



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
<https://doi.org/10.14295/p.v52i3.153>



Originales

Consenso colombiano para el seguimiento de pacientes con Distrofia muscular de Duchenne

Maritza Muñoz Rivas¹, Sandra Milena Castellar Leones^{2,3}, Edicson Ruiz Ospina^{2,3}, Diego M. Chaustre Ruiz⁴, Rogelio Camacho Echeverri^{5,6,7}, Maria Eugenia Miño Arango⁸, Blanca Doris Rodríguez⁹, Lina Marcela Tavera Saldaña¹⁰, Pilar Guerrero^{11,12}, Martha Piñeros⁵, Dagoberto Cabrera Hemer^{26,27}, Juan Carlos Prieto^{13,14}, Asid Rodríguez¹⁵, Martha Gómez¹⁶, Carolina Rivera⁵, Marcela Galvez^{5,17,18}, Gustavo Contreras García^{19,20}, Sandra Ospina²¹, Lina Mora^{13,22}, Lina Moreno²³, José María Satizábal Soto²³, Diana Pilar Soto Peña^{2,6,7}, Manuel Huertas Quiñoñes^{5,6,21}, Jenny Jurado²⁵, Sergio Nossa², Ximena Palacios⁶, Pilar Guarnizo⁵, Luz Helena Castaño²⁸, Mary García Acero^{2,13}

1 Centro médico Imbanaco, Cali, Colombia.

2 Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, Bogotá, Colombia

3 Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

4 Hospital Central Policía Nacional, Bogotá, Colombia

5 Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, Bogotá Colombia

6 Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

7 Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia

8 Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

9 Centro de Rehabilitación Integral de Boyacá (CRIB), Tunja, Colombia

10 Fundación conexión neurológica, Armenia, Colombia

11 Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

12 Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

13 Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

14 Hospital La Victoria, Bogotá, Colombia

15 Hospital Universidad Del Norte, Barranquilla, Colombia

16 Unidad de perinatología y terapia fetal del caribe – Unifetal, Barranquilla, Colombia

17 Hospital Universitario Mayor, Bogotá, Colombia

18 Gencell Pharma, Bogotá, Colombia

19 Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

20 Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga, Colombia.

21 Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

22 Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

23 Facultad de Salud, Universidad Del Valle, Cali, Colombia

24 Escuela colombiana de rehabilitación, Bogotá, Colombia

25 Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia

26 Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

27 Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

28 Asociación Colombiana de Nutrición Clínica

*Autor para correspondencia. Mary García Acero

Correo electrónico: garcia.mary@javeriana.edu.co

Como Citar: Muñoz R., Castellar S., Ruiz E., et al. Consenso colombiano para el seguimiento de pacientes con Distrofia muscular de Duchenne. . Pediatr. 2019;52(3):75-84.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de agosto de 2019

Aceptado el 20 de noviembre de 2019

Palabras clave:

distrofia muscular de Duchenne
enfermedad neuromuscular
conferencia de consenso
manejo de la enfermedad
diagnóstico
seguimiento

Keywords:

Duchenne muscular dystrophy
neuromuscular disease
consensus development conference,
diagnosis
disease management

R E S U M E N

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es la miopatía más común en niños, de herencia recesiva ligada al cromosoma X y causada por mutaciones en el gen DMD (Xp21.2). Se caracteriza por atrofia y debilidad muscular progresiva, con consecuentes complicaciones musculoesqueléticas, respiratorias y cardíacas, entre otras. Considerando la alta prevalencia de esta condición (prevalencia mundial 0.5 por cada 10 000 hombres) (1,2) y la importancia del manejo multidisciplinar para el diagnóstico oportuno y el manejo adecuado de los pacientes, se realiza un consenso interdisciplinario de expertos para proponer recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes colombianos con DMD.

Colombian consensus for the follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy

A B S T R A C T

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common myopathy in children, X-linked recessive disease, caused by mutations in the DMD gene (Xp21.2). It is characterized by progressive muscular atrophy and weakness, with consequent musculoskeletal, respiratory and cardiac complications, among others. Considering the high prevalence of this condition (Worldwide prevalence 0.5 per 10,000 men) (1,2) and the importance of multidisciplinary management for the timely diagnosis and proper management of patients, an interdisciplinary consensus of experts is made to propose recommendations for the diagnosis and follow up of Colombian patients with DMD.

Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) (OMIM #310200, ORPHA: 98896) es la distrofia muscular más grave y común en niños. Es un trastorno genético progresivo causado por mutaciones en el gen de la distrofina, que provoca la ausencia de la proteína distrofina (3,4); una proteína estructural que une el citoesqueleto a la matriz extracelular, actúa como estabilizador de las fibras musculares durante la contracción.

La DMD es una condición recesiva ligada al cromosoma X, con una prevalencia de 1 en 5 000 recién nacidos masculinos (1,2). Los primeros síntomas inician frecuentemente a la edad de 2 a 3 años, se manifiesta con síntomas de retraso del desarrollo psicomotor (5). Posteriormente, con la pérdida gradual de la función muscular, aparecen dificultades para la marcha e incluso hasta pérdida de esta a los 12 años; esto asociado a deterioro respiratorio hacia la segunda década de la vida y posterior muerte prematura por insuficiencia respiratoria o cardíaca (6,7).

Recientemente, se han desarrollado terapias específicas para algunos genotipos de la DMD, se ha demostrado que para todas las mutaciones en la DMD el manejo multidisciplinario sintomático y la rehabilitación retardan la progresión de la enfermedad y, por lo tanto, mejoran y prolongan la esperanza de vida (6,8,9,10). Por esto, es fundamental establecer recomendaciones que permitan hacer un adecuado seguimiento.

Fisiopatología

La DMD y la forma alélica más leve, la distrofia muscular de Becker (DMB), se heredan como trastornos recesivos ligados a X,

causados por mutaciones del gen de la distrofina ubicado en Xp21. Este es el gen identificado más grande en el genoma humano, que abarca 2.4 Mb y 79 exones, con alta tasa de mutaciones, con aproximadamente un tercio de todos los casos resultantes de una mutación espontánea (11,12).

Las mutaciones que producen la ausencia completa de la proteína o que producen proteínas truncadas están relacionadas con el fenotipo de la DMD. De acuerdo con la literatura, las deleciones y duplicaciones parciales del gen DMD representan del 60 al 70% de todos los casos; en aproximadamente el 20% se detectan duplicaciones de uno o más exones, mientras que las mutaciones puntuales de diferente tipo (pequeñas deleciones, inserciones o mutaciones puntuales) son responsables del 10% restante de los casos (13). En estos reordenamientos, la regla del marco de lectura también conocida como empalme alternativo o splicing alternativo (proveniente del inglés) explica la diferencia clínica; las deleciones o duplicaciones que cambian el marco de lectura del ARNm de distrofina (fuera del marco) llevan al fenotipo de la DMD más grave, mientras que el fenotipo de DMB más leve ocurre si el marco de lectura se conserva (en marco); debido a que hay producción de una proteína más corta pero parcialmente funcional (14,15).

El producto proteico del gen DMD, llamado distrofina, se expresa en los músculos esqueléticos, el corazón y el cerebro. Actúa uniendo el citoesqueleto a la matriz extracelular como un amortiguador durante la contracción muscular (16), por ende, la ausencia de distrofina da como resultado la falta de un vínculo mecánico con el complejo de distrofina-glicoproteína y produce una degeneración muscular inducida por la contracción (17,11); se experimenta fragilidad, inflamación, daño crónico y, finalmente, fibrosis y reemplazo graso. Estos cambios patológicos

se manifiestan clínicamente con la pérdida progresiva de masa y fuerza muscular. Aunque el papel de la distrofina en el cerebro sigue siendo en gran parte desconocido, el deterioro intelectual se ha documentado en aproximadamente el 30% de los sujetos con DMD (18).

El síntoma principal de la DMD es la debilidad muscular progresiva y la atrofia, suele manifestarse clínicamente hacia los 2 años con retraso en el desarrollo o síntomas de debilidad muscular. Las características clínicas tempranas evidentes en la fase ambulatoria temprana de la DMD incluyen dificultad para levantarse del piso (signo de Gowers), dificultad para correr o saltar, marcha anormal o en puntas y caídas frecuentes (19). Durante la evaluación, la pseudohipertrofia de gastrocnemios y la debilidad muscular pueden detectarse desde edad temprana (6). Los niños progresan en el hito motor grueso del desarrollo con leves cambios de sus habilidades motoras, alcanzando una fase de meseta entre los 4 y los 8 años (20).

Con la progresión de la enfermedad, la debilidad muscular afecta a todos los músculos esqueléticos y se reduce la función motora en las extremidades; hay disminución de la movilidad y cambios en la estructura muscular, dados por reemplazo de las fibras musculares por tejido graso que conllevan a la aparición de contracturas articulares y ocasionan la aparición de la fase ambulatoria tardía (19). La evolución de la enfermedad implica la pérdida de la marcha independiente entre los 12 y 14 años y, por consecuencia, la aparición de escoliosis debida a la debilidad axial. En la fase no ambulatoria temprana el corazón y los músculos respiratorios experimentan cambios patológicos similares, lo que promueve ya en la fase tardía cardiomiopatía dilatada progresiva, arritmia, enfermedad pulmonar restrictiva y trastornos del sueño, entre otros (6,21,22,19).

Objetivo

En diferentes países del mundo se han publicado consensos de diagnóstico, manejo y seguimiento de la DMD (11,8,12). A pesar de ello, cada país debe adaptar el manejo de esta condición a su modelo de salud. El objetivo de este documento es presentar una guía a los diversos profesionales de la salud para promover el diagnóstico oportuno y específico, orientar y planificar el seguimiento en las diferentes fases de la enfermedad.

Metodología

Para la elaboración de este documento se constituyó un grupo de trabajo integrado por médicos tratantes de pacientes con DMD de instituciones de salud de diversas ciudades del país con especialidades en neurología pediátrica, fisiatría, fisioterapia infantil, fisioterapia, pediatría, psicología clínica, nutrición, cardiología, neumología, genética, ortopedia y reumatología.

Cada miembro del panel de expertos recibió literatura de los consensos y guías de diagnóstico, manejo y seguimiento de la DMD publicadas en inglés y en español. Se celebró una reunión presencial (14 y 15 de junio de 2019; Santa Marta, Colombia) en la que expertos de las diferentes áreas presentaron la mejor evidencia disponible sobre recomendaciones de seguimiento y manejo en las diferentes fases de la enfermedad.

Estas se sometieron a consideración para recomendación en el consenso nacional mediante un proceso de votación anónima por metodología Delphi (13), con las recomendaciones de acuerdo con la metodología llamada "conferencia de consenso" del National Institutes of Health (14).

Los participantes emitieron su grado de acuerdo con la recomendación mediante una escala de Likert de 9 grados (1 a 3; desacuerdo, 4 a 6: ni de acuerdo ni en desacuerdo y 7 a 9: de acuerdo) e hicieron sugerencias de modificación de acuerdo con la práctica clínica y la estructura del sistema de salud colombiano. Una recomendación fue aprobada si más del 80% de los participantes estuvo de acuerdo (puntuación de 7 a 9 en la escala de Likert).

Uno de los autores actuó como secretario científico del consenso, elaboró el acta de la reunión, hizo el recuento de votos de las distintas rondas de votación y el registro de comentarios a cada recomendación. Las conclusiones de la conferencia de consenso fueron redactadas, revisadas y aprobadas por el grupo de trabajo.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica de la DMD se debe considerar en un niño con cualquiera de los siguientes hallazgos: debilidad proximal a partir de los dos a cinco años; retraso en el desarrollo psicomotor; dificultad para subir o bajar escaleras; caídas frecuentes; dificultad para levantarse del suelo (signo de Gowers) y anomalía de la marcha (marcha en punta de pies); hipertrofia (pseudohipertrofia) de la pantorrilla, en presencia o no de antecedente familiar similar, sumado a aumento marcado de creatina quinasa (CK) en suero, 50-100 veces más alta del límite normal superior de niños pequeños no afectados (26) y ocasionalmente niveles elevados de transaminasas séricas (aspartato y alanina aminotransferasas, también producidas por células musculares) (27).

En un paciente con sospecha clínica de la DMD respaldada por un aumento marcado en los niveles de CK deben realizarse pruebas moleculares para detectar variantes genéticas en el gen de la distrofina; por frecuencia del tipo de mutaciones, el abordaje inicial se debe realizar mediante amplificación de la sonda dependiente de la ligación múltiple (MLPA) para el gen DMD. Es la prueba más confiable y rentable para detectar deleciones y duplicaciones, puesto que analiza todos los exones del gen de la distrofina (28,19,29). Si se documenta deleción de un único exón, se debe descartar mediante secuenciación la presencia de una mutación puntual o polimorfismo en el sitio de unión de la sonda (11). Si el estudio de deleción/duplicación no identifica ninguna alteración, la secuenciación del gen DMD permitirá la identificación de pequeñas deleciones, inserciones o mutaciones puntuales (16).

La biopsia muscular con ausencia total de la expresión de distrofina en las fibras musculares, que representó la prueba diagnóstica para la DMD, actualmente se evita y ha sido reemplazada por las pruebas genéticas. Aún así, la biopsia muscular puede ser útil en algunos raros casos en los que las pruebas genéticas no revelan una mutación, pero el paciente muestra un fenotipo de la DMD claro o cuando existe incertidumbre sobre la patogenicidad de una variante en el gen de la distrofina (30).

La identificación de una mutación específica de la DMD es esencial para un diagnóstico preciso, un tratamiento individualizado y para definir el pronóstico, así como para ofrecer el asesoramiento genético apropiado para las familias (31).

- Manejo y seguimiento

El manejo de pacientes con la DMD requiere un equipo multidisciplinario con enfoque tanto en medidas sintomáticas como de rehabilitación. Las pautas integrales publicadas en 2010 (11,32) y actualizadas en 2018 (8,9) han ayudado a estandarizar el cuidado global de la DMD. El equipo multidisciplinario involucra diferentes especialidades como pediatría, genética, cardiología, neumología, ortopedia, nutrición, endocrinología, fisiatría, fisioterapia y psicología. Aunque el rol de cada especialidad varía según la etapa de la enfermedad en que se encuentre el paciente y la progresión de los síntomas, todos deben participar en el diagnóstico y seguimiento.

Las guías de práctica actuales indican que el uso de corticosteroides en todos los pacientes con la DMD retrasa la progresión de la debilidad muscular, prolonga la deambulación y estabiliza la función respiratoria (33,34). Además, tiene propiedades de protección cardiovascular y previenen la rápida progresión de la escoliosis (35,36). Los corticosteroides prescritos con mayor frecuencia en la DMD son prednisolona (0.75 mg/kg/día) y deflazacort (0.9 mg/kg/día) (37); generalmente se introducen en la meseta de habilidades motoras del niño, alrededor de los 4 a 5 años (38,32). El tratamiento después de la pérdida de la marcha ha demostrado un beneficio en la disminución de la progresión de la escoliosis y el retraso del deterioro cardiopulmonar (39,40).

Adicionalmente han surgido terapias potenciales específicas para la DMD. Entre las más prometedoras están los oligonucleótidos antisentido que inducen salto de exones (41,42) como Eteplirsén (AVI-4658) y diseñado específicamente para la omisión del exón 51 (43); y las terapias de salto de codón de parada temprana originadas en mutaciones sin sentido, como Ataluren, también conocido como Translarna, que inducen la lectura de codones de parada prematuros mediante la unión a los ribosomas y previene el reconocimiento de las señales de parada, lo que permite así la generación de una proteína de distrofina modificada de longitud completa (44).

La vigilancia en la DMD se centra en la detección temprana de complicaciones de la enfermedad, pero también en identificar las necesidades específicas de cada paciente para optimizar su estado físico, social, educativo y psicológico. Mediante este consenso de médicos tratantes colombianos de pacientes con la DMD se busca exponer las recomendaciones de seguimiento adaptadas a cada fase de la enfermedad, para lograr que el manejo de pacientes con la DMD se pueda hacer en todo el país en los diferentes niveles de atención.

- Manejo y seguimiento neuromuscular

Se debe promover un manejo concertado basado en pruebas que permitan identificar factores de riesgo, hacer seguimiento clínico, instaurar medidas y recomendaciones, así como orientar metas terapéuticas. Por lo que se sugiere utilizar escalas de evaluación apropiadas para la edad, funcionalmente significativas y con carga mínima sobre el paciente.

La evaluación debe realizarse cada 6 meses, y debe incluir en la fase ambulatoria pruebas como la medida de función motora 32 Motor Function Measure (MFM), las pruebas funcionales cronometradas (45), la prueba North Star Ambulatory Assessment (NSAA) (46,47, 48) y el test de marcha en 6 minutos en niños mayores de 5 años (49). En niños menores de 5 años las pruebas deben incluir, NSAA revisada (50) y la prueba MFM 20 (51,52). En la fase no ambulatoria se recomienda evaluar cada 6 meses con MFM 32 o 20 de acuerdo con la edad y evaluar la función de miembros superiores con la escala Performance of Upper Limb (PUL) (53,54).

La prevención de las contracturas depende del posicionamiento articular y la movilidad de cada paciente. En cada valoración clínica debe realizarse la evaluación de la movilidad articular para poder realizar el seguimiento de aparición y empeoramiento de contracturas o deformidades articulares, que pueden provocar mayores limitaciones funcionales. La prescripción de órtesis debe adaptarse a las necesidades individuales, la etapa de la enfermedad y las expectativas del paciente y la familia.

Las evaluaciones funcionales permiten predecir la pérdida de la marcha a un año (8). Los pacientes con DMD próximos a perder marcha o con pérdida de la misma, pueden llegar a tener que hacer uso de silla de ruedas. Esta debe prescribirse según las necesidades de cada paciente por un equipo multidisciplinario que incluya un especialista en Medicina Física y Rehabilitación, que se consideren factores como habilidades funcionales, complicaciones musculoesqueléticas, el coeficiente intelectual, las condiciones estructurales del medio del paciente para definir el tipo de silla (manual o motorizada).

- Seguimiento ortopédico

En cuanto a la vigilancia de desarrollo de escoliosis, debe monitorizarse anualmente mediante evaluación clínica (test de Adams) (55). Si se observa escoliosis, es necesario realizar radiografía anteroposterior; si la curva tiene angulación menor a 20°, efectuar control radiológico anual o semestral si la curva es mayor. Una vez se inicia uso de silla de ruedas debe realizarse una evaluación de referencia con radiografía anteroposterior y lateral de la columna vertebral.

Respecto a las intervenciones quirúrgicas, en la fase ambulatoria temprana no se recomienda realizar intervenciones (56); en la fase ambulatoria tardía, no hay evidencia que la cirugía prolongue la marcha y queda a criterio médico de acuerdo con el paciente y considerando que los beneficios sean mayores a los riesgos. Sin embargo, no se recomienda realizar procedimientos quirúrgicos en deformidad de flexión de la rodilla mayor de 10° o fuerza de cuádriceps de grado 3/5 o menor. Las deformidades graves en pie equino en la fase no ambulatoria deben corregirse para manejo de movilidad en triciclo o mejorar posicionamiento en silla de ruedas (57). La cirugía de columna tiene indicación relativa en pacientes no ambulatorios con madurez esquelética que tienen una curvatura de la columna de más de 20° y fracturas vertebrales dolorosas a pesar de tratamiento médico (58).

Las fracturas son comunes en la DMD y se ha observado una mayor frecuencia de fracturas de huesos vertebrales en individuos en manejo con corticosteroides (59). En general, el manejo de fracturas en individuos con la DMD se considera

susceptible de corrección quirúrgica solo si hay deambulación, de lo contrario, se recomienda manejo ortopédico.

- Seguimiento salud ósea

La limitación de la movilidad y el uso de corticoesteroides, son factores asociados con alteración en la masa ósea y fracturas por fragilidad, por lo que el manejo de la salud ósea del paciente debe realizarse desde la fase ambulatoria temprana. En los paraclínicos se incluye la medición de 25-OH vitamina D, calcio, fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea (esta última cuando se toma la decisión de inicio de esteroides) (60,61), y seguimiento con las mismas pruebas anualmente.

La evaluación imagenológica de la salud ósea debe realizarse con densitometría (DXA) (medición de cuerpo total menos cabeza, columna lumbar L1-L4 y, si está disponible, morfometría vertebral) (60) al momento del diagnóstico (pacientes mayores de 2 años de edad) y control anual. Agregado a esto, si en el control con densitometría anual hay una disminución mayor a 0.5 desviaciones estándar (SD) en la densidad mineral ósea lumbar, se debe solicitar radiografía de columna dorso-lumbar lateral basal con control cada 1 a 2 años y, si está en terapia, con corticoesteroides o cada 2 a 3 años.

- Seguimiento respiratorio

Se recomienda realizar evaluación clínica cada 3 meses por neumología para evaluar progresión de la debilidad muscular, repercusión funcional y saturación de oxígeno. La valoración con pruebas funcionales se puede realizar a partir de los 4 años con evaluación anual de la capacidad vital forzada (CVF) mediante espirometría pre y post broncodilatador (62), presiones musculares máximas inspiratoria y espiratoria (PIM y PEM), pico flujo de tos (PFT, si está disponible) (9,12) e intercambio gaseoso hasta que se detecte una alteración, posteriormente una evaluación semestral o trimestral de acuerdo a evolución (63,64).

Los estudios de sueño se deben realizar cuando el paciente tiene síntomas sugestivos de hipoventilación (tabla 1), pérdida de la marcha o valores de CVF por debajo de 60% (65).

Considerando el alto riesgo de infecciones respiratorias, deben incluirse la vacuna antineumocócica 23-valente en mayores de 2 años y la inmunización anual contra influenza (11).

- Seguimiento cardíaco

Las complicaciones cardíacas son una de las principales causas de mortalidad. Se caracterizan por disfunción diastólica secundaria a cardiomiopatía hipertrófica asociada a anomalías inespecíficas electrocardiográficas como la taquicardia sinusal, seguido de dilatación progresiva de cámaras y fibrosis subendocárdica, lo que culmina en disfunción diastólica (cardiomiopatía dilatada) y arritmias (66).

La evaluación al momento del diagnóstico debe incluir valoración clínica por cardiología, electrocardiograma (ECG) e imágenes no invasivas como ecocardiografía transtorácica o resonancia magnética nuclear cardíaca (32,9), con revisiones anuales en individuos asintomáticos. Si aparecen manifestaciones de insuficiencia cardíaca o anomalías en las imágenes cardíacas como fibrosis miocárdica, dilatación del ventrículo izquierdo o disfunción sistodiastólica ventricular, la frecuencia de la monitorización debe incrementarse cada 3 a 6 meses.

- Seguimiento nutricional

El daño muscular progresivo de la DMD conlleva a debilidad muscular, compensaciones posturales, contracturas y deformidades progresivas que contribuyen al sedentarismo e incrementan el riesgo de malnutrición (67). Sin contar los efectos asociados a la terapia con corticoesteroides en quienes lo reciben.

Cada fase de la enfermedad tiene diferentes comorbilidades y requerimientos energéticos (67,68,69), así como cambios en la composición corporal con disminución de la masa muscular y aumento de la masa grasa (70). Por lo que todos los pacientes deben ser valorados por nutrición desde el momento del diagnóstico y continuar seguimiento trimestral para ajustar el abordaje nutricional a la fase de la enfermedad, a los requerimientos nutricionales y a los posibles síntomas gastrointestinales que se presenten (71,72).

Tabla 1. Síntomas de hipoventilación que indican realización de estudio del sueño

Cefalea continua o matinal
Fatiga
Despertares con disnea o taquicardia
Somnolencia diurna
Pesadillas
Falta de atención
Síntomas y signos de falla cardíaca derecha
Irritabilidad o ansiedad
Mal rendimiento escolar
Depresión
Dolores musculares
Pérdida de peso u obesidad

En estadios avanzados de la enfermedad por debilidad muscular progresiva puede aparecer disfagia (72,71), por lo que se recomienda valoración por fonología, así como considerar vías alternas de alimentación enteral para mantener la ingesta calórica requerida y disminuir el riesgo de broncoaspiración (8). Los signos para considerar el inicio de algún tipo de nutrición enteral incluyen: imposibilidad para mantener la ingesta calórica recomendada, alto riesgo de broncoaspiración, duración de la ingesta de alimentos superior a 30 minutos, pérdida de peso o dificultad para aumentar de peso en 3 meses, disminución de dos o más percentiles de peso (8).

- Seguimiento psicológico

La DMD es una enfermedad con compromiso principalmente muscular, pero también presenta compromiso de otros sistemas por evolución de la enfermedad, por lo que tiene un importante impacto psicológico y social dadas las limitaciones en la actividad física, fatiga, alteraciones del sueño e incluso dolor (73,74). También las dificultades en la integración social, estigmatización y el impacto de la enfermedad en la dinámica familiar (75,76).

Algunos pacientes también pueden presentar manifestaciones del sistema nervioso central, como problemas cognitivos (20 a 50% de los individuos tienen déficit cognitivo) (77), trastorno del espectro autista, déficit de atención e hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo y trastornos afectivos (78,77,79).

Por tal motivo, la evaluación del desarrollo y la evaluación neuropsicológica del niño y el adolescente con DMD se deben realizar de manera oportuna para identificar las fortalezas y las deficiencias neurocognitivas; así orientar con terapias, adaptación curricular y definir remisión a psiquiatría. Las pruebas de evaluación incluyen escalas estandarizadas como el inventario de desarrollo de Batelle (en niños hasta los 8 años) (80), evaluación neuropsicológica infantil (5 a 16 años) y valoración cognitiva (tests de Wechsler) (77).

Los individuos con la DMD tienen compromiso físico, psicológico y social, por lo que deben tener una valoración y acompañamiento psicológico idealmente por un psicólogo clínico de salud o psicólogo clínico (siempre que este pueda dar cuenta del impacto psicológico de la DMD en el paciente, en su familia y en sus cuidadores) al momento del diagnóstico y en el cambio de fase de la enfermedad y cuando haya cambios significativos de alguna dimensión (física, social, escolar, familiar, ocupacional, afectivo-emocional, personal, espiritual), según el criterio clínico. Considerando el alto impacto de la condición en los cuidadores, en el seguimiento se debe incluir a la familia o a los cuidadores (81,82).

Consejo genético

La mayoría de los casos de la DMD se asocian a madres portadoras asintomáticas, pero un tercio de los casos se deben a mutaciones de novo (19), por lo que se debe realizar el estudio molecular en la madre y su resultado utilizarlo dentro del caso índice para detectar el estado portador de la condición (MLPA para grandes deleciones o duplicaciones y secuenciación para mutaciones puntuales, pequeñas deleciones o inserciones). A partir de esto, se puede indicar que el riesgo en una madre portadora de heredar a un hijo el gen mutado y que sea afectado por la enfermedad, y la probabilidad de que una hija herede la misma alteración y sea portadora –es del 50% en ambos casos–. En las madres en las que no se detecta la mutación, puede existir mosaicismo de la línea germinal, siendo el riesgo de un hijo afectado aproximadamente del 15 al 20% (83).

La DMD afecta principalmente al sexo masculino. Las mujeres son habitualmente asintomáticas, pero un porcentaje de mujeres portadoras pueden presentar formas leves a severas de la enfermedad: debilidad muscular, episodios de dolor muscular, entre otros; de modo que deben tener seguimiento periódico (84).

Conclusiones

La DMD es una enfermedad neuromuscular caracterizada por atrofia y debilidad muscular progresiva con múltiples comorbilidades, en la que el diagnóstico temprano, el manejo multidisciplinario y las estrategias de seguimiento y manejo oportuno permiten retrasar la aparición de complicaciones y modificar la historia natural de la enfermedad. Así, se sugiere seguir las recomendaciones de seguimiento y cuidado de pacientes con DMD en cada etapa de la enfermedad (tabla 2).

Patrocinio y financiación

El desarrollo del consenso tiene el patrocinio científico de la Asociación Colombiana de Médicos Genetistas (ACMGEN). El consenso recibió financiación de PTC Therapeutics S.L. La elaboración, redacción y opiniones expresadas en este trabajo corresponden exclusivamente a los autores.

Tabla 2. Consideraciones de seguimiento según fases de la DMD

		Ambulatoria		No ambulatoria	
		Temprana	Tardía	Temprana	Tardía
Seguimiento neuromuscular*	Menores de 5 años	MFM 20 y North Star revisada		MFM20, PUL	
	Mayores de 5 años	MFM 32, pruebas funcionales cronometradas, North Star, test de marcha en 6 minutos		MFM32, PUL	
Seguimiento respiratorio	Evaluación clínica†	Trimestral			
	Función pulmonar‡	Anual		Semestral*	
	Estudio del sueño	Por necesidad§			
	Gases arteriales	Anual			
		Revisar esquema de vacunación de neumococo-23 y vacunación de influenza anual			
Seguimiento cardíaco		Valoración clínica, electrocardiograma y ecocardiograma al momento del diagnóstico y luego anual		Monitorización cada 3 a 6 meses si aparecen manifestaciones de insuficiencia cardíaca o anomalías en las imágenes cardíacas	
Seguimiento ortopédico		Evaluación clínica de escoliosis (test de Adams)		Control radiológico de columna anual o semestral si la curva tiene angulación menor a 20°¶	
Seguimiento salud ósea		Evaluar en cada visita factores de riesgo: IMC, corticoesteroides, deambulación, ingesta de calcio y vitamina D			
		Evaluación anual con medición de calcio y 25-OH vitamina D (incluir PTH y fosfatasa alcalina si está en manejo con corticoesteroides)			
		Evaluación con densitometría ósea por DXA anual**			
Seguimiento nutricional		Evaluación nutricional cada 3 meses††			
Seguimiento psicológico		Evaluación psicológica clínica‡‡ del paciente y de la familia al momento del diagnóstico, en el cambio de fase de la enfermedad y ante la presentación de cambios significativos en alguna dimensión (física, social, escolar, familiar, ocupacional, afectivo-emocional, personal, espiritual) definidos según criterio clínico.			
		Evaluación del desarrollo y evaluación neuropsicológica del niño§§			

* Realizar cada 6 meses.

† Valoración por neumología Incluye oximetría de pulso y evaluación de la progresión de la debilidad muscular.

‡ Pruebas funcionales incluyen capacidad vital forzada (CVF), espirometría pre y post broncodilatador, Presiones musculares máximas inspiratoria y espiratoria (PIM y PEM) y Pico flujo de tos (PFT). *En caso de CVF < 60% del valor predicho o PEM < 60 cm H2O considerar evaluación trimestral.

§ Ante síntomas o signos de hipoventilación (tabla 1), obesidad, escoliosis o limitación para PPP.

¶ Si curva mayor a 20° remitir a ortopedista de columna.

** Si hay disminución de > 0.5 SD en densitometría (LBMD) realizar radiografía de columna dorsolumbar lateral, cada 1 a 2 años en tratamiento con corticoesteroides y cada 2 a 3 años en individuos sin tratamiento.

†† Monitorización de peso y talla. Evaluar en anamnesis disfagia, estreñimiento o reflujo gastroesofágico.

‡‡ Es necesario que la evaluación psicológica sea realizada por un psicólogo clínico, idealmente un psicólogo clínico de la salud, que esté en competencia de evaluar el impacto psicológico de la DMD en el paciente y en su grupo familiar y de cuidadores.

§§ El inventario de desarrollo Batelle (en niños hasta los 8 años) (80), evaluación neuropsicológica infantil (5 a 16 años) y valoración cognitiva (tests de Wechsler).

REFERENCIAS

- Mendell J, Lloyd-Puryear M. Report of MDA muscle disease symposium on newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2013 jul.; 48(1):21-6. doi: 10.1002/mus.23810
- Mendell J, Shilling C, Leslie N, Flanigan K, al-Dahhak R, Gastier-Foster J, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol*. 2012 mzo.; 71:304-13. doi: 10.1002/ana.23528
- Hoffman E, Brown RJ, Kunkel L. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987 dic.; 51:919-28.
- Mah J, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014 jun.; 24(6):482-91. doi: 10.1016/j.nmd.2014.03.008
- Gardner-Medwin D, Bunday S, Green S. Early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet*. 1978 my.; 1:1102.
- Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002 febr.;359(9307):687-95.
- Patterson V, Morrison O, Hicks E. Mode of death in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1991 mzo.; 337:801-2.
- Birnkrant D, Bushby K, Bann C, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018 mzo.;17(4):251-67. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
- Birnkrant D, Bushby K, Bann C, Apkon SD, Blackwell A, Case LE, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and

- orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018 abr.; 17(4):347-361. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5
10. Landfeldt E, Lindgren P, Bell C, Guglieri M, Straub V, Lochmüller H, et al. Health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy: a multi-national, cross sectional study. *Dev Med Child Neurol.* 2016 my.;58(5):508-15. doi: 10.1111/dmcn.12938
 11. Bushby K, Finkel R, Birnkrant D, Case L, Clemens P, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010 en.;9(1):77-93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6
 12. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla J. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia.* 2019 sept.;34(7):469-481. doi: 10.1016/j.nrl.2018.01.001
 13. Dalkey N. Experimental Study of Group Opinion-Delphi Method. *Futures.* 1969 sept.;1:408-26.
 14. Fink A, Koscoff J, Chassin M, Brook R. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health.* 1984 sept.;74(9):979-83.
 15. Flanigan KM. Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin.* 2014 ag.;32(3):671-88.
 16. Guerra-Torres M, Suárez-Obando F, García-Robles R, Ayala-Ramírez P. Distrofia Muscular de Duchenne/Becker. *Pediatr.* 2019 jul.-sept.;52(1):8-14. doi: 10.1016/j.neuarg.2018.05.001
 17. Aartsma-Rus A, Van Deutekom J, Fokkema I, Van Ommen G, Den Dunnen J. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve.* 2006 ag.;34(2):135-44.
 18. Monaco A, Bertelson C, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel L. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics.* 1988 en.;2(1):90-5.
 19. García-Acero M, Pineda T, Guerra-Torres M, García-Robles R, Ayala-Ramírez P, Buitrago T, et al. Análisis del espectro mutacional de la distrofia muscular de Duchenne en un grupo de pacientes colombianos. *Neurología Argentina.* 2018 jul.-sept.;10(3):137-46.
 20. Ervasti J, Campbell K. A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin. *J. Cell Biol.* 1993 ag.;122(4):809-23.
 21. Petrof B. The molecular basis of activity-induced muscle injury in Duchenne muscular dystrophy. *Mol. Cell Biochem.* 1998 febr.;179(1-2):111-23.
 22. Giliberto F, Ferreiro V, Dalamon V, Szijan I. Dystrophin deletions and cognitive impairment in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Neurol Res.* 2004 en.;26(1):83-7.
 23. Brooke M, Fenichel G, Griggs R, Mendell J, Moxley R, Miller J, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve.* 1983 febr.;6:91-103.
 24. Nigro G, Comi L, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* 1990 mzo.;26(3):271-7.
 25. Beck J, Weinberg J, Hamnegård C, Spahija J, Olofson J, Grimby G, et al. Diaphragmatic function in advanced Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2006 mzo.;16(3):161-7.
 26. Flanigan KM. The muscular dystrophies. *Semin Neurol.* 2012 jul.;32(3):255-63. doi: 10.1055/s-0032-1329199
 27. Aartsma-Rus A, Hegde M, Ben-Omran T, Buccella F, Ferlini A, Gallano P, et al. Evidence-Based Consensus and Systematic Review on Reducing the Time to Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr.* 2019 en.;204:305-313. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.043.
 28. Lalic T, Vossen R, Coffa J, Schouten J, Guc-Scekic M, Radivojevic D, et al. Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet.* 2005 nov.;13(11): p. 1231-4.
 29. Silva C, Fonseca D, Restrepo C, Contreras N, Mateus H. Deleciones en el gen de la distrofina en 62 familias colombianas: correlación genotipo-fenotipo para la distrofia muscular de Duchenne y Becker. *Colomb Med.* 2004;35(4):191-198.
 30. Wein N, Alfano L, Flanigan KM. Genetics and Emerging Treatments for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy. *Pediatr Clin North Am.* 2015 jun.;62(3):723-42. doi: 10.1016/j.pcl.2015.03.008
 31. Aartsma-Rus A, Ginjaar I, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet.* 2016 mzo.;53(3):145-51. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103387
 32. Bushby K, Finkel R, Birnkrant D, Case L, Clemens P, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol.* 2010 febr.;9(2):177-89. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70272-8
 33. Fenichel G, Florence J, Pestronk A, Mendell J, Moxley R, Griggs R, et al. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 1991 dic.;41(12):1874-7.
 34. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur A. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 my.;5(5):CD003725.
 35. Markham L, Kinnett K, Wong B, Woodrow Benson D, Cripe L. Corticosteroid treatment retards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2008 my.; 18(5):365-70. doi: 10.1016/j.nmd.2008.03.002
 36. King W, Ruttencutter R, Nagaraja H, Matkovic V, Landoll J, Hoyle C, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2007 my.;68(19):1607-13.
 37. Griggs R, Herr B, Reha A, Elfring G, Atkinson L, Cwik V, et al. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice. *Muscle Nerve.* 2013 jul.; 48(1):27-31. doi: 10.1002/mus.23831
 38. Merlini L, Gennari M, Malaspina E, Cecconi I, Armaroli A, Gnudi S, et al. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. *Muscle Nerve.* 2012 jun.;45(6):796-802. doi: 10.1002/mus.23272
 39. Pane M, Fanelli L, Mazzone E, Olivieri G, D'Amico A, Messina S, 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. *Neuromuscul Disord.* 2015 oct.;25(10):749-53. doi: 10.1016/j.nmd.2015.07.009
 40. Gloss D, Moxley R, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016 febr.;86(5):465-72.
 41. Kole R, Krieg A. Exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015 jun.;87: p. 104-7.
 42. Syed Y. Eteplirsin: First global approval. *Drugs.* 2016 nov.;76:1699-704.
 43. Rowel K, Lim Q, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsin in 78. the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Design Development and Therapt.* 2017 febr.;11:533-45.
 44. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi G, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve.* 2014 oct.;50(4):477-87.

45. McDonald C, Henricson E, Abresch R, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve*. 2013 sept.; 48(3):343-56. doi: 10.1002/mus.23902
46. Scott E, Eagle M, Mayhew A, Freeman J, Main M, Sheehan J, et al. Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Physiother Res Int*. 2012 jun.;17(2):101-9. doi: 10.1002/pri.520
47. Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2010 nov.;20(11):712-6.
48. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J, Group MCS. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord*. 2005 jul.;15(7):463-70.
49. McDonald C, Henricson E, Han J, Abresch R, Nicorici A, Elfring G, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2010 abr.;41(4):500-10. doi: 10.1002/mus.21544
50. Mercuri E, Coratti G, Messina S, Ricotti V, Baranello G, D'Amico A, et al. Revised North Star Ambulatory Assessment for Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS One*. 2016 oct.;11(8):e0160195.
51. de Lattre C, Payan C, Vuillerot C, Rippert P, de Castro D, Bérard C, et al. Motor function measure: validation of a short form for young children with neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 nov.;94(11):2218-26. doi: 10.1016/j.apmr.2013.04.001
52. de Lattre C, Payan C, Payet C, Fafin C, Girardot F, Jouve A. Motor function measure: construction of a short form (MFM-20) for children with neuromuscular disease aged between 2 and 6. *Neuromuscul Disord*. 2005;19(8-9):571.
53. Mayhew A, Mazzone E, Eagle M, Duong T, Ash M, Decostre V, et al. Development of the Performance of the Upper Limb module for Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2013 nov.;55(11):1038-45. doi: 10.1111/dmcn.12213
54. Pane M, Mazzone E, Fanelli L, De Sanctis R, Bianco F, Sivo S, et al. Reliability of the Performance of Upper Limb assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014 mzo.;24(3):201-6.
55. Côté P, Kreitz B, Cassidy J, Dzus A, Martel J. A study of the diagnostic accuracy and reliability of the Scoliometer and Adam's forward bend test. *Spine*. 1998 abr.;23(7):796-802.
56. Rideau Y, Duport G, Delabeur A, Guillou C, Renardel-Irani A, Bach J. Early treatment to preserve quality of locomotion for children with Duchenne muscular dystrophy. *Semin Neurol*. 1995 mzo.;15(1):9-17.
57. Smith S, Green N, Cole R, Robison J, Fenichel G. Prolongation of ambulation in children with Duchenne Muscular Dystrophy by subcutaneous lower limb tenotomy. *J Pediatr Orthop*. 1993 my.;13:336-40.
58. Heller K, Wirtz D, Siebert C, Forst R. Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: principles of treatment and record of 31 operative treated cases. *J Pediatr Orthop*. 2001 en.; 10(1):18-24.
59. McDonald D, Kinali M, Gallagher A, Mercuri E, Muntoni F, Roper H, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2002 oct.;44(10):695-8.
60. Buckner J, Bowden S, Mahan J. Optimizing bone health in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:928385.
61. Tian C, Wong B, Hornung LKJ, Miller L, Bange J, Rybalsky I, et al. Bone health measures in glucocorticoid-treated ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016 nov.;26(11):760-7. doi: 10.1016/j.nmd.2016.08.011
62. Mayer O, Finkel R, Rummey C, Benton M, Glanzman A, Flickinger J, et al. Characterization of pulmonary function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2015 my.;50(5):487-94. doi: 10.1002/ppul.23172
63. Martínez Carrasco C, Villa Asensib J, Luna Paredes M, Osona Rodríguez de Torres F, Peña Zarzad A, H LC, et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. *Anales de Pediatría*. 2014 oct.;81(4):258.e1-17.
64. Finder J, Mayer O, Sheehan D, Sawnani H, Abresch R, Benditt J, et al. Pulmonary Endpoints in Duchenne Muscular Dystrophy. A Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 ag.;196(4):512-9. doi: 10.1164/rccm.201703-0507WS
65. Hoque R. Sleep-Disordered Breathing in Duchenne Muscular Dystrophy: An Assessment of the Literature. *J Clin Sleep Med*. 2016 jun.;12(6):905-11. doi: 10.5664/jcsm.5898
66. McNally E, Kaltman J, Benson D, Canter C, Cripe L, Duan D, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. *Circulation*. 2015 my.;131:1590-8.
67. Salera S, Menni F, Moggio M, Guez S, Sciacco M, Esposito S. Nutritional Challenges in Duchenne Muscular Dystrophy. *Nutrients*. 2017 jun.;10(9). pii: E594. doi: 10.3390/nu9060594
68. Griffiths R, Edwards R. A new chart for weight control in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 1988 oct.; 63(10):1256-8.
69. Davis J, Samuels E, Mullins L. Nutrition Considerations in Duchenne Muscular Dystrophy. *Nutr Clin Pract*. 2015 ag.;30(4):511-21. doi: 10.1177/0884533615586202
70. West N, Yang M, Weitzenkamp D, Andrews J, Meaney F, Oleszek J, et al. Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr*. 2013 dic.;163(6):1759-63. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.004
71. 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 oct.;38(20):2052-62.
72. van den Engel-Hoek L, de Groot I, de Swart B, Erasmus C. Feeding and Swallowing Disorders in Pediatric Neuromuscular Diseases: An Overview. *J Neuromuscul Dis*. 2015 nov.;2(4):357-369.
73. Pangalila R. Quality of life in Duchenne muscular dystrophy: the disability paradox. *Dev Med Child Neurol*. 2016 my.;58(5):435-6. doi: 10.1111/dmcn.12959
74. Uttley L, Carlton J, Woods H, Brazier J. A review of quality of life themes in Duchenne muscular dystrophy for patients and carers. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 dic.;16(1):237.
75. Donders J, Taneja C. Neurobehavioral characteristics of children with Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol*. 2009 my.;15(3):295-304. doi: 10.1080/09297040802665777
76. Baiardini I, Minetti C, Bonifacino S, Porcu A, Klersy C, Petralia P, et al. Quality of life in Duchenne muscular dystrophy: the subjective impact on children and parents. *J Child Neurol*. 2011 jun.;26(6):707-13. doi: 10.1177/0883073810389043
77. Banihani R, Smile S, Yoon G, Dupuis A, Mosleh M, Snider A, et al. Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Child Neurol*. 2015 oct.;30(11):1472-82. doi: 10.1177/0883073815570154
78. Ricotti V, Mandy W, Scoto M, Pane M, Deconinck N, Messina S, et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to

- underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol.* 2016 en.;58(1):77-84. doi: 10.1111/dmcn.12922
79. Hendriksen J, Vles J. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: Frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol.* 2008 my;23(5): 477-81. doi: 10.1177/0883073807309775
80. Newborg J, Stock J, Wnek L, Batelle. *Inventario de desarrollo. Tea;* 2004.
81. Landfeldt E, Edström J, Buccella F, Kirschner J, Lochmüller H. Duchenne muscular dystrophy and caregiver burden: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018 oct.;60(10):987-96. doi: 10.1111/dmcn.13934
82. Landfeldt E, Lindgren P, Bell C, Guglieri M, Straub V, Lochmüller H, et al. Quantifying the burden of caregiving in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol.* 2016 my.;263(5):906-915.
83. van Essen A, Mulder I, van der Vlies P, van der Hout A, Buys C, Hofstra R, et al. Detection of point mutation in dystrophin gene reveals somatic and germline mosaicism in the mother of a patient with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet A.* 2003 abr.; 118A(3):296-8.
84. Nozoe K, Akamine R, Mazzotti D, Polesel D, Grossklauss L, Tufik S, et al. Phenotypic contrasts of Duchenne Muscular Dystrophy in women: Two case reports. *Sleep Sci.* 2016 jul.-sept.;9(3):129-133. doi: 10.1016/j.slsci.2016.07.004.