

Diagnóstico y tratamiento de la Distrofia Muscular de Duchenne

Parte 1: Diagnóstico y tratamiento farmacológico y psicosocial

Parte 2: Implementación de la atención multidisciplinar

THE LANCET
Neurology

Traducido por Ángel Martínez Seijas y adaptado por la Dra. Belén Carnero Pinto para



Asociación
Duchenne Parent Project
España

contra la distrofia muscular de Duchenne y Becker

Parte 1: Diagnóstico y tratamiento farmacológico y psicosocial

*Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, E Caso Laura, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin, por el grupo de trabajo de consideraciones de cuidados DMD**

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad grave y progresiva que afecta a 1 entre 3.600-6.000 varones nacidos vivos. Aunque hay guías disponibles para varios aspectos de la DMD, no existen recomendaciones integrales de atención clínica. Los Centros de EE.UU. para el Control y la Prevención de Enfermedades seleccionaron 84 médicos para desarrollar recomendaciones de cuidado utilizando el RAND Corporation - University of California Appropriateness Method (RAM). El grupo de trabajo de consideraciones de cuidados en DMD valoró las evaluaciones e intervenciones utilizadas en el manejo de los diagnósticos, en gastroenterología y nutrición, en rehabilitación, neuromuscular, psicosocial, cardiovascular, respiratorio, ortopédico y aspectos quirúrgicos de la DMD. Estas recomendaciones, que se presentan en dos partes, están destinadas a la amplia gama de profesionales que atienden a las personas con DMD. Proporcionan un marco para el reconocimiento de las manifestaciones multisistémicas primarias y de las complicaciones secundarias de DMD además de una atención multidisciplinar coordinada. En la parte 1 de esta revisión, se describen los métodos utilizados para generar las recomendaciones, y la perspectiva global en la atención, el tratamiento farmacológico y el manejo psicosocial.

Introducción

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD; Referencia 310200 en el catálogo online de genes humanos y desórdenes genéticos OMIM) es una enfermedad ligada al cromosoma X que afecta a 1 entre 3.600-6.000 varones nacidos vivos.¹⁻³ Los individuos afectados pueden tener retrasos del desarrollo motor y la mayoría no son capaces de correr y saltar correctamente debido a la debilidad muscular proximal, que también resulta en el uso de la clásica maniobra de Gowers cuando se levantan del suelo. La mayoría de los pacientes son diagnosticados aproximadamente a los 5 años de edad, cuando su capacidad física diverge notablemente de la de los otros niños de su edad.⁴ Sin tratamiento, la fuerza muscular se deteriora, y los niños requieren el uso de una silla de ruedas antes de la adolescencia. Surgen complicaciones respiratorias, ortopédicas y cardíacas, y sin intervención, la edad media de la muerte es alrededor de los 19 años. También se pueden presentar disfunciones cognitivas no progresivas.⁵

La DMD se produce como resultado de mutaciones (principalmente deleciones) en el gen de la distrofina (DMD; locus Xp21.2). Las mutaciones conducen a la ausencia o defecto en la proteína distrofina, lo que resulta en la degeneración progresiva de los músculos, conduciendo a la pérdida de la capacidad de caminar de forma independiente a la edad de 13 años.⁶ La expresión fenotípica variable se relaciona principalmente con el tipo de mutación y afecta a la producción de distrofina. Formas alélicas más moderadas de la enfermedad también existen, incluyendo la distrofia muscular intermedia y la distrofia muscular de Becker, que causan la pérdida de la deambulación hacia los 13-16 años o mayores de 16 años, respectivamente. Con el uso de corticosteroides para prolongar la capacidad de caminar, estos límites son menos estrictos. Sin embargo,

que estos fenotipos existan es importante, y si la progresión es más leve de lo esperado para la DMD, se deben hacer evaluaciones para estas formas alternativas. Algunos pacientes con mutaciones de distrofina también tienen un fenotipo cardíaco aislado.⁷⁻¹² Aproximadamente el 10 % de las mujeres portadoras muestran algunas manifestaciones de la enfermedad que pueden incluir o incluso afectar exclusivamente a funciones cognitivas y/o cardíacas.¹³⁻¹⁵ Aunque el trastorno en las niñas afectadas es, por lo general, mucho más suave que en los niños, algunos casos tienen una gravedad similar a la observada en chicos afectados.¹³⁻¹⁵ Aparte de algunos casos en que se asocia a reordenamientos cromosómicos, la mayoría de las niñas se asume que están afectadas como resultado de la inactivación X sesgada.

La base molecular de la DMD se conoce desde hace más de 20 años.^{16, 17} Muchas estrategias terapéuticas prometedoras se han ido desarrollado desde entonces en modelos animales.¹⁸ Estudios en humanos de estas estrategias han comenzado, conduciendo a la esperanza de tratamientos definitivos para esta enfermedad incurable actualmente.¹⁸ Aunque los tratamientos específicos para DMD aún no han llegado a la clínica, la historia natural de la enfermedad puede cambiar por la focalización de las intervenciones para las manifestaciones conocidas y las complicaciones. El diagnóstico puede hacerse rápidamente, la familia y el niño pueden estar bien apoyados, y las personas con DMD pueden alcanzar todo su potencial en la educación y el empleo. Los corticoides, las intervenciones respiratorias, cardíacas, ortopédicas y de rehabilitación han llevado a mejoras en la función, la calidad de vida, la salud y la longevidad y los niños que son diagnosticados hoy en día tendrán la posibilidad de que su esperanza de vida esté en la cuarta década.¹⁹⁻³²

Las organizaciones de apoyo informan de variables e inconsistentes cuidados de la salud en individuos con DMD. Aunque el manejo clínico precoz y preventivo de DMD es esencial, solo existen recomendaciones en unas pocas áreas. Ocuparse de las muchas complicaciones de la DMD de una manera integral y consistente es crucial para la planificación de ensayos multicéntricos, así como para mejorar la atención en todo el mundo.

El desarrollo y la implementación de recomendaciones de cuidados de forma estandarizada fueron inicialmente enfatizadas por las principales figuras implicadas en la comunidad DMD, incluyendo agencias gubernamentales, médicos, científicos, agencias de salud y organizaciones de apoyo, como Muscular Dystrophy Association y Parent Project Muscular Dystrophy. En los EE.UU., la Comunidad de Asistencia para la Distrofia Muscular, Investigación y Enmiendas de Educación dirigió en 2001 el aumento de la investigación y de las iniciativas de salud pública para las distrofias musculares.³³ El desarrollo de estas recomendaciones de cuidados forman parte de estas actividades. En Europa, una comunidad de excelencia financiada por la Unión Europea (EC036825), TREAT-NMD, ha recibido financiación para avanzar en el tratamiento y los cuidados de las enfermedades neuromusculares, con la estandarización de los cuidados en la DMD como una de sus prioridades. Los Centros de EE.UU. para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), han facilitado el desarrollo de estas recomendaciones de cuidado como un esfuerzo de colaboración entre todos estos implicados.

El objetivo de esta revisión es presentar recomendaciones para el manejo de la DMD, basadas en el análisis de la calificación por expertos independientes de valoraciones e intervenciones. Estas recomendaciones centran su atención en las muchas áreas positivas que promueven el diagnóstico eficiente y el manejo efectivo en la DMD. Están destinados a la amplia gama de profesionales de la salud que trabajan con personas que tienen DMD y sus familias, desde la atención primaria al equipo multidisciplinar. El propósito de estas recomendaciones es proporcionar un marco para reconocer las manifestaciones primarias y las posibles complicaciones y, para planificar el tratamiento óptimo entre diferentes especialidades con un equipo multidisciplinar coordinado. En la primera parte de esta revisión, se describen los métodos utilizados y, se proporcionan recomendaciones para el diagnóstico, el tratamiento farmacológico y el manejo psicosocial. En la segunda parte,³⁴ discutiremos la implementación de la atención multidisciplinar.

Métodos

Se han realizado muy pocos ensayos aleatorios controlados a gran escala (RCTs) para la DMD. En las áreas en las que tales ensayos existen (por ejemplo, para el uso de corticoides), la evidencia que se puede derivar de estos estudios se ha destacado. Para la mayoría de las otras recomendaciones, el CDC eligió la RAND Corporation - University of California

Appropriateness Method (RAM) para guiar su desarrollo.³⁵ RAM combina la evidencia científica con el juicio colectivo de expertos para determinar la conveniencia y la necesidad de la evaluación clínica y las intervenciones. A diferencia de los métodos de consenso impulsados, RAM preserva la integridad de la opinión de los expertos individuales a través de calificaciones anónimas e independientes, permitiendo áreas de acuerdo, así como áreas de desacuerdo y de incertidumbre, para ser reveladas.³⁵ Una coalición internacional de 84 profesionales experimentados, que representan las especialidades involucradas en la prestación de los cuidados DMD, fueron nominados por sus compañeros y seleccionada por el CDC y por el comité de dirección para servir en uno o más paneles. Los expertos calificaron de forma independiente intervenciones y evaluaciones utilizadas en el manejo de DMD para la adecuación y necesidad basada en escenarios clínicos presentados en un formato de matriz. Las matrices fueron desarrolladas a partir de una extensa revisión de la literatura de artículos relativos a las intervenciones y evaluaciones de DMD, añadiendo la opinión de expertos. De los 1981 artículos revisados, el CDC utilizó 489 artículos en su revisión final. Al término de la revisión de la literatura, el CDC y los panelistas expertos identificaron los signos y síntomas que desencadenan el uso de una herramienta de evaluación o intervención, y los factores clínicos que deberían ser tomados en cuenta. Sobre la base de los aportes de los expertos, el CDC organizó los factores clínicos y los signos o síntomas en un formato matriz. Cada matriz se dirigía a una evaluación en particular o intervención e incluía una pregunta clínica, objetiva, o el mayor síntoma presentado (ver anexo online para los escenarios clínicos revisados).

Los expertos después evaluaron las matrices en tres rondas de calificación: dos por conveniencia y una por necesidad. En la ronda 1, cada experto anónimamente valoró la conveniencia de utilizar una herramienta de evaluación en particular o una intervención en escenarios clínicos específicos, en una escala ordinal del 1 al 9. Una intervención o un instrumento de evaluación era designado como "apropiado" si el beneficio esperado para la salud era mayor que el riesgo previsto, con independencia de las implicaciones financieras.³⁵ El CDC tabuló y analizó las valoraciones medias para cada escenario siguiendo las directrices de RAM. Durante las reuniones en persona, los expertos panelistas discutieron los resultados y editaron las matrices para la ronda 2 de adecuación. Después de la ronda 2, el CDC clasificó las evaluaciones e intervenciones como "apropiadas", "inapropiadas" o "inciertas", e identificaron cualquier desacuerdo entre los expertos.

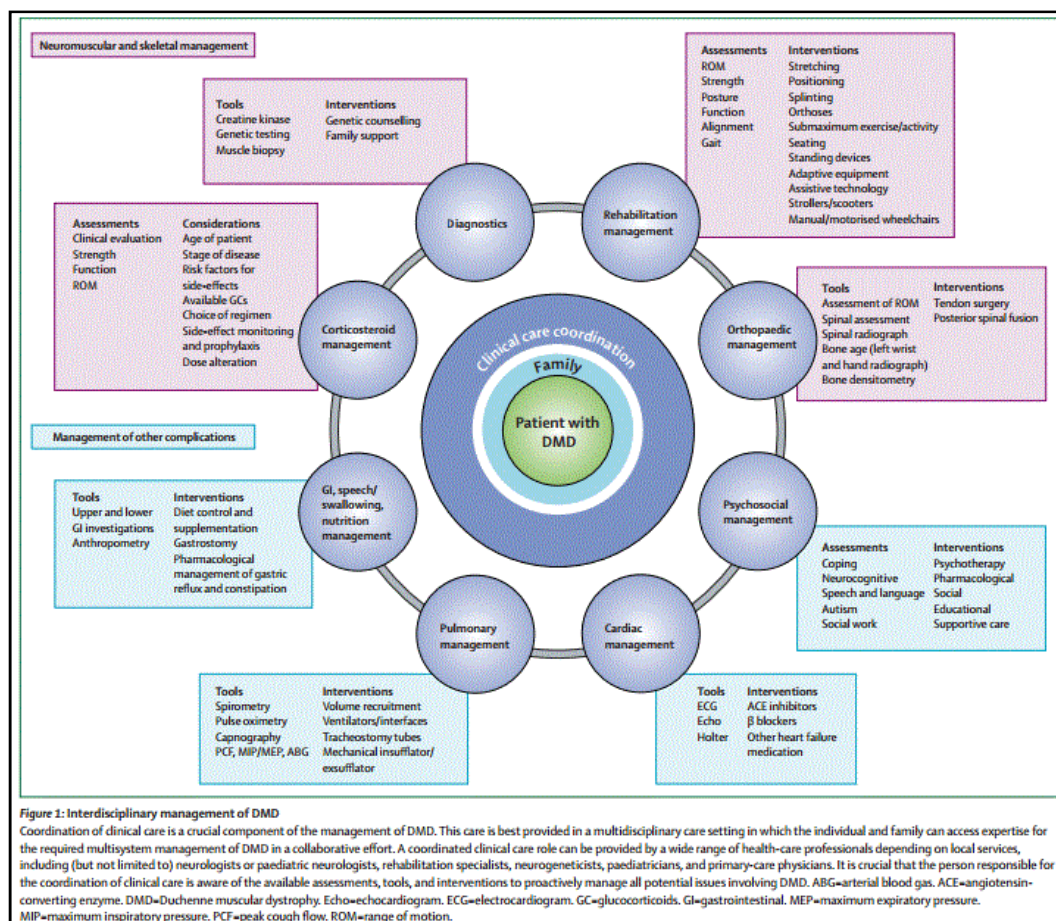
En la ronda 3, los expertos calificaron las evaluaciones y intervenciones que se consideraron apropiadas y sin panel de desacuerdo en la ronda 2, como necesarias de una escala parecida de 1-9. Los expertos podrían calificar una intervención o una herramienta de evaluación como "necesaria" si cumplía los siguientes cuatro criterios: (1) la intervención o la herramienta de

evaluación fue calificada "Apropiada" sin desacuerdo, (2) sería inadecuada no ofrecer la intervención o la herramienta de evaluación bajo el escenario clínico propuesto, (3) hay una posibilidad razonable de que la intervención o la herramienta de evaluación beneficie al paciente, y (4) la magnitud del beneficio esperado no es pequeña.³⁵ Ver anexo online para ejemplos de matrices, análisis y resultados. Después de tres rondas de valoraciones independientes, los panelistas expertos revisaron e interpretaron los datos para desarrollar las recomendaciones en un documento de relevancia clínica.

Esta revisión de dos partes se concentra en esas evaluaciones y las intervenciones que se encontraron como "necesaria", "apropiada", e "inapropiada", tal y como lo define RAM. Las áreas de desacuerdo o incertidumbre se subrayaron si eran particularmente pertinentes. Por tanto, estas recomendaciones se basan en la Resultados de RAM, excepto en los casos en que existan evidencias en los ensayos clínicos, en particular, datos de RCT. Hemos tomado nota de que raras veces hay pruebas de RCT, para apoyar estas recomendaciones. Durante el desarrollo de las recomendaciones, los paneles de expertos identificaron preguntas clínicas no cubiertas en las matrices originales. Donde está indicado, los resultados de RAM se complementaron con la literatura y la opinión de expertos para proporcionar una imagen completa de cuidados recomendados para la DMD.

El equipo multidisciplinario y el conjunto de herramientas

Cada panel define el conjunto de herramientas de evaluación e intervenciones aplicables al manejo de la DMD (figura 1). El enfoque multidisciplinario para la atención de pacientes con DMD y la gama de conocimientos técnicos necesarios, son las características clave de este proceso. El paciente y su familia deberían participar activamente con el profesional médico que coordina la atención clínica. Dependiendo de las circunstancias del paciente, tales como el área/país de residencia o estado del seguro, este papel podría ser llevado a cabo por, pero no solo limitado a él, un neurólogo o un neurólogo pediátrico, un especialista en rehabilitación, un neurogenetista, un ortopedista pediátrico y un pediatra o médico de atención primaria. El médico debe ser consciente de los posibles problemas y ser capaz de acceder a las intervenciones que son las bases para el cuidado apropiado en la DMD. Estas incluyen el mantenimiento de la salud y el control adecuado del progreso de la enfermedad y las complicaciones para proporcionar, de forma anticipada, la atención preventiva y el manejo óptimo. Las entradas desde diferentes especialidades y el énfasis de las intervenciones cambiarán a medida que progrese la enfermedad (figura 2).



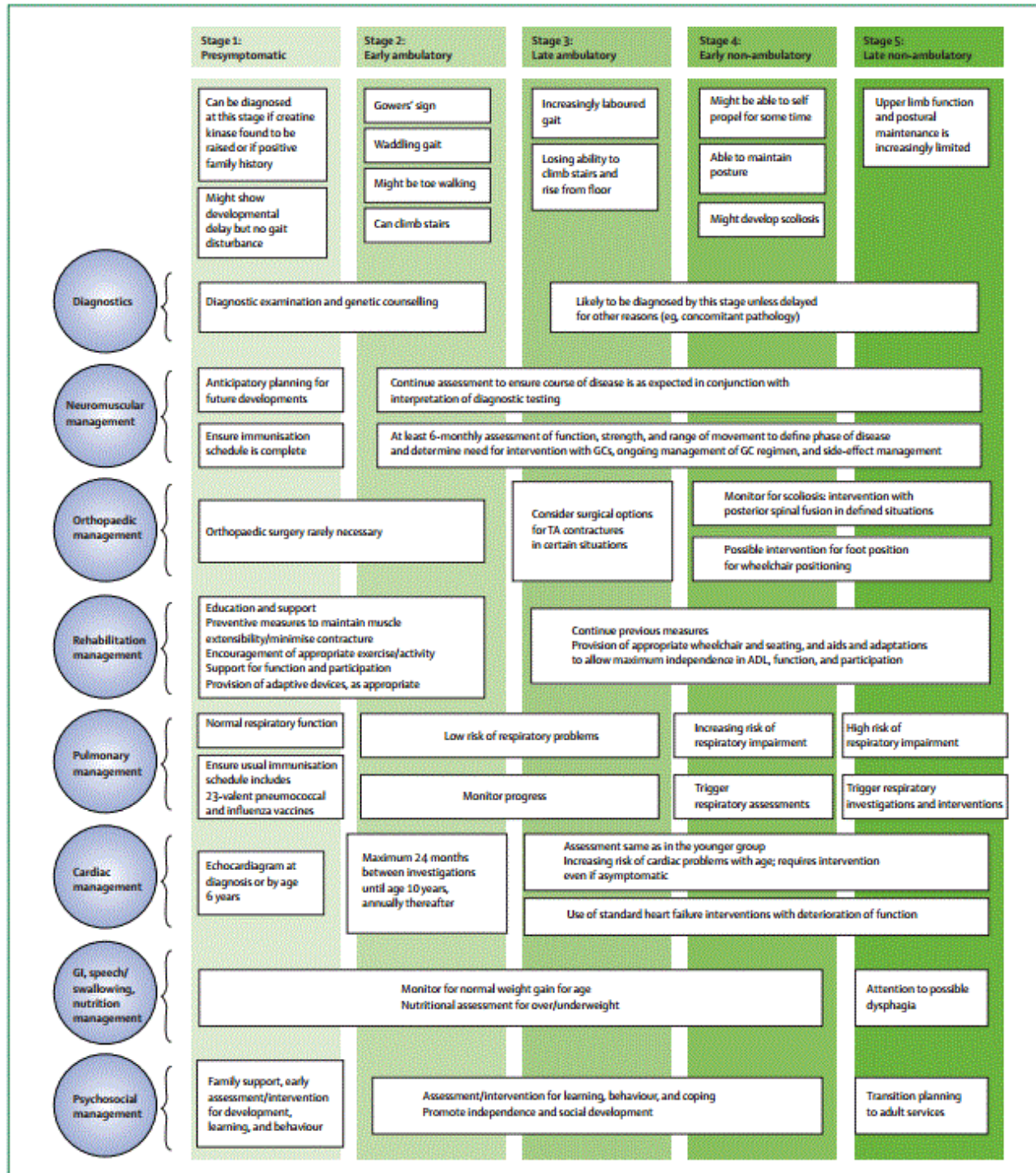


Figure 2: Stages of disease and care considerations
ADL=activities of daily living. GCs=glucocorticoids. GI=gastrointestinal. TA=tendo-Achilles.

A nivel práctico, el manejo del paciente con DMD en la clínica requiere un ambiente físicamente accesible y una estructura de aparcamiento con el equipo adecuado (por ejemplo, elevadores mecánicos o rampas de deslizamiento) y personal capacitado disponible para el transporte seguro de los pacientes no ambulatorios. Es esencial la experiencia y los medios para obtener medidas precisas de peso, altura, y signos vitales, con personal debidamente capacitado. Escalas especiales de peso, adaptadas a las sillas de ruedas deben estar disponibles. Las mediciones de altura para pacientes con escoliosis severa no son precisas y pueden ser sustituidas por medidas de longitud de brazo.

Diagnóstico de la DMD

El objetivo es proporcionar un diagnóstico preciso y rápido permitiendo el inicio de las intervenciones apropiadas, el apoyo continuo y la educación, reduciendo al mínimo el tiempo y el impacto de un proceso de diagnóstico potencialmente prolongado. Debe ser realizado por un especialista neuromuscular que pueda evaluar al niño clínicamente y pueda acceder rápidamente a interpretar adecuadamente las investigaciones en el contexto de la presentación clínica. El seguimiento de la familia y el apoyo después del diagnóstico debe aumentar con el apoyo de los genetistas y los consejeros genéticos.

Cuando sospechar DMD

La sospecha del diagnóstico de DMD (figura 3) debe ser considerada independientemente de los antecedentes familiares y suele ser desencadenada de una de estas tres maneras: (1) la más común, la observación de una función muscular anormal en un niño varón; (2) la detección en un test de un incremento en el suero de

creatin quinasa para indicaciones no relacionadas, o (3) después del descubrimiento del incremento de las transaminasas (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, que son producidas por el músculo, así como por las células del hígado). Por lo tanto, el diagnóstico de la DMD debe ser considerado, antes de la biopsia hepática, en cualquier niño varón con aumento de las transaminasas. Los síntomas iniciales podrían incluir empezar a caminar con retraso, caídas frecuentes o dificultad para correr y subir escaleras. Aunque la DMD normalmente se diagnostica alrededor de los 5 años de edad, el diagnóstico podría ser sospechado mucho antes, debido a los retrasos en la consecución de los objetivos del desarrollo, tales como caminar de forma independiente o en el lenguaje; estos retrasos han sido documentados prospectivamente siguiendo a los pacientes identificados con DMD por el screening en recién nacidos.³⁶ La presencia del signo de Gowers en un niño varón debe activar la posibilidad diagnóstica de la DMD, especialmente si el niño también camina contoneándose al estilo de un pato. También puede estar presente el caminar de puntillas, pero no es una información adicionalmente útil para decidir si se debe sospechar la DMD. En presencia de una historia familiar positiva para DMD, debería haber un umbral más bajo para la prueba de la creatin quinasa, aunque esto estará influenciado por la edad del niño. En un niño de menos de 5 años de edad, la sospecha de la DMD probablemente no se pueda excluir por completo con un examen muscular normal. Sin embargo, con el aumento de la edad, un examen muscular normal hace que la probabilidad de que un niño tenga DMD sea progresivamente menor. Un niño mayor de 10 años de edad con la función muscular normal es altamente improbable que tenga DMD.

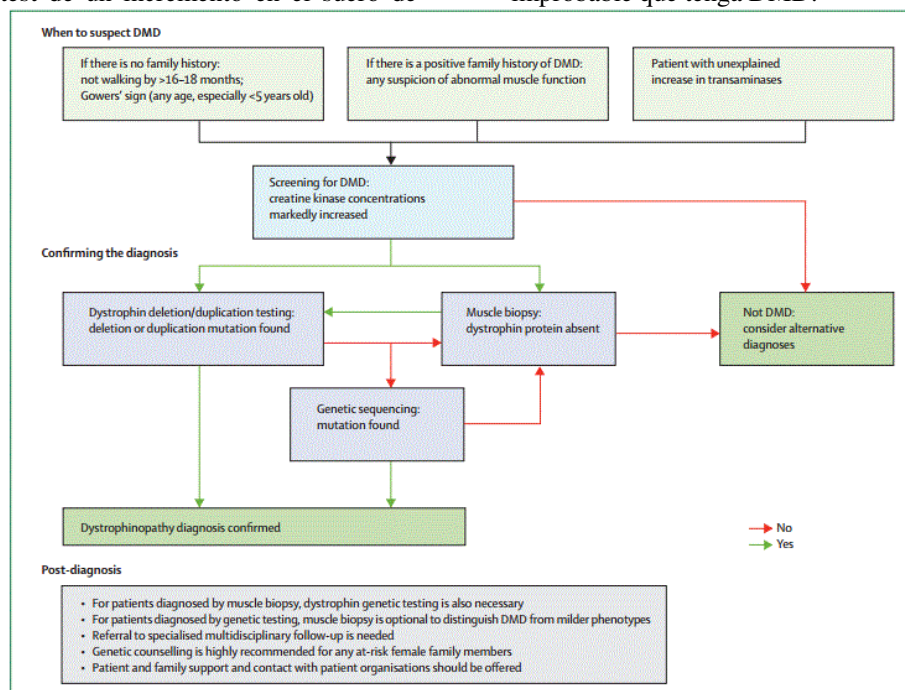


Figure 3: Diagnosis of DMD: the pathway from suspicion of the diagnosis to its confirmation
In cases in which DMD is suspected, the route for further diagnostic testing depends on the increase in CK. In rare cases, a dystrophinopathy diagnosis could be confirmed by absent dystrophin protein on muscle biopsy even if all genetic testing is negative. If a dystrophinopathy diagnosis is not confirmed by either muscle biopsy or genetic testing, the diagnosis of alternative muscular dystrophies is complex and requires specialised input. CK=creatin kinase. DMD=Duchenne muscular dystrophy.

Confirmación del diagnóstico

La ruta para confirmar el diagnóstico (figura 3) depende de la disponibilidad local de pruebas rápidas y fiables, que deben interpretarse junto con la presentación clínica debido a la gama de posible gravedad de las mutaciones de la distrofina. Las pruebas para detectar una mutación de DMD en una muestra de sangre son siempre necesarias, incluso si la DMD es confirmada previamente por la ausencia de la expresión de la proteína distrofina en la biopsia del músculo. Los resultados de las pruebas genéticas proporcionan la información clínica requerida para el asesoramiento genético, el diagnóstico prenatal, y la consideración de futuras terapias para mutaciones específicas. Los diferentes tipos de mutaciones en la DMD pueden ser la base genética de la DMD.¹² Las pruebas genéticas comúnmente utilizadas para identificar las mutaciones de distrofina son la PCR multiplex,³⁷ la Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA),³⁸ la Single-Condition Amplification/Internal Primer (SCAIP),^{39,40} y la Multiplex Amplifiable Probe Hybridization (MAPH).⁴⁰ La PCR multiplex está ampliamente disponible y es la menos costosa, pero sólo detecta deleciones y no cubre todo el gen, por lo que una deleción puede no estar siempre completamente caracterizada. La MLPA y la MPAH, detectan deleciones y duplicaciones y abarcan todos los exones, La SCAIP detecta deleciones y proporciona secuencias de datos. Ninguna de estas técnicas está universalmente disponible.

Si el análisis por una o más de estas técnicas conduce a la identificación y a la caracterización completa de la mutación de la distrofina, entonces no es necesario realizar más pruebas. Si las pruebas de deleción/duplicación son negativas, entonces se debe hacer una secuenciación del gen de la distrofina para buscar mutaciones puntuales o pequeñas deleciones/duplicaciones.^{39,40} La caracterización completa de la mutación (puntos finales de deleciones o la posición exacta de cualquier mutación puntual) es necesaria para permitir la correlación de los efectos previstos de la mutación con el marco de lectura del gen, que es el principal determinante de la variabilidad fenotípica vista en la distrofinopatía,^{19,21,22} así como para determinar la elegibilidad de los tratamientos para mutaciones específicas en los ensayos actuales.⁴¹⁻⁴³ Se podría hacer una biopsia del músculo, dependiendo de la situación clínica, la disponibilidad de pruebas

genéticas y las instalaciones del centro donde el paciente sea tratado.⁴⁴ Una biopsia abierta de músculo es necesaria si el diagnóstico diferencial incluye DMD entre otras posibilidades de diagnóstico tales como otros tipos de distrofia muscular y, para que estén disponibles las cantidades adecuadas de tejido para su posterior análisis. Una biopsia con aguja podría ser apropiada si la prueba es sólo para DMD o si el médico es experto en tomar múltiples núcleos de tejido de pacientes pediátricos.^{45,46} En aquellos centros en los que se hace, la técnica del conchotome tiene la ventaja de proporcionar una muestra más grande que una biopsia con aguja de un solo núcleo, y no requiere un procedimiento de cirugía abierta.^{47,48}

Las pruebas clave que se hacen en la biopsia muscular para DMD son la inmunocitoquímica y la inmunotransferencia de la distrofina, y deben ser interpretadas por un experimentado patólogo neuromuscular.⁷⁻⁹ Una biopsia muscular puede proporcionar información sobre la cantidad y el tamaño molecular de la distrofina, siempre y cuando la proteína esté presente.^{7-9,12,44} La diferenciación entre la ausencia total o parcial de la distrofina, puede ayudar a distinguir DMD de un fenotipo leve de distrofinopatía.^{7-9,12,44} No se requiere el microscopio electrónico para confirmar la DMD.

Las pruebas genéticas, después de un diagnóstico positivo en la biopsia de DMD, son obligatorias. Una biopsia muscular no es necesaria si el diagnóstico genético lo ha confirmado previamente, especialmente si algunas familias pueden ver el procedimiento como traumático. Sin embargo, si las pruebas genéticas se han hecho y no se ha identificado ninguna mutación, pero las concentraciones de creatina quinasa han aumentado y están presentes signos o síntomas compatibles con la DMD, entonces el siguiente paso necesario para el diagnóstico es hacer una biopsia de músculo. Este es también el caso si hay una historia familiar de DMD y una sospecha del diagnóstico, pero no se conoce la mutación familiar.

Mientras que los estudios de electromiografía y conducción nerviosa han sido tradicionalmente una parte de la evaluación de los niños con sospecha de un trastorno neuromuscular, estas pruebas no son consideradas por el panel de expertos como indicadas o necesarias para la evaluación específica de la DMD.

Evaluaciones neuromusculares y esqueléticas

La evaluación clínica en la DMD incluye tomar un estándar médico y una historia familiar y la realización de un examen físico, enfocándose principalmente en el sistema músculoesquelético y las alteraciones funcionales relacionadas. El especialista neuromuscular debe tener experiencia en la evolución esperada de la DMD para entender las consecuencias de una desviación de esa evolución (por ejemplo, la posibilidad de un curso más suave podría indicar una

distrofinopatía menos severa o la enfermedad más grave podría sugerir morbilidad concomitante). Este juicio se formará gracias a los resultados en las evaluaciones periódicas de la progresión de la enfermedad (es decir, la fuerza, la amplitud de movimiento, la postura, la marcha, la prueba cronometrada),⁴⁹ la monitorización de la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria, y la aplicación de escalas de la función motora. Estas evaluaciones, que

son también utilizadas para informar de decisiones sobre intervenciones terapéuticas y monitorizar la respuesta a la terapia, se describen en la tabla 1. Estas pruebas requieren capacitación y experiencia . La

elección de las pruebas a usar en cualquier categoría en particular estará influida por los factores locales; la coherencia clínica individual es importante para permitir la comparación a través del tiempo.

	Method	Aim of testing	Ambulatory	Non-ambulatory
Strength testing	Manual muscle testing (MRC scale) ⁵⁰ Quantitative myometry (beneficial if muscle strength 3–5 on MRC scale) [*]	Serial assessment: to identify outliers from expected clinical course; to monitor disease progression and predict functional losses; to assess response to treatment; and to monitor muscle imbalance	Test lower extremity strength by manual muscle testing every 6 months	Early stages: test upper and lower extremity strength every 6 months Later stages: value of testing is less certain
Range of motion	Goniometry ⁵¹	Baseline: to identify emerging muscle hypoe extensibility and joint contractures that might contribute/lead to functional deterioration or musculoskeletal or integumentary problems To identify need for additional or altered therapeutic/surgical intervention (ie, orthoses, splinting, use of standers, iliotibial band lengthening)	Lower extremities: hip, knee, ankle joints; iliotibial band; hamstrings, gastrocnemius	Lower extremities: hip, knee, ankle joints; iliotibial band; hamstrings, gastrocnemius Upper extremities: elbow, wrist, long finger flexors
Timed testing	Standardised use of timed function tests ^{52,53}	Easy and relevant measure of daily functional status; responsive to change	Timed 10 m walk, timed Gowers' manoeuvre, time to climb 4 stairs, time to rise from chair, 6-min walk test Time to put on a shirt might be relevant in late ambulatory stage	Time to put on a shirt might be relevant in early non-ambulatory stage, timed testing not applicable in late non-ambulatory stage
Activities of daily living	Assessment of impairment in daily activities in the home, school, and community settings	Highly relevant to targeted input with aids, adaptations, and access to environmental controls	Frequency of falls, step activity monitoring, self-care skills, writing, computer use Functioning in school and community settings	Self-care skills, writing, computer use, control of manual and electric wheelchair Functioning in school and community settings
Motor function scales	Assessment of motor function in specific domains to give a composite score	Allows monitoring of progression and response to therapy	Vignos lower extremity scale, North Star Ambulatory Assessment, motor function measure	Brooke upper extremity scale, Egen Klassifikation functional assessment, Hammersmith motor scales, motor function measure

Routine clinic appointments should be every 6 months, unless otherwise specified. Specialist physical and occupational therapy assessments are recommended every 4 months. MRC=UK Medical Research Council. ^{*}Although the panel found these tests to be appropriate assessment tools, they are used more typically in research than in clinical settings.

Table 1: Suggested neuromuscular assessments for patients with Duchenne muscular dystrophy

Intervenciones farmacológicas para la fuerza y la función muscular

La intervención farmacológica ha comenzado a cambiar la historia natural de la DMD, y los nuevos avances y el tratamiento más efectivo de la patología subyacente de DMD, debería continuar ofreciendo una evolución mejor, incluyendo potencialmente las moléculas pequeñas y las terapias génicas. Los efectos más devastadores y obvios de la DMD se ven en la musculatura esquelética con el resultado de pérdida de la fuerza y la función. La progresión de la degeneración muscular en la DMD está bien documentada tanto en términos de fisiopatología y cinesiopatología (con una progresión proximal a distal de la debilidad muscular, llevando a pérdidas progresivas de las actividades de elevación en contra de la gravedad con la eventual pérdida de la deambulaci3n).^{53–58} Varios grupos de trabajo han abordado tratamientos para optimizar la

fuerza y la funci3n que incluyen intervenciones farmacológicas tales como los glucocorticoides e intervenciones de fisioterapia (discutidos en la parte 2 de esta revisi3n) incluyendo el uso de ejercicios y actividades suaves y ,el manejo del sistema músculo-esquelético para prevenir/minimizar la contractura y la deformidad.

Los glucocorticoides

Los glucocorticoides son la única medicaci3n actualmente disponible para ralentizar la disminuci3n de la fuerza muscular y la funci3n en la DMD,^{19,20,59–63} que a su vez reduce el riesgo de escoliosis y estabiliza la funci3n pulmonar.^{61,62} La funci3n cardiaca también podría mejorar , con datos limitados hasta la fecha, indicando una disminuci3n más lenta en las medidas ecocardiográficas de la disfunci3n cardíaca, aunque estas medidas no son necesariamente predictivas del

retraso en los síntomas cardíacos, los signos o con la mortalidad relacionada con el corazón.^{25,62}

Ensayos control aleatorios (RCTs) iniciales en pacientes tratados con prednisona durante un máximo de 6 meses mostraron mejoría en la fuerza muscular, el perfil más favorable fue con 0,75 mg/kg al día.⁶⁴ El uso de una dosis más alta de 1,5 mg/kg diaria no resultó más efectiva,⁶⁵ y una dosis más baja de 0,3 mg/kg al día resultaba menos beneficiosa. La administración diaria era más efectiva que el tratamiento en días alternos.⁶⁶ La prednisolona se utiliza a menudo en Europa en lugar de la prednisona. Deflazacor, un glucocorticoide similar disponible en muchos países, pero no aprobado actualmente para su uso en EE.UU., ha mostrado tener una eficacia similar con una dosis diaria de 0,9 mg/kg y tiene una ligera diferencia en el perfil crónico de riesgo.^{67,68}

Estudios posteriores a más largo plazo sobre el uso de prednisona/prednisolona y deflazacor se han centrado más en su efecto para prolongar la deambulación que en la mejoría a corto plazo de la fuerza (es decir, la disminución de la función motora se sigue produciendo, pero más lentamente).^{69,70} Más recientemente, el tratamiento continuado después de que el paciente no pueda caminar, también ha mostrado una reducción en el riesgo progresivo de escoliosis y en la estabilización de las variables en las pruebas de función pulmonar.^{61,62} Sobre la base de esta convincente literatura, las guías de parámetros clínicos y la experiencia del personal, el panel de expertos insta encarecidamente a la consideración de la terapia con glucocorticoides para todos los pacientes que tienen DMD.^{19,20} El resto de esta sección proporciona orientación sobre qué información clínica es necesaria para determinar cuándo iniciar la medicación con glucocorticoides y cómo monitorizar y administrar los efectos secundarios.

El objetivo de la utilización de los glucocorticoides en los niños ambulatorios es la preservación de la deambulación y la minimización de la afectación respiratoria tardía, cardíaca y de las complicaciones ortopédicas, teniendo en cuenta los bien descritos riesgos asociados con la administración crónica de glucocorticoides. Si estas cuestiones son preexistentes, el riesgo de efectos secundarios podría incrementarse (cuadro 2). Se deben tener en cuenta cuidados especiales con estos pacientes a la hora de decidir que glucocorticoides hay que suministrarles, cuándo iniciar el tratamiento y la mejor manera de monitorizar al niño para cualquier problema. Un alto índice de sospecha de efectos secundarios relacionados con los esteroides debe ser tenida en cuenta en todo momento. La prevención y el manejo de los efectos secundarios deben ser proactivos.⁵⁹ Las familias deberían estar provistas de una tarjeta de esteroides o algún tipo de notificación similar de que el niño está tomando esteroides, un listado de consideraciones de cuidados de emergencia de presentación médica aguda, como fractura, infección grave, necesidad de cirugía o de anestesia general, para

avisar a cualquier profesional médico con el que el niño pueda entrar en contacto.

Inicio del tratamiento con glucocorticoides

No existen pautas ampliamente aceptadas en la literatura sobre cual es el mejor momento para iniciar la terapia con glucocorticoides en un niño ambulatorio con DMD. El dictamen del panel de expertos, derivado del proceso de RAM, es que el momento del inicio de la terapia con glucocorticoides debe ser una decisión individual, basada en el estado funcional y también teniendo en cuenta la edad y factores de riesgo preexistentes para los efectos secundarios adversos. El reconocimiento de las tres fases de la función motora en DMD (hacer progresos, meseta, y declive) ayuda al clínico a tomar esta decisión (figura 4). En todos los casos, el calendario de vacunación nacional recomendado debe ser completado y la inmunidad a la varicela debería establecerse antes de que se comiencen a administrar esteroides.

El comienzo del tratamiento con glucocorticoides no es recomendable para niños que aún estén ganando habilidades motoras, sobre todo cuando tienen menos de 2 años de edad. El típico niño con DMD sigue teniendo progresos en sus habilidades motoras hasta aproximadamente los 4-6 años, aunque a un ritmo más lento que sus semejantes.⁸¹ La posibilidad de uso de glucocorticoides debería ser discutido con los cuidadores en esta etapa, en previsión de la meseta en las habilidades motoras y el posterior declive. La fase de meseta, que podría durar sólo unos pocos meses, puede ser identificada cuando no hay más avance en las habilidades motoras, pero antes del declive, como determina el historial y la prueba cronometrada (tabla 1). El niño que tarda más tiempo en la prueba cronometrada, que pierde una habilidad (como subir escaleras), muestra menos resistencia física, o tiene más caídas, se encuentra en una fase de declive. Una vez que la fase de meseta ha sido claramente identificada, por lo general a la edad de 4-8 años, el médico debe proponer el inicio de los glucocorticoides a menos que existan razones de peso (por ejemplo, mayores factores de riesgo preexistentes para efectos colaterales) para esperar hasta la fase de declive. Comenzar con los esteroides en la fase de declive completa o cuando la deambulación es más marginal es todavía recomendable, pero puede tener beneficios más limitados.

Estas recomendaciones sobre cuando iniciar el tratamiento con glucocorticoides debería de interpretarse como un umbral mínimo. Algunos médicos prefieren un enfoque más agresivo con un inicio más temprano del tratamiento cuando los síntomas clínicos aparecen por primera vez, aunque no hay datos publicados que lo apoyen, por lo que el panel de expertos no cree oportuno empezar con el tratamiento de glucocorticoides antes.

Debido a que la decisión de iniciar los glucocorticoides se basa en evaluaciones de series, así como el informe

de los padres, se requiere atención adicional para iniciar la terapia con glucocorticoides en una visita inicial o una consulta de segunda opinión. La evaluación del curso de la función motora del niño (haciendo progresos, meseta, y declive) se basa exclusivamente en la historia del cuidador en una primera visita, así que se debe de tener cuidado en llegar a estas conclusiones en un niño menor de 6 años. Si se inician los glucocorticoides en la primera visita, sugerimos que se designe un médico en este tiempo, el cual quedará a cargo de monitorizar al niño, especialmente si el médico que hizo la recomendación no puede desempeñar este papel.

El uso a largo plazo de glucocorticoides requiere mucho compromiso por parte de la familia. Cuestiones esenciales para discutir deberían incluir los posibles efectos secundarios, la obligación de monitorizar estrechamente y gestionar cualquier problema adverso que pueda surgir, y el requisito de tener al chico seguido de cerca por su médico de atención primaria y por el equipo especialista correspondiente.

El uso de glucocorticoides después de la pérdida de la deambulación

En los pacientes que habían utilizado glucocorticoides mientras podían caminar, muchos expertos continúan con la medicación después de la pérdida de la deambulación⁶² con el objetivo de preservar la fuerza en las extremidades superiores, reducir la progresión de la

escoliosis, y retrasar el declive de las funciones respiratoria y cardíaca.^{19,61,62}

Las indicaciones para el inicio de los glucocorticoides en pacientes no ambulatorios son más relativas que absolutas. La eficacia del tratamiento con glucocorticoides en prevenir la escoliosis o en la estabilización de la función cardíaca o respiratoria en este contexto no se conoce, por lo tanto este tema requiere más estudio. Sin embargo, los datos limitados de ensayos sugieren la estabilización a corto plazo de la función pulmonar en los pacientes que acaban de convertirse en no ambulatorios.⁶⁵ Si el paciente y el cuidador solicitaron el inicio de los esteroides, la dosis diaria está indicada si hay estabilidad funcional. Una dosis diaria es también apropiada con disminución funcional. Sin embargo, hay una gran necesidad en este grupo de considerar los efectos de factores de riesgo preexistentes, tales como cuestiones de comportamiento, riesgo de fractura u obesidad; los efectos secundarios requieren estrecha vigilancia. Es incierto que los pacientes con la función más limitada en las extremidades superiores y enfermedad pulmonar avanzada (tales como los que ya requieren asistencia con BIPAP nocturna) puedan beneficiarse de la terapia con glucocorticoides. La presencia de un ecocardiograma anormal o síntomas de insuficiencia cardíaca no son contraindicaciones para el tratamiento con glucocorticoides, pero su uso si existe miocardiopatía avanzada, podría acarrear mayor riesgo de efectos secundarios.

	Recommended monitoring	Intervention
Constitutional and cosmetic		
Cushingoid features, ¹⁹ obesity ⁶⁰	Particular vigilance needed if patient, parents, or siblings are obese Dietary advice to be reinforced before starting steroids; warn about increased appetite	Implement proactive dietary management for the entire family, not just the patient Consider change from prednisone to deflazacort Select an alternative regimen
Hirsutism ¹⁹	Forewarn parents	Does not usually occur to an extent that warrants a change in medication
Acne, tinea, warts	More notable in teenagers	Use ancillary treatment measures (topical prescription) and do not rush to change the GC regimen unless the boy is emotionally distressed
Growth retardation ⁶³	Monitor height at least every 6 months as part of general care (stature tends to be small in DMD even without steroid treatment ⁶⁴)	Consider endocrine evaluation if growth plateaus
Delayed puberty	Monitor Tanner stage Identify any family history of delayed sexual maturation	Consider endocrine assessment if notably delayed or patient is upset by the delay
Adverse behavioural changes ^{60,66}	Identify any baseline mood, temperament, ADHD issues, and advise parents that these often transiently worsen in the initial 6 weeks on GC therapy	Decide whether baseline issues should be treated before starting GC therapy (eg, ADHD counselling or prescription) Consider changing timing of GC medication to later in the day Consider behavioural health referral
Immune/adrenal suppression ⁶⁷	Advise parents of risk of serious infection and need to promptly address minor infection Advise parents to inform all medical personnel that their child is on steroids and carry steroid alert card Ensure that the GC is not stopped abruptly	Obtain varicella immunisation before starting GC therapy; confirm with protective serum titre Engage in tuberculosis surveillance Obtain infectious diseases consultation if serious infection occurs Substitute prednisone equivalent if deflazacort is temporarily unavailable Implement intravenous stress-dose hydrocortisone or methylprednisolone coverage for surgery or major illness (no accepted treatment strategy; anaesthesia or endocrine consultation recommended) Give intravenous coverage if nothing by mouth
Hypertension ⁶⁸	Monitor blood pressure as percentile for height and sex at each clinic visit	If blood pressure >95%, reduce salt intake, weight reduction If ineffective, refer for possible ACE inhibitor or β blocker medication
Glucose intolerance	Urine dipstick for glucose at clinic visits Enquire about polyuria, polydipsia	If urine is glucose-positive, then try fasting or post-prandial blood glucose, and if abnormal, then seek an endocrine consultation
GERD	Enquire about GERD symptoms (heartburn) Advise parents to report symptoms	Avoid NSAIDs Prescribe ranitidine or proton-pump inhibitor and antacid if symptomatic
Peptic ulcer disease ⁶⁸	Advise parents of risk and to report symptoms History of gastritis, GERD, abdominal pain, or faecal blood Test stool for blood if anaemic or suggestive history	Avoid NSAIDs Prescribe ranitidine or proton-pump inhibitor and antacid if symptomatic Seek gastrointestinal consultation
Cataracts	Annual ophthalmological examination	Consider switching from deflazacort to prednisone if cataracts evolve that affect vision Seek ophthalmology consultation
Bone demineralisation and increased fracture risk ^{69,70}	Take careful fracture history Annual DEXA to monitor bone density Annual monitoring of 25-hydroxy vitamin D blood concentration (ideally late winter in seasonal climates) and supplement with vitamin D3 if level is <32 nmol/L Dietitian should assess calcium and vitamin D intake	For 25-hydroxy vitamin D concentration 20–31 nmol/L, give 1000 IU orally twice daily, for <20 nmol/L, give 2000 IU orally twice daily Recheck serum 25-hydroxy vitamin D concentration again after 3 months on therapy Encourage weight-bearing activities Take multivitamin supplements with vitamin D3 Consider bisphosphonates, such as pamidronate
Myoglobinuria ⁷¹	Enquire about abnormal coloration of urine after exercise, urine testing	Advise avoidance of excessive eccentric (eg, descending stairs, squatting down, trampolining) and resistive exercise Commence renal investigations if persistent

Common chronic side-effects of high-dose GC administration in growing children are listed for the ambulatory and non-ambulatory patient who has DMD, assuming typical initiation of prednisone or deflazacort at age 6 years (a2) and continued use on a daily schedule.^{72,73,74,75} Reduction in dose is necessary if side-effects are unmanageable or intolerable. If this is unsuccessful, then further reduction or change to another dosing regimen is necessary before abandoning treatment altogether (figure 5). Close monitoring for side-effects is important, especially within the initial 6 months of treatment. ACE=angiotensin converting enzyme. ADHD=attention-deficit hyperactivity disorder. DEXA=dual-energy x-ray absorptiometry. DMD=Duchenne muscular dystrophy. GC=glucocorticoid. GERD=gastritis/gastroesophageal reflux disease. NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug. *See part 2 of this Review (figure 1).

Table 2: Recommended monitoring and intervention for GC side-effects

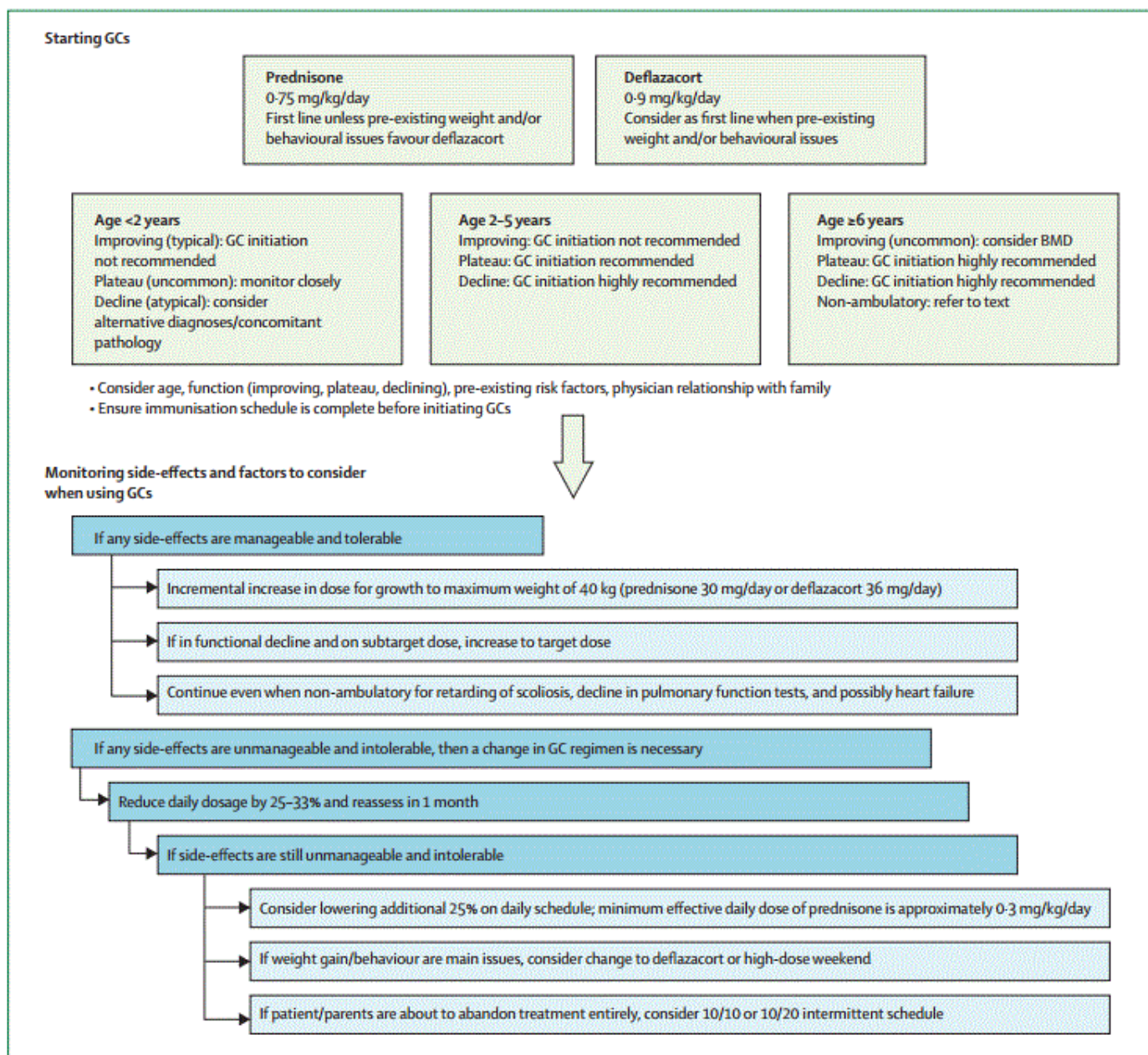


Figure 4: Schema for initiation and management of GC medication in Duchenne muscular dystrophy^{59,68,80}
 See table 2 for more on monitoring side-effects. BMD=Becker muscular dystrophy. GC=glucocorticoid.

Regímenes de glucocorticoides y dosificación

La conclusión obtenida a través del proceso de RAM era que el uso diario de un glucocorticoide es preferible a regímenes alternativos (por ejemplo, días alternos, dosis altas los fines de semana, o tomarlo 10 días con ciclos de descanso de 10 o 20 días, cuadro 3). Nuevos datos extraídos de los continuos estudios y de los futuros podrían dar lugar a modificaciones en esta recomendación.⁸² La Prednisona (prednisolona) y el deflazacort se cree que trabajan de forma similar y ninguna tiene un efecto claramente superior en la modificación de la disminución motora, respiratoria o de la función cardíaca en la DMD.^{19,20,59} La elección de

que glucocorticoide utilizar depende de la disponibilidad legal, el coste, la formulación y la percepción de los efectos secundarios en los perfiles (figura 4).^{19,20,59} La Prednisona es barata y está disponible en comprimidos y en formulación líquida. El Deflazacort, donde está disponible, es más caro y está disponible en un tamaño de menor número de comprimidos, y la formulación líquida no está ampliamente disponible. El Deflazacort puede ser preferido a la prednisona por algunos pacientes debido a la menor probabilidad de riesgo de ganar peso.^{19,20,59,68,70,83} La dosis inicial recomendada de prednisona

en niños ambulatorios es de 0,75 mg/kg al día y para el deflazacort de 0,9 mg/kg al día, tomando la dosis por la mañana.^{19,20,59} Algunos pacientes experimentan problemas de comportamiento transitorios (por ejemplo, hiperactividad, cambios emocionales) durante unas pocas horas después del suministro de la medicación. Para estos niños, la administración de la medicina por la tarde, después de salir de la escuela sería preferible. En general, las dosis más altas de glucocorticoides no son más efectivas. La dosis mínima efectiva que muestra

algunos beneficios (aunque no en la medida de posible) se cree que es 0,3 mg/kg al día de prednisona.^{20,64} Sobre la base de las dosis habituales utilizadas por los pacientes con uso continuo de esteroides desde la fase ambulatoria, 0,3-0,6 mg/kg al día podría ser una opción. No se dispone de datos o un panel de expertos de consenso sobre la dosis óptima de medicación de glucocorticoides para pacientes no ambulatorios sin tratamiento previo con esteroides.

	Prednisone dose*	Deflazacort dose*	Comments	In case of side-effects
Alternate day	0.75–1.25 mg/kg every other day	2 mg/kg every other day	Less effective but consider when a daily schedule has side-effects that are not effectively managed or tolerated	Must reduce dose if side-effects are not manageable or tolerable
High-dose weekend	5 mg/kg given each Friday and Saturday	Not yet tested	Less data on effectiveness as compared to a daily schedule. Consider as an alternative to daily treatment, especially if weight gain and behavioural issues are problematic	Must reduce dose if side-effects are not manageable or tolerable
Intermittent	0.75 mg/kg for 10 days alternating with 10–20 days off medication	0.6 mg/kg on days 1–20 and none for the remainder of the month	Less effective but has fewer side-effects. Consider as the least effective but possibly best tolerated regimen before abandoning steroid treatment altogether	Must reduce dose if side-effects are not manageable or tolerable

GC=glucocorticoid. *No set dose ranges have been clearly accepted as optimum.

Table 3: Alternative GC dosing strategies

Para los pacientes ambulatorios, la dosis de glucocorticoides se incrementa comúnmente a medida que el niño crece, siempre que los efectos secundarios sean manejables y tolerables,⁸² hasta que alcanza aproximadamente 40 kg de peso, con una dosis de prednisona de aproximadamente 30–40 mg/día (los investigadores clínicos en el grupo de estudio de la Distrofia de Duchenne usaban dosis de 40 mg; Pandya S, todavía sin publicar) y una dosis de deflazacort de 36–39 mg/día.⁶² Los adolescentes no ambulatorios mantenidos con terapia crónica de glucocorticoides están por lo general por encima de los 40 kg de peso corporal y la dosis por kilogramo a menudo se deja bajar hasta 0,3–0,6 mg/kg al día, rango para prednisona o deflazacort, que todavía lleva a beneficios sustanciales.^{61,62} Un enfoque alternativo es no aumentar la dosis de los glucocorticoides a medida que el niño crece, manteniendo la dosis inicial. La comparación en la efectividad o en los efectos secundarios de este enfoque alternativo, en relación con el enfoque principal de incrementar la dosis con la edad, no se conoce.

Para los pacientes con una dosis relativamente baja de glucocorticoides (menos de la dosis inicial por kg de peso corporal) y mostrando un declive funcional, el panel de expertos consideró que es necesario considerar un ajuste de rescate funcional. La dosis de glucocorticoides se incrementa hasta la dosis objetivo y el paciente se vuelve a evaluar para ver los beneficios y tolerabilidad en 2–3 meses. También podría ser razonable aumentar la dosis en un paciente individual más allá de la dosis objetivo típica de esta configuración, para ver si un impulso de la fuerza podría

prolongar la deambulaci3n, pero no hay datos u opini3n de consenso para apoyar esta posici3n actualmente. Sin embargo, un aumento en la dosis de glucocorticoides, tambi3n podr3a aumentar el riesgo de efectos secundarios y esto debe de ser tomado en consideraci3n.

Manejo de los efectos secundarios

Una gesti3n atenta y cuidadosa de los efectos secundarios relacionados con los esteroides es fundamental una vez que el ni1o ha comenzado la terapia cr3nica con esteroides. Aunque la terapia con esteroides es actualmente el pilar de la medicaci3n para la DMD, no debe llevarse a cabo sin m3s por el profesional de la salud o por la familia y deber3a de administrarse en cl3nicas con la experiencia adecuada. Ajustar los par3metros para el manejo del crecimiento del ni1o que crece con DMD en la terapia cr3nica con glucocorticoides, puede ayudar a determinar la frecuencia de dosis y el ajuste de la misma (figura 4). La tabla 2 resume los principales efectos secundarios que deben de ser monitorizados y las intervenciones 3tiles para poder contrarrestarlos.

El mantenimiento de un calendario diario es apropiado cuando la funci3n motora del ni1o est3 estable o en declive y si los efectos secundarios de los glucocorticoides son manejables y tolerables. Si un programa diario de dosificaci3n genera efectos secundarios inmanejables y/o intolerables que no mejoran con una reducci3n de la dosis al menos una vez, entonces es conveniente cambiar a un r3gimen alternativo (tabla 3). Si, sin embargo, cualquier efecto secundario de los glucocorticoides es inmanejable y/o

no tolerable, entonces un aumento en la dosis de glucocorticoides para el crecimiento o el declive de la función es inapropiado y de hecho, es necesaria una disminución de la dosis tanto si la función motora se mantiene estable como en declive. Esto es aplicable a todos los regímenes de dosificación. Se sugiere una reducción de aproximadamente el 25-33%, con una reevaluación por teléfono o visita clínica en 1 mes, para determinar si los efectos secundarios han sido controlados. Si la obesidad es una preocupación, entonces el médico debe considerar el cambio de tratamiento de prednisona a deflazacort (tabla 2). La terapia con glucocorticoides no debe ser abandonada, incluso aunque los efectos secundarios no sean manejables y/o tolerables hasta al menos una reducción de dosis y a haber cambiado a un régimen alternativo. Esta recomendación es válida tanto para pacientes ambulatorios como para los no ambulatorios. Sin embargo, si el ajuste en la dosificación de los glucocorticoides y/o el régimen de administración no se muestran efectivos con los efectos secundarios y no son lo suficientemente manejables y tolerables, entonces es necesario interrumpir el tratamiento con glucocorticoides con independencia del estado de la función motora. Estas decisiones deben hacerse de forma individual en colaboración con el niño y la familia, debido a que la tolerancia de los efectos secundarios comparada con la percepción del beneficio es un juicio individual. En la figura 4 y en la tabla 2 se proporcionan más detalles sobre cuestiones específicas y las recomendaciones del manejo.

Otros medicamentos y suplementos dietéticos

El uso de oxandrolona, un esteroide anabólico, no fue considerado como necesario o apropiado, ya sea con o sin terapia con glucocorticoides. La seguridad de la toxina botulínica A no ha sido estudiado para el tratamiento o la prevención de contracturas en las personas con DMD y se piensa que es inapropiado. No se establecieron recomendaciones para el uso de creatina. Un RCT de creatina en DMD no ha demostrado un claro beneficio.⁸⁴ Si un paciente está tomando creatina y hay evidencias de disfunción renal, es necesario discontinuar este suplemento. Los suplementos, tales como la coenzima Q10, la carnitina, aminoácidos (glutamina, arginina), antiinflamatorios/antioxidantes (aceite de pescado, vitamina E, extracto de té verde), y otros, están siendo utilizados por algunos padres y aprobados por algunos médicos. En ausencia de datos de apoyo por la literatura o consenso en la opinión de los paneles de expertos, no hacemos recomendaciones para el uso de los mismos.

Los paneles de expertos tampoco valoraron fármacos que potencialmente modifican la enfermedad, tales como la pentoxifilina o varios agentes a base de hierbas o productos botánicos. Esta ha sido identificada como un área para la que se necesita investigación adicional. Se anima a la participación activa de las familias en las

actividades que ayudan al avance del conocimiento sobre el DMD, tales como los registros de pacientes y los ensayos clínicos.

Manejo psicosocial

La atención médica a un paciente que tiene DMD y a su familia no está completa sin el apoyo de su bienestar psicosocial.^{85,86} Para muchos padres, el estrés causado por los problemas psicosociales de su hijo supera al estrés asociado a los aspectos físicos de la enfermedad.⁸⁷ Las necesidades variarán con la edad del paciente y la fase de la enfermedad (figura 2), pero varias consideraciones generales son válidas. La DMD es una enfermedad multinivel/multisistémica. Los factores biológicos (incluyendo la falta de distrofina y/o sus isoformas y el posterior efecto en el desarrollo del cerebro y su funcionalidad),⁸⁸ factores sociales, emocionales y factores de tratamiento (por ejemplo, glucocorticoides) pueden todos jugar un papel en la salud psicosocial.⁵ Aunque la mayoría de los problemas psicosociales no son exclusivos de la DMD, los pacientes con DMD tienen un incremento del riesgo de tener problemas en estas áreas. Las dificultades psicosociales que se observan en la DMD deben ser tratadas con la misma efectividad, intervenciones basadas en la evidencia que se utilizan en la población general⁸⁹, con un fuerte énfasis en la prevención y la intervención temprana, ya que esto va a maximizar el resultado potencial.

Panel 1: Psychosocial assessments

Emotional adjustment/coping

- Brief screening of emotional status is strongly recommended at every clinic visit or on an annual basis at a minimum
- Emotional adjustment screening can be informal in nature and does not require a comprehensive assessment
- Use of short standardised rating scales is appropriate and might be helpful
- Could be completed by a social worker or mental health professional or by other clinical staff with sufficient training in this area (eg, attending physician, nurse)

Neurocognitive

- Comprehensive developmental (children ≤ 4 years old) or neuropsychological (children ≥ 5 years old) assessment is recommended at or near time of diagnosis and prior to entering formal schooling
- Standardised performance-based tests and parent/patient rating scales should be used
- Should be done by a neuropsychologist or other professional with expertise in brain functioning and development within the context of medical conditions

Speech and language

Assessment for speech and language therapy services is necessary for:

- Younger children who present with suspected delays in speech and/or language development (as identified by caregiver or because of professional concerns)
- Older patients who present with loss or impairment of functional communication ability

Autism spectrum disorders

- Screening is necessary in children with DMD who are suspected of having language delays, restricted or repetitive behaviour patterns, or deficits in social functioning (as identified by caregiver or because of professional concerns)
- Necessary to refer to an experienced professional for comprehensive assessment and management of an autism spectrum disorder following positive screening or if ongoing concerns exist

Social work

- Assessment of the caregivers and family by a social-services professional is necessary
- A social services professional is defined as a clinical social worker or other professional who is sufficiently trained and qualified to assess and address emotional adjustment and coping, who has access to financial resources and programmes and social support networks, and who has an understanding/awareness of DMD

DMD=Duchenne muscular dystrophy.

Panel 2: Psychosocial interventions

Psychotherapy

- Parental management training: recommended for externalising behaviours (eg, noncompliance/disruptive behaviour and parent-child conflict)
- Individual therapy: recommended for internalising behaviours (eg, low self-esteem and depression, anxiety, and obsessive-compulsive disorder, adjustment and coping difficulties)
- Group therapy: recommended for social skills deficits
- Family therapy: recommended for adjustment and coping difficulties and parent-child conflict
- Applied behaviour analysis: recommended for specific behaviours related to autism

Pharmacological interventions

- Selective serotonin re-uptake inhibitors for depression, anxiety, obsessive-compulsive disorder
- Mood stabilisers for aggression, anger/emotional dysregulation
- Stimulants for attention-deficit hyperactivity disorder

Social interaction interventions

- Increasing DMD awareness and knowledge among school personnel
- Peer education about DMD
- Social skills training (as needed to address deficits in this area)
- Modified/adapted sports, summer camps, and youth groups/programmes
- Art groups, equestrian, and aqua therapies, use of service dogs, nature programmes, and internet/chat rooms, among others
- Promoting patient independence and self-advocacy

Educational interventions

- Neuropsychological assessment at diagnosis and before entering school
- Individualised education programme on entering school
- Measures to address deficits as they are identified

Care/support interventions

- Care coordinator: serves as a point of contact for the family to meet family information needs, schedule and coordinate appointments, and facilitate communication with clinicians, etc; should be a professional with a sufficient level of training regarding clinical care for DMD
- Home health-care services: should be used if a patient's health is at risk because sufficient care cannot be provided in their current setting or circumstances; might also be appropriate in other situations when the current care providers cannot sufficiently meet the patient's care needs
- Transition planning: encouraging self-advocacy in medical care, facilitating transfer to a new medical care team, and developing educational and vocational opportunities
- Palliative care: appropriate for pain management, as needed; emotional and spiritual support; and guidance for treatment and medical decisions
- Hospice care: necessary for end-stage patients

DMD=Duchenne muscular dystrophy.

En general, el ajuste psicosocial de los niños con DMD es similar a la de otras condiciones médicas crónicas.⁹⁰ Sin embargo, algunas áreas específicas de riesgo son de especial preocupación. Las dificultades en la función social pueden deberse a déficits de base biológica en habilidades cognitivas específicas, tales como la reciprocidad social, el juicio social, la toma de perspectiva, y la discriminación afectiva, mientras que las consecuencias de la DMD (es decir, las limitaciones físicas) pueden conducir al aislamiento social, al retraimiento social y a la reducción del acceso a las actividades sociales. El patrón del habla y los déficits de lenguaje, incluyendo el desarrollo del lenguaje, la memoria verbal a corto plazo y el procesamiento fonológico, así como los retrasos cognitivos, incluyendo el deterioro en la inteligencia y los desórdenes específicos de aprendizaje, están bien documentados.⁹¹⁻

⁹⁴ Hay también un incremento en el riesgo de comportamiento neurológico y de desórdenes del neurodesarrollo, incluyendo desórdenes del espectro

autista, desórdenes de déficit de atención, hiperactividad y desórdenes obsesivo-compulsivos.⁹⁵ Se podrían encontrar problemas de ajustes emocionales y depresión.⁵ La ansiedad también puede ser un problema y puede ser exacerbada por déficits cognitivos en flexibilidad mental y en la capacidad de adaptación (por ejemplo, procesos de pensamiento excesivamente rígidos). Del mismo modo, los déficits en la flexibilidad mental y en la regulación emocional pueden dar lugar a un comportamiento oposicional/argumentativo y en problemas de temperamento explosivo. Las tasas de depresión más altas en los padres de los niños con DMD, subrayan la necesidad de la evaluación y el apoyo para toda la familia.⁹⁶

Evaluaciones

Los momentos cruciales que se deben de tener en cuenta en las evaluaciones, deben de incluir el tiempo que rodea al diagnóstico (para algunas familias, un tiempo de evaluación de 6 a 12 meses será necesario para permitir un ajuste después del diagnóstico), antes de entrar en la escuela y después de un cambio en las funciones. Aunque no todas las clínicas tendrán acceso directo a todas las evaluaciones e intervenciones listadas (paneles 1 y 2), esperamos que estas recomendaciones puedan servir como guía para rellenar lagunas en el personal clínico y dirigir derivaciones, cuando sea apropiado. Las evaluaciones están dirigidas a las áreas del ajuste emocional y el afrontamiento, el funcionamiento neurocognitivo, el desarrollo del habla y el lenguaje, la posible presencia de trastornos en el espectro autista, y el apoyo social. Exámenes de rutina del bienestar psicosocial en el paciente, los padres y hermanos son necesarios.

Intervenciones

Las intervenciones dependerán de las necesidades de cada persona, pero deberían de estar disponibles para satisfacer un amplio espectro de las mismas. De fundamental importancia para la salud psicosocial del paciente/familia es la designación de un coordinador de atención, que pueda servir como punto de contacto para las familias y que tenga el suficiente conocimiento y experiencia en trastornos neuromusculares, para poder proporcionar a las familias la información que necesiten.⁸⁶ Es necesaria una intervención proactiva para ayudar a las familias y a los pacientes a evitar los problemas y el aislamiento social que se producen en el contexto de la DMD (panel 2).

Es necesario el desarrollo de un plan de educación individual para todos los niños con DMD en colaboración con sus padres y con las escuelas, para abordar los potenciales problemas de aprendizaje. Además, esto ayudará en la modificación de actividades que de otro modo podrían resultar perjudiciales para los músculos del niño (por ejemplo, educación física) o podría llevar a reducir energía/fatiga (por ejemplo, caminar largas distancias para ir o volver de comer) o de

seguridad (por ejemplo, actividades de recreo) y problemas de accesibilidad. Promover la independencia del paciente y su participación en la toma de decisiones (por ejemplo, lo que se refiere a su atención médica) también es necesario.

Las intervenciones psicofarmacológicas deberían considerarse para el tratamiento de síntomas psiquiátricos moderados a severos, como parte de un plan de tratamiento multimodal, que incluya psicoterapias e intervenciones educativas apropiadas. Prescripción de prácticas estándar y guías de aplicación, con consideraciones adicionales centradas en el estado cardíaco del paciente, interacciones con medicamentos y efectos secundarios cuando se combinan con otros medicamentos (por ejemplo, aumento de peso y glucocorticoides) y el estado de salud general del

paciente. Es muy recomendable una estrecha monitorización sistemática con seguimiento de la rutina, incluyendo la consulta con el especialista apropiado si surgen preocupaciones.

Los cuidados paliativos son apropiados para aliviar o prevenir el sufrimiento y mejorar la calidad de vida en los pacientes que tienen DMD, según sea necesario. Además de controlar el dolor, los equipos de cuidados paliativos también pueden ser capaces de proporcionar apoyo emocional y espiritual, ayudar a las familias a clarificar los objetivos del tratamiento y en tomar decisiones médicas difíciles, facilitar la comunicación entre las familias y los equipos médicos, y abordar cuestiones relacionadas con el dolor, la pérdida y el duelo.

Conclusiones

Las recomendaciones presentadas en las dos partes de esta revisión representan el resultado de una colaboración internacional de expertos clínicos trabajando para informar del cuidado óptimo de la DMD. Debido a la escasez de datos de los RCTs para DMD (una situación común en los trastornos raros), un método bien establecido fue elegido para generar juicios acerca de la procedencia o improcedencia y de la necesidad de intervenciones clínicas. El método RAM ofrece múltiples beneficios en comparación con otros métodos basados en el consenso, incluyendo la generación de las preguntas que se abordarán basadas en la evidencia, la evaluación independiente de las opciones seguidas por un grupo de discusión y varias rondas de interacción.³⁵ Una ventaja adicional fue la evaluación sistemática de diferentes escenarios clínicos, imitando tanto como sea posible, el proceso de toma de decisiones clínicas en toda su complejidad.

Esta primera parte de las recomendaciones de cuidado generados por el uso de este método, hace hincapié en el espíritu general de la atención multidisciplinar para la DMD y continúa discutiendo en detalle el diagnóstico, el manejo farmacológico, y el psicosocial. El diagnóstico genético preciso es ahora la regla de oro para el diagnóstico de la DMD, y desde aquí recomendamos que se debe buscar activamente en todos los casos. La posibilidad futura de terapias de mutación específicas (actualmente en la fase 1 y 2 de ensayos clínicos) añade una urgencia adicional en la necesidad de que este tipo de tecnología esté universalmente disponible.⁴¹ Como las tecnologías genéticas cambian, en particular con el desarrollo de diagnósticos de alto rendimiento, este algoritmo debería resultar más sencillo.

La base farmacológica del manejo neuromuscular en la DMD es el uso de glucocorticoides. Los datos de RCTs apoyan su uso,¹⁹ aunque los regímenes de tratamiento son muy variables entre los diferentes países y las diferentes clínicas. Los ensayos adicionales de glucocorticoides y la gestión de sus efectos secundarios van a aumentar nuestro conocimiento de su uso óptimo.^{60,82} Mientras tanto, estas directrices proporcionan un marco para el uso de glucocorticoides que permita una mayor coherencia - un punto que es de importancia no sólo para el cuidado del paciente actual, sino en el contexto de la planificación de ensayos multicéntricos de otras nuevas terapias, que están permitiendo el uso base de esteroides como parte del cuidado estándar.

A pesar de que muchos estudios informan que tanto los problemas conductuales como los de aprendizaje son importantes para los pacientes con DMD y sus familias, pocas publicaciones han aportado directrices pragmáticas sobre la atención psicosocial de esta enfermedad. Prestar apoyo a este tipo de problemas es con frecuencia un desafío dentro de una estructura de cuidados orientada médicamente, pero estas recomendaciones claramente ponen el elemento de los cuidados como el centro del manejo, con un énfasis en las intervenciones preventivas, y sugieren que la medición del impacto en estas áreas será un reto significativo cuando el campo se mueva hacia los ensayos clínicos.

En la segunda parte de esta revisión,³⁴ la discusión se centra en el papel de la rehabilitación, el cardiovascular, la gastroenterología/nutrición, la ortopedia/cirugía y el respiratorio en la DMD, para que las dos partes juntas puedan proporcionar una guía completa y actualizada para el manejo de esta enfermedad.

Contributors

All authors provided intellectual expertise in the study design, generation and interpretation of data, writing of the Review, and the decision to publish. KB, aided by RF, drafted and edited the Review, and approved the final version. DJB, LEC, LC, SP, and CC were involved in the literature search.

DMD Care Considerations Working Group (CCWG) steering committee

T Abresch, C McDonald (University of California, Davis, CA, USA); L E Case (Duke University, Durham, NC, USA); D Atkins, K Siegel (US Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, USA); L Cripe, B Wong (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA); V Cwik (Muscular Dystrophy Association, Tucson, AZ, USA); J Finder (Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA); P Furlong (Parent Project Muscular Dystrophy, Fort Lee, NJ, USA); A Kenneson, A Vatave, C Constantin (CDC National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Atlanta, GA, USA); S Pandya (University of Rochester, Rochester, NY, USA); J Porter (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA); M Sussman (Shriners' Hospital for Children, Portland, OR, USA).

DMD-CCWG publication committee

K Bushby (managing editor; Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK), all expert panel chairs (see below), and the following members of the steering committee: T Abresch, C Constantin, V Cwik, J Finder, P Furlong, J Porter, K Siegel, M Sussman, B Wong.

DMD-CCWG expert panel members

Cardiovascular management—L Cripe (chair); J Towbin (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA); J Bourke (Newcastle University, UK); D Connuck (Janet Weis Children's Hospital, Danville, PA, USA); E Goldmuntz (Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA); L Markham (Vanderbilt University, Nashville, TN, USA); K D Mathews (University of Iowa Children's Hospital, Iowa City, IA, USA); E McNally (University of Chicago, Chicago, IL, USA); R Moxley (University of Rochester, Rochester, NY, USA); R Williams (University of Utah, Salt Lake City, UT, USA); Diagnostics—P R Clemens (chair; University of Pittsburgh and the Department of Veteran Affairs Medical Center, Pittsburgh, PA, USA); A M Connolly (Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA); C Cunniff (University of Arizona College of Medicine, Tucson/Phoenix, AZ, USA); K Dent, K Flanagan (University of Utah, Salt Lake City, UT, USA); E Hoff man (Children's National Medical Center, Washington, DC, USA); S Iannaccone (University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA); N Johnson (Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA); T Miller (University of Arizona Health Sciences Center, Tucson/Phoenix, AZ, USA); T Sejersten (Karolinska Institute, Stockholm, Sweden); Gastrointestinal and nutritional management—A Kaul (co-chair); J Tomezsko (co-chair [retired]; Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA); S Casey (Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA); N Goemans (University Hospital Leuven, Leuven, Belgium); A Gulyas, K Swan (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA); K Larson (Gillette Children's Specialty Healthcare, St Paul, MN, USA); H Lipner (Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ, USA); M Mascarenhas (Children's Hospital of Search strategy and selection criteria Peer-reviewed literature was searched using the key search terms of "Duchenne" or "muscular dystrophy", or both, paired with one of 410 other search terms related to a comprehensive list of assessment tools and interventions used in DMD management. The full list of search terms is available on request. The databases used included Medline, Embase, Web of Science, and the Cochrane Library. Initial inclusion criteria consisted of available abstracts of human studies published in English between 1986 and 2006. Each working group also incorporated major articles from its discipline published before 1986 and from 2007 to mid-2009 in the process of discussions, final assessments, and write-up of recommendations. Psychosocial management—K Kinnett (co-chair); J Poysky (co-chair), S Moreland (Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA); S Cotton (University of Melbourne, Melbourne, Australia); J Hendriksen (Maastricht University Hospital, Maastricht, Netherlands); V Hinton (Columbia University, New York, NY, USA); J Kiefel (Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, GA, USA); K McGuire (Muscular Dystrophy Association, Tucson, AZ, USA); M Ritto (Children's National Medical Center, Washington, DC, USA); C Trout (University of Iowa Children's Hospital, Iowa City, IA, USA); N Weidner (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA); Rehabilitation management—L E Case (co-chair; Duke University, Durham, NC, USA); C McDonald (co-chair; University of California, Davis, CA, USA); S Pandya (co-chair; University of Rochester, Rochester, NY, USA); G Carter (University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA); C Cronin, A Gulyas (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA); M Eagle (Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK); J Engel (University of Washington, Seattle, WA, USA); S Evans (Children's National Medical Center, Washington, DC, USA); H Lipner (Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ, USA); D Matthews (University of Colorado School of Medicine, Denver, CO, USA); L Morrison (University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, NM, USA); H Posselt (Montrose Access, Corinda, QLD, Australia); P Ryan, J Smith (New York Presbyterian Hospital, New York, NY, USA); N Strauss (Columbia University Medical Center, New York, NY, USA); C Trout (University of Iowa Children's Hospital, Iowa City, IA, USA); A Wright (Carolinas Neuromuscular/ALS-MDA Center, Charlotte, NC, USA); Respiratory management—D J Birnkrant (chair; MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA); R Amin (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA); J Bach (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA); J Benditt (University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA); M Eagle (Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK); J Finder (Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA); J T Kissel (Ohio State University Medical Center, Columbus, OH, USA); A Koumbourlis (Children's National Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA); R M Kravitz (Duke University, Durham, NC, USA).

Conflicts of interest

KB is a consultant for Acceleron, AVI, Debiopharm, ProSensa, and Santhera. LEC has received honoraria from Genzyme Corporation, has participated in research supported by Genzyme Corporation, PTC Therapeutics, the Leal Foundation, and Families of Spinal Muscular Atrophy, has been awarded grant support from the National Skeletal Muscle Research Center, and is a member of the Pompe Registry Board of Advisors. All other authors have no conflicts of interest.

Acknowledgments

We thank P Eubanks, A Kenneson, A Vatave (CDC); A Cyrus and E Levy (Oak Ridge Institute for Science and Education); B Bradshaw, H Desai, P Haskell, E Hunt, A Marsden, C Muse, and L Yuson (Booz/Allen/Hamilton); and B Tseng (Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School) for their contributions to this study and manuscript. We also thank the following organisations for their collaboration on this study: Muscular Dystrophy Association, National Institute on Disability and Rehabilitation Research, Parent Project Muscular Dystrophy, and TREAT-NMD (EC036825). In addition, we thank M Levine, M Mascarenhas, and M Thayu (Children's Hospital of Philadelphia) for their participation in discussions about bone health; and G Carter, J Engel (University of Washington), H Posselt (Montrose Access, Australia), and C Trout (University of Iowa Children's Hospital) for their

advice on pain management. The CDC provided support for the project through funding, study design, collection, analysis, and interpretation of data and manuscript preparation. The findings and conclusions in this report are those of the authors and do not necessarily represent the official position of the CDC.

References

- 1 Drouiotou A, Ioannou P, Georgiou T, et al. Neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy: a novel semiquantitative application of the bioluminescence test for creatine kinase in a pilot national program in Cyprus. *Genet Test* 1998; 2: 55–60.
- 2 Bradley D, Parsons E. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Semin Neonatol* 1998; 3: 27–34.
- 3 Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 19–29.
- 4 Bushby KM, Hill A, Steele JG. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1999; 353: 55–78.
- 5 Poysky J. Behavior in DMD Study Group. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8–9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 986–94.
- 6 Hoff man EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919–28.
- 7 Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunohistochemical, and histopathological data. Part 1. Trends across the clinical groups. *J Med Genet* 1993; 30: 728–36.
- 8 Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunohistochemical, and histopathological data. Part 2. Correlations within individual patients. *J Med Genet* 1993; 30: 737–44.
- 9 Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunohistochemical, and histopathological data. Part 3. Differential diagnosis and prognosis. *J Med Genet* 1993; 30: 745–51.
- 10 Towbin JA. The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 131–39.
- 11 Towbin JA, Bowles NE. Molecular genetics of left ventricular dysfunction. *Curr Mol Med* 2001; 1: 81–90.
- 12 Muntioni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003; 2: 731–40.
- 13 Bushby KM, Goodship JA, Nicholson LV, et al. Variability in clinical, genetic and protein abnormalities in manifesting carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1993; 3: 57–64.
- 14 Richards CS, Watkins SC, Hoff man EP, et al. Skewed X inactivation in a female MZ twin results in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 672–81.
- 15 Hoff man EP, Arahata K, Minetti C, Bonilla E, Rowland LP. Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology* 1992; 42: 967–75.
- 16 Koenig M, Hoff man EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987; 50: 509–17. www.thelancet.com/neurology Published online November 30, 2009 DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6Review
- 17 Kunkel LM, Monaco AP, Hoff man E, Koenig M, Feener C, Bertelson C. Molecular studies of progressive muscular dystrophy (Duchenne). *Enzyme* 1987; 38: 72–75.
- 18 Muntioni F, Wells D. Genetic treatments in muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 590–94.
- 19 Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD003725.
- 20 Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2005; 64: 13–20.
- 21 Jeppesen J, Green A, Steffensen BF, Rahbek J. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977–2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 804–12.
- 22 Yasuma F, Konagaya M, Sakai M, Kuru S, Kawamura T. A new lease on life for patients with Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Am J Med* 2004; 117: 363.
- 23 Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 470–75.
- 24 Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 975–83.
- 25 Markham LW, Kinnett K, Wong BL, Woodrow Benson D, Cripe LH. Corticosteroid treatment retards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 365–70.
- 26 American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2005; 116: 1569–73.
- 27 Bushby K, Muntioni F, Bourke JP. 107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 166–72. 28 Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécanne HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 855–57.
- 29 Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley RT, CIDD Group. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989; 39: 475–81.
- 30 Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B, Katirji B. Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 1844–52.
- 31 Rahbek J, Werge B, Madsen A, Marquardt J, Steffensen BF, Jeppesen J. Adult life with Duchenne muscular dystrophy: observations among an emerging and unforeseen patient population. *Pediatr Rehabil* 2005; 8: 17–28.
- 32 Tataru K, Shinno S. Management of mechanical ventilation and prognosis in duchenne muscular dystrophy. *IRYO Jap J Natl Med Serv* 2008; 62: 566–71.
- 33 Parent Project Muscular Dystrophy. MD-CARE Act. http://www.parentprojectmd.org/site/PageServer?pagename=ending_speakup_mdcareact (accessed Oct 7, 2009).
- 34 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2009; published online Nov 30. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70272-8.

- 35 Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001.
- 36 Parsons EP, Clark AJ, Bradley DM. Developmental progress in Duchenne muscular dystrophy: lessons for earlier detection. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8: 145–53.
- 37 Prior TW, Bridgeman SJ. Experience and strategy for the molecular testing of Duchenne muscular dystrophy. *J Mol Diagn* 2005; 7: 317–26.
- 38 Lalic T, Vossen RH, Coff a J, et al. Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 1231–34.
- 39 Flanigan KM, von Niederhausern A, Dunn DM, Alder J, Mendell JR, Weiss RB. Rapid direct sequence analysis of the dystrophin gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 931–39.
- 40 Dent KM, Dunn DM, von Niederhausern AC, et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A* 2005; 134: 295–98.
- 41 Lim LE, Rando TA. Technology insight: therapy for Duchenne muscular dystrophy—an opportunity for personalized medicine? *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 149–58.
- 42 van Ommen GJ, van Deutekom J, Aartsma-Rus A. The therapeutic potential of antisense-mediated exon skipping. *Curr Opin Mol Ther* 2008; 10: 140–49.
- 43 van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007; 357: 2677–86.
- 44 Muntion F. Is a muscle biopsy in Duchenne dystrophy really necessary? *Neurology* 2001; 57: 574–75.
- 45 Lacomis D. The use of percutaneous needle muscle biopsy in the diagnosis of myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2: 225–29.
- 46 Lacomis D. The utility of muscle biopsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4: 81–86.
- 47 Henriksson KG. Semi-open muscle biopsy technique. A simple outpatient procedure. *Acta Neurol Scand* 1979; 59: 317–23.
- 48 Dorph C, Nennesmo I, Lundberg IE. Percutaneous conchotome muscle biopsy. A useful diagnostic and assessment tool. *J Rheumatol* 2001; 28: 1591–99.
- 49 Beenakker EA, Maurits NM, Fock JM, Brouwer OF, van der Hoeven JH. Functional ability and muscle force in healthy children and ambulant Duchenne muscular dystrophy patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9: 387–93.
- 50 Florence JM, Pandya S, King WM, et al. Clinical trials in Duchenne dystrophy. Standardization and reliability of evaluation procedures. *Phys Ther* 1984; 64: 41–45.
- 51 Pandya S, Florence JM, King WM, Robinson J, Signore LC, CIDD Group. Reliability of goniometric measurements in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Phys Ther* 1985; 65: 1339–42.
- 52 Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. 1. The design of the protocol. *Muscle Nerve* 1981; 4: 186–97.
- 53 Gorospe JR, Hoffman EP. Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 794–800.
- 54 Matsumura K, Ohlendieck K, Ionasescu VV, et al. The role of the dystrophin-glycoprotein complex in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 1993; 3: 533–35.
- 55 Johnson EW, Walter J. Zeiter Lecture: pathokinesiology of Duchenne muscular dystrophy: implications for management. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58: 4–7.
- 56 McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74 (suppl): S70–92.
- 57 Siegel IM. Pathomechanics of stance in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1972; 53: 403–06.
- 58 Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, et al. The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 3–22.
- 59 Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. *Muscle Nerve* 2007; 36: 424–35.
- 60 Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A, Hughes R, Griggs R. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy: defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. 2–4 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 526–34.
- 61 King WM, Ruttenecutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2007; 68: 1607–13.
- 62 Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord* 2006; 16: 249–55.
- 63 Houde S, Filiatrault M, Fournier A, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 200–06. www.thelancet.com/neurology Published online November 30, 2009 DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6 17Review
- 64 Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Arch Neurol* 1991; 48: 383–88.
- 65 Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1592–97.
- 66 Fenichel GM, Mendell JR, Moxley RT, et al. A comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1991; 48: 575–79.
- 67 Mesa LE, Dubrovsky AL, Corderi J, Marco P, Flores D. Steroids in Duchenne muscular dystrophy—deflazacort trial. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 261–66.
- 68 Biggar WD, Politano L, Harris VA, et al. Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 476–82.
- 69 Fenichel GM, Florence JM, Pestronk A, et al. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1991; 41: 1874–77.
- 70 Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1344–47.
- 71 American Academy of Pediatrics Committee, Kleinman RE, eds. *Pediatric nutrition handbook* (6th edn). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics Press, 2009.
- 72 Daley-Yates PT, Richards DH. Relationship between systemic corticosteroid exposure and growth velocity: development and validation of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Clin Ther* 2004; 26: 1905–19.
- 73 Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Interactions between growth and body composition in children treated with high-dose chronic glucocorticoids. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1334–41.
- 74 Stuart FA, Segal TY, Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2005; 90: 500–06.
- 75 Bender BG, Ikke DN, DuHamel T, Tinkelman D. Neuropsychological and behavioral changes in asthmatic children treated with beclomethasone dipropionate versus theophylline. *Pediatrics* 1998; 101: 355–60.
- 76 Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long-term effect. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: 843–50.
- 77 Mortimer KJ, Tata LJ, Smith CJ, et al. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax* 2006; 61: 405–08.
- 78 Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (11th edn). New York: McGraw-Hill Medical, 2005.
- 79 Brown JJ, Zacharin MR. Proposals for prevention and management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 553–57.
- 80 Garrod P, Eagle M, Jardine PE, Bushby K, Straub V. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 71–73.
- 81 Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the power of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve* 1983; 6: 91–103.
- 82 Bushby K, Griggs R, MSG/ENMC FOR DMD trial study group. 145th ENMC International Workshop: planning for an international trial of steroid dosage regimes in DMD (FOR DMD). 22–24th October 2006, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 423–28.
- 83 Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2001; 138: 45–50.
- 84 Escolar DM, Buyse G, Henricson E, et al. CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2005; 58: 151–55.
- 85 Cyrluk SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel J, Goldstein E, Hinton VJ. Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 853–61.
- 86 Green JM, Murton FE. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: parents' experiences and satisfaction. *Child Care Health Dev* 1996; 22: 113–28.
- 87 Nereo NE, Fee RJ, Hinton VJ. Parental stress in mothers of boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Psychol* 2003; 28: 473–84.
- 88 Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain* 2002; 125: 4–13.
- 89 Kazdin AE, Weisz JR. Evidence-based psychotherapies for children and adolescents. New York: Guilford Press, 2003.
- 90 Hendriksen JG, Poysky JT, Schrans DG, Schouten EG, Aldenkamp AP, Vles JS. Psychosocial adjustment in males with Duchenne muscular dystrophy: psychometric properties and clinical utility of a parent-report questionnaire. *J Pediatr Psychol* 2009; 34: 69–78.
- 91 Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: the neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 45–54.
- 92 Cyrluk SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr* 2007; 150: 474–78.
- 93 Cotton SM, Voudouris NJ, Greenwood KM. Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: further results from a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 257–65.
- 94 Hendriksen JG, Vles JS. Are males with Duchenne muscular dystrophy at risk for reading disabilities? *Pediatr Neurol* 2006; 34: 296–300.
- 95 Hendriksen JG, Vles JS. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol* 2008; 23: 477–81.96
- Abi Daoud MS, Dooley JM, Gordon KE. Depression in parents of children with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 16–19.

Parte 2: Implementación de la atención multidisciplinar

Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birkkrant, Laura E Caso, Laura, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin, por las consideraciones de tratamiento del grupo de trabajo de DMD *

El manejo óptimo de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) requiere un enfoque multidisciplinar centrado en medidas precoces y preventivas, así como intervenciones activas para hacer frente a los aspectos primarios y secundarios del trastorno. La aplicación de estrategias de manejo integral pueden alterar favorablemente la historia natural de la enfermedad y mejorar la función, la calidad de vida y la longevidad. Los cuidados estandarizados también pueden facilitar la planificación de los ensayos multicéntricos y ayudar en la identificación de las áreas en las que los cuidados pueden mejorarse. A continuación, presentamos un amplio conjunto de recomendaciones para el manejo de la DMD en rehabilitación, ortopedia, neumología, cardiovascular, gastroenterología/nutrición, problemas de dolor, así como en cirugía general y las precauciones en salas de urgencias. Junto con la parte 1 de la presente revisión, que se centra en el diagnóstico, el tratamiento farmacológico y la atención psicosocial, estas recomendaciones permiten el diagnóstico y el manejo multidisciplinar de manera coordinada.

Introducción

En la parte 1 de la Revisión, la importancia de la atención multidisciplinar se puso de relieve en el contexto del manejo del diagnóstico, el tratamiento farmacológico y psicosocial de la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), haciendo hincapié en que ningún aspecto de la atención de esta enfermedad se puede tomar por separado.¹ Este modelo de atención enfatiza el valor de la participación multidisciplinar para anticipar los cambios tempranos en muchos sistemas y para gestionar el amplio espectro de complicaciones que pueden predecirse en la DMD. Aplicamos este modelo de atención al paciente y a la familia, a lo largo de las diferentes etapas de la enfermedad. La optimización de los cuidados en rehabilitación, cardiovascular, gastroenterología/nutrición, ortopedia/quirúrgicos y respiratorios se presenta en esta segunda parte de la revisión. Al igual que en la primera parte, se utilizó el Método "RAND Corporation-University of California en Los Angeles Appropriateness Method" (todos los detalles de este método se describen en la parte 1 de esta Revisión).

Manejo de la extensión muscular y contracturas articulares

La disminución de la extensibilidad muscular y las contracturas articulares en DMD se producen como resultado de varios factores, incluyendo la pérdida de la capacidad para movilizar una articulación en su variedad completa de movimientos, el posicionamiento estático en una posición de flexión, el desequilibrio del músculo en la articulación y los cambios fibróticos en el tejido muscular.³⁻⁸ El mantenimiento de buenas amplitudes de movimiento y la simetría bilateral son importantes para permitir el movimiento óptimo y el posicionamiento funcional, para mantener la deambulacion, prevenir el desarrollo de deformidades fijas y mantener la integridad de la piel.⁹⁻¹⁴

El manejo de las contracturas articulares requieren información (inputs) de los especialistas neuromusculares, de fisioterapeutas, médicos rehabilitadores y de cirujanos ortopédicos.^{15, 16} Los programas para prevenir las contracturas son monitorizados e implementados por fisioterapeutas y adaptados a las necesidades individuales, la etapa de la enfermedad, la respuesta a la terapia y, la tolerancia. La atención local necesita ser complementada por la orientación de un especialista cada 4 meses.

Intervenciones de fisioterapia

El estiramiento y el posicionamiento

El estiramiento eficaz de la unidad músculo tendinosa requiere una combinación de intervenciones, incluyendo estiramientos activos, estiramientos activos asistidos, estiramientos pasivos, y el alargamiento prolongado utilizando el posicionamiento adecuado, la colocación de una férula, ortesis y dispositivos para permanecer de pie.^{9,10,12,17-20} Cuando permanecer de pie y caminar se hace más difícil, se recomiendan programas para el ortostatismo.

Los estiramientos activos, activo-asistidos, y/o pasivos, para prevenir o minimizar las contracturas, se deben realizar un mínimo de 4-6 días a la semana para cualquier articulación específica o grupo muscular. Los estiramientos se deben realizar tanto en casa y/o en la escuela, como en la clínica.

Durante las dos fases, tanto la ambulatoria como la no ambulatoria, son necesarios los estiramientos regulares en el tobillo, la rodilla y la cadera. Durante la fase no ambulatoria, los estiramientos regulares de las extremidades superiores, incluyendo los flexores largos de los dedos, la muñeca, el codo y las articulaciones del hombro, también se convierten en necesarios. Las áreas adicionales que también requieran estiramientos se pueden identificar mediante el examen individual.

Los dispositivos de ayuda para el manejo musculoesquelético

Ortesis

La prevención de las contracturas depende también de las ortesis de reposo, el posicionamiento articular y los programas para la bipedestación. Las ortesis tobillo pie (AFOs) utilizadas por la noche pueden ayudar a prevenir o minimizar las contracturas progresivas en equino y, son adecuadas a lo largo de la vida.^{6,17-19,21,22}

Las AFOS deberían hacerse a medida y fabricadas para la comodidad, la optimización del pie y la alineación del tobillo. Las ortesis rodilla-tobillo-pie (KAFOs, por ejemplo pinzas largas para las piernas o callipers) para la prevención de la contractura y la deformidad puede ser de valor en las últimas etapas ambulatorias y en el comienzo de las no ambulatorias, para permitir el ortostatismo y la deambulación limitada con fines terapéuticos,²³ pero podrían no ser bien toleradas por la noche.⁶ El uso de AFOs durante el día puede ser apropiado para los usuarios de sillas de ruedas a tiempo completo. Las férulas de reposo para manos, en pacientes con flexores largos de los dedos acortados, son adecuadas.

Dispositivos bipedestadores

Un dispositivo bipedestador pasivo para pacientes, sin o con contracturas moderadas en la cadera, rodilla ó tobillo es necesario para las últimas etapas ambulatorias y para las primeras no ambulatorias. Muchos defienden el uso continuado de dispositivos bipedestadores pasivos o sillas de ruedas eléctricas con capacidad bipedestadora en la última fase no ambulatoria si las contracturas no son demasiado graves como para limitar el posicionamiento y, si los dispositivos son tolerables.²⁴

La intervención quirúrgica en las contracturas de las extremidades inferiores

No existen situaciones inequívocas en la que la cirugía de las contracturas de los miembros inferiores esté invariablemente indicada. Si las contracturas en los miembros inferiores están presentes a pesar de los ejercicios de movilización y de los dispositivos de fijación, hay ciertos escenarios en los que se puede considerar la cirugía.^{15,25-32} En tales casos, el enfoque debe ser estrictamente individualizado. Las articulaciones más susceptibles de corrección quirúrgica, e incluso de estabilizaciones posteriores, son los tobillos, y en un poco en menor medida, las rodillas. La cadera responde mal a la cirugía de contracturas en flexión y no puede ser estabilizada de forma efectiva. La liberación quirúrgica o la prolongación del músculo psoas iliaco y de otros flexores de la cadera podrían favorecer el debilitamiento de estos músculos y provocar que el paciente no pudiese caminar, incluso con la corrección de la contractura. En pacientes ambulatorios, la deformidad de la cadera a menudo se corrige sola si las rodillas y los tobillos se rectifican ya que la flexión de la cadera y la lordosis lumbar podría ser compensatorias y no fijas.

Existen varias opciones quirúrgicas, ninguna de las cuales podría ser recomendada por encima de las demás. Las opciones para la cirugía dependerán de las circunstancias individuales, pero puede haber un papel para la cirugía en las fases ambulatorias y en las no ambulatorias.

Comienzo de la fase ambulatoria

Procedimientos para las contracturas tempranas incluyendo el tendón de Aquiles, alargamientos para el pie equino, alargamiento de los tendones isquiotibiales para contracturas en flexión de la rodilla, del músculo anterior de la cadera para contracturas en flexión de la cadera, e incluso la escisión de la banda iliotibial para contracturas de abducción de la cadera, se han realizado en pacientes tan jóvenes como de 4 a 7 años.^{25,26} Algunas clínicas incluso recomiendan que los procedimientos se lleven a cabo antes de que se desarrollen las contracturas.^{25,26} Sin embargo este enfoque, desarrollado hace 20-25 años en un intento de equilibrar la musculatura cuando la fuerza muscular es buena,²⁵ no se practica mucho actualmente, aunque todavía tiene algunos defensores.

Fase ambulatoria media

Las intervenciones en esta fase están diseñadas para prolongar la deambulación porque una contractura articular puede limitar la posibilidad de caminar, incluso si la musculatura del conjunto de las extremidades tiene suficiente fuerza. Existe cierta evidencia que sugiere que se puede prolongar la deambulación durante 1-3 años gracias a una intervención quirúrgica,^{15,25-27,30-32} pero el consenso en la corrección quirúrgica de las contracturas para prolongar la deambulación es difícil, ya que es complicado evaluar objetivamente los resultados obtenidos. Los pacientes no operados que no toman esteroides pierden la deambulación en un amplio rango de edades. Por consiguiente, el uso de la edad media como comparador para una intervención particular no es estadísticamente relevante si se comparan números reducidos. Comprobamos que pocos estudios han abordado el hecho de que, en lugar de una pérdida repentina de la deambulación, la capacidad de caminar disminuye poco a poco durante un período de 1-2 años. Esto hace que sea difícil de evaluar la prolongación de la deambulación con intervenciones específicas. La prolongación de la capacidad de andar con el uso de esteroides, aumenta aún más la incertidumbre del valor de la cirugía correctiva de la contractura. Teniendo estas consideraciones en mente, se pueden ofrecer algunas recomendaciones para prolongar el período ambulatorio, con independencia del estado de esteroides. La fuerza y la amplitud de movimiento muscular alrededor de las articulaciones individuales deben tomarse en consideración antes de decidirse por la cirugía.

Los enfoques para la cirugía de las extremidades inferiores para prolongar la deambulación incluyen procedimientos a múltiples niveles bilaterales (cadera-rodilla-tobillo o rodilla-tobillo), procedimientos de un

solo nivel bilateral (tobillo), y rara vez, procedimientos de un solo nivel unilateral (tobillo) para la participación asimétrica.^{15,25-32} Las cirugías incluyen el alargamiento del tendón, la transferencia tendinosa, la tenotomía (cortar el tendón), junto con la liberación de contracturas articulares fibróticas (tobillo) o la eliminación de bandas fibrosas ceñidas (banda iliotibial en la parte lateral del muslo de la cadera al rodilla). La cirugía de un solo nivel (por ejemplo, la corrección de la deformidad de tobillo equino $> 20^\circ$) no está indicada si hay contractura de flexión de la rodilla de 10° o más y la fuerza del cuádriceps es de grado 3/5 o menor. La deformidad de pie equino (caminar de puntillas) y las deformidades del pie varo (inversión severa) pueden ser corregidas mediante el alargamiento del cordón del talón y la transferencia del tendón tibial posterior a través de la membrana interósea sobre la cara dorsolateral del pie para cambiar la función flexión-inversión plantar del tibial posterior a la dorsiflexión-eversión.^{15,27-29,32} El alargamiento del tendón detrás de la rodilla suele ser generalmente necesario si hay una contractura en flexión de la rodilla de más de 15° .

Después del alargamiento y de la transferencia del tendón, podrían ser necesarios estabilizadores postoperatorios, que deberían ser discutidos antes de la operación. Después de la tenotomía, son siempre necesarios. Cuando la cirugía se lleva a cabo para mantener la deambulación, el paciente debe moverse utilizando un andador o muletas en el primer o segundo día del postoperatorio para prevenir más atrofia por desuso de los músculos de las extremidades inferiores. Debe de continuar deambulando todo el periodo postquirúrgico con el miembro inmovilizado y, rehabilitación después de la escayola. Se requiere un equipo experimentado con una estrecha coordinación entre el cirujano ortopédico, el fisioterapeuta y el ortopedista.

Fase final ambulatoria

A pesar de los prometedores resultados iniciales,³⁰⁻³² la cirugía en la fase final ambulatoria ha sido generalmente ineficaz y ha servido para ocultar los beneficios obtenidos por las intervenciones más oportunas y tempranas.

Comienzo de la fase no ambulatoria

En el comienzo de la fase no ambulatoria, algunas clínicas realizan la cirugía extensiva de las extremidades inferiores y utilizan aparatos ortopédicos para recuperar la deambulación dentro de los 3-6 meses después de que se haya perdido la capacidad de caminar. Sin embargo, esto es generalmente ineficaz y actualmente no se considera apropiado.

Última fase no ambulatoria

Las deformidades severas en pie equino de más de 30° pueden ser corregidas con el alargamiento del talón del cordón o con tenotomía y las deformidades en varo (si está presente) con transferencia del tendón tibial

posterior, el alargamiento, o la tenotomía. Esto se hace para problemas sintomáticos específicos, generalmente para aliviar el dolor y la presión, para permitir que el paciente use zapatos, y para colocar correctamente los pies en el reposapiés de la silla de ruedas.^{27,28} Este enfoque no se recomienda como rutina.

Dispositivos de ayuda/asistencia funcionales

Los AFOs no están indicados para su uso durante la deambulación porque por lo general limitan los movimientos compensatorios necesarios para la deambulación eficiente, añaden peso que puede comprometer la deambulación, y hacen que sea difícil levantarse del suelo. Durante la última etapa ambulatoria, un KAFO con rodilla bloqueada podría prolongar la deambulación, pero no es esencial. Durante la etapa inicial ambulatoria, un dispositivo de movilidad manual de peso ligero es conveniente para permitir que el niño pueda ser empujado en ocasiones, cuando la demanda de movilidad de larga distancia excede a la resistencia. En la última etapa ambulatoria, es necesaria una silla de ruedas manual ultra ligera con asiento y espalda sólido, con capacidad para soportar la simetría vertebral y la alineación neutral de las extremidades inferiores, con reposapiés abatibles. En la etapa inicial no ambulatoria, una silla de ruedas con asientos personalizados y funciones reclinables podría servir de paso a una silla de ruedas eléctrica.

A medida que va disminuyendo la deambulación funcional, se recomienda una silla de ruedas eléctrica. Cada vez más, los rehabilitadores médicos recomiendan asientos y componentes eléctricos personalizados para la silla de ruedas eléctrica inicial, incluyendo reposacabezas, asiento y espalda sólido, soportes de apoyo lateral, inclinación y reclinación eléctrica, asiento eléctrico ajustable en altura y reposapiés elevador eléctrico (con reposapiés abatible para facilitar los traslados). Algunos recomiendan sillas eléctricas que permitan estar erguido. Modificaciones personalizadas adicionales podrían incluir un cojín para aliviar la presión, guías de cadera y aductores de rodilla plegables.

Al disminuir la fuerza de las extremidades superiores, es necesaria la remisión a un especialista en tecnología de asistencia en rehabilitación para la evaluación de un equipo alternativo o de control de acceso a su entorno, tales como sistemas de control con el contacto de la lengua, activación de un detector, apuntar con infrarrojos o selección con la mirada.³³⁻³⁵

Otras adaptaciones en el final de la etapa ambulatoria y en las etapas no ambulatorias podrían incluir una bandeja elevadora con pajita adaptada, bolsa de agua manos libres, y/o plato mecánico (indicado si la mano no puede ser llevada a la boca o si la fuerza del bíceps es de grado 2/5), cama eléctrica ajustable con cojín o colchón de alivio de presión, equipamiento para el baño y la ducha, dispositivos de traslado, entre ellos un ascensor hidráulico para el paciente, grúa de techo

(elevador), sábanas deslizantes y otras opciones de control del entorno.

Recomendaciones para el ejercicio

Se han realizado investigaciones limitadas sobre el tipo, frecuencia e intensidad de ejercicio óptimo en DMD.³⁶⁻⁴⁸

Muchas recomendaciones se hacen sobre la base de la fisiopatología conocida y estudios en animales, mostrando el daño muscular inducido por la contracción en distrofinopatía.⁴⁹

El ejercicio/actividad aeróbico submáximo, es recomendado por algunos médicos, especialmente al comienzo de la enfermedad, cuando la resistencia residual es mayor, mientras que los demás médicos enfatizan evitar el esfuerzo excesivo y el exceso de trabajo en la debilidad.⁴⁴ El entrenamiento de fuerza de alta resistencia y el ejercicio excéntrico son inapropiados durante toda la vida, debido a lesiones por contracción inducidas en la fibra muscular. Para evitar la atrofia por desuso y otras complicaciones secundarias de inactividad, es necesario que todos los niños, que sean ambulatorios o que estén en la etapa inicial no ambulatoria, participen en actividades/fortalecimiento funcionales submáximas (suaves) regulares, incluyendo una combinación de ejercicios de piscina y ejercicios basados en la inclusión en la comunidad. La natación, que podría tener beneficios para el acondicionamiento aeróbico y el ejercicio respiratorio, es muy recomendable desde el comienzo de la fase ambulatoria hasta las primeras fases no ambulatorias y podría continuar en la fase no ambulatoria, siempre y cuando sea médicamente seguro. Se pueden proporcionar beneficios adicionales con el entrenamiento de fuerza de baja resistencia y la optimización de la función de la parte superior del cuerpo. Dolor muscular significativo o mioglobulinuria en el periodo de 24 horas posteriores a una actividad específica es un signo de esfuerzo excesivo y de daño inducido por la contracción, y si esto se produce la actividad debe ser modificada.⁵⁰

Manejo esquelético

Manejo espinal

Los pacientes no tratados con glucocorticoides tienen un 90 % de probabilidades de desarrollar una importante escoliosis progresiva^{28,51} y una pequeña probabilidad de desarrollar fracturas de compresión vertebral debido a la osteoporosis. El tratamiento diario con glucocorticoides se ha demostrado eficaz para reducir el riesgo de la escoliosis,^{52,53} sin embargo, el riesgo de fractura vertebral se incrementa.^{54,55} Si los glucocorticoides reducen el riesgo de escoliosis a largo plazo o, simplemente retrasan su aparición, no está de momento claro. El cuidado de la columna vertebral debe implicar a un cirujano de la columna con experiencia, y comprende una monitorización de la escoliosis, apoyo de la simetría medular/pélvica y la extensión de la columna con el sistema del asiento de la silla de ruedas y (particularmente en pacientes que utilizan los

glucocorticoides), monitorización de las dolorosas fracturas del cuerpo vertebral.

La monitorización de la escoliosis debería realizarse por observación clínica a lo largo de la fase ambulatoria, con radiografía de la columna vertebral únicamente si se observa escoliosis. En la fase no ambulatoria, la evaluación clínica para la escoliosis es fundamental en cada visita. La radiografía de la columna vertebral está indicada como una evaluación de referencia para todos los pacientes entorno a la fecha en que se inicia la dependencia de la silla de ruedas, con una radiografía anteroposterior de la columna vertebral completa y una proyección lateral. Una radiografía anteroposterior de la columna vertebral debe garantizarse anualmente para las curvas de menos de 15-20° y cada 6 meses para las curvas de más de 20°, con independencia del tratamiento con glucocorticoides, hasta la madurez esquelética. Las lagunas de más de un año entre las radiografías aumentan el riesgo de pasar por alto un empeoramiento de la escoliosis. Después de la madurez esquelética, las decisiones acerca de las radiografías dependerán de la evaluación clínica.

La fijación espinal se realiza para enderezar la columna vertebral, prevenir el empeoramiento de la deformidad, eliminar el dolor debido a fracturas vertebrales por la osteoporosis y, reducir la tasa de disminución de la capacidad respiratoria.^{28,56} La fijación anterior espinal es inapropiada en la DMD. La fijación posterior espinal se justifica sólo en pacientes no ambulatorios que tienen una curvatura de la columna de más de 20°, que no toman glucocorticoides, y que todavía tienen que llegar a la madurez esquelética.^{28,57,58} En los pacientes que toman glucocorticoides, la cirugía también podría estar justificada si la curva de progresión continúa y se asocia con fracturas vertebrales y el dolor persiste después de la optimización de la terapia médica para fortalecer los huesos, independientemente de la maduración esquelética.

Al decidir el grado de estabilización quirúrgica para la escoliosis, si existe oblicuidad pélvica de más de 15°, es necesario realizar la corrección y estabilización de la fijación ósea de la región torácica superior con el sacro.^{59,60} Si no hay oblicuidad pélvica, estas recomendaciones también se pueden utilizar, pero la fijación a la quinta vértebra lumbar también es eficaz. El uso de una ortesis torácica-lumbar-sacra es inapropiada si se va a realizar cirugía, pero puede ser tomada en consideración para pacientes que no puedan someterse a la fijación espinal.

Manejo de la salud ósea

La salud ósea es una parte importante de la atención a lo largo de toda la vida de los pacientes con DMD. Han sido publicadas dos declaraciones de consenso anteriores.^{61,62} La figura 1 muestra los factores de riesgo, las posibles evaluaciones y las estrategias de tratamiento para los pacientes con DMD. Es importante ser consciente de los problemas potenciales y los medios para evaluar estos problemas e intervenciones,

preferentemente en colaboración con especialistas locales en la salud ósea y la evaluación endocrina. Esta es un área en la que se necesita más investigación para establecer parámetros para la mejor práctica clínica.

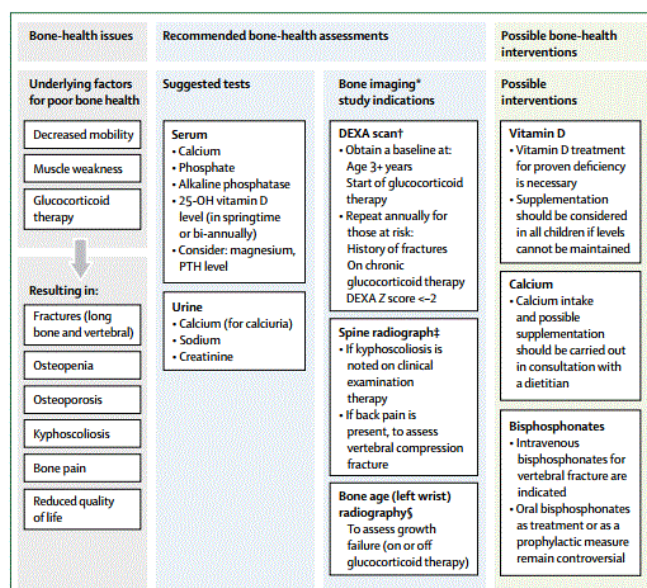


Figure 1: Bone-health management

Information provided in this figure was not derived from RAND Corporation–University of California Los Angeles Appropriateness Method data and was produced solely using expert discussion. DEXA=dual-energy x-ray absorptiometry. PTH=parathyroid hormone. *All imaging assessments should be done at a facility capable of performing and interpreting age-appropriate studies. †A DEXA scan is a better measure than plain film radiographs for detection of osteopenia or osteoporosis. DEXA scans, to assess bone mineral content or body composition, need to be interpreted as a Z score for children and a T score for adults (compared with age-matched and sex-matched controls). ‡Spine radiographs (posterior/anterior and lateral views) are used for the assessment of scoliosis, bone pain, and compression fractures. It is preferable to obtain them in the standing position, especially if bone pain is the presenting symptom. Useful information can still be obtained in the sitting position for the non-weight-bearing patient. §Bone-age measurements should be done in patients with growth failure (height for age <5% percentile or if linear growth is faltering). If abnormal (>2 SD below the mean), a referral needs to be made to a paediatric endocrinologist.

Manejo de las fracturas

Las fracturas son comunes en la DMD y se ha observado una mayor frecuencia de fracturas con el tratamiento con glucocorticoides.⁶³ Teniendo en cuenta las directrices para la seguridad de la anestesia en la DMD, la fijación interna debería realizarse de forma urgente en fracturas graves de miembros inferiores en pacientes ambulatorios, para permitir la rápida rehabilitación y la mayor oportunidad posible de mantener la deambulación. En pacientes no ambulatorios, el requerimiento de fijación interna es menos agudo. La inmovilización o la fijación con escayola o férula de una fractura es necesaria para el paciente no ambulatorio, y es apropiada en un paciente ambulatorio si es la manera más rápida y segura de promover la curación y no se compromete la deambulación durante la curación.

Manejo respiratorio

El objetivo de los cuidados respiratorios es permitir la prevención oportuna y el tratamiento de las complicaciones. Un enfoque estructurado y proactivo del manejo respiratorio que incluya el uso de tos asistida y de ventilación nocturna, ha demostrado que prolonga la supervivencia.⁶⁴⁻⁶⁶ Los pacientes con DMD están en riesgo de complicaciones respiratorias porque su

condición se deteriora debido a la pérdida progresiva de la fuerza muscular respiratoria. Estas complicaciones incluyen tos ineficaz,⁶⁷⁻⁷⁵ la hipoventilación nocturna, los trastornos respiratorios del sueño, y en última instancia los fallos respiratorios durante el día.⁷⁶⁻⁸⁴

Las directrices para el manejo respiratorio en DMD ya han sido publicadas.⁸⁵ El equipo de cuidados debe incluir un médico y un terapeuta con habilidades en la iniciación y el manejo de la ventilación no invasiva y de las interfaces asociadas,^{36,86-91} técnicas de reclutamiento de volumen pulmonar,⁹²⁻⁹⁴ y de tos asistida manual y mecánicamente.⁹⁵⁻¹⁰² Las evaluaciones e intervenciones tendrán que ser reevaluadas cuando las condiciones cambien (figuras 2 y 3, panel 1). En el etapa ambulatoria, la evaluación mínima de la función pulmonar (tales como la medición de la capacidad vital forzada, al menos anualmente) permite familiarizarse con el equipo y el equipo puede evaluar la función respiratoria máxima alcanzada. La principal necesidad de atención pulmonar se encuentra en el período posterior a la pérdida de la deambulación independiente. La sección pulmonar de la figura 2, en la primera parte de esta revisión, enlaza estas evaluaciones e intervenciones para las diversas etapas de la enfermedad, y cuenta con un plan de acción respiratoria que debería ser adoptado con el incremento de la severidad de la enfermedad.¹ Aunque el grupo de expertos reconoce que la ventilación asistida por traqueostomía puede prolongar la supervivencia, el esquema pretende abogar fuertemente por el uso de modalidades no invasivas de ventilación asistida. Se requiere la atención particular al estado respiratorio cuando se acerca la fecha de una cirugía programada (ver más abajo).

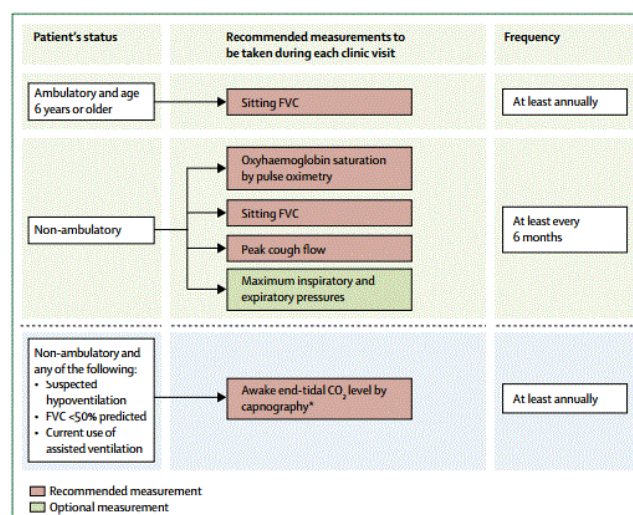


Figure 2: Respiratory assessment (in the clinic) of patients with Duchenne muscular dystrophy
FVC=forced vital capacity. *Also measure end-tidal CO₂ any time that a patient with an FVC of <50% predicted has a respiratory infection.

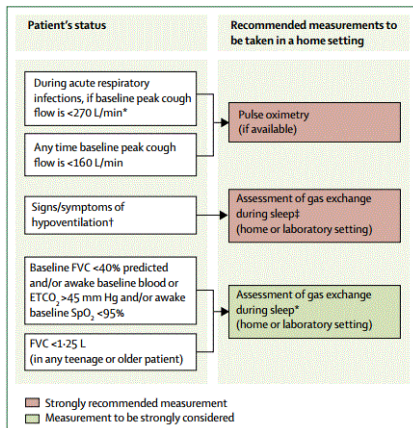


Figure 3: Respiratory assessment (at home) of patients with Duchenne muscular dystrophy
 ETCO_2 =end-tidal CO_2 ; FVC=forced vital capacity; SpO_2 =pulse oximetry. *All specified threshold values of peak cough flow and maximum expiratory pressure apply to older teenage and adult patients. †Signs/symptoms of hypoventilation include fatigue, dyspnoea, morning or continuous headaches, sleep dysfunction (frequent nocturnal awakenings >3), difficult arousal, hypersomnolence, awakenings with dyspnoea and tachycardia, difficulty with concentration, frequent nightmares. ‡Dual-channel oximetry-capnography in the home is strongly recommended, but other recommended methods include home oximetry during sleep and polysomnography, the method of choice being determined by local availability, expertise, and clinician preference.

For the American Academy of Pediatrics see <http://aapredbook.aappublications.org/>
 For the CDC's information on influenza see <http://www.cdc.gov/flu/>

Panel 1: Respiratory interventions indicated in patients with Duchenne muscular dystrophy

Step 1: volume recruitment/deep lung inflation technique

Volume recruitment/deep lung inflation technique (by self-inflating manual ventilation bag or mechanical insufflation-exsufflation) when FVC $<40\%$ predicted

Step 2: manual and mechanically assisted cough techniques

Necessary when:

- Respiratory infection present and baseline peak cough flow <270 L/min*
- Baseline peak cough flow <160 L/min or maximum expiratory pressure <40 cm water
- Baseline FVC $<40\%$ predicted or <1.25 L in older teenager/adult

Step 3: nocturnal ventilation

Nocturnal ventilation† is indicated in patients who have any of the following:

- Signs or symptoms of hypoventilation (patients with FVC $<30\%$ predicted are at especially high risk)
- A baseline SpO_2 $<95\%$ and/or blood or end-tidal CO_2 >45 mm Hg while awake
- An apnoea-hypopnoea index >10 per hour on polysomnography or four or more episodes of SpO_2 $<92\%$ or drops in SpO_2 of at least 4% per hour of sleep

Optimally, use of lung volume recruitment and assisted cough techniques should always precede initiation of non-invasive ventilation

Step 4: daytime ventilation

In patients already using nocturnally assisted ventilation, daytime ventilation‡ is indicated for:

- Self extension of nocturnal ventilation into waking hours
- Abnormal deglutition due to dyspnoea, which is relieved by ventilatory assistance
- Inability to speak a full sentence without breathlessness, and/or
- Symptoms of hypoventilation with baseline SpO_2 $<95\%$ and/or blood or end-tidal CO_2 >45 mm Hg while awake

Continuous non-invasive assisted ventilation (with mechanically assisted cough) can facilitate endotracheal extubation for patients who were intubated during acute illness or during anaesthesia, followed by weaning to nocturnal non-invasive assisted ventilation, if applicable

Step 5: tracheostomy

Indications for tracheostomy include:

- Patient and clinician preference§
- Patient cannot successfully use non-invasive ventilation
- Inability of the local medical infrastructure to support non-invasive ventilation
- Three failures to achieve extubation during critical illness despite optimum use of non-invasive ventilation and mechanically assisted cough
- The failure of non-invasive methods of cough assistance to prevent aspiration of secretions into the lung and drops in oxygen saturation below 95% or the patient's baseline, necessitating frequent direct tracheal suctioning via tracheostomy

FVC=forced vital capacity; SpO_2 =pulse oximetry. *All specified threshold values of peak cough flow and maximum expiratory pressure apply to older teenage and adult patients. †Recommended for nocturnal use: non-invasive ventilation with pressure-cycled bi-level devices or volume-cycled ventilators or combination volume-pressure ventilators. In bi-level or pressure support modes of ventilation, add a back-up rate of breathing. Recommended interfaces include a nasal mask or a nasal pillow. Other interfaces can be used and each has its own potential benefits. ‡Recommended for day use: non-invasive ventilation with portable volume-cycled or volume-pressure ventilators; bi-level devices are an alternative. A mouthpiece interface is strongly recommended during day use of portable volume-cycled or volume-pressure ventilators, but other ventilator-interface combinations can be used depending on clinician preference and patient comfort. §However, the panel advocates the long-term use of non-invasive ventilation up to and including 24 h/day in eligible patients.

La inmunización con la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente está indicada para pacientes de 2 años y mayores. La inmunización anual con vacuna antigripal inactivada trivalente está indicada para pacientes de 6 meses de edad y mayores. Ni la vacuna neumocócica ni la vacuna contra la gripe son vacunas vivas, por lo que puede ser administradas a los pacientes tratados con glucocorticoides, pero la respuesta inmune a la vacunación podría disminuir. Información actualizada y detallada sobre las indicaciones de inmunización, las contraindicaciones y el calendario de administración pueden obtenerse de varias fuentes, incluyendo la Academia Americana de Pediatría y los Centros de EE.UU. para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

Durante una infección establecida, además de la utilización de la tos asistida manual y mecánicamente, son necesarios antibióticos, con independencia de la saturación de oxígeno si hay evidencia positiva de que una infección se ha establecido en el cultivo, y con independencia de los resultados del cultivo si la oximetría de pulso permanece por debajo del 95% con aire ambiente. La terapia suplementaria de oxígeno debería de utilizarse con precaución porque la terapia de oxígeno puede aparentemente mejorar la hipoxemia, mientras enmascara la causa subyacente como la atelectasia o la hipoventilación. La terapia de oxígeno podría dañar la unidad central de la respiración y exacerbar la hipercapnia.^{91, 95,103} Si un paciente tiene hipoxemia debido a la hipoventilación, retención de secreciones respiratorias, y/o atelectasias, es necesaria la tos asistida manual y mecánica y el apoyo ventilatorio no invasivo.⁶⁶ La sustitución de estos métodos por la terapia de oxígeno es peligrosa.⁶⁶

Manejo cardíaco

La enfermedad cardíaca en DMD se manifiesta con mayor frecuencia como miocardiopatía y /o arritmia cardíaca.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ El miocardio en la autopsia muestra áreas de hipertrofia de los miocitos, atrofia y fibrosis.¹⁰⁷ La miocardiopatía es actualmente una fuente importante de morbilidad y mortalidad en la distrofia muscular de Duchenne y Becker, sobre todo desde que se han hecho avances en la tratamiento de la enfermedad muscular y de la función pulmonar.^{65, 85,89,108} La historia natural de la enfermedad cardíaca en DMD requiere más estudio, especialmente para definir su inicio de forma más precisa con las tecnologías más recientes de imagen; Sin embargo, existe claramente la enfermedad en el miocardio bastante antes de la aparición clínica de los síntomas.^{104, 109-112}

En el enfoque tradicional de manejo, es evidente el fallo de ver a un especialista en cardiología al final de la enfermedad, después de las manifestaciones clínicas de disfunción cardíaca, lo que llevaba a un tratamiento tardío y a pobres resultados.¹⁰⁴ Las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca (fatiga, pérdida de peso, vómitos, dolor abdominal, alteraciones del sueño, e incapacidad para tolerar las actividades diarias) a menudo no se muestran hasta la fase final, debido a las limitaciones musculoesqueléticas.¹⁰⁴

Actualmente están disponibles dos conjuntos superpuestos de guías publicadas sobre la atención cardíaca a los pacientes con DMD.^{104,113} El equipo de atención debería incluir un especialista cardíaco que debería estar involucrado con el paciente y la familia después de la confirmación del diagnóstico, no sólo para manejar la miocardiopatía, sino también para iniciar una relación que asegure la salud cardiovascular a largo plazo.

La base de la evaluación de la función cardíaca debería realizarse en el momento del diagnóstico o a la edad de 6 años, sobre todo si puede hacerse sin sedación. La evaluación clínica debería ser utilizada para los pacientes menores de 6 años de edad que requieren sedación. La recomendación de realizar un ecocardiograma en el momento del diagnóstico o a la edad de 6 años se juzgó necesario, a pesar de que la incidencia de anomalías ecocardiográficas es baja en niños menores de 8-10 años. Sin embargo, hay casos en los que existen anomalías, lo que puede afectar a la toma de decisiones clínicas, incluidas las decisiones sobre el inicio de los corticosteroides y la planificación de cualquier anestesia.¹¹⁴ La base de un ecocardiograma obtenido a esta edad también permite la detección de anomalías anatómicas (por ejemplo, defectos del septo ventricular o auricular y/o ductus arterioso persistente), que podría afectar a la función cardiovascular a largo plazo.

La evaluación mínima debería incluir, aunque no es una limitación, un electrocardiograma y un estudio de imagen cardíaco no invasivo(ecocardiograma). La valoración de la función cardíaca debería realizarse al menos una vez cada 2 años hasta la edad de 10 años. La evaluación cardíaca completa anual debería comenzar a la edad de 10 años o con la aparición de signos y síntomas cardíacos si se producen antes. Las anomalías de la función ventricular en estudios de imagen cardíacos no invasivos justifican una mayor vigilancia (por lo menos cada 6 meses) y deberían conducir al inicio de la terapia farmacológica, con independencia de la edad a la que son detectadas.^{104,113}

Se debe considerar el uso de inhibidores de la enzima convertidora angiotensina (IECAs) como primera línea de la terapia. Los β bloqueantes y los diuréticos también son apropiados, y las directrices publicadas deberían seguirse para el manejo de fallos cardíacos.^{104,113,115-118}

La evidencia reciente, a partir de ensayos clínicos, apoya el tratamiento de la miocardiopatía asociada a DMD antes de la aparición de signos de funcionamiento

anormal. Se esperan estudios adicionales para permitir realizar recomendaciones.^{108,119-123}

Los signos o síntomas de alteraciones del ritmo cardíaco deberían ser investigados con prontitud mediante Holter o con grabación del evento y deberían ser tratados.¹²⁴⁻¹²⁷

La taquicardia sinusal es común en la DMD, pero también se observa en la disfunción sistólica. La taquicardia sinusal de comienzo reciente en el ausencia de una causa clara, debería impulsar la evaluación incluyendo la de la función ventricular izquierda.

Las personas que toman glucocorticoides necesitan vigilancia adicional desde el punto de vista cardiovascular, en particular para la hipertensión, y podrían requerir un ajuste en la dosis de glucocorticoides (tabla 2 en la parte 1 de esta revisión).¹ La hipertensión arterial sistémica debería tratarse.

La prevención de eventos tromboembólicos sistémicos con tratamiento anticoagulante puede tomarse en consideración en disfunciones cardíacas severas, pero no es apropiado en disfunciones cardíacas más leves. No se ha establecido la utilidad de un desfibrilador cardíaco interno y necesita más investigación.

A causa de la morbilidad y la mortalidad asociadas con la miocardiopatía es claramente necesaria la investigación adicional, no sólo para definir la historia natural del proceso de la enfermedad, sino también para establecer tratamientos específicos para la deficiencia de distrofina del miocardio. Estudios adicionales de enfoques farmacológicos para la intervención temprana son necesarios para retrasar el proceso de la enfermedad subyacente. Con la mejoría general del estado físico de los pacientes con DMD, la opción del trasplante cardíaco podría necesitar abordarse en el futuro.

Manejo nutricional, deglución, gastrointestinal y del habla y lenguaje

Los pacientes pueden estar en riesgo tanto de desnutrición/malnutrición como de sobrepeso/obesidad a diferentes edades y en diferentes circunstancias, además de deficiencias de calorías, proteínas, vitaminas, minerales e ingesta de líquidos. En etapas posteriores, la debilidad faríngea conduce a disfagia, acentuando aún más los problemas de nutrición y la pérdida gradual de la fuerza muscular respiratoria combinada con la ingesta oral deficiente, y puede resultar en la pérdida de peso severa y la necesidad de considerar la alimentación por sonda. El estreñimiento también puede darse, por lo general en pacientes de mayor edad y después de la cirugía. Con el aumento de la supervivencia se están observando otras complicaciones, incluyendo la dilatación gástrica e intestinal relacionada con la ingestión de aire debido al uso de ventilador, o más raramente de retraso en el vaciamiento gástrico y el fleo. Según avanza la enfermedad, el acceso a un dietista o nutricionista, un terapeuta de la deglución y de habla y lenguaje, y un gastroenterólogo son necesarios por las

siguientes razones: (1) para guiar al paciente a mantener un buen estado nutricional para prevenir tanto la desnutrición como la malnutrición y el sobrepeso/obesidad y, para proporcionar una dieta bien equilibrada completa en nutrientes (usando alimentación por tubo, si fuese necesario), (2) para monitorizar y tratar problemas de deglución (disfagia) para prevenir la broncoaspiración y la pérdida de peso y, para evaluar y tratar el retraso en el habla y los problemas de lenguaje y (3) para el tratamiento de los problemas comunes de estreñimiento y reflujo gastroesofágico con medicamentos y tratamientos no farmacológicos.

Manejo nutricional

El mantenimiento de un buen estado nutricional, definido como el peso para la edad o el índice de masa corporal para su edad, situado entre los percentiles 10 y 85 en las tablas de percentiles nacionales, es esencial. La mala nutrición puede potencialmente tener un efecto negativo en casi todos los sistemas orgánicos. Las normas anticipatorias de prevención de la desnutrición/malnutrición y del sobrepeso/obesidad deberían ser objetivos a tener en cuenta durante toda la vida. La monitorización para la remisión a un experto dietista/nutricionista en la DMD se describen en el panel 2.¹²⁸⁻¹³² La dieta debe ser evaluada para energía, proteínas, fluido, calcio, vitamina D, y otros nutrientes. Recomendamos que cada paciente debería recibir un suplemento multivitamínico diario con vitamina D y minerales. Si esta no es la práctica general, un análisis por ordenador de los nutrientes de la dieta del paciente puede proporcionarnos la evidencia de la posible necesidad de determinados alimentos o suplementos nutricionales. Si existe la sospecha de desnutrición/malnutrición e ingesta deficiente, pueden obtenerse concentraciones de vitaminas séricas y podrían recomendarse suplementos. Las recomendaciones nutricionales en relación con la salud ósea se muestran en la figura 1.

Manejo de la deglución

El examen clínico de la deglución está indicado si hay pérdida de peso involuntaria del 10% o más, o una disminución del aumento de peso esperado para esa edad. Un tiempo de comida prolongado (> 30 min) o tiempos de comida acompañados de fatiga, excesivo derramamiento, babeo, acúmulo de comida en las mejillas, o cualquier otro indicador clínico de disfagia hacen la derivación necesaria, al igual que la tos persistente, el atragantamiento, náuseas o calidad vocal húmeda durante la comida o la bebida.¹³³ Un episodio de neumonía por aspiración, la disminución inexplicable en la función pulmonar, o fiebre de origen desconocido podrían ser signos de deglución insegura, lo que exige evaluación. Podría haber otros factores que contribuyen a la pérdida de peso debido a las complicaciones en otros sistemas, tales como cardíacos o un compromiso respiratorio.

Un estudio videofluoroscópico de la deglución (también conocido como un trago de bario modificado) es necesario para los pacientes con indicadores clínicos de posible aspiración y dismotilidad faríngea.¹³⁴ Las intervenciones en la deglución y las estrategias compensatorias son apropiadas para pacientes con disfagia. Deben ser llevados a cabo por un especialista del habla y el lenguaje, con formación y experiencia en el tratamiento de la disfagia orofaríngea, que pueda evaluar la adecuación apropiada de las intervenciones y ofrecer una plan de tratamiento individualizado de la disfagia con el objetivo de preservar la función de deglución óptima.

A medida que la enfermedad progresa, la mayoría de los pacientes comienzan a experimentar cada vez mayor dificultad para masticar y posteriormente pasan a la fase faríngea con déficits de la deglución al comienzo de la fase adulta.¹³⁵⁻¹⁴⁰ El inicio de síntomas de disfagia puede ser gradual y el impacto de la disfagia orofaríngea puede ser difícil de reconocer y de ser informada por los pacientes.¹⁴⁰ Esto conduce al riesgo de complicaciones tales como la aspiración y la incapacidad de tomar suficientes líquidos y alimentos energéticos para mantener el peso.¹³⁵⁻¹³⁹ Los problemas de peso también pueden deberse a una incapacidad para conseguir el trabajo creciente de respirar.¹³⁵⁻¹³⁹

Cuando ya no es posible mantener el peso y la hidratación por medios orales, debería de ofrecerse la colocación de un tubo gástrico. Las discusiones entre otros especialistas y la familia deberían de incluir explicaciones sobre los riesgos potenciales y los beneficios del procedimiento. Una gastrostomía puede ser colocada endoscópicamente ó mediante cirugía abierta, teniendo en cuenta la anestesia, las consideraciones éticas y las preferencias familiares y personales.¹⁴¹

Panel 2: Improving underweight and overweight status

Monitor regularly for:

- Weight*
- Linear height in ambulatory patients (measured every 6 months)
- Arm span/segmental length in non-ambulatory patients†

Refer for a nutritional/dietetic assessment:

- At diagnosis
- At initiation of glucocorticoids
- If the patient is underweight (<10th age percentile)‡
- If the patient is at risk of becoming overweight (85–95th age percentile)‡
- If the patient is overweight (>95th age percentile)‡
- If there has been unintentional weight loss or gain
- If there has been poor weight gain
- If major surgery is planned
- If the patient is chronically constipated
- If dysphagia is present

National guidelines and recommendations for diets for underweight and overweight individuals can be found in Kleinman,¹²⁸ and are often available from charities/associations for cardiac disorders and diabetes. *In non-ambulatory patients, wheelchair weight should be obtained first, then patient and wheelchair weight, or caregiver weight should be obtained first, then the weight of the patient held by the caregiver. †If the patient has scoliosis, the arm span should be measured if possible. ‡Overweight/underweight status should be judged on the basis of local body-mass index percentiles (weight for age is a possible alternative if height is unavailable). Body composition is altered in Duchenne muscular dystrophy (DMD) owing to the relatively low lean body mass seen in DMD with a relatively higher fat body mass.¹²⁹

Manejo gastrointestinal

El estreñimiento y el reflujo gastroesofágico son las dos condiciones gastrointestinales más comunes que se observan en los niños con DMD en la práctica clínica.^{133,142,143} Ablandadores de heces, laxantes, y estimulantes son necesarios si el paciente tiene estreñimiento agudo o impactación fecal, y el uso de enemas podría ser necesario ocasionalmente. El uso diario de laxantes, tales como la leche de magnesio, lactulosa o polietilenglicol, es necesario si los síntomas persisten. En el caso de estreñimiento persistente, la adecuación de la ingesta libre de líquidos debe ser determinada y abordada. En los casos de impactación fecal, la desimpactación manual/digital bajo sedación o anestesia general es de beneficio incierto. Enemas, laxantes estimulantes, tales como Dulcolax y senna, y ablandadores de heces pueden probarse antes de considerar la opción de la desimpactación manual. Leche y enemas de melaza no se recomiendan para pacientes de pediatría. La suplementación con fibra dietética para estreñimiento grave o crónico podría empeorar los síntomas, sobre todo si la ingesta de líquidos no se incrementa.

El reflujo gastroesofágico se trata típicamente con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas del receptor H2, con procinéticos, sucralfato y antiácidos neutralizantes como terapias complementarias. La práctica común es prescribir bloqueadores de ácido en

niños en tratamiento con corticoides o con bifosfonatos orales, para evitar complicaciones como la gastritis y para prevenir la esofagitis por reflujo. Es necesario recomendar las intervenciones nutricionales para pacientes que tengan síntomas sugestivos de reflujo.

Manejo del habla y del lenguaje

El retraso en la adquisición de los hitos tempranos del lenguaje es común en los niños con DMD, con diferencias en la adquisición del lenguaje y déficits en las habilidades del lenguaje persistentes a lo largo de la niñez.¹⁴⁴ La remisión a un especialista del habla y del lenguaje para la evaluación y el tratamiento es necesario si hay sospecha de problemas con la adquisición del habla o con deficiencias persistentes en la comprensión del idioma o la expresión oral. Ejercicios motores orales y terapia de la articulación son necesarios para los niños pequeños con DMD con hipotonía y, en pacientes mayores que tienen deteriorada la fuerza muscular oral y/o alteración con ininteligibilidad de la voz. Para los pacientes mayores, estrategias compensatorias, ejercicios de voz y amplificaciones del habla son apropiadas si la inteligibilidad se deteriora debido a los problemas con la asistencia respiratoria para el habla y la intensidad vocal. La evaluación de la ayuda de comunicación para la salida de voz podría ser apropiado en todas las edades, si la salida de la voz es limitada.

Tratamiento del dolor

Se produce dolor de variadas intensidades en DMD.^{145,146} El manejo eficaz del dolor requiere la determinación precisa de la causa. Las intervenciones para tratar el dolor incluyen terapia física, corrección postural, ortesis apropiada e individualizada, silla de ruedas, mejoras de la cama y enfoques farmacológicos (por ejemplo, relajantes musculares y medicamentos anti-inflamatorios). Las intervenciones farmacológicas deben tener en cuenta las posibles interacciones con otros medicamentos (por ejemplo, esteroides y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos) y sus efectos secundarios, en particular los que podrían afectar negativamente a las funciones cardíaca o respiratoria. En raras ocasiones, la intervención ortopédica podría estar indicada en el dolor intratable que es susceptible de cirugía. El dolor de espalda, especialmente en el contexto del tratamiento con glucocorticoides, es una indicación de que es necesaria una búsqueda cuidadosa de fracturas vertebrales; dichas fracturas responden bien al tratamiento con bisfosfonatos y/o calcitonina.^{147,148} La investigación sobre las intervenciones eficaces del dolor durante toda la vida de las personas con DMD está garantizada.^{46,149,150}

Consideraciones quirúrgicas

Varias situaciones relacionadas (biopsia muscular, cirugía de la contractura de articulaciones, cirugía de columna, y la gastrostomía) y sin relación (eventos quirúrgicos agudos intercurrentes) con la DMD, podrían requerir el uso de anestesia general. Hay varias

cuestiones específicas que deben ser tomadas en cuenta para la planificación de una cirugía segura. La cirugía en un paciente que tiene DMD debería realizarse en un hospital de primer nivel que cuente con experiencia en pacientes con DMD. Además, como en cualquier situación en la que haya pacientes que están en tratamiento crónico con corticosteroides, debe tenerse en cuenta la cobertura con esteroides en el perioperatorio.¹⁵¹

Los agentes anestésicos

El uso exclusivo de una técnica de anestesia total intravenosa (TIVA) es muy recomendable, debido al riesgo de reacciones similares a la hipertermia maligna y de rabdomiolisis con la exposición a agentes anestésicos inhalatorios tales como el halotano y el isoflurano.^{152,153} Los relajantes musculares despolarizantes, tales como el cloruro de suxametonio, están absolutamente contraindicados debido al riesgo de reacciones fatales.^{152,153}

La pérdida de sangre

Para reducir al mínimo la pérdida de sangre y sus efectos intraoperatorios en las cirugías mayores, como en la fijación espinal, es necesario utilizar anestésicos ligeramente hipotensores, aloinjerto de hueso cristalóide y tecnología de ahorro celular. Otras intervenciones, tales como el uso de ácido aminocaproico o ácido tranexámico para disminuir el sangrado intraoperatorio, puede ser tomadas en consideración.¹⁵⁴ Es inapropiada la anticoagulación postoperatoria con heparina y/o aspirina. El uso de medias de compresión o de compresión secuencial para la prevención de trombosis venosa profunda podría estar indicado.

Consideraciones cardíacas

Un ecocardiograma y un electrocardiograma deberían de realizarse antes de la anestesia general. También deberían realizarse si el paciente va a ser sometido a sedación consciente o a anestesia regional, si la última revisión fue hace más de 1 año o si se ha producido un ecocardiograma anormal entre los 7-12 meses anteriores. Para la anestesia local, se debería de realizar un ecocardiograma si se hubiese obtenido un resultado anormal previamente.

Consideraciones respiratorias

Las intervenciones respiratorias están destinadas a proporcionar asistencia respiratoria adecuada durante la inducción, el mantenimiento y la recuperación del procedimiento de sedación o de anestesia general. En particular, están diseñadas para reducir el riesgo postquirúrgico de fallo en la extubación endotraqueal, de atelectasia postoperatoria y de neumonía.¹⁵³ Estos objetivos se pueden lograr proporcionando asistencia respiratoria de forma no invasiva y tos asistida después de la cirugía para pacientes con debilidad importante de

los músculos respiratorios, lo que se observaría en los resultados por debajo del umbral en las pruebas de función pulmonar preoperatoria.

La formación preoperatoria y postoperatoria en el uso de técnicas de tos manual y asistida es necesaria para pacientes cuyo flujo pico de tos basal es inferior a 270 L/min o cuya presión espiratoria máxima basal es inferior a 60 cm de agua (estos niveles basales del flujo pico de tos y de la presión espiratoria máxima son aplicables para adolescentes mayores y para pacientes adultos).¹⁵⁵ La formación preoperatoria y postoperatoria en el uso de la ventilación no-invasiva es altamente recomendada para los pacientes con capacidad vital forzada basal inferior al 50 % del valor teórico y necesaria con una capacidad vital forzada por debajo del 30 % teórico.¹⁵⁵ La espirometría incentivada no está indicada, debido a la potencial falta de eficacia en pacientes con debilidad de la musculatura respiratoria y la disponibilidad de alternativas más recomendables, como la inspiración/espiración mecánica. Después de una cuidadosa valoración de los riesgos y beneficios, los pacientes con significativa debilidad de los músculos respiratorios podrían ser aptos para la cirugía, aunque con mayor riesgo, si estos pacientes son muy hábiles antes de la operación en el uso de la ventilación no invasiva y de la tos asistida.^{156,157}

Consideraciones en atención en urgencias

Debido a la participación de diferentes sistemas en la DMD, muchos factores deben ser tenidos en cuenta en la presentación de un paciente en una sala de urgencias. Desde el principio, el diagnóstico, la medicación actual, el estado respiratorio, el estado cardíaco, y los trastornos médicos asociados deben de estar claros para el personal de urgencias. Debido a que muchos profesionales de la salud no son conscientes de las estrategias potenciales de manejo disponibles para la DMD, también debe de explicarse la esperanza de vida actual y la buena calidad de vida esperada para reducir el riesgo de nihilismo terapéutico en la atención aguda. El uso crónico de glucocorticoides (en su caso) tiene que quedar claro, por su consiguiente riesgo de una menor respuesta al estrés, el enmascaramiento de la infección y una posible ulceración gástrica. El riesgo de insuficiencia respiratoria sobrevenida durante una infección intercurrente es alto en aquellos con función respiratoria en el límite. La precaución con el uso de opiáceos y otros medicamentos sedantes es esencial, así como con el uso de oxígeno sin ventilación debido al riesgo de hipercapnia. Si la ventilación nocturna ya se está utilizando, entonces el acceso al ventilador es esencial durante cualquier evento o intervención aguda. Para los pacientes que ya están utilizando la ventilación, el equipo involucrado en el cuidado respiratorio del paciente debería ser contactado lo antes posible. La conciencia del riesgo de arritmias y miocardiopatía es importante. Los problemas anestésicos, como se discutió anteriormente, deben ser tenidos en cuenta en todas las ocasiones si se necesita cirugía o sedación.

Conclusiones

Este Informe es el resultado de la primera colaboración internacional de un único y amplio grupo de expertos en el manejo de la DMD para desarrollar recomendaciones comprensibles de atención integral. Este esfuerzo fue apoyado por un riguroso método – the RAND Corporation University of California Los Angeles Appropriateness Method² – que expande el proceso de creación de consenso, no sólo para establecer los parámetros para una atención óptima, sino también para identificar las áreas de incertidumbre en la que es necesario seguir trabajando. Un modelo de atención surgió durante el proceso de evaluación de las evaluaciones e intervenciones para la DMD, que hace hincapié en la importancia de la atención multidisciplinar para pacientes con DMD. Por ejemplo, la entrada de la fisioterapia, la rehabilitación y el tratamiento ortopédico de las contracturas (en su caso) tiene que ser considerado en su conjunto, junto con el impacto del uso de los corticosteroides, que en la mayoría de los niños tiene un efecto significativo sobre la fuerza y la función del músculo. En este contexto, los diversos informes de especialistas se presentan en esta segunda parte de la revisión.

Claramente organizadas, las evaluaciones e intervenciones han sido descritas para hacer frente a las complicaciones cardíacas y respiratorias que son comunes en la DMD y proporcionan el marco para el manejo seguro de estas complicaciones. Las intervenciones respiratorias, en particular la instauración de la ventilación nocturna, han tenido un importante efecto sobre la supervivencia en la DMD,^{65,66} y existen indicios de que el reconocimiento precoz y el tratamiento del deterioro de la función cardíaca también tendrán un impacto significativo.^{119,121} Se esperan ensayos adicionales para determinar el tiempo óptimo para iniciar el tratamiento cardioactivo. Mientras tanto, las recomendaciones que aquí se presentan son consistentes con las directrices publicadas anteriormente^{113,115} y lo más importante, reforzar la necesidad de un compromiso activo con un cardiólogo en cada etapa de la enfermedad.

En otras áreas, incluyendo el manejo de las complicaciones del tracto gastrointestinal, se había hecho menos trabajo anteriormente, pero llegamos a la conclusión de que la gestión proactiva en este área es importante. Es necesario que se incremente la concienciación de la posibilidad de complicaciones gastrointestinales en la DMD; esta área ha sido relativamente poco estudiada hasta ahora y se merece una mayor investigación en la emergente población de adultos con DMD, para perfilar el peso de la enfermedad en estos pacientes y su manejo óptimo. Estamos en una era de esperanza sin precedentes para las terapias de la DMD basadas en la base molecular subyacente de la enfermedad. Mientras tanto, estas recomendaciones de cuidado se han desarrollado con el apoyo y la aportación de todas las figuras de la

comunidad DMD, para ser utilizadas como punto de referencia actual y futuro en la planificación anticipada, la vigilancia adecuada, y las intervenciones en todas las áreas de esta compleja enfermedad. Esperamos que proporcionen un catalizador para mejorar la atención a los pacientes con DMD en todo el mundo.

Contributors

All authors provided intellectual expertise in the study design, generation and interpretation of data, writing of the Review, and the decision to publish. KB, aided by RF, drafted and edited the Review, and approved the final version. DJB, LEC, LC, SP, and CC were involved in the literature search.

Conflicts of interest

KB is a consultant for Acceleron, AVI, Debiopharm, Prosensa, and Santhera. LEC has received honoraria from Genzyme Corporation, has participated in research supported by Genzyme Corporation, PTC Therapeutics, the Leal Foundation, and Families of Spinal Muscular Atrophy, has been awarded grant support from the National Skeletal Muscle Research Center, and is a member of the Pompe Registry Board of Advisors. All other authors have no conflicts of interest.

Acknowledgments

We thank P Eubanks, A Kenneson, A Vatave (CDC); A Cyrus and E Levy (Oak Ridge Institute for Science and Education); B Bradshaw, H Desai, P Haskell, E Hunt, A Marsden, C Muse, and L Yuson (Booz/Allen/Hamilton); and B Tseng (Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School) for their contributions to this study and manuscript. We also thank the following organisations for their collaboration on this study: Muscular Dystrophy Association, National Institute on Disability and Rehabilitation Research, Parent Project Muscular Dystrophy, and TREAT-NMD (EC036825). In addition, we thank M Levine, M Mascarenhas, and M Thayu (Children's Hospital of Philadelphia) for their participation in discussions about bone health; and G Carter, J Engel (University of Washington), H Posselt (Montrose Access, Australia), and C Trout (University of Iowa Children's Hospital) for their advice on pain management. The CDC provided support for the project through funding, study design, collection, analysis, and interpretation of data and manuscript preparation. The findings and conclusions in this report are those of the authors and do not necessarily represent the official position of the CDC.

References

- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2009; published online Nov 30. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
- Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001.
- Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989; 39: 475–81.
- Johnson EW, Walter J. Zeiter Lecture: pathokinesiology of Duchenne muscular dystrophy: implications for management. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58: 4–7.
- Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, et al. The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 3–22.
- Archibald KC, Vignos PJ Jr. A study of contractures in muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1959; 40: 150–57.
- Johnson ER, Fowler WM Jr, Lieberman JS. Contractures in neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 807–10.
- Hsu JD, Furumasa J. Gait and posture changes in the Duchenne muscular dystrophy child. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 288: 122–25.
- McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74 (suppl): S70–92.
- Dubowitz V. Progressive muscular dystrophy: prevention of deformities. *Clin Pediatr (Phila)* 1964; 12: 323–28.
- Dubowitz V. Prevention of deformities. *Isr J Med Sci* 1977; 13: 183–88.
- Fowler WM Jr. Rehabilitation management of muscular dystrophy and related disorders: II. Comprehensive care. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63: 322–28.
- Vignos PJ Jr. Physical models of rehabilitation in neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 1983; 6: 323–38.
- Siegel IM, Weiss LA. Postural substitution in Duchenne's muscular dystrophy. *JAMA* 1982; 247: 584.
- Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B, Katiirji B. Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 1844–52.
- Vignos PJ Jr. Rehabilitation in progressive muscular dystrophy. In: Licht S, ed. *Rehabilitation and medicine*. New Haven, CT: Elizabeth Licht, 1968.
- Hyde SA, Fløytrop I, Glent S, et al. A randomized comparative study of two methods for controlling Tendo Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 257–63.
- Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Dubowitz V. Prevention of deformity in Duchenne muscular dystrophy. A prospective study of passive stretching and splintage. *Physiotherapy* 1981; 67: 177–80.
- McDonald CM. Limb contractures in progressive neuromuscular disease and the role of stretching, orthotics, and surgery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998; 9: 187–211.
- Johnson EW, Kennedy JH. Comprehensive management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1971; 52: 110–14.
- Siegel IM. Plastic-molded knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1975; 56: 322.
- Bakker JP, De Groot JJ, De Jong BA, Van Tol-De Jager MA, Lankhorst GJ. Prescription pattern for orthoses in the Netherlands: use and experience in the ambulatory phase of Duchenne muscular dystrophy. *Disabil Rehabil* 1997; 19: 318–25.
- Bakker JP, de Groot JJ, Beckerman H, de Jong BA, Lankhorst GJ. The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature. *Clin Rehabil* 2000; 14: 343–59.
- Miller G, Dunn N. An outline of the management and prognosis of Duchenne muscular dystrophy in Western Australia. *Aust Paediatr J* 1982; 18: 277–82.
- Rideau Y, Dupont G, Delaubier A, Guillou C, Renardel-Irani A, Bach JR. Early treatment to preserve quality of locomotion for children with Duchenne muscular dystrophy. *Semin Neurol* 1995; 15: 9–17.

- 26 Forst J, Forst R. Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 176–81.
- 27 Scher DM, Mubarak SJ. Surgical prevention of foot deformity in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2002; 22: 384–91.
- 28 Sussman M. Duchenne muscular dystrophy. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 10: 138–51.
- 29 Shapiro F. Orthopedic treatment. In: Jones HR, De Vivo DC, Darras BT, eds. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence: a clinician's approach*. Amsterdam/Boston: Butterworth-Heinemann, 2003: 1259–63.30 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: 1437–43.31 Smith SE, Green NE, Cole RJ, Robison JD, Fenichel GM. Prolongation of ambulation in children with Duchenne muscular dystrophy by subcutaneous lower limb tenotomy. *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 336–40.
- 32 Miller GM, Hsu JD, Hoffer MM, Rentfro R. Posterior tibial tendon transfer: a review of the literature and analysis of 74 procedures. *J Pediatr Orthop* 1982; 2: 363–70.
- 33 Wagner MB, Vignos PJ Jr, Carlozzi C, Hull AL. Assessment of hand function in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 801–80.
- 34 Wagner MB, Vignos PJ Jr, Carlozzi C. Duchenne muscular dystrophy: a study of wrist and hand function. *Muscle Nerve* 1989; 12: 236–44.
- 35 Pellegrini N, Guillon B, Prigent H, et al. Optimization of power wheelchair control for patients with severe Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 297–300.
- 36 Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 470–75.
- 37 Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 975–83.
- 38 Vignos PJ Jr, Watkins MP. The effect of exercise in muscular dystrophy. *JAMA* 1966; 197: 843–48.
- 39 Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Jones R, Dubowitz V. Effect of exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Physiotherapy* 1981; 67: 174–76.
- 40 de Lateur BJ, Giacconi RM. Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med* 1979; 58: 26–36.41 Fowler WM Jr. Importance of overwork weakness. *Muscle Nerve* 1984; 7: 496–99.
- 42 Armstrong RB, Warren GL, Warren JA. Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports Med* 1991; 12: 184–207.
- 43 Fowler WM Jr, Taylor M. Rehabilitation management of muscular dystrophy and related disorders: I. The role of exercise. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63: 319–21.
- 44 Fowler WM Jr. Role of physical activity and exercise training in neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81 (suppl): S187–95.
- 45 McDonald CM. Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81 (suppl): S108–20.
- 46 Sockolov R, Irwin B, Dressendorfer RH, Bernauer EM. Exercise performance in 6-to-11-year-old boys with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58: 195–201.
- 47 Petrof BJ. The molecular basis of activity-induced muscle injury in Duchenne muscular dystrophy. *Mol Cell Biochem* 1998; 179: 111–23.
- 48 Anved T. Muscular dystrophies: influence of physical conditioning on the disease evolution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 435–39.
- 49 Allen DG. Eccentric muscle damage: mechanisms of early reduction of force. *Acta Physiol Scand* 2001; 171: 311–19.
- 50 Garrood P, Eagle M, Jardine PE, Bushby K, Straub V. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 71–73.
- 51 Smith AD, Koreska J, Moseley CF. Progression of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 1066–74.
- 52 Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86: 519–24.
- 53 Yilmaz O, Karaduman, Topaloglu H. Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis. *Eur J Neurol* 2004; 11: 541–44.
- 54 Talim B, Malaguti C, Gnudi S, Politano L, Merlini L. Vertebral compression in Duchenne muscular dystrophy following deflazacort. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 294–95.
- 55 Bothwell JE, Gordon KE, Dooley JM, Mac Sween J, Cummings EA, Salisbury S. Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Pediatr* 2003; 42: 353–56.
- 56 Velasco MV, Colin AA, Zurakowski D, Darras BT, Shapiro F. Posterior spinal fusion for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy diminishes the rate of respiratory decline. *Spine* 2007; 32: 459–65.
- 57 Shapiro F, Sethna N, Colan S, Wohl ME, Specht L. Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy: a multidisciplinary approach. *Muscle Nerve* 1992; 15: 604–14.
- 58 Heller KD, Wirtz DC, Siebert CH, Forst R. Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: principles of treatment and record of 31 operative treated cases. *J Pediatr Orthop* 2001; 10: 18–24.
- 59 Alman BA, Kim HKW. Pelvic obliquity after fusion of the spine in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81: 821–24.
- 60 Sengupta DK, Mehdi SH, McConnell JR, Eisenstein SM, Webb JK. Pelvic or lumbar fixation for the surgical management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Spine* 2002; 27: 2072–79.
- 61 Quinlivan R, Roper H, Davie M, et al. Report of a Muscular Dystrophy Campaign funded workshop Birmingham, UK, January 16th 2004. Osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy: its prevalence, treatment and prevention. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 72–79.
- 62 Biggar WD, Bachrach LK, Henderson RC, Kalkwarf H, Plotkin H, Wong BL. Bone health in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 80–85.
- 63 McDonald DGM, Kinali M, Gallagher AC, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 695–98.
- 64 Phillips MF, Quinlivan CM, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2191–94.
- 65 Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 926–29.
- 66 Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 411–15.
- 67 Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure: a different approach to weaning. *Chest* 1996; 110: 1566–71.
- 68 Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T, Mellies U. Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2006; 16: 325–28.
- 69 Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 461–67.
- 70 Kang SW, Bach JR. Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79: 222–27.
- 71 Daftary AS, Crisanti M, Kalra M, Wong B, Amin R. Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2007; 117: e320–24.
- 72 Gauld LM, Boynton A. Relationship between peak cough flow and spirometry in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 457–60.
- 73 Suarez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, et al. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 506–11.
- 74 Domenech-Clar R, Lopez-Andreu JA, Compte-Torrero L, et al. Maximal static respiratory pressures in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 126–32.
- 75 Szeinberg A, Tabachnik E, Rashed N, et al. Cough capacity in patients with muscular dystrophy. *Chest* 1988; 94: 1232–35.
- 76 Smith PE, Calverley PM, Edwards RH. Hypoxemia during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 884–88.
- 77 Phillips MF, Smith PE, Carroll N, Edwards RH, Calverley PM. Nocturnal oxygenation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 198–202.
- 78 Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 166–70.
- 79 Ragette R, Mellies U, Schwake C, Voit T, Teschler H. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax* 2002; 57: 724–28.
- 80 Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoea in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1994; 49: 157–61.
- 81 Barbe F, Quera-Salva MA, McCann C, et al. Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Respir J* 1994; 7: 1403–08.
- 82 Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest* 2004; 125: 872–78.
- 83 Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 2007; 131: 368–75.
- 84 Culebras A. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. *Sleep Med Clin* 2008; 3: 377–86.
- 85 Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: an official ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 456–65.
- 86 Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005; 60: 1019–24.
- 87 Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest* 1990; 97: 52–57.
- 88 Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2003; 22: 631–36.
- 89 Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1998; 53: 949–52.
- 90 Piastra M, Antonelli M, Caresta E, Chiaretti A, Polidori G, Conti G. Noninvasive ventilation in childhood acute neuromuscular respiratory failure. *Respiration* 2006; 73: 791–98.
- 91 Niranjan V, Bach JR. Noninvasive management of pediatric neuromuscular respiratory failure. *Crit Care Med* 1998; 26: 2061–65.
- 92 Bach JR, Bianchi C, Vidigal-Lopes M, Turi S, Felisari G. Lung inflation by glossopharyngeal breathing and air stacking in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 295–300.
- 93 Bach JR, Kang SW. Disorders of ventilation: weakness, stiffness and mobilization. *Chest* 2000; 117: 301–03.
- 94 Misuri G, Lanini B, Gigliotti F, et al. Mechanism of CO₂ retention in patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; 117: 447–53.
- 95 Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; 118: 1390–96.
- 96 Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T, Mellies U. IPPB-assisted coughing in neuromuscular disorders. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 551–57.
- 97 Miske LJ, Hickey EM, Kolb SM, Weiner DJ, Panitch HB. Use of the mechanical in-exsufflator in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. *Chest* 2004; 125: 1406–12.
- 98 Boitano JL. Management of airway clearance in neuromuscular disease. *Respir Care* 2006; 51: 913–22.
- 99 Fauroux B, Guillemot N, Aubertin G, et al. Physiological benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. *Chest* 2008; 133: 161–68.
- 100 Chatwin M, Ross E, Hart N, Nickol AH, Polkey MI, Simonds AK. Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *Eur Respir J* 2003; 21: 502–08.
- 101 Winck JC, Goncalves MR, Lourenco C, Viana P, Almeida J, Bach JR. Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. *Chest* 2004; 126: 774–80.
- 102 Homnick DN. Mechanical insufflation-exsufflation for airway mucus clearance. *Respir Care* 2007; 52: 1296–307.
- 103 Smith PE, Edwards RH, Calverley PM. Oxygen treatment of sleep hypoxaemia in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1989; 44: 997–1001.
- 104 American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2005; 116: 1569–73.
- 105 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: 201–06.
- 106 de Kermadec JM, Bécané HM, Chénard A, Tertrain F, Weiss Y. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1994; 127: 618–23.
- 107 Moriuchi T, Kagawa N, Mukoyama M, Hizawa K. Autopsy analyses of the muscular dystrophies. *Tokushima J Exp Med* 1993; 40: 83–93.
- 108 McNally E. New approaches in the therapy of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Annu Rev Med* 2007; 58: 75–88.
- 109 Giglio V, Pasceri V, Messano L, et al. Ultrasound tissue characterization detects preclinical myocardial structural changes in children affected by Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 309–16.

- 110 Sasaki K, Sakata K, Kachi E, Hirata S, Ishihara T, Ishikawa K. Sequential changes in cardiac structure and function in patients with Duchenne type muscular dystrophy: a two-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J* 1998; 135: 937–44.
- 111 Takenaka A, Yokota M, Iwase M, Miyaguchi K, Hayashi H, Saito H. Discrepancy between systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Heart J* 1993; 14: 669–76.
- 112 Nigro G, Comi LI, Politano L, Nigro V. Dilated cardiomyopathy of muscular dystrophy: a multifaceted approach to management. *Semin Neurol* 1995; 15: 90–92.
- 113 Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 166–72.
- 114 Vita GL, Kirk R, Lochmüller H, Bushby K, Straub V. Early cardiomyopathy in DMD [abstract GP.13.10]. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 642.
- 115 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005; 112: 1825–52.
- 116 Saito T, Matsumura T, Miyai I, Nozaki S, Shinno S. Carvedilol effectiveness for left ventricular-insufficient patients with Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41: 691–94.
- 117 Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 1999; 137: 895–902.
- 118 Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, et al. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: a multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 269–74.
- 119 Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 855–57.
- 120 Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005; 112: 2799–804.
- 121 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.
- 122 Meune C, Duboc D. How should physicians manage patients with Duchenne muscular dystrophy when experts' recommendations are not unanimous? *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 863–64.
- 123 Bourke JP. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 164.
- 124 Yotsukura M, Fujii K, Katayama A, et al. Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 1998; 136: 289–96.
- 125 Yotsukura M, Sasaki K, Kachi E, Sasaki A, Ishihara T, Ishikawa K. Circadian rhythm and variability of heart rate in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 1995; 76: 947–51.
- 126 Lanza GA, Dello Russo A, Giglio V, et al. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J* 2001; 141: 808–12.
- 127 Corrado G, Lissoni A, Beretta S, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 838–41.
- 128 Kleinman RE, ed. *Pediatric nutrition handbook* (6th edn). Elk Grove Village, IL: Academy of Pediatrics Press, 2009.
- 129 Douvillez B, Braillon P, Hodgkinson I, Berard C. Pain, osteopenia and body composition of 22 patients with Duchenne muscular dystrophy: a descriptive study. *Ann Readapt Med Phys* 2005; 48: 616–22.
- 130 McCrory MA, Wright NC, Kilmer DD. Nutritional aspects of neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1998; 9: 127.
- 131 Willig TN, Carlier L, Legrand M, Riviere H, Navarro J. Nutritional assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 1074.
- 132 Willig TN, Bach JR, Venance V, Navarro J. Nutritional rehabilitation in neuromuscular disorders. *Semin Neurol* 1995; 15: 18.
- 133 Jaffe KM, McDonald CM, Ingman E, Haas J. Symptoms of upper gastrointestinal dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 742–44.
- 134 Logemann JA. *Evaluation and treatment of swallowing disorders* (2nd edn). Austin, TX: ProEd Inc, 1998.
- 135 Bach JR. *Management of patients with neuromuscular disease*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2004.
- 136 Pane M, Vasta I, Messina S, et al. Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 231–36.
- 137 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: 517–22.
- 138 Nozaki S, Umaki Y, Sugishita S, Tataru K, Adachi K, Shinno S. Videofluorographic assessment of swallowing function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 2007; 47: 407–12.
- 139 Aloysius A, Born P, Kinali M, Davis T, Pane M, Mercuri E. Swallowing difficulties in Duchenne muscular dystrophy: indications for feeding assessment and outcome of videofluoroscopic swallowing studies. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 239–45.
- 140 Shinonaga C, Fukuda M, Suzuki Y, et al. Evaluation of swallowing function in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 478–80.
- 141 Zickler RW, Barbagiovanni JT, Swan KG. A simplified open gastrostomy under local anesthesia. *Am Surg* 2001; 67: 806–08.
- 142 Gottrand F, Guillonnet A, Carpentier A. Segmental colonic transit time in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1262.
- 143 Tilton AH, Miller MD, Khoshoo V. Nutrition and swallowing in pediatric neuromuscular patients. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 106–15.
- 144 Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr* 2007; 150: 474–78.
- 145 Zebracki K, Drotar D. Pain and activity limitations in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 546–52.
- 146 Engel JM, Kartir D, Jaffe KM. Exploring chronic pain in youths with Duchenne muscular dystrophy: a model for pediatric neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2005; 16: 1113–24, xii.
- 147 Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1281–90.
- 148 Armingeat T, Brondino R, Pham T, Legré V, Lafforgue P. Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: a randomized double-blind controlled study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1659–65.
- 149 Hoffman AJ, Jensen MP, Abresch RT, Carter GT. Chronic pain in persons with neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2005; 16: 1099–112.
- 150 Jensen MP, Abresch RT, Carter GT, McDonald CM. Chronic pain in persons with neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1155–63.
- 151 Ames WA, Hayes JA, Crawford MW. The role of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: a review for the anesthetist. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 3–8.
- 152 Hayes J, Veyckemans F, Bissonnette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anesthesia problem revisited. *Paediatr Anesth* 2008; 18: 100–06.
- 153 Yemen TA, McClain C. Muscular dystrophy, anesthesia and the safety of inhalational agents revisited, again. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 105–08.
- 154 Shapiro F, Zurakowski D, Sethna NF. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for Duchenne muscular dystrophy scoliosis. *Spine* 2007; 32: 2278–83.
- 155 Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Chest* 2007; 132: 1977–86.
- 156 Bach JR, Sabharwal S. High pulmonary risk scoliosis surgery: role of noninvasive ventilation and related techniques. *J Spinal Disord Tech* 2005; 18: 527–30.
- 157 Lumbierres M, Prats E, Ferrero E, et al. Noninvasive positive pressure ventilation prevents postoperative pulmonary complications in chronic ventilator users. *Respir Med* 2007; 101: 62–68.

Erratum

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9: 177–89. On page 185 of this Review (published Online First on Nov 30, 2009), in the paragraph entitled 'Emergency-care considerations' the sentence on the use of opiates should have read "Care in the use of opiates and other sedating medication is essential, as is care in the use of oxygen without ventilation owing to the risk of hypercapnia."