:** en forma manual o cuantitativa (grupos musculares proximales de miembros superiores e inferiores)

### 3. Mediciones del desempeño funcional:

- **Deambuladores:** para valorar la progresión de la enfermedad y/o la respuesta al tratamiento con corticoides se necesita valorar pruebas cronometradas (tiempo en segundos que tarda para pararse desde el piso, recorrer 10 metros y subir/bajar 4 escalones), **escala funcional NORTH STAR AMBULATORY ASSESSMENT (NSAA)** y distancia total recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos.

Se han determinado valores predictores que permiten identificar el riesgo de pérdida de la marcha independiente en los próximos 12 meses, como:<sup>69,70,71</sup>

- a. distancia caminada de menos de 300 metros en el test de marcha de 6 minutos
  - b. puntaje menor a 18 puntos en la escala NSAA
  - c. tardar más de 12 segundos en recorrer la prueba de 10 metros, más de 30 segundos en la maniobra de Gowers y/o más de 8 segundos en subir 4 escalones.
- **No Deambuladores:** el rendimiento funcional se mide utilizando las **escalas PUL (PERFORMANCE UPPER LIMB) y EK versión 2 (EGEN KLASSIFIKATION)**.<sup>72</sup>
4. **Actividades de la vida diaria** (grado de independencia para actividades funcionales como la alimentación, higiene y vestido, pasajes o transferencias).

### Objetivos del tratamiento kinésico motor:

- Retraso en la progresión de las contracturas con ejercicios de elongación y uso de férulas de reposo precoz
- Prolongación de la bipedestación y la marcha asistida, lo que se ha asociado con menor riesgo de escoliosis
- Facilitar la independencia del paciente en su vida diaria, la integración social y mejorar su calidad de vida
- Programar actividades físicas adecuadas, sin mayor desgaste muscular



#### RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO KINÉSICO MOTOR: <sup>68,73,74</sup>

- **Elongación pasiva o activo-asistida** de los grupos musculares que tienden a contracturarse según cada estadio de la enfermedad (4-6 veces/semana)
- Uso de **valvas cortas de pies (ortesis tobillo pie, AFO u OTP)** para control del equino (desde que hay pérdida de 10° de la flexión dorsal pasiva). Se indican para uso nocturno en pacientes deambuladores y pueden utilizarse en el día cuando el paciente pierde la marcha.
- Uso nocturno de **inmovilizadores de rodillas o valvas posteriores de miembros inferiores** confeccionadas a medida en pacientes no deambuladores.
- Uso de **valvas largas de miembros inferiores (KAFO)** para prolongar el período de marcha o como técnica de bipedestación asistida. También se puede equipar al paciente con un bipedestador o tabla de supino en su domicilio para realizar bipedestación asistida por 1 hora/día. Para utilizar este equipamiento el paciente no debe tener contracturas importantes de caderas o rodillas en flexión y los pies deben lograr apoyo plantar.
- Uso de **valvas de manos** nocturnas en pacientes no deambuladores con tendencia a la retracción en flexión de los dedos, para facilitar la apertura de la mano y su uso funcional.
- Indicación de **sillas de ruedas manuales** para traslados y distancias largas para pacientes en estadio deambulador tardío, para evitar la fatiga muscular y el riesgo de caídas.
- Indicación de **sillas mecánicas** con asiento postural para pacientes no deambuladores, para facilitar la independencia y la integración social y controlar la tendencia a la escoliosis.
- **Actividad física recreativa no competitiva**, sin llegar a la fatiga muscular y evitando ejercicios con peso o resistencia externa y las actividades excéntricas (escaleras, rampas, etc. Las actividades más recomendadas son hidroterapia, caminatas, bicicleta o triciclo, y equinoterapia. <sup>75,76</sup>





## C10. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA COLUMNA <sup>8,25</sup>

Las publicaciones históricas reportan una **incidencia de deformidades (cifosis y escoliosis) del 90%** en pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Duchenne. Este porcentaje ha disminuido en forma significativa en pacientes tratados con corticoides; publicaciones actuales refieren una incidencia menor al 20%.

La aparición y evolución de las deformidades espinales están relacionadas con la fuerza y el tono muscular. A menor tono y fuerza muscular existe mayor posibilidad de desarrollar deformidades espinales y que las mismas comiencen a menor edad y que progresen más rápidamente. La pérdida de alineación del raquis y el colapso del tronco impactan negativamente sobre los pacientes y también dificultan el cuidado a las personas que tiene a cargo a estos niños.

### Consecuencias de la escoliosis:

- Interfiere en la marcha
- Interfiere en la sedestación apropiada en silla de ruedas
- Dificulta la higiene
- Altera las transferencias
- Dificulta el sostén de la cabeza
- Genera áreas de hiper-apoyo (potenciales escaras)
- Compromete la alimentación
- Deteriora de la función pulmonar: Existe un deterioro progresivo de la capacidad vital funcional directamente proporcional al avance de la escoliosis; el deterioro se incrementa a mayor velocidad cuando la deformidad supera los 60 grados de valor angular. La progresión de la deformidad espinal, es un indicador indirecto de la disminución de la fuerza muscular global de los pacientes.
- Genera áreas de dolor
- Altera la alineación de la pelvis y trae consecuentemente problemas en las caderas

### EVALUACIÓN DEL RAQUIS:

- La **evaluación del raquis** requiere incluirse en las evaluaciones periódicas por la alta incidencia de las deformidades espinales. Los controles son realizados por especialistas para no perder oportunidades terapéuticas.
- En paciente con curvas menores a 10° se sugieren controles cada 6 a 12 meses, dependiendo de la edad y tono muscular. Realizar un examen físico completo y estudios radiográficos de columna completa frente y perfil, preferentemente de pie o sentado, no acostado.
- En pacientes con curvas mayores a 10° los controles necesitan ser más frecuentes (cada 4 a 6 meses) y con un especialista de columna, ya que de constatare progresión, son pacientes con potencial necesidad de tratamientos específicos (quirúrgicos o no quirúrgicos).



## RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS:

El propósito final del tratamiento de la deformidad raquídea es mantener un tronco alineado y estable.

### 1. TRATAMIENTOS NO QUIRÚRGICOS:

- a. **Terapias físicas de rehabilitación:** No modifican la evolución natural de las deformidades espinales. Su objetivo es evitar posturas asimétricas y rigideces articulares, mantener el rango de movilidad articular y mantener o mejorar el tono y la fuerza muscular global.
- b. **Ortesis (*corset*):** No suelen alterar la evolución natural de las deformidades. Su objetivo es mantener el tronco alineado y el comportamiento evolutivo de las deformidades espinales estable hasta el momento más adecuado para la misma. Las indicaciones han disminuido por el menor desarrollo de deformidades espinales desde el uso de corticoides. Su indicación necesita ser consensuada entre todo el equipo, ya que presenta contraindicaciones específicas para algunos pacientes por poder generar restricciones respiratorias y de la movilidad que podrían modificar negativamente el tono y fuerza muscular de los pacientes.

### 2. TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS:

El **tratamiento quirúrgico** está indicado ante la progresión de las deformidades espinales que alteran negativamente la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. La deformidad más frecuentemente diagnosticada en pacientes con Enfermedad de Duchenne es la cifo-escoliosis.

Los pacientes mayores de 10 años con curvas progresivas, son candidatos a fusiones raquídeas definitivas. Existen múltiples opciones terapéuticas, las cuales requieren ser seleccionadas adecuadamente para cada paciente.

En raras ocasiones es necesario operar un paciente con DMD menor de 10 años y en este caso la técnica de distracciones sucesivas es la indicada. El objetivo es obtener un tronco alineado, estable y acompañar el crecimiento del paciente. Actualmente las técnicas de crecimiento guiado que poseen un distractor magnético permiten realizar elongaciones de la prótesis implantada en forma ambulatoria sin necesidad de realizar un procedimiento quirúrgico, evitando anestесias en este grupo de pacientes especialmente vulnerables.



## C11. EVALUACIÓN Y MANEJO NUTRICIONAL

La **evaluación nutricional** de estos pacientes implica contemplar todos estos aspectos: sobrepeso, obesidad y desnutrición, desbalance nutricional, poca ingesta de líquidos, baja densidad ósea, trastornos deglutorios, contracción mandibular, constipación y reflujo gastroesofágico (RGE).<sup>77,78</sup> Los factores que contribuyen a estas comorbilidades son la corticoterapia, el bajo gasto energético y la inmovilidad. El **objetivo nutricional** es intentar mantener la composición corporal adecuada en forma individualizada.

### EVALUACIÓN NUTRICIONAL

- **Seguimiento pediátrico:** desde el diagnóstico para prevención de desnutrición o sobrepeso, monitoreo de trastornos deglutorios y tratamiento de constipación.
- **Evaluación previa** al inicio de los corticoides y adecuación de pautas nutricionales.
- La frecuencia de los **controles antropométricos** es en cada consulta; se recomiendan controles al menos cada 6 meses.
- **Medición de peso:** Al comienzo suele haber más riesgo de sobrepeso-obesidad y en etapas avanzadas pérdida de peso. En niños no deambuladores lo ideal es camilla–balanza o se puede realizar el peso diferencial (de la silla de ruedas o del adulto que lo cargue).
- **Control de talla:** Es frecuente la alteración de la talla por la DMD y a su vez es exacerbada por el tratamiento con corticoides.<sup>79,80</sup> En pacientes con escoliosis severa o retracciones debe remplazarse por la envergadura o medición por segmentos<sup>81</sup> y extrapolación a fórmula.
- Seguimiento con **velocidad de crecimiento (VC)** cada 6 meses. La caída en la VC a <4 cm/año en prepúberes requiere llamar la atención y derivar a endocrinólogo. Lo más importante es ver la velocidad de crecimiento intra-paciente.
- La **bioimpedanciometría** (de fácil realización y económico) es un método útil para evaluar composición corporal con más exactitud que la antropometría. Su limitante es la disponibilidad en todos los centros.

### RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO NUTRICIONAL

- Recordar que los pacientes con **DMD** tienen riesgo de **obesidad y sobrepeso** en el inicio del tratamiento con corticoides e incremento de riesgo de desnutrición y mal nutrición luego de la pubertad y en la adultez.<sup>82,83</sup>
- Trabajar en la **prevención de la obesidad**, especialmente en aquellos con corticoterapia y en el momento de pérdida de la deambulación, que son momentos claves para el aumento de riesgo de sobrepeso y obesidad.
- Pedir **registro alimentario** en cada consulta para poder realizar modificaciones sobre los hábitos del paciente.
- Mantener un **peso para la talla** entre percentilo 10 y 85 (tablas de la OMS).<sup>1</sup> Tener presente que el **índice de masa corporal (IMC)** en pacientes con alteración de la masa muscular subestima obesidad (por la alteración de la composición corporal que hay en estos pacientes), aunque es útil como parámetro de seguimiento intrapaciente. Siempre tener en cuenta que hay alteración de la composición corporal y ninguno de los resultados es comparable a un niño de la misma edad sin DMD.



- No hay planes alimentarios específicos para pacientes con **DMD**. Se sugiere desde el inicio del tratamiento con corticoides indicar **dieta** con distribución adecuada para edad de macronutrientes (45-65% de hidratos, 20-30% de grasas y 15-20% de proteínas) sin hidratos de carbono rápidos e hiposódica y con aporte adecuado de calcio.
- Lo ideal es medir el **gasto energético en reposo (GER)** en forma individualizada con calorimetría indirecta, pero cuando esto no es posible se puede estimar el requerimiento energético con fórmulas como la de Schofield (GER en Kcal =  $[17.7 \times \text{peso en kg} + 657] \times 4.182/1000$ ).<sup>84</sup>
- Es muy importante tener en cuenta el grado de movilidad y la actividad física de cada paciente para el **cálculo energético**. (entre los 3-17 años).
- En pacientes obesos o con sobrepeso, controlar cuidadosamente la **dieta**, ya que un balance energético negativo puede aumentar la pérdida de masa magra y micronutrientes (que necesitan ser suplementados cuando hay dietas restrictivas).<sup>85</sup> Asegurar un aporte adecuado de **calcio y vitamina D** (Ver **METABOLISMO DEL HUESO**).

#### **EVALUACIÓN DE LA DEGLUCIÓN**<sup>86,87,88</sup>

En estadios avanzados de enfermedad se pueden presentar **trastornos deglutorios** por lo que es necesario interrogar en cada visita sobre la forma de alimentación. Generalmente los trastornos deglutorios progresan en forma silenciosa y no son reconocidos por el paciente y la familia.

##### **Cuándo solicitar estudio de la deglución:**<sup>1</sup>

- Si refiere tardar más de 30 minutos en comer
- Fatiga, saliveo excesivo, escurrimiento oral, tos o ahogo durante la comida
- Pérdida de >10% peso sin otra causa que lo justifique
- Cuadros respiratorios a repetición o neumonía aspirativa
- Empeoramiento inexplicable de la función pulmonar

Cuando se constata alguno de estos síntomas se recomienda:

- Modificar los alimentos (cortar en pequeños trozos, texturas más suaves)
- Espesar los líquidos
- Derivar a un fonoaudiólogo para entrenamiento de la deglución

Con la **progresión de la disfagia** puede suceder que no sea posible mantener un aporte adecuado de nutrientes y líquidos por boca. En esta instancia se puede requerir el **apoyo nutricional con sonda nasogástrica**, consensuando esto con el paciente y la familia. Cuando esto sucede, y el apoyo nutricional deba sostenerse en el tiempo, tener en cuenta que posiblemente haya que plantear la colocación de gastrostomía para asegurar el aporte calórico e hídrico.



## MANEJO DE LA CONSTIPACIÓN <sup>89</sup>

Es el problema gastrointestinal más frecuente debido a la debilidad de la pared abdominal, compromiso del músculo liso colónico, los hábitos alimentarios no adecuados y la falta de movimiento. Se debe indagar sobre las condiciones edilicias del baño ya que muchas veces no está adaptado para los pacientes con DMD.

### Recomendaciones:

- Alta ingesta de líquidos y fibras
- Hábito evacuatorio diario
- En niños con constipación persistente indicar **laxantes** (TABLA 8) como leche de magnesia o lactulosa.
- En casos de impactación intestinal pueden requerirse enemas.

**TABLA 8: LAXANTES**

<i>LAXANTE</i>	<i>DOSIS</i>	<i>EFECTO</i>	<i>EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES</i>
<i>Vaselina</i>	<i>5 ml cada 10 hs</i>	<i>Lubricante</i>	<i>Contraindicado en &lt; 1 año Puede provocar rechazo por su mal sabor</i>
<i>Hidróxido de magnesio</i>	<i>1-3 ml/kg/día</i>	<i>Osmótico</i>	<i>No usar en &lt;1 año</i>
<i>Lactulosa</i>	<i>1-3 ml/kg/día</i>	<i>Osmótico</i>	<i>Cólicos</i>
<i>Polietilenglicol sobres granulados</i>	<i>0.4-1g/kg/día</i>	<i>Osmótico</i>	<i>Pocos efectos adversos</i>

### RECOMENDACIONES ANTE REFLUJO GASTROESOFÁGICO

- Esta población padece con alta frecuencia RGE.
- Sus causas son: dismotilidad esofágica, retardo en la evacuación gástrica, corticoterapia y la escoliosis.
- Se plantean como tratamiento: inhibidores de la bomba de protones, baja ingesta grasa y porciones pequeñas y frecuentes.





## C12. EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA SALUD ÓSEA

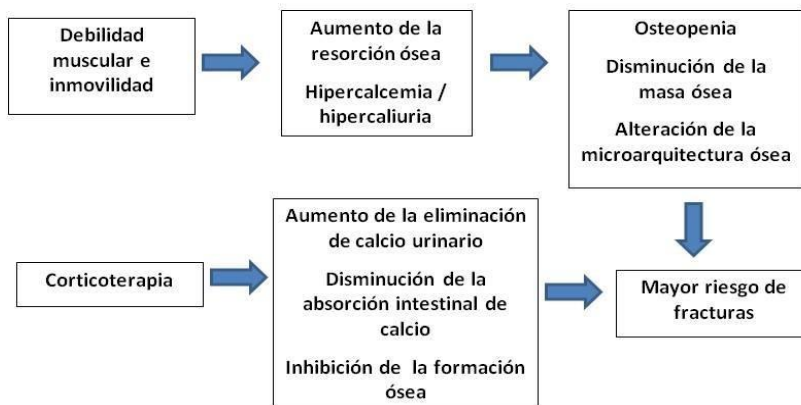
La estimulación mecánica muscular es un factor indispensable para la mineralización y el metabolismo óseo adecuados. **(FIGURA 8)**

Los pacientes con **DMD** tienen múltiples factores para tener osteopenia y riesgo de fracturas que agravan su condición produciendo dolor y mayor impotencia funcional como:

- La debilidad muscular progresiva combinada con el tratamiento corticoideo prolongado son los principales responsables de la disminución de la fortaleza ósea en los niños con **DMD**, causando osteoporosis que se puede manifestar como fracturas atraumáticas vertebrales o de huesos largos, en especial de los miembros inferiores. El 20 a 60% de los pacientes con trauma leve tienen fractura de fémur o tibia que puede condicionar la pérdida de la marcha. El 30% de los pacientes presentan fracturas atraumáticas que generan dolor crónico y/o deformidades en la columna.<sup>63,90,91</sup> Las fracturas atraumáticas pueden ser: leves llamadas “disminución de la altura vertebral” o moderadas/graves denominadas “aplastamientos vertebrales”.
- La falta de desarrollo puberal espontaneo asociado al tratamiento prolongado con corticoides contribuye al empeoramiento de la salud ósea.
- Las deficiencias nutricionales y el retraso de crecimiento.<sup>92,93</sup>

Previo al inicio de la corticoterapia se recomienda derivar a un endocrinólogo quien realizará una evaluación inicial del estado del hueso y continuará con el seguimiento del paciente.

### FIGURA 8: FISIOPATOLOGÍA DE LAS ALTERACIONES ÓSEAS





## RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA EVALUACIÓN DE LA SALUD ÓSEA

1. Recordar que el **dolor lumbar** espontáneo o a la palpación es sugestivo de lesión ósea.
2. **Espinograma frente y perfil:** Se recomienda solicitarlo anualmente en pacientes bajo corticoides dado que las fracturas vertebrales pueden ser asintomáticas. Solicitar cuanto antes en caso de dolor agudo referido en la columna a fin de descartar una fractura atraumática. Las fracturas en la región dorsal pueden ser difíciles de observar en el espinograma; en caso de persistir el dolor derivar al especialista. Los pacientes sin corticoides tienen mayores probabilidades de desarrollar escoliosis que de padecer fracturas vertebrales.
3. **Laboratorio:** Se recomienda dosar calcemia, fosfatemia, FAL, creatininemia, 25(OH) vitamina D, PTH y calciuria de 24 horas en forma basal. En caso de presentar valores alterados, consultar al especialista. Medir calciuria de 24 horas anualmente en los pacientes suplementados con calcio (valor normal: <4 mg/kg/día) y 25(OH) vitamina con intervalo no menor a 1 año (preferentemente al final del invierno) si el tratamiento persiste estable. La muestra de orina se puede recolectar previamente y conservaren lugar fresco hasta 4 días.
4. **Densitometría ósea:** En la actualidad, los sitios avalados en pediatría para evaluar densidad mineral ósea son: columna lumbar y esqueleto total excluyendo cráneo. No realizar en regiones corporales que presenten material protésico. Dado que la interpretación de los resultados es compleja en Pediatría, su indicación será evaluada individualmente. No se recomienda solicitarla sistemáticamente.

## RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL CUIDADO DE LA SALUD ÓSEA:

1. Interrogar **antecedentes** (dolores, fracturas, comorbilidades óseas), hábitos nutricionales y actividad física.
2. Promover la **ingesta de lácteos** para cubrir la **dosis diaria recomendada de calcio:** <sup>94</sup>
  - a. Entre 1 y 3 años de edad: 700 mg/día
  - b. Entre 4 y 8 años de edad: 1000 mg/día
  - c. >9 años de edad: 1300 mg/día
3. Suplementar con 600 a 1000 UI/día de **vitamina D** a los que tengan niveles de 25(OH) vitamina D <30 ng/ml. Puede usarse la presentación de 100.000 UI en monodosis cada 3 meses en los niños >9 años para mejorar adherencia
4. Suplementar con **calcio** a todo niño que inicia tratamiento con corticoides además de la ingesta adecuada de lácteos (siempre que la calciuria sea normal) dado que, si bien lo ideal es la ingesta de calcio a través de la dieta, habitualmente no alcanza a cubrir las recomendaciones diarias. El calcio se puede aportar en forma de diferentes sales y las concentraciones de calcio elemental son diferentes de acuerdo al compuesto (**TABLA 9**). El suplemento de calcio varía según la edad; a modo de orientación:
  - d. Entre 4 y 8 años: 250 mg/día
  - e. 9 años-adolescencia: 500 mg/día
  - f. Adolescentes: 750 mg/día
5. Promover el movimiento, bipedestación y/o rehabilitación de acuerdo a las posibilidades de cada paciente



6. Desalentar el consumo excesivo de sodio
7. En caso de presentar fracturas por fragilidad (vertebrales y/o de huesos largos), consultar al especialista

**TABLA 9: CONCENTRACIONES DE CALCIO ELEMENTAL <sup>95</sup>**

Tener en cuenta que 500 mg de calcio elemental se encuentran en:

- 1250 mg de carbonato de calcio
- 2380 mg de citrato de calcio
- 4000 mg de lactato de calcio

#### **RECOMENDACIONES FARMACOLOGICAS PARA EL MANEJO DE LA OSTEOPENIA:**

##### **Bifosfonatos:**

No hay suficientes publicaciones con evidencia científica sobre el uso de los mismos en Pediatría.

Se pueden implementar como opción terapéutica en determinadas circunstancias como disminuir el dolor, evitar fracturas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La indicación del tratamiento farmacológico y su manejo requieren ser controlados por el especialista.



### C13. EVALUACIÓN Y MANEJO ENDOCRINOLÓGICO

Este aspecto abarca el **retraso de crecimiento**, el **fallo de desarrollo puberal**, y la **insuficiencia adrenal**.

#### 1. Retraso de crecimiento:

Estos pacientes por su condición y por la corticoterapia tienen **retraso de crecimiento**.<sup>80</sup>

##### Evaluación

- **Velocidad de crecimiento (VC):** cada 6 meses hasta finalizar pubertad
- **Talla:** parado en etapa ambulatoria para valorar velocidad de crecimiento
- **Envergadura:** medición por segmentos o longitud de tibia en etapa no deambuladora
- No hay tablas para **DMD** para control de **crecimiento**
- Si la **VC** es <4 cm/año y/o la **talla** es <percentilo 3 derivar a Endocrinología

En caso de **fallo de crecimiento** valorar:

- Función tiroidea, enfermedad celíaca, laboratorio nutricional, edad ósea
- No hay evidencia para estudiar déficit de hormona de crecimiento ni para iniciar tratamiento
- Si todo esto es normal, considerar que el fallo de crecimiento se debe a su enfermedad de base y los corticoides

#### 2. Fallo del desarrollo puberal:

Este trastorno es una complicación del uso de corticoides.

En muchos varones esto tiene impacto negativo en su estima, generando un estrés adicional a su enfermedad.

El **reemplazo de testosterona** en pacientes mayores de 14 años con corticoterapia está indicado. Esto requiere ser evaluado entre el endocrinólogo, el paciente y su familia.<sup>96</sup>

#### 3. Insuficiencia adrenal:

Ante situaciones de estrés deben recibir el **tratamiento de reemplazo** adecuado.<sup>97</sup>



#### **C14. EVALUACIÓN Y MANEJO DE LOS ASPECTOS DEL NEURODESARROLLO**

Se describe una prevalencia aumentada de **trastornos del neurodesarrollo** en pacientes con **DMD**, con altos índices de **discapacidad intelectual** (17–27%), **dificultades de aprendizaje** (26%), **trastorno del espectro autista** (15%) y **trastorno por déficit de atención e hiperactividad** (32%).<sup>9</sup>

Existen diferentes isoformas de la distrofina siendo la Dp71 y Dp140 las que tiene mayor expresión cerebral y su ausencia podría ser una de las responsables de los trastornos cognitivos y psiquiátricos en los pacientes con **DMD**.<sup>98</sup>

Factores externos como trastornos atencionales, emocionales, motivacionales y motores específicos, sumados a los trastornos en el aprendizaje y aspectos cognitivos, inciden desfavorablemente en los procesos de aprendizaje escolar de los niños y adolescentes.

Entre las **dificultades de aprendizaje** específicas, las más prevalentes son las vinculadas al lenguaje y a las dificultades en la lectura.<sup>9,99,100</sup> Es por ello que tanto el neurodesarrollo como el proceso de aprendizaje escolar requieren de un seguimiento pormenorizado.

En niños con sospecha de **discapacidad intelectual** o **trastornos conductuales y/o del aprendizaje**, considerar realizar evaluaciones del neurodesarrollo dentro del primer año del diagnóstico para establecer la línea de base desde la cual se realicen las comparaciones en el seguimiento a lo largo de la evolución de la enfermedad (**evaluación del neurodesarrollo** en <4 años y **evaluación neuropsicológica** en >5 años). Al mismo tiempo, estas evaluaciones permiten describir fortalezas y debilidades en el perfil neurocognitivo del paciente.<sup>9</sup> A través de la observación y de pruebas estandarizadas se evalúa el desarrollo cognitivo, las habilidades académicas, el funcionamiento social, emocional y comportamental. Esto es indispensable incluir una adecuada interpretación de los resultados, en relación al contexto médico.

#### **RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO EN DMD**

A partir de las evaluaciones iniciales, se diseñan las **recomendaciones** para el trabajo con las familias, incluyendo planes de intervención para la casa y la escuela:<sup>9</sup>

1. Proporcionar **apoyos** para maximizar la capacidad del niño y la integración con sus compañeros.
2. Considerar **propuestas educativas adaptadas**:
  - Modificando la currícula y/o los medios de acceso al contenido: disminuyendo la exigencia de la escritura o priorizando evaluaciones orales
  - Solicitando planes de inclusión escolar o pasaje a escuela especial cuando resulte necesario
  - Modificando el contexto físico del niño facilitando su movilización y postura en el aula
  - Incluyendo al acompañante terapéutico ante la pérdida de las funciones motoras.
  - Realizando adaptaciones por ausencias escolares frecuentes relacionadas a la condición médica de cada alumno.
3. Utilizar todas las **opciones que brinda el sistema educativo** para dar continuidad pedagógica a los alumnos que portan condiciones crónicas de salud (por ejemplo: con la participación de la figura de la maestra domiciliaria o de la maestra hospitalaria).





4. Considerar la implementación adicional de **intervenciones terapéuticas** tales como: terapia del habla y del lenguaje, psicología, psicopedagogía. Estas prestaciones están contempladas dentro de los apoyos garantizados por el certificado único de discapacidad (CUD).

Se pueden realizar **reevaluaciones** cada 2–3 años para monitorear el progreso del desarrollo del niño y la respuesta a la intervención. Estas evaluaciones se organizan en relación a **dos ejes**:

- a. las observaciones sobre el desarrollo (cuando se registran compromisos cognitivos, de aprendizaje y/o lingüísticos, dificultades emocionales y conductuales, o se expresan preocupaciones por las habilidades sociales)
- b. los momentos de transición (en pasaje de escuela primaria a secundaria; entre la etapa deambuladora y el momento de la pérdida de la marcha autónoma; en el pasaje de la atención pediátrica a la atención de adultos).<sup>9</sup>

Será importante en los pacientes con **DMD** tener en cuenta los componentes neurológicos, conductuales, cognitivos y emocionales que favorezcan el bienestar físico, social y emocional del paciente y su familia. Para ello se requiere un **abordaje interdisciplinario** que incluya especialistas en Neurología, Psiquiatría, Psicopedagogía, Fonoaudiología, Kinesiólogía, Terapia Ocupacional y Psicología.<sup>9,99,100</sup>



**C15. EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA SALUD MENTAL Y CUIDADOS PALIATIVOS**  
9,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110

Las definiciones actuales de **Cuidados Paliativos (CP)** abordan mucho más que la atención al final de la vida e incluyen las primeras etapas de una condición crónica compleja, y es por ello que son considerados como complementarios a las intervenciones médicas. Los servicios típicamente considerados como paliativos pueden incluir control de síntomas, cuidados en domicilio, cuidados respiratorios, todos apuntando a mantener la calidad de vida, gestión de casos, asesoramiento sobre toma de decisiones a medida que avanza la enfermedad, planificación legal, etcétera.

En estas guías la **Unidad de Cuidados Paliativos** y el **Servicio de Salud Mental** sintetizamos nuestras **recomendaciones** en un solo espacio a modo de trabajo interdisciplinario. En la **FIGURA 9** se muestran los momentos más importantes de nuestra intervención y los motivos.

**FIGURA 9: ROL DEL EQUIPO DE CP EN DMD**



**1. Cómo dar una “mala noticia”**

Una condición fundamental es poder establecer un vínculo inicial que permita transmitir adecuadamente la información tanto al niño o adolescente como a su familia para lo cual necesitamos tener en cuenta una serie de factores:

- c. A partir de la información inicial es imprescindible presentar la posible trayectoria de la enfermedad.
- d. Se necesitarán varias entrevistas para lograr transmitir lo que el deseamos que el paciente conozca.
- e. Averiguar qué información conoce de antemano, qué es lo que desea saber, cómo se siente frente a la enfermedad, cuál es su capacidad de entendimiento por edad o afectación intelectual, sus valores culturales, etc.
- f. Es importante que la información sea honesta, empática y centrada en las necesidades de cada paciente y su familia.
- g. Favorecer la participación de cada paciente en las propuestas de tratamiento y así en un futuro poder enfrentar desafíos acerca de las circunstancias de cuidado que lleven a tomar decisiones sobre tratamientos no invasivos, invasivos y farmacológicos.



## 2. Situaciones especiales del niño y de la enfermedad

### a. Diagnóstico:

El anuncio del diagnóstico se realiza con los padres y rara vez enfrente del propio niño. Tanto padres como personal de salud presentan dificultades para anunciar el diagnóstico. Darle espacio al niño en la primera o sucesivas consultas para hacer sus propias preguntas puede ser el comienzo de un diálogo, mejorando la comprensión de la enfermedad, la adherencia al tratamiento y la relación médico paciente.

### b. Cambios en el cuerpo:

El hecho de estar enfermo no es automáticamente visible por el niño. La conciencia de su condición puede hacerse paulatinamente debido a debilidad progresiva en sus piernas, dificultades en correr, tropiezos, dificultad en subir escaleras. El niño empieza a evitar las situaciones donde nota su debilidad produciendo enojo frente a esta vulnerabilidad física. Comienza a aislarse permaneciendo bajo la sobreprotección de los adultos.

### c. Relación con sus padres:

Las actitudes de los padres son claves importantes para el niño. El niño oye lo que dicen sus padres entre sí y con el mundo exterior (a menudo representado por los abuelos, tías y tíos o amigos de la pareja). El niño reúne evidencia de la preocupación de su entorno.

### d. Ingreso al ámbito hospitalario:

El niño va a comenzar a asistir al hospital, lugar que va a ser identificado como que algo del cuerpo no funciona bien. Muchos niños presentan dificultades en el sueño previo a la consulta. Aparecen miedos a los procedimientos y al contacto con otros niños enfermos.

### e. Pérdida de la marcha:

Ésta es una enfermedad que requiere la aceptación de una pérdida progresiva de la deambulación. Previo a la pérdida se manifiestan ansiedad, angustia y pesadillas. En este período se observa la sobrecompensación del registro verbal: el niño puede ser locuaz en clase, agresivo, hablar innecesariamente, como si la pérdida de la fuerza física lo llevara a tomar una fortaleza verbal. Es muy a menudo en este periodo que los padres quieren tener la opinión de un profesional de salud mental porque no reconocen a sus hijos en esta nueva actitud. Este período también puede ir acompañada de miedos nocturnos y pesadillas. Puede ser necesario en este momento revisar con el paciente lo que se dijo sobre su enfermedad y lo que ha entendido.

### f. Uso de la silla de ruedas:

El uso de la silla de ruedas marca una nueva posición del niño con el espacio y el mundo. La silla le da una nueva identidad al niño, pasa desde la debilidad o desvanecimiento a moverse con mayor facilidad en el entorno. Es frecuente que los niños se rehúsen a usar la silla de ruedas frente a sus conocidos. A veces el pasaje al uso de la silla de ruedas puede evocar en el niño una regresión al período de dependencia extrema.

### g. Pérdida de empleo de los miembros superiores:

Pasa más inadvertida que la pérdida de la marcha pero puede ser vivida de forma muy angustiante. Representa un cambio fundamental en la relación entre el yo y los otros. Pasa a no poder alimentarse solo, peinarse, tocar a otros, llevar a alguien en sus brazos. A menudo se vive como la pérdida de la posibilidad de expresar afecto.



En este período es necesario prestar especial atención al niño, ya que la repetición de la pérdida puede dar lugar a episodios depresivos donde puede haber ideas autoagresivas. Cuando pierden el uso de los miembros superiores, algunos niños pueden llegar a ser autoritarios hacia su entorno.

#### **h. Período de traqueotomía:**

Es un momento crucial en la evolución de la enfermedad. Es vivido como un punto de no retorno. Representa para muchos de ellos el cumplimiento de los temores, aprehensiones habitadas durante toda la evolución de enfermedad. El paciente ve a la traqueotomía como un signo seguro de agravamiento de su enfermedad que puede alterar finalmente su apariencia física y lo privará de expresarse verbalmente. También conlleva un nuevo conjunto de cuidados: cambiar cánulas, las aspiraciones, las desconexiones y conexiones. El cambio en la apariencia física es uno de los mayores temores.

### **3. Enfermedad crónica y el paciente adolescente**

La aceptación de la autoridad y la renuncia al control requeridas para los procedimientos pueden resultar difíciles para este grupo etario y fomentar sentimientos de desesperanza y dependencia. Los adolescentes pueden volverse resistentes y no colaborar con los procedimientos si ven desafiada su necesidad de control e independencia.

Debido a su capacidad de pensamiento abstracto, los adolescentes pueden experimentar mayor temor acerca del pronóstico o las implicancias de la enfermedad. A pesar de esto sus habilidades cognitivas les permiten desplazarse por un mayor rango de estrategias de afrontamiento que encaucen sus miedos.

Nuevamente una comunicación fluida nos permitiría realizar los ajustes psicosociales necesarios para cada etapa evolutiva de la enfermedad.

Con un mejor control y tratamiento de la enfermedad otros problemas comienzan a emerger; la vida social, el estudio, el trabajo, la intimidad sexual, parecen como verdaderos desafíos de atención en los jóvenes afectados.

Es importante atender los síntomas disconfortantes como dolor, o sensación de falta de aire. El dolor es el síntoma referido más frecuente (en el 66% de los casos), y en general suele ser leve o moderado, y rara vez interfiere con la vida diaria. Está relacionado con las contracturas musculares y en algunas oportunidades como consecuencia de la desmineralización ósea. Habitualmente su manejo con analgésicos de potencia leve como los AINE y/o paracetamol es suficiente adecuado alivio.

Es durante esta etapa que los pacientes pasan a ser atendidos en servicios de adultos y esto en sí mismo equivale a un pequeño duelo. Es necesario antes de la transición haber discutido con el paciente y su familia este proceso, el cual requiere tiempo y espacio para la adaptación al cambio. Por eso es recomendable comenzar con este proceso al menos 2 años antes del momento de la transferencia a un centro de adultos, a través de entrevistas y discusiones acerca de lo que implica este cambio.



#### **4. Trastornos mentales y medicación psiquiátrica**

Estos niños presentan trastornos emocionales con una prevalencia más alta que la población general. Son detectables trastornos de adaptación y vinculares, cuadros depresivos e irritabilidad, poca habilidad para resolver problemas, ansiedad de separación y oposicionismo. Aunque el diagnóstico puede estar presente en edades tempranas se hace con mayor frecuencia en edad escolar.

Las conductas autolesivas son formas graves y crónicas de comportamiento aberrante que ponen en riesgo a los individuos que la padecen y que producen preocupación tanto por el daño que puedan ocasionarse como por el estrés que generan en familiares y encargados en el cuidado del niño. Las autoagresiones son una de las principales causas de internación psiquiátrica y atentan contra su inserción en la sociedad. Con respecto al tratamiento farmacológico se utilizan los antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina y clozapina).

Los cuadros depresivos también adoptan características vinculadas a la capacidad de expresión y a la evolución cognitiva alcanzada por el paciente. Aquellos con un repertorio más restringido para comunicar sus emociones y un nivel intelectual bajo muestran irritabilidad intensa, conductas autoagresivas, trastornos del sueño y alteración del peso.

Los fármacos utilizados, en estas situaciones, son los que pertenecen al grupo de los inhibidores de la recaptación de la serotonina (fluoxetina, sertralina y citalopram). Se sugiere una revisión clínica semanal por cuatro semanas para determinar la utilidad de la medicación.

#### **5. El paciente y su familia**

Las enfermedades orgánicas de los niños afectan a la familia debido a que los padres desempeñan funciones centrales en el manejo diario de estas enfermedades lo que ocasiona estrés derivado de la necesidad de responder y convivir con la enfermedad de sus hijos. También enfrentan la incertidumbre relacionada con el pronóstico y la evolución de la enfermedad del niño, lo que implica otro conjunto de factores de estrés.

Los trastornos motores se caracterizan por una gran exigencia para las familias con respecto al cuidado de sus hijos determinado por la frecuencia casi diaria de tratamientos semanales por tiempo prolongado. Esta sobreexigencia erosiona los vínculos en la pareja, con la familia cercana y con los otros hijos.

En general se puede decir que es más fácil para el paciente adaptarse a la enfermedad cuando la familia esta emocionalmente estable, existe armonía y consenso en la pareja con posibilidades de discutir regularmente los problemas y expresar sus sentimientos.





## C16. EVALUACIÓN Y MANEJO ANESTÉSICO

### 1. Evaluación

- a. Previo a cualquier procedimiento que requiera anestesia (ejemplo: biopsia muscular, cirugía de columna, tenotomías) realizar una evaluación clínica completa.<sup>23,110</sup>
- b. Identificar el estado del paciente nos permite elegir las estrategias más adecuadas a realizar en el periodo perioperatorio. Esto incluye:
  - Consulta con Anestesiólogo
  - Laboratorio: hemograma con plaquetas, coagulograma (KPTT, TP, RIN), CPK
  - Valoración de la función pulmonar, cardíaca y nutricional
  - Evaluación psicológica para preparar al niño y su familia para la cirugía

### 2. Manejo

#### a. Anestesia:

- Utilizar **anestesia total endovenosa (TIVA)** con o sin **óxido nítrico**. (*NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE*)<sup>23</sup>
- El uso de **agentes anestésicos inhalatorios** (halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano) **no** está recomendado ya que existe riesgo de reacciones símil-hipertermia maligna, rabdomiólisis y paro cardíaco. (*NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE*)<sup>17,23</sup>
- Está absolutamente **contraindicado** utilizar **despolarizantes musculares** como la succinilcolina ya que están asociados con reacciones fatales (hiperkalemia, rabdomiólisis y paro cardíaco). (*NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE*)<sup>23,38</sup>
- Está **contraindicado** el uso de **atropina** y toda sustancia **adrenérgica** de acción directa o indirecta.
- Se pueden utilizar **anestésicos regionales y locales**. Usar con precaución derivados adrenérgicos en anestésicos locales.

#### b. Analgesia:

- En la **cirugía de menor impacto** (biopsia) la utilización de un **AINE** en forma reglada suele ser suficiente.
- En las **cirugías más complejas** (tenotomías múltiples, corrección de escoliosis) se pueden utilizar **AINEs, opioides, bloqueos anestésicos centrales o periféricos con o sin catéter**.
- El uso continuado de sustancias por vía **epidural** mediante la colocación de un **catéter** es de uso frecuente y efectivo, disminuyendo además los posibles efectos adversos como la depresión respiratoria, factor muy importante a tener en cuenta sobre todo en estos pacientes debido a la debilidad muscular.



## C17. NUEVOS ASPECTOS IMPORTANTES DEL CUIDADO DEL PACIENTE CON DMD

Las nuevas **guías** publicadas en *Lancet Neurology* incorporaron **3 aspectos importantes en el cuidado de los pacientes con DMD**: <sup>1,8,9</sup>

- 1. Atención primaria de la salud, primera línea de atención** (lo que debe hacer su pediatra de cabecera cuando tiene en seguimiento un paciente con DMD): Este nivel de atención tiene que interactuar con el equipo interdisciplinario para lograr el cuidado integral del paciente y su familia
  - Control del crecimiento y del plan nutricional
  - Cuidado odontológico
  - Prevención de accidentes
  - Monitoreo de la insuficiencia suprarrenal
  - Control oftalmológico
  - Inserción social, y escolar acorde a sus potencialidades
  - Interactuar con el EID
  - Inmunizaciones
- 2. Manejo de la Emergencia:** Los pacientes con **DMD** tienen varias condiciones por las que pueden consultar en los servicios de Emergencia. Es importante coordinar y anticiparnos con la familia adonde llevar al paciente en caso que lo requiera, cómo lo van a realizar, qué cobertura les va a brindar el servicio. También se necesita definir previamente con la familia cuál es el plan terapéutico acordado y en qué condiciones se limitan los cuidados extraordinarios. Para esto se requiere trabajar previamente con el servicio de Salud Mental y Cuidados Paliativos teniendo en cuenta la presencia de:
  - Insuficiencia Respiratoria
  - Insuficiencia Cardíaca
  - Insuficiencia Adrenal
  - Fractura de columna o de huesos largos
- 3. Transición al cuidado del adulto:** Se plantea que un paciente con DMD tiene que continuar una vida adulta orientada a su salud, trabajo, transporte, vivienda y familia.

### **Rol del equipo de salud para alcanzar estos logros:**

- Iniciar la transición a partir de los 13-14 años
- Tener espacios a solas con el adolescente para hablar estos temas, considerando su opinión escuchando sus dudas
- Entrenar al paciente en sus cuidados, terapias y controles
- El cuidado adulto tiene que ser con un equipo interdisciplinario igual que en su edad pediátrica
- Esta etapa necesita definirse con el paciente y su familia
- El paciente requiere educación y estrategias para afrontar este nuevo periodo



**Dependencia al cuidado de otro adulto:**

- Reconocer los cuidados necesarios, cómo se financian y quién los provee
- Cada paciente y familia arma su plan según sus valores y necesidades
- El trabajador social puede colaborar con la planificación
- Programación de la vivienda y transporte adaptado
- Adquisición de tecnología que asista en sus necesidades
- Reagrupamiento en asociaciones de distrofia muscular
- Asistente para las actividades de la vida diaria (acompañantes terapéuticos, perros de asistencia, automóviles adaptados)
- Búsqueda de salidas laborales



## D. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO

Existen **dos líneas de tratamiento farmacológico**:

- Terapias para la patología secundaria que se desencadena por el déficit de distrofina. (**TABLA 9**)
- Terapias con base en la genética para restaurar la expresión de distrofina. (**TABLA 10**)

**TABLA 9: TERAPIAS PARA PATOLOGÍA SECUNDARIA DESENCADENADA POR DÉFICIT DE Distrofina**

Medicación / Droga	Mecanismo de acción	Vía de administración / Dosis	Aprobación para el uso/entidad	Ensayos clínicos útiles / Número de Identificador ClinicalTrial.gov	Publicaciones Relevantes
<b>Glucocorticoides*</b> <b>Deflazacort (DZ)</b>  <b>Meprednisona (MD)</b>	Se desconoce el mecanismo preciso; algunas hipótesis son: <sup>7,111,112,113,114,115</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibición de la proteólisis muscular</li> <li>• Estimulación de proliferación de mioblastos</li> <li>• Estabilización de la membrana de la fibra muscular</li> <li>• Aumento de la regeneración tisular</li> <li>• Efecto antiinflamatorio (asociado a la inhibición de la vía del factor de transcripción NF-κB) o inmunosupresor</li> <li>• Reducción de las concentraciones de calcio citosólico</li> <li>• Regulación de la utrofina</li> <li>• Modulación de la expresión génica en fibras musculares</li> </ul>	DZVO 0.90 mg/kg/día MDVO 0.75 mg/kg/día	ANMAT FDA EMA	Fase II completado NCT02167217 (MP en < 30 meses) Fase III completados NCT01603407 (búsqueda de dosis óptimas de DZ/MP) NCT02592941 (DZ aprobado para comercialización)	Connolly 2019 <sup>112</sup> McDonald 2018 <sup>116</sup> Shieh 2018 <sup>117</sup> Griggs 2016 <sup>118</sup> Cochrane 2016 <sup>7</sup> Guglieri 2015 <sup>119</sup> Bello 2015 <sup>115</sup> Moxley 2005 <sup>120</sup>
<b>Vamorolone</b>	Inhibidor de factor NF-κB	VO 0.25-6 mg/kg/dosis	No	Fase II completados NCT02760277 NCT02760264 Fase II activo NCT03038399 Fase IIb activo NCT03439670 Fase III activo NCT03863119	Verhaart 2019 <sup>111</sup> Mavroudis 2019 <sup>121</sup> Conklin 2018 <sup>122</sup>
<b>Givinostat</b>	Inhibidor Histona Deacetilasa	VO 10 mg/ml 2 veces/día	No	Fase II completado NCT01761292 Fase II y /III activos NCT03238235 NCT03373968 NCT02851797	Verhaart 2019 <sup>111</sup> Kornegay 2012 <sup>123</sup> Kornegay 2016 <sup>124</sup>
<b>Idebenona</b>	Antioxidante	VO 900 mg/día	No	Fase III activos NCT02814019 NCT03603288	Servais 2020 <sup>125</sup> Buyse 2015 <sup>126</sup>
<b>L. Citrulina y Metformina</b>	Aumenta señalización de óxido nítrico	VO 2.5 g 3 veces/día 250 mg 3 veces/día	No	Fase III completado NCT01995032	Hafner 2016 <sup>127</sup>
<b>Pamrevlumab</b>	Anticuerpo monoclonal anti-factor de crecimiento de tejido conectivo	EV 35 mg/kg 2 semanas	No	Fase II activo NCT02606136 (Pacientes no deambuladores) Fase III planeado NCT04371666	
<b>Tamoxifeno</b>	Modulador de receptor estrogénico	VO 0.6 mg/kg/día	No	Fase III activo NCT03354039	Dorchies 2013 <sup>128</sup>
<b>Edasalonexent</b>	Inhibidor de factor NF-κB	VO 100 mg/kg/día	No	Fase III activo NCT03703882	Finanger 2019 <sup>129</sup>



**TABLA 10: TERAPIAS CON BASE EN LA GENÉTICA PARA RESTAURAR LA EXPRESIÓN DE DISTROFINA**

Referencias: VO: vía oral, EV: endovenosa

Medicación / Droga	Mecanismo de acción	Vía de administración y dosis	Aprobación para el uso / entidad	Ensayos clínicos útiles/Número de Identificador ClinicalTrial.gov	Publicaciones relevantes	Comentarios
<b>Ataluren</b>	Relectura de mutaciones sin sentido (nonsense) que causan stop codon	VO 40 mg/kg/día 3 veces/día	EMA (condicional)  ANMAT (uso compasivo en Argentina)	Fase IIA y Fase IIB y III completados NCT00264888 NCT00592553 NCT01826487 Fase III activo NCT02369731	<b>Verhaart 2019</b> <sup>111</sup> <b>McDonalds 2017</b> <sup>130</sup> <b>Mercuri 2020</b> <sup>131</sup> <b>Bushby 2014</b> <sup>132</sup>	Indicación: pacientes ambulatorios ≥2 años Población beneficiada 13-15% del total de pacientes DMD
<b>Eteplirsén</b>	Salto de exón 51	EV 30 mg/kg semanal	FDA (condicional)	Fase III completado NCT02255552 Fase II activo NCT04179409	<b>Vanhaart 2019</b> <sup>111</sup> <b>Aarstma-Rus 2019</b> <sup>133</sup> <b>Mendell 2016</b> <sup>134</sup> <b>Bladen 2015</b> <sup>135</sup>	Población beneficiada 13-14% del total de pacientes de DMD
<b>Golodirsén (SRP-4053)</b>	Salto del exón 53	EV 30 mg/kg semanal	FDA	Fase I/II completado NCT02310906 Fase II activo NCT04179409 Fase III activo NCT02500381 NCT03532542	<b>Aarstma-Rus 2020</b> <sup>136</sup>	Población beneficiada 8%
<b>Viltolarsén</b>	Salto del exón 53	EV 80 mg/kg semanal	No	Fase III activo NCT04060199	<b>Komaki 2018</b> <sup>137</sup>	
<b>Casimersén (SRP-4045)</b>	Salto del exón 45	EV 30 mg/kg semanal	No	Fase II/III activo NCT04179409 NCT03532542 NCT02500381		
<b>Terapia Génica con adenovirus asociados (AAV) PF-6939926 (AAV9) SRP-9001 (AAVrh74)</b>	Generación de variantes de la distrofina con microdeleciones internas "microdistrofinas"	EV Única dosis	No	Fase I activo NCT03362502  Fase I/II activo NCT03375164 NCT03769116	<b>Verhaart 2019</b> <sup>111</sup> <b>Duan 2018</b> <sup>138</sup>	
<b>Terapia con células madre</b>	Trasplante de mioblastos de donante Trasplante células madre autólogas purificadas de médula ósea	Inyección en el extensor carpo radial corto -	No	Fase I/II activo NCT02196467 Fase I/III activo NCT03067831	<b>Verhaart 2019</b> <sup>111</sup> <b>Young 2016</b> <sup>139</sup> <b>Skuk 2015</b> <sup>140</sup> <b>Cossu 2015</b> <sup>141</sup> <b>Takahashi 2007</b> <sup>142</sup>	
<b>CRISPR / Cas9</b>	Edición génica y salto de exón específica	-	No	No aún	<b>Kenji 2018</b> <sup>143</sup>	Estudios en modelos animales, tendría efecto sobre miocardio

#### Glucocorticoides \*

En la actualidad el tratamiento universalmente aceptado es el uso de glucocorticoides<sup>17</sup> por lo cual a continuación nos referiremos específicamente a este tratamiento. (Para más detalles de este y otros tratamientos ver **TABLA 9 y 10**)

Existe evidencia de calidad moderada de que los glucocorticoides mejoran la fuerza y la función muscular a corto plazo (de 6 meses a 2 años).<sup>7,16,116</sup> Los beneficios a largo plazo de la terapia con corticoides incluyen: <sup>1,7,112,116,120,144,145,146,147,148,149</sup>

- Retrasar la pérdida de la marcha
- Preservar la función respiratoria
- Conservar la función en miembros superiores
- Evitar la cirugía de escoliosis





## RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES:

**Edad de inicio:** No existe consenso sobre cuándo es el mejor momento para iniciar el tratamiento farmacológico.<sup>7</sup> La indicación en guías de expertos previamente<sup>16</sup> era iniciarlos entre los 4-8 años, momento en que comenzaban a perder destrezas motoras, caídas más frecuentes o enlentecían las pruebas de tiempo. Estudios actuales demostraron los beneficios de iniciar los corticoides a una edad temprana, previo al deterioro físico significativo.<sup>1,79,150</sup> (**NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE**).

**1. Esquemas de inicio:** El uso diario de corticoides es el tratamiento de elección. (**NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE**).<sup>1</sup> (*Ver TABLA 10, Esquemas alternativos TABLA 12*)

- **Deflazacort:** 0.9 mg/kg/día (dosis máxima: 36mg/día)
- **Prednisona:** 0.75 mg/kg/día (dosis máxima: 40mg/día)

**Equivalencia:** 1.3 mg de deflazacort equivalen a 1 mg de prednisona

Suplementar con calcio elemental y vitamina D (*Ver Evaluación y manejo del hueso*)

### 2. Previo al inicio del tratamiento con corticoides:

- Realizar evaluación clínica pediátrica.
- Efectuar radiografía de mano y muñeca izquierda para evaluar edad ósea.
- Solicitar pruebas de laboratorio incluyendo hemograma completo, glucemia, colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL, urea, creatinina, calcio, fósforo, FAL. Evaluar el eje adrenal con dosaje de cortisol matinal y ACTH.
- Controlar carnet de vacunas, completar con vacuna antineumocócica y antigripal según esquema oficial y vacuna antivariola si no padeció la enfermedad.
- Realizar la prueba de reacción de tuberculina (PPD) y radiografía de tórax.
- Solicitar control oftalmológico con medición de la presión intraocular (PIO).
- Realizar la 1ª evaluación kinésica (*Ver Evaluación kinésica*).

### 3. Información para los padres:

- Dar pautas de alimentación (sin hidratos de carbono rápidos y controlada en sodio, con porciones adecuadas para cada edad), advirtiendo sobre el incremento del apetito.
- Fomentar los cambios de hábito alimentario en todo el grupo familiar.
- Disminuir la ingesta de sal.
- Informar sobre los efectos adversos de los corticoides. (**TABLA 11**). En caso de efectos adversos que no puedan ser manejados luego de al menos un descenso de la medicación se podrán ofrecer esquemas alternativos (**TABLA 12**).
- Informar sobre los controles a realizar durante el tratamiento con corticoides (**TABLA 13**)
- Dar pautas de alarma, explicando las medidas a tomar en situaciones de estrés como interurrencias infecciosas o urgencias quirúrgicas. (*Ver riesgo de insuficiencia adrenal en Manejo Endocrinológico*)



- Asegurarse de que no suspenda la medicación en forma abrupta.
  - Se recomienda entregar todas estas recomendaciones de forma escrita. (**ANEXO I**)
- 4. Uso de corticoides luego de pérdida de la marcha:** <sup>16</sup>
- En pacientes que se encuentran en tratamiento con corticoides se recomienda continuar con la medicación luego de la pérdida de la marcha para preservar la fuerza de miembros superiores, <sup>116,148,149</sup> reducir la progresión de la escoliosis <sup>63</sup> y del compromiso respiratorio <sup>146,147</sup> y cardíaco.
  - La decisión de iniciar corticoides en la fase no ambulatoria es controversial y requiere ser analizado en cada paciente. <sup>16</sup> Como se mencionó previamente, múltiples artículos muestran beneficios predominantemente sobre la función pulmonar y preservación de funcionalidad de miembros superiores en estos pacientes, pero no existe una recomendación fuerte al respecto. Tener en cuenta la evolución de los estudios para estos pacientes. (**Ver TABLA 10**)

**TABLA 11: EFECTOS ADVERSOS DE LOS CORTICOIDES (Adaptado de <sup>16</sup>)**

<i>Efectos adversos</i>	<i>Frecuencia de controles</i>	<i>Intervención Medidas iniciales</i>
<b>Aumento de peso</b> <b>Obesidad/sobrepeso</b> <b>Facie cushingoide</b>	<i>En cada consulta</i>	<i>Evaluación con nutricionista; fomentar cambio de hábitos alimentarios en todo el grupo familiar</i> <i>Considerar otro esquema alternativo (TABLA 12)</i> <i>Considerar rotar de prednisona a deflazacort <sup>16</sup></i>
<b>Hipertensión</b>	<i>En cada consulta</i>	<i>Reforzar la dieta hiposódica. Descenso de peso.</i> <i>Si no hay respuesta evaluar con Cardiología iniciar tratamiento farmacológico con ECCA o <math>\beta</math>-bloqueantes</i>
<b>Intolerancia a la glucosa</b>	<i>En cada consulta</i>	<i>Interrogar si presenta polidipsia, poliuria o polifagia</i> <i>Buscar acantosis nigricans</i> <i>Si es posible realizar glucosuria cuantitativa en orina de 24 hs</i> <i>Disminuir ingesta de hidratos de carbono simples (jugos, gaseosas, azúcar) y control de sodio en dieta</i>
<b>Gastritis</b> <b>Reflujo gastroesofágico</b>	<i>En cada consulta</i>	<i>Indicar ranitidina o inhibidores de la bomba de protones</i>
<b>Cataratas</b>	<i>Anual con oftalmólogo pediátrico</i>	<i>Considerar rotar de deflazacort a prednisona <sup>16</sup></i>
<b>Aumento de la presión intraocular</b>	<i>Anual con oftalmólogo pediátrico</i>	<i>Tratamiento a cargo del oftalmólogo</i> <i>Sin respuesta al tratamiento médico, disminuir la dosis de corticoides</i>
<b>Cambios de carácter o temperamento</b>	<i>En cada consulta</i>	<i>Habitualmente es temporario</i> <i>Solicitar evaluación y seguimiento por especialista Salud Mental</i> <i>Considerar rotar a deflazacort</i>
<b>Fracturas</b>	<i>En cada consulta</i>	<i>Interrogar si presenta dolores óseos</i> <i>Derivar a especialista en caso de dolor lumbar agudo</i>
<b>Hirsutismo</b>	<i>En cada consulta</i>	<i>Advertir al niño y a la familia</i> <i>Rara vez requiere modificación del esquema.</i>
<b>Infecciones</b>	<i>En cada consulta</i>	<i>Derivar a especialista en Infectología si presentase alguna enfermedad infecciosa severa</i>
<b>Supresión del eje adrenal</b>	<i>En cada consulta</i>	<i>Asegurarse de que no suspenda la medicación en forma abrupta.</i> <i>En casa de intolerancia oral administrar los corticoides por vía EV o IM.</i> <i>Cubrir con dosis antiestrés (hidrocortisona 60 mg/m<sup>2</sup>) EV en caso de cirugía o enfermedad severa.</i>
<b>Acné</b> <b>Estrías</b>	<i>En cada consulta</i>	<i>Derivar al dermatólogo para tratamiento</i>



**TABLA 12: ESQUEMAS ALTERNATIVOS**

*Comentario: En aquellos casos en que se utilicen esquemas alternativos se recomienda optar por días alternos de prednisona a 0.75mg/kg.*

	<b>PREDNISONA</b>	<b>DEFLAZACORT</b>	<b>COMENTARIOS</b>
<b>Días alternos</b>	0.75-1.25mg/kg cada día por medio	2mg/kg cada día por medio	Menos efectivo pero considerar cuando dosis diaria tiene efectos secundarios que son inmanejables o no se toleran. <sup>16</sup>
<b>Altas dosis los fines de semana</b>	5mg/kg los viernes y 5mg/kg los sábados	-	Menos datos sobre la efectividad en comparación con dosis diaria aunque algunos estudios aseguran misma efectividad. <sup>1,115,151</sup> Considerar como una alternativa si efectos adversos son inmanejables o no se toleran luego de al menos un descenso de dosis.
<b>Intermitente</b>	0.75mg/kg durante 10 días alternando con 10-20 días sin medicación	0.6mg/kg por 20 días alternando con 10 días sin medicación	Menos efectivo pero tiene menos efectos secundarios. Considerar como el menos efectivo pero posiblemente el régimen mejor tolerado antes de abandonar por completo el tratamiento con esteroides. <sup>16</sup>

**TABLA 13: CONTROLES A REALIZAR DURANTE EL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES**

	<i>Previo al inicio</i>	<i>Primer año de tratamiento</i>				<i>Años posteriores</i>		
	<i>Día 0</i>	<i>Mes 1</i>	<i>Mes 3</i>	<i>Mes 6</i>	<i>Mes 12</i>	<i>Cada 3 meses</i>	<i>Cada 6 meses</i>	<i>Cada 12 meses</i>
<b>NEUROLOGÍA:</b> <i>Control neurológico: Evaluar tolerancia y adherencia al Tratamiento</i>	X	X	X	X	X		X	
<b>PEDIATRÍA:</b> <i>Control pediátrico: examen físico general, evaluando en cada consulta efectos adversos (aumento de peso, cambios de carácter, hirsutismo, hipertensión, intolerancia a la glucosa, gastritis, acné, micosis cutáneas)</i>	X	X		X	X		X	
<b>OFTALMOLOGÍA:</b> <i>Control oftalmológico: descartar cataratas y medición de la presión intraocular</i>	X				X			X
<b>NUTRICIÓN:</b> <i>Seguimiento nutricional</i>	X	X	X				X	
<b>KINESIOLOGÍA:</b> <i>Control kinésico: evaluar fuerza y función</i>	X		X				X	
<b>LABORATORIO:</b> <i>1: hemograma, glucemia, perfil lipídico, función renal, calcio, fósforo, magnesio, FAL, insulina, cortisol matinal y ACTH</i> <i>2: calciuria/creatininuria en muestra aislada, glucosuria</i> <i>3: prueba de sobrecarga a la glucosa (PSOG) cuando recibe tratamiento con corticoides</i>	1	2	2	1			2	1 3



**ANEXO: Formulario para las indicaciones de corticoides**

**HOSPITAL DE PEDIATRIA**  
S.A.M.I.C.  
**"PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN"**

**Grupo de seguimiento de enfermedades neuromusculares**

HCL:                      Fecha:../.../.....      Edad.....                      Peso.....

El niño .....tiene diagnóstico de Distrofia muscular de Duchenne y se encuentra en tratamiento con corticoides en altas dosis desde el .....

Recibe..... dosis.....mg por día.

Calcio..... y .....gotas de vitamina D por día.

Su hijo debe recibir los corticoides **TODOS LOS DIAS.**

**NO SE PUEDE SUSPENDER LA MEDICACIÓN SIN INDICACIÓN DEL MÉDICO A CARGO.**

Por lo tanto, debe asegurarse de tener medicación, antes que se le termine.

Las recomendaciones durante el tratamiento con corticoides son:

- 1) Cumplir una dieta con poco contenido de sal, tomar muchos lácteos descremados (leche 1 litro por día, yogur, queso, etc)
- 2) Controles de presión arterial y peso cada 2 a 4 meses, y control oftalmológico anual.
- 3) Debe consultar al pediatra de forma urgente si su hijo tiene cualquier síntoma que le llame la atención o: Vómitos, dolor abdominal, fiebre alta, decaimiento, dolor de cabeza.
- 4) Si concurre a una guardia, si tiene una cirugía o un accidente debe avisar al médico que su hijo está en tratamiento con corticoides.

**Información para el médico de guardia:**

En caso de que el paciente presente alguna de estas situaciones, le sugerimos la dosis de reemplazo adecuada.

**Stress leve** (catarro, decaimiento leve o procesos febriles): con la dosis que recibe diariamente se encuentra cubierto con dosis anti-stress. Debe asegurarse que haya tomada la medición y requiere control cercano.

**Cirugía de urgencia:** Hidrocortisona \*.....mg 30 minutos antes de la anestesia.  
Hidrocortisona\*.....mg en infusión EV durante la cirugía.  
Hidrocortisona\*.....mg/día EV dividido en 6 dosis por 48 hs posteriores a la cirugía.

**Intolerancia oral y diarrea:** Hidrocortisona\*.....mg/día, dividido en 6 dosis, hasta que tolere la vía oral, luego reinicia su tratamiento habitual.

**Stress grave** (sepsis, trauma, síntomas de insuficiencia suprarrenal como decaimiento, hipotensión, taquicardia o sudoración):  
Hidrocortisona\* dosis de carga.....mg EV al ingreso.

Luego continuar con Hidrocortisona\*.....mg/día EV dividido en 6 dosis hasta que pueda reiniciar con su tratamiento habitual por vía oral.

\* **HIDROCORTISONA = 60 mg x m<sup>2</sup>**                      **Superficie Corporal: (pesox4)+7/peso+90**

Cualquier duda o inquietud comunicarse con el equipo tratante al 011-4308-0258/4076 de 9 a 15hs (Oficina de comunicación a distancia)

**FIRMA** .....





## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 251–267.
- 2 Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular Distrophies. *Lancet* 2019; 394: 2025–2038.
- 3 Aartsma-Rus A, Hegde M, Ben-Omran T, Buccella F, Ferlini A, Gallano P, Howell R, Leturcq F, Martin A, Potulska-Chromik A, Saute J, Schmidt W, Sejersen T, Tuffery-Giraud S, OyaUyguner Z, Witcomb L, Yau S, Nelson S. Evidence-Based Consensus and Systematic Review on Reducing the Time to Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. *J.Pediatr.* 2019;204:305-313e14.
- 4 Ellis JA, Vroom E, Muntoni F. 195th ENMC International Workshop: newborn screening for Duchenne muscular dystrophy 14–16th December, 2012, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul.Disord* 2013; 23: 682–689.
- 5 Ricotti V, Mandy WP, Scoto M, 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.
- 6 Bello L, Morgenroth LP, Gordish-Dressman H, Hoffman EP, McDonald CM, Cirak S, et al. DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne natural history study. *Neurology* 2016; 87: 401-409.
- 7 Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD003725.
- 8 Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 347–361.
- 9 Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 445–455.
- 10 Passamano L, Taglia A, Palladino A, et al. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *ActaMyol.*2012; 31: 121–125.
- 11 Cheeran D, Khan S, Khera R, et al. Predictors of death in adults with Duchenne muscular dystrophy-associated cardiomyopathy. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6: e006340.
- 12 Monges S, Arroyo H. Distrofia muscular de Duchenne y Becker. Avances en el diagnóstico y tratamiento. *MedicinaInfantil* 2005; 7 (3): 240-246.
- 13 Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J. Med. Genet.* 2016; 53: 145–151.
- 14 Ferlini A, Neri M. *Molecular Genetics of Dystrophinopathies.* 2014. eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0025342.
- 15 Abbs S, Tuffery-Giraud S, Bakker E, Ferlini A, Sejersen T, Mueller C. Best Practice Guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. *Neuromuscular Disorders* 2010; 20: 422–427.
- 16 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. Part 1: Diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurology* 2009; 9 (1): 77-93.
- 17 Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies 2000 Sep 5 [Updated 2018 Apr 26]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/>
- 18 Coote DJ, Davis MR, Cabrera M, Needham M, Laing NG, Nowak KJ. CUGC for Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Eur. J. Hum. Genet.* 2018;26(5):749–757.
- 19 Wei X, Dai Y, Yu P, et al. Targeted next-generation sequencing as a comprehensive test for patients with and female carriers of DMD/45 BMD: a multi-population diagnostic study. *Eur. J. Hum. Genet.* 2014;22: 110–118.
- 20 Manzur AY, Kinali, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch. Dis. Child.* 2008; 93: 986–990.
- 21 Finder J, Birnkrant D, Carl J. Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy: ATS Consensus Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (4): 456–465.
- 22 Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, et al. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (8): 739- 748.
- 23 Birnkrant D. The American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Pediatrics* 2009; 123 (Suppl.4): S242-S244.
- 24 Meier T, Rummey C, Leinonen M, Spagnolo P, Mayer OS, Buyse eGM for the DELOS Study Group. Characterization of pulmonary function in 10–18 year old patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 2017; 27: 307–314.
- 25 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurology* 2009; 9 (2): 177-189.





- 26 Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, et al. Consensus Statement on Standard of care for Congenital muscular Dystrophies. *J. Child Neurol.* 2010; 25 (12): 1159-1581.
- 27 Lineamientos técnicos y manual del vacunador. Estrategia Argentina 2017-2018. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000947cnt-Lineamientos\\_neumo\\_adultos\\_WEB.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000947cnt-Lineamientos_neumo_adultos_WEB.pdf)
- 28 LoMauro A, D'Angelo M, Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015; 11: 1475-1488.
- 29 Sheehan D, Birnkranz D, Benditt J, Eagle M, Finder J, Kissel J et al. Respiratory management of the patient with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics* 2018; 142: S62-S71.
- 30 Katz S, Barrowman N, Monsour A, Su S, Hoey L, McKim D. Long-term effects on lung volume recruitment on maximal inspiratory capacity and vital capacity in Duchenne Muscular Dystrophy. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13: 217-222.
- 31 Chiou M, Bach J, Jethani L, Gallagher M. Active lung volume recruitment to preserve vital capacity in Duchenne Muscular Dystrophy. *J. Rehab. Med.* 2017; 49: 49-53.
- 32 Carmela F, Gallucci M, Ricci G. Cough and airway clearance in Duchenne muscular dystrophy. *Paediatric Respiratory Reviews* 2019; 31: 35-39.
- 33 Toussaint M, Pernet M, Steens M, Haan J, Sheers N. Cough augmentation in subjects with Duchenne Muscular Dystrophy: comparison of air stacking via a resuscitator bag versus mechanical ventilation. *Respir. Care* 2016; 61 (1): 61-67.
- 34 Cesareo A, LoMauro A, Santi M, Biffi E, D'Angelo M, Aliverti A. Acute effects of Mechanical Insufflation-Exsufflation on the breathing pattern in stable subjects with Duchenne Muscular Dystrophy. *Respir. Care* 2018; 63 (8): 955-965.
- 35 Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J. Clin. Sleep Med.* 2012; 8 (5): 597-619.
- 36 Katz S. Assessment of Sleep-Disordered Breathing in Pediatric Neuromuscular Diseases. *Pediatrics* 2009; 123 (Suppl. 4): S222-S225.
- 37 Alves R, Resende M, Skomro R, Souza F, Reed U. Sleep and neuromuscular disorders in children. *Sleep Med. Rev.* 2009; 1 (2): 133-148.
- 38 Bass J, Corwin M, Gozal D, et al. The Effect of Chronic or Intermittent Hypoxia on Cognition in Childhood: A Review of the Evidence. *Pediatrics* 2004; 114 (3): 805-816.
- 39 Ievers-Landis C, Redline S. Pediatric sleep apnea: implications of the epidemic of childhood overweight. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (5): 436-441.
- 40 Fishman H, Massicotte C, Li R, Zabih W, McAdam LC, Al-Saleh S, Amin R. The Accuracy of an Ambulatory Level III Sleep Study Compared to a Level I Sleep Study for the Diagnosis of Sleep-Disordered Breathing in Children With Neuromuscular Disease. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (12): 2013-2020.
- 41 McNally EM. New approaches in the therapy of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Ann. Rev. Med.* 2007; 58: 75-88.
- 42 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.
- 43 New York Heart Association. Classes of heart failure. Disponible en: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>
- 44 McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation* 2015; 131: 1590-1598.
- 45 Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am. Heart J.* 2007; 154: 596-602.
- 46 Raman SV, Hor KN, Mazur W et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 153-161.
- 47 Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: results of a two-year open-label extension trial. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12: 39.
- 48 Wollinsky KH, Kutter B, Geiger PM. Long-term ventilation of patients with Duchenne muscular dystrophy: experiences at the Neuromuscular Centre Ulm. *Acta Myol.* 2012; 31: 170-178.
- 49 Finsterer J, Cripe L. Treatment of dystrophin cardiomyopathies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11: 168-179.
- 50 Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117: e350-408.



- 51 Ryan TD, Jefferies JL, Sawnani H, et al. Implantation of the HeartMate II and HeartWare left ventricular assist devices in patients with Duchenne muscular dystrophy: lessons learned from the first applications. *ASAIO J.* 2014; 60: 246–248.
- 52 Amodeo A, Adorasio R. Left ventricular assist device in Duchenne cardiomyopathy: can we change the natural history of cardiac disease? *Int. J. Cardiol.* 2012; 161: e43.
- 53 Iodice F, Testa G, Averardi M, Brancaccio G, Amodeo A, Cogo P. Implantation of a left ventricular assist device as a destination therapy in Duchenne muscular dystrophy patients with end stage cardiac failure: management and lessons learned. *Neuromuscul. Disord.* 2015; 25: 19–23.
- 54 Goudriaan M, Van den Hauwe M, Simon-Martinez C, Huenaerts C, Molenaers G, Goemans N, Desloovere K. Gait deviations in Duchenne muscular dystrophy – part 2. Statistical non-parametric mapping to analyze gait deviations in children with Duchenne muscular dystrophy. *Gait & Posture* 2018; 63:159-164.
- 55 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: 1844–1852.
- 56 Scher DM, Mubarak SJ. Surgical prevention of foot deformity in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr. Orthop.* 2002; 22 (3): 384-391.
- 57 Siegel IM, Miller JE, Ray RD. Subcutaneous lower limb tenotomy is the treatment of pseudohypertrophic muscular dystrophy: description of technique and presentation of twenty-one cases. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1968; 50: 1437–1443.
- 58 Grilfet J, Decroq L, RancentH ,Richeme C, Fournier M. Lower wxtremity surgery in muscular dystrophy. *Orthopaedics and Traumatology Surgery and Research* 2011; 634-638.
- 59 Wong B, Rybalsky I, Shellenbarger K,Cuixia Tian, McMahon M, Rutter M, Sawnani H, Jefferies J. Long-Term Outcome of Interdisciplinary Management of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Receiving Daily Glucocorticoid Treatment. *J. Pediatr.* 2017; 182: 296-303.
- 60 Leitch KK, Raza N, Biggar D, et al: Should foot surgery be performed for children with Duchenne muscular dystrophy? *J. Pediatr. Orthop.* 2005; 25: 95.
- 61 Escala de Fuerza Muscular Modificada. Fuente: Medical Research Council of the UK, Aids to the investigation of Peripheral Nerve Injuries. London, Pendragon House 1976; 6-7.
- 62 Houde S, Filiatrault M, Fournier A, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. *Pediatr. Neurol.* 2008; 38: 200–206.
- 63 King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2007; 68: 1607–1638.
- 64 Huber H, André G, Rumeau F, Journeau P, Haumont T, Lascombes P. Flexible intramedullary nailing for distal femoral fractures in patients with myopathies. *J. Child Orthop.* 2012; 6 (2): 119–123.
- 65 McAdam LC, Rastogi A, Macleod K, Douglas Biggar W. Fat Embolism Syndrome following minor trauma in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2012; 22 (12): 1035–1039.
- 66 Medeiros MO, Behrend C, King W, Sanders J, Kissel J, Ciafaloni E. Fat embolism syndrome in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2013; 80: 1350–1352.
- 67 Feder D, Koch ME, Palmieri B, Fonseca FLA, Carvalho AAS. Fat embolism after fractures in Duchenne muscular dystrophy: an underdiagnosed complication? A systematic review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017; 13: 1357–1361.
- 68 Case K, Apkon S, Eagle M, Gulyas A, Juel L, Matthews D et al. Rehabilitation management of the patient with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics* 2018; 142: S17-S33.
- 69 Mazzone ES, Coratti G, Sormani MP, Messina S, Pane M, D'Amico A, et al. Timed rise from floor as a predictor of disease progression in Duchenne Muscular Dystrophy: an observational study. *PLoS ONE* 2016; 11 (3): 1-9.
- 70 Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Sormani MP, Messina S, et al. Long-term natural history data in ambulant boys with Duchenne Muscular Dystrophy: 36-month changes. *PLoS ONE* 2014; 9 (10): 1-6.
- 71 Muntoni F, Domingos J, Manzur AY, Mayhew A, Guglieri M, The UK North Star Network, et al. Categorising trajectories and individual item changes of the North Star Ambulatory Assessment in patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS ONE* 2019; 14 (9): 1-21.
- 72 Lee H, Sawnani H, Horn P, Rybalsky I, Relucio L, Wong B. The Performance of the Upper Limb scores correlate with pulmonary function test measures and Egen Klassifikation scores in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 2016; 26 (4): 264-271.
- 73 Choi Y, Chun S, Kim Y, Shin H. Lower extremity join contracture according to ambulatory status in children with Duchenne Muscular Dystrophy. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2018; 19: 287-293.
- 74 Kiefer M, Bonarriga K, Quatman-Yates C, Fowler A. Progression of ankle plantarflexion contractures and functional decline in Duchenne Muscular Dystrophy: implications for physical therapy management. *Pediatr. Phys. Ther.* 2019; 31: 61-66.
- 75 Kostek M, Gordon B. Exercise is an adjuvant to contemporary dystrophy treatments. *Exer. Sport Sci. Rev.* 2018; 46 (1): 34-41.



- 76 Kostek M. Precision medicine and exercise therapy in Duchenne Muscular Dystrophy. *Sports* 2019; 7 (64): 1-13.
- 77 Van Bruggen HW, Van Den Engel-Hoek L, Steenks MH, et al. Reduced mandibular range of motion in Duchenne muscular dystrophy: predictive factors. *J. Oral Rehabil.* 2015; 42: 430–438.
- 78 Shimizu-Fujiwara M, Komaki H, Nakagawa E, et al. Decreased resting energy expenditure in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2012; 34: 206–212.
- 79 Lamb MM, West NA, Ouyang L, et al. Corticosteroid treatment and growth patterns in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr.* 2016; 173: 207–213.
- 80 West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, et al. Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr.* 2013; 163: 1759–1763.e1.
- 81 Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual.* Champaign, IL: Human Kinetic Books, 1988.
- 82 Martigne L, Salleron J, Mayer M, et al. Natural evolution of weight Status in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective audit. *Br. J. Nutr.* 2011; 105: 1486–1491.
- 83 Davis J, Samuels E, Mullins L. Nutrition Considerations in Duchenne muscular dystrophy. *Nutr. Clin. Pract.* 2015; 30: 511–521.
- 84 Elliott SA, Davidson ZE, Davies PS, Truby H. Predicting resting energy expenditure in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2012; 16: 631–635.
- 85 Davidson ZE, Truby H. A review of nutrition in Duchenne muscular dystrophy. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2009; 22 (5): 383-393.
- 86 Toussaint M, Davidson Z, Bouvoie V, Evenepoel N, Haan J, Soudon P. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy: practical recommendations to guide management. *Disabil. Rehabil.* 2016; 38: 2052–2062.
- 87 Archer SK, Garrod R, Hart N, Miller S. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy assessed by validated questionnaire. *Int. J. Lang. Commun Disord.* 2013; 48: 240–246.
- 88 Hanayama K, Liu M, Higuchi Y, et al. Dysphagia in patients with Duchenne muscular dystrophy evaluated with a questionnaire and videofluorography. *Disabil. Rehabil.* 2008; 30: 517–522.
- 89 Kraus D, Wong BL, Horn PS, Kaul A. Constipation in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, diagnosis, and treatment. *J. Pediatr.* 2016; 171: 183–188.
- 90 Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr. Orthop.* 2000; 20: 71–74.
- 91 McDonald DG, Kinali M, Gallagher AC, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2002; 44: 695–698.
- 92 Ness K, Apkon SD. Bone health in children with neuromuscular disorders. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 2014; 7: 133–142.
- 93 Simm et al. on behalf of the APEG Bone Mineral Working Group Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2018; 54: 223–233.
- 94 Fernández A, Sosa P, Setton D, et al. Calcio y nutrición [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2011 Jul [actualizado Jul 2011, citado mayo 2020]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/calcio.pdf>
- 95 Vademecum Hospital de Pediatría Juan P, Garrahan. Disponible en: <https://farmacia.garrahan.gov.ar/Vademecum/Busqueda>
- 96 Wood CL, Cheetham TD, Guglieri M, et al. Testosterone treatment of pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Neuropediatrics* 2015; 46: 371–376.
- 97 Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100: 2171–2180.
- 98 Darmahkasih A et al. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2020; 61 (4):4 66-474.
- 99 Hendriksen J, Vles J. Muscle and brain: a dyad with important diagnostic and therapeutic implications. Comment on: Ricotti 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.
- 100 Hendriksen JG, Vles JS. Are males with Duchenne muscular dystrophy at risk for reading disabilities? *Pediatr. Neurol.* 2006; 34: 296–300.
- 101 Andrews JG, Wahl RA. Duchenne and Becker muscular dystrophies in adolescents: current perspectives. *Adolescent Health Medicines and Therapeutics* 2018; 9: 53-63.
- 102 Arias R, Andrews J, Pandya S, Pettit K, Trout C, Apkon S, Karwoski J, Cunniff C, Matthews D, Miller T, Davis MF, Meaney FJ. Palliative care services in families of males with muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2011; 44 (1): 93-101.
- 103 Silva TD, Massetti T, Monteiro CB, Trevizan IL, Arab C, Caromano FA, Voos MC, Oliveira AS, Favero FM. Pain characterization in Duchenne muscular dystrophy. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2016; 74 (9): 767-774.





- 104 Bann C, Abresch R, Biesecker B, Caspers Conway K, Heatwole C, Peay H, Scal P, Strober J, Uzark K, Wolff J, Margolis M, Blackwell A, Street N, Montesanti A, Bolen J. Measuring quality of life in muscular dystrophy. *Neurolog*. 2015; 84 (10): 1034–1042.
- 105 Colombo P, Nobile M, Tesi A, Civati F, Gandossini S, Mani E, Molteni M, Bresolin N, D'Angelo G. Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: Emotional, behavioral and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2017; 21 (4): 639-647.
- 106 Hellebrekers DMJ, Lionarons JM, Faber CG, Klinkenberg S, Vles JSH, Hendriksen JGM. Instruments for the Assessment of Behavioral and Psychosocial Functioning in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy; a Systematic Review of the Literature. *J. Pediat. Psychol*. 2019; 44 (10): 1205-1223.
- 107 Fergus S, Zimmerman MA. Adolescent resilience: a framework for understanding healthy development in the face of risk. *Annu. Rev. Public Health* 2005; 26: 399-419.
- 108 Ong AD, Bergeman CS, Bisconti TL, Wallace KA. Psychological resilience, positive emotions, and successful adaptation to stress in later life. *J. Pers. Soc. Psychol*. 2006; 91 (4): 730-749.
- 109 Nuñez B. La familia con un niño con discapacidad; *Arch. Argent. Pediatr* 2003; 101(2): 133-142.
- 110 American Academy of Pediatrics Section on Cardiology, Cardiac, Surgery. Cardiovascular Health Supervision for Individuals Affected by Duchenne or Becker Muscular Dystrophy. *Pediatrics* 2005; 116 (6): 1569-1573.
- 111 Verhaart I et al. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Neurology* 2019; 15: 373-386.
- 112 Connolly A et al. Steroids in Young Boys with DMD. *Muscle and Nerve* 2019; 59: 650–657.
- 113 Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids. *Trends Endocrinol. Metab*. 2018; 29: 42–54.
- 114 Quattrocelli M, Barefield DY, Warner JL, Vo AH, Hadhazy M, Earley JU, et al. Intermittent glucocorticoid steroid dosing enhances muscle repair without eliciting muscle atrophy. *J. Clin. Invest*. 2017; 127 (6): 2418–2432.
- 115 Bello L, Gordish-Dressman H, Morgenroth LP, et al, and the CINRG Investigators. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology* 2015; 85: 1048–1055.
- 116 McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet* 2018; 391 (10119): 451–461.
- 117 Shieh PB et al. Deflazacort versus prednisone/prednisolone for maintaining motor function and delaying loss of ambulation: a post hoc analysis from the ACT DMD trial. *Muscle Nerve* 2018; 58: 639–645.
- 118 Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2016; 87: 2123–2131.
- 119 Guglieri M, Van Ruiten HJA, Speed C, Hart K, Watson G, McColl E, et al. FOR-DMD: Double-blind randomised trial to optimise corticosteroid regime in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Developmental Medicine & Child Neurology* 2015; 57 (Suppl.s1): 25-26.
- 120 Moxley R, Ashwal S, Pandya S, et al. Practice parameters: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy. *Neurology* 2005; 64: 13-20.
- 121 Mavroudis PD et al. Population pharmacokinetics of vamorolone (VBP15) in healthy men and boys with Duchenne muscular dystrophy. *J. Clin. Pharmacol*. 2019; 59 (7): 979-988.
- 122 Conklin LS et al. Phase IIa trial in Duchenne muscular dystrophy shows vamorolone is a first-in-class dissociative steroidal anti-inflammatory drug. *Pharmacol. Res*. 2018; 136: 140–150.
- 123 Kornegay JN et al. The paradox of muscle hypertrophy in muscular dystrophy. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am*. 2012; 23; 149–172.
- 124 Kornegay JN et al. Dystrophin-deficient dogs with reduced myostatin have unequal muscle growth and greater joint contractures. *Skelet. Muscle* 2016; 6: 14.
- 125 Servais L, Straathof C, Scharac U, Kleind A, Leinonen M, Hashame S, Meier T, De Waele L, Gordish-Dressman H, McDonald C, Mayeri O, Voijt T, Mercuri E, Buysef G, for the SYROS and CINRG DNHS Investigators. Long-term data with idebenone on respiratory function outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 2020; 30: 5–16.
- 126 Buyse GM et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1748–1757.
- 127 Hafner P et al. Improved muscle function in Duchenne muscular dystrophy through L-arginine and metformin: an investigator-initiated, open-label, single-center, proof-of-concept study. *PLOS ONE* 2016; 11: e0147634.
- 128 Dorchie OM et al. The anticancer drug tamoxifen counteracts the pathology in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Am. J. Pathol*. 2013; 182: 485–504.
- 129 Finanger E et al. Phase 1 study of edasalonexent (CAT-1004), an oral NF- $\kappa$ B inhibitor, in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy. *J. Neuromuscul. Dis*. 2019; 6: 43–54.
- 130 McDonald CM 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: 1489–1498.



- 131 Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tulinius M, Buccella F, Morgenroth LP, et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J. Comp. Eff. Res.* 2020; 9 (5): 341-360.
- 132 Bushby K, Finkel R, Wong B et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014; 50 (4): 477-487.
- 133 Aartsma-Rus A, Goemans NA sequel to the eteplirsén saga: eteplirsén is approved in the United States but was not approved in Europe. *Nucleic Acid Ther.* 2019; 29: 13-15.
- 134 Mendel JR et al. Longitudinal effect of eteplirsén versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* 2016; 79: 257-271.
- 135 Bladen CL et al. The TREAT- NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum. Mutat.* 2015; 36: 395-402.
- 136 Aartsma-Rus A, Corey D. The 10th Oligonucleotide Therapy Approved: Golodirsén for Duchenne Muscular Dystrophy. *Nucleic Acid Therapeutics* 2020; 30 (2): 67-70.
- 137 Komaki H et al. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sci. Transl Med.* 2018; 10: eaan0713.
- 138 Duan DS. Systemic AAV micro-dystrophin gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Mol. Ther.* 2018; 26: 2337-2356.
- 139 Young CS et al. A single CRISPR-Cas9 deletion strategy that targets the majority of DMD patients restores dystrophin function in hiPSC- derived muscle cells. *Cell Stem Cell* 2016; 18: 533-540.
- 140 Skuk D, Tremblay JP. Cell therapy in muscular dystrophies: many promises in mice and dogs, few facts in patients. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2015; 15: 1307-1319.
- 141 Cossu G et al. Intra- arterial transplantation of HLA- matched donor mesoangioblasts in Duchenne muscular dystrophy. *EMBO Mol. Med.* 2015; 7: 1513-1528.
- 142 Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat. Protoc.* 2007; 2: 3081-3089.
- 143 Kenji RQ, Lim CY, Toshifumi Y. Applications of CRISPR/Cas9 for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *J. Pers. Med.*, 2018; 8: 38.
- 144 Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker muscular dystrophy and adrenal suppression. *PLoS Curr.* 2017; 9.
- 145 Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013; 95: 1057-1061.
- 146 Finder J, Mayer OH, Sheehan D, Sawnani H, Abresch RT, Benditt J, et al. Pulmonary endpoints in duchenne muscular dystrophy. A workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 512-519.
- 147 Mayer OH, Finkel RS, Rummey C, Benton MJ, Glanzman AM, Flickinger J, et al. Characterization of pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (5): 487-494.
- 148 Connolly AM, Florence JM, Zaidman CM, Golumbek PT, Mendell JR, Flanigan KM, et al. Clinical trial readiness in nonambulatory boys and men with duchenne muscular dystrophy: MDA-DMD network followup. *Muscle Nerve* 2016; 54 (4): 681-689.
- 149 Pane et al. Benefits of glucocorticoids in non-ambulant boys/men with Duchenne muscular dystrophy: A multicentric longitudinal study using the Performance of Upper Limb test. *Neuromuscular Disorders* 2015; 25 (10): 749-753.
- 150 Merlini L, Gennari M, Malaspina E, et al. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. *Muscle Nerve* 2012; 45: 796-802.
- 151 Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, et al. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2011; 77: 444-452.