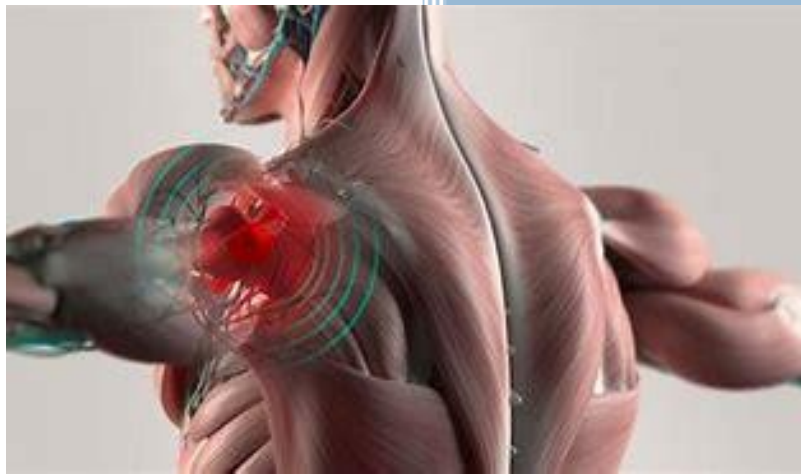


2024

**PROTOCOLO DE
ENFERMEDADES
NEUROMUSCULARES**



Contenido

Equipo Elaborador del Protocolo	3
Metodología	4
Glosario	4
Introducción: Definiciones, Clasificaciones	5
Objetivos	7
Objetivo General.....	7
Objetivos Específicos.....	7
Situación Actual de la Asistencia en ENM	7
Principales Enfermedades Neuromusculares	8
Distrofias musculares.....	8
Enfermedad de Steinert o Distrofia miotónica tipo 1.....	9
Miopatías congénitas.....	9
Síndromes miasténicos congénitos.....	10
Polineuropatías	10
Historia Clínica y Examen Físico	11
Guía para el Diagnóstico.....	11
Signos orientadores principales de las enfermedades neuromusculares	11
Alteraciones motoras más frecuentes.....	12
Alteraciones de otros sistemas	14
Diagnósticos	19
Equipo Asistencial	20
Unidad de Asistencia Integral en Patología Neuromuscular	21
Figuras	23
Bibliografía	27
Anexo	31
Flujogramas	51
Modificaciones	54
Firmas	54

Equipo Elaborador del Protocolo

Dra. Susana Vivas (Neuropediatra)

Dra. Rosario Gueçaimburú (Genetista)

Dra. Fernanda Rodríguez (Pediatra)

LE. Paola González (Licenciada en Enfermería)

LE. Sonia Montaña (Licenciada en Enfermería)

Todos los participantes del presente protocolo se han capacitado en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades neuromusculares.

Declaramos no recibir ningún tipo de financiamiento, ni tener conflicto de intereses con relación al presente trabajo.

Actualización

El siguiente protocolo fue confeccionado y publicado durante el año 2024 y se actualizara cada dos años.

Metodología

Para la confección del presente protocolo se realizó una búsqueda de publicaciones nacionales e internacionales sobre el tema y la experiencia de varias décadas en el Servicio con el tratamiento de estas patologías.

Glosario

AME: Atrofia Muscular Espinal

CAV3: Gen de la caveolina

CMT: Charcot Marie Tooth

CRENADECER: Centro de Referencia Nacional en Defectos Congénitos y Enfermedades Raras.

DM: Distrofia Muscular

DMC: Distrofias Musculares Congénitas

DMD: Distrofia Muscular de Duchenne

DFEH: Distrofia Facio-escapulo humeral

ENM: Enfermedades Neuromusculares

EPN1: Gen de la selenoproteína

Escala MRC: Escala Medical Research Council

LGMD: Distrofias de cinturas

LGMD1: Distrofias de cinturas herencia autosómico dominante

LGMD2: Distrofias de cinturas herencia autosómico recesivo

MMS: Miembros superiores

OMS: Organización Mundial de la Salud

RMI: Resonancia Magnética

SNC: Sistema Nervioso Central

TEA: Trastorno del Espectro Autista

VNI: Ventilación no invasiva

Introducción: Definiciones, Clasificaciones

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades raras son aquellas que afectan a menos de 1 de cada 2000 habitantes. Existen un número creciente de enfermedades que en este momento son de siete a ocho mil. Su rareza está dada por su pequeño número y por plantear problemas específicos de salud. Son graves y habitualmente progresivas. En su mayoría están genéticamente determinadas pudiendo o no cumplir con un padrón hereditario (1-2)

Las enfermedades neuromusculares (ENM) constituyen un grupo heterogéneo de patologías poco frecuentes, incluidas por tanto dentro de las Enfermedades Raras. (3) Constituyen el 20% de las mismas según la Sociedad Española de Neurología. En su conjunto afectan a un grupo importante de la población.

Afectan la neurona motora de la asta anterior de la medula espinal y su axón que forma con la raíz posterior de la medula el nervio periférico, el músculo y la unión neuromuscular (Figura 1). Son mayoritariamente genéticas, aunque existen también causas adquiridas, tóxicas, inflamatorias, inmunomediadas, metabólicas.

En este protocolo se considerarán las ENM que tienen una base genética.

El número creciente de estas enfermedades determinó la formación de un grupo de trabajo en la Federación Mundial de Neurología que en 1968 publicó una clasificación de ENM en la que asienta los pilares de las clasificaciones vigentes.

Actualmente, la World Muscle Society publica anualmente una tabla de genes relacionados con ENM en la que se describen todas las enfermedades monogénicas conocidas hasta la fecha, añadiendo nuevos genes y fenotipos. La última publicación de febrero de 2024 establece que hay 1216 ENM, 686 proteínas y genes diferentes y hay 1504 referencias bibliográficas relacionadas con estos datos.

Esta tabla genética se encuentra en línea desde 1991 y esto se debe a la gran complejidad que han alcanzado las ENM que hace que sea cada vez sea más difícil su clasificación, siendo necesario estar en permanente contacto para mantener, revisar y consultar datos. Se ha determinado además que hay ENM en las que una enfermedad tiene varios genes responsables (convergencia fenotípica (1 enfermedad = varios genes, ej. Charcot -Marie -Tooth (CMT), etc.)) y/o que un gen puede determinar varias ENM (divergencia fenotípica (1 gen = varias enfermedades, ej.: lámina A/C)) (4,5,6).

La forma de presentación de las ENM es variada según la enfermedad, pero siempre hay compromiso motor y, en la mayoría, afectación multisistémica. La discapacidad que generan afecta la autonomía del paciente involucrando a la familia y al contexto social.

Se clasifican según el sector del sistema neuromuscular afectado (Figura 2):

- **el asta anterior de la médula espinal:** su prototipo es la atrofia muscular espinal.
- **el nervio periférico:** su prototipo es la polineuropatía sensitivo- motora de Charcot-Marie -Tooth
- **la unión neuromuscular:** miastenias congénitas.
- **el músculo:** las miopatías y las distrofias musculares. Entre ellas la DMD.
- **otros:** cardiomiopatías hereditarias, paraplejas hereditarias, canalopatías musculares, otras enfermedades neuromusculares. (3)

Objetivos

Objetivo General

- Ofrecer un enfoque integral biopsicosocial, facilitando el acceso a la atención médica especializada y disminuyendo las inequidades en el manejo eficaz de pacientes portadores de estas patologías.

Objetivos Específicos

- Mejorar el uso de los recursos, con un protocolo organizado, adecuado a cada caso
- Generar una herramienta para la referencia y contrarreferencia con los prestadores integrales de los pacientes.

Situación Actual de la Asistencia en ENM

En CRENADECER actualmente se desarrolla el estudio y seguimiento de los portadores de ENM de etiología genética.

Si bien es cierto que a la fecha no existe un tratamiento curativo para muchas de ellas, es incorrecto decir que no tienen tratamiento dado que el mismo es multidisciplinario y tiene el objetivo de preservar la mayor funcionalidad de los pacientes, evitando complicaciones precoces que afecten su calidad de la vida. Por otro lado, en la actualidad, están surgiendo nuevas terapéuticas que modifican la evolución natural de estas enfermedades. (7)

Por su gran diversidad y número no se incluyen recomendaciones específicas para cada una de las patologías incluidas en las ENM. Se utilizan como referencia para cada una de ellas las guías internacionales existentes. (8, 9, 10, 11)

Atrofia muscular Espinal Infantil (AME) tiene un protocolo específico y no se incluye el desarrollo en este protocolo.

Principales Enfermedades Neuromusculares

Distrofias musculares

Las distrofias musculares (DM) afectan predominantemente al músculo estriado y son debidas a un defecto en alguna de las proteínas que forman parte de la fibra muscular, ya sean estructurales o enzimáticas. Como ejemplo se mencionan la *distrofina*, proteína que mantiene la cito estructura celular; la *disferlina*, proteína importante para la reparación de las fibras musculares; la *calpaína* que es una proteína enzimática no estructural y la *merosina*, proteína que forma parte de la matriz extracelular entre otras. Las DM tienen en común un patrón distrófico de necrosis-regeneración característico en la biopsia muscular.

Categorías de las DM

Distrofia muscular por déficit de distrofina: Distrofia muscular de Duchenne – Becker. (Ver Anexo)

Distrofia muscular Facio-escapulo-humeral (DFEH): una de las distrofias musculares más frecuentes. Se caracteriza por la presencia de debilidad y atrofia de los músculos de la cara y de la cintura escapular, escasa motilidad facial que puede llegar a la diplejía facial, dificultad para elevar los brazos, hombros caídos hacia delante y escapula alada. Puede comprometer los glúteos y músculos anteriores de la pierna. Cursan con hipo o anacusia. (44)

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss: es de presentación precoz. Clínicamente caracterizada por presentar contracturas articulares en miembros superiores y musculatura cervical, debilidad muscular y afectación cardíaca. Esta última es su mayor problema porque provoca arritmias, trastornos de conducción o insuficiencia de la función ventricular que pueden provocar la muerte súbita. Es una enfermedad de Herencia ligada al X con mutaciones en el gen LMNA (lamina A, C). (45)

Distrofias musculares de cinturas (LGMD): se trata de un grupo muy heterogéneo desde el punto de vista clínico y molecular. Al comienzo se agruparon con este nombre las que no eran DMD ni DFEH. Sin embargo, actualmente se dividen en dos grandes grupos según su modo de herencia autosómico dominante (LGMD1) o recesivo (LGMD2). Las formas más graves suelen corresponder al grupo de las recesivas, como las debidas al déficit de sarcoglicanos, calpaína o disferlina. En el grupo de las dominantes existen formas más leves, incluyendo hiperCKemia asintomática. (46)

Sarcoglicanopatias: Los sarcoglicanos son 3 proteínas de membrada (alfa, beta y gamma) asociadas a la distrofina. Tienen gran variabilidad clínica.

Las Distrofias Musculares Congénitas (DMC): son un grupo de enfermedades muy heterogéneas. Son de clínica de inicio neonatal o durante la infancia precoz. Los criterios diagnósticos de DMC son fundamentalmente clínicos e histológicos (aspecto distrófico del músculo, sin características morfológicas específicas). Dentro de este subgrupo se dividen por tener o no compromiso del sistema nervioso central o tener afectada la proteína merosina (gen LAMA2 – cromosoma 6). Los estudios moleculares han demostrado que existe una expresión clínica variada de una misma alteración, en particular en ciertas miopatías congénitas y que hay un espectro continuo con las distrofias de cinturas (LMGD). Como se dijo, algunas entidades que se creían diferentes genéticamente responde a la misma afectación por ejemplo DMC tipo Ulrich (DCMD) y miopatía de Bethlem, ésta última diagnosticada fundamentalmente en adultos que es una forma alélica de DCMD. Figura C (43)

Enfermedad de Steinert o Distrofia miotónica tipo 1

Es una enfermedad autosómica dominante producida por la expansión de tripletes CTG en la región del gen *DMPK*, localizado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.3). Es una enfermedad multisistémica que ha llegado a ser considerada una de las enfermedades con mayor variedad fenotípica que existen. Hay una forma congénita siempre grave y formas de inicio tardío. Se caracteriza por la presencia del “fenómeno miotónico” que está determinado por la dificultad para relajar los músculos después de una contracción sostenida. Su evolución es variable y va a depender de presencia de alteraciones oftalmológicas, anomalías endócrinas, hormonales y cardíacas. (47)

Miopatías congénitas

Estas enfermedades se caracterizan por una alteración en el desarrollo del músculo que se evidencian en la biopsia muscular y son específicas para cada una de ellas. Están determinadas por una alteración en los genes que codifican proteínas del sarcómero (función de aparato contráctil) y el funcionamiento de los canales de Calcio.

Suelen diagnosticarse desde el nacimiento por las alteraciones en el periodo neonatal, aunque también pueden dar cuadros de presentación en la infancia o en el adulto con síntomas leves. Es frecuente la superposición de fenotipos histopatológicos y clínicos, lo que a menudo dificulta el diagnóstico fenotípico. (48)

- Dentro de este grupo se encuentra:

Miopatía nemalinica: se manifiesta como una hipotonía generalizada. Presentación clínica variable. Evolución lenta. Cuerpos nemalinicos o de “rod” en la biopsia muscular.

Miopatía con core: en este grupo se observan en la biopsia cuerpos de inclusión llamados core que pueden ser centrales, o multiminicore, en los cuales no hay reacción con técnica de Gomori para enzimas oxidativas. Las miopatías con core son el subtipo más frecuente y la mayoría son causadas por mutaciones en los genes RYR1 y SEPN1. Tienen una presentación clínica variable, existiendo una forma neonatal grave.

Miopatía centro nuclear: este grupo ha sido clásicamente definido por la presencia de núcleos centrales en más del 25% de las fibras musculares. Al comienzo se la llamaba “miopatía miotubular” debido a la similitud con los miotúbulos fetales que se observan en el músculo en desarrollo de fetos sanos. Actualmente, el término miopatía miotubular queda reservado para los casos producidos por mutaciones en el gen MTM1. Clínicamente es heterogénea, con presentación neonatal, a veces con hipotonía de cara y miembros. Asocia oftalmoparesia, signo frecuente que puede ser útil para el enfoque diagnóstico.

Miopatías por desproporción congénita de fibras: Las manifestaciones clínicas en este subgrupo están más relacionadas con el gen alterado que con los hallazgos histopatológicos. Los genes que se relacionan más con este grupo de miopatías son TPM3, TPM2, RYR1 y ACTA

Síndromes miasténicos congénitos

Son enfermedades genéticamente determinadas, que aparecen en el nacimiento y se caracterizan por la presencia de fatiga anormal debida a una debilidad muscular localizada o generalizada. Algunas formas responden a anticolinesterásicos.

Polineuropatías

Las neuropatías hereditarias forman un grupo frecuente de ENM. Las formas más conocidas son las que se heredan de forma autosómica dominante, afectan la mielina de los nervios y se expresan por compromiso motor y sensitivo con trastornos en la marcha y amiotrofia distal de piernas y brazos. La más frecuente es la PNP de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A. Evolución lentamente progresiva en general.

Guía para el Diagnóstico

Para el diagnóstico resulta fundamental la sospecha clínica basada en la anamnesis detallada que comprenda los antecedentes familiares, obstétricos, y perinatales del paciente, así como información referente al neurodesarrollo y sus alteraciones, el momento de aparición de la sintomatología y sus características.

Signos orientadores principales de las enfermedades neuromusculares

Prenatales: Disminución de los movimientos fetales. Polihidramnios por trastornos de la deglución del fetal.

Neonatales: Distocia del parto por la hipotonía y falta de movimientos. Artrogriposis. En estos casos se debe valorar la presencia al nacer de torticolis, pie bot y luxación de caderas que posteriormente colaborarán con la hipótesis de una ENM.

Recién Nacido: Síntomas mayores el distrés respiratorio inmediato, Apgar bajo e hipotonía con trastorno de la deglución. Dentro de los síntomas menores se encuentran el estridor respiratorio y la dificultad para alimentarse.

En esta etapa se suele observar hipotonía y debilidad de los músculos del cuello comprometiendo principalmente a los músculos flexores y evidenciándose con la maniobra de tracción de los miembros superiores (MMS). La hipotonía y paresia de la musculatura orofacial se aprecia en la inexpresividad de las facies y en la ptosis palpebral. La debilidad de los glúteos (rotadores de la cadera) determina la posición en batracio que puede producir luxación de cadera.

Primeros meses: el niño puede empeorar o estabilizarse y esto último alejar el diagnóstico las ENM, sobre todo en miopatías congénitas. Esta aparente normalidad se debe al neurodesarrollo que enmascara o es más rápido que la patología muscular.

Primeros años de vida: retardo en el desarrollo motor, imposibilidad de bípeda estación y dificultad general de movimiento. Hay que establecer la diferencia entre un retardo motor simple y una enfermedad neuromuscular, basándose en la adecuada historia clínica y en el examen físico.

Alteraciones motoras más frecuentes

Marcha bamboleante o marcha de pato: suele ser la manifestación de una debilidad de la cintura pélvica por compromiso de los músculos proximales en las extremidades inferiores, especialmente de la musculatura glútea (glúteo mayor y medio), responsables de mantenerla la pelvis alineada. Este déficit se acentúa al requerir mayor velocidad en la marcha. Esta alteración es propia de las miopatías y distrofias musculares, aunque también puede verse en AME.

Fatigabilidad o cansancio: puede ser una manifestación secundaria a un síndrome miasténico en el que la transmisión neuromuscular a nivel de la placa motora está afectada y los síntomas de fatiga aparecen en la medida que se realiza ejercicio físico. También se ve en las miopatías metabólicas. Suele ser un síntoma frecuente en este tipo de enfermedades.

Compromiso motor asimétrico de una extremidad: ocasiona cojera. Se ve en la distrofia Facio-escapulo humeral (DFEH) y en las mono y polineuropatías.

Marcha en punta de pies: es un patrón de marcha normal hasta los 3 años, pero puede traducir un acortamiento del músculo tríceps-sural a nivel del Tendón de Aquiles, secundario a miopatías congénitas (central-core, Bethlem, distrofia muscular de cinturas (LGMD), miopatías distales, neuropatías (CMT) o distrofias musculares (Duchenne-Becker).

Caídas frecuentes: este síntoma es un motivo de consulta frecuente en pediatría y neuropediatría. Cuando hay ENM se produce por debilidad muscular proximal o distal de las extremidades inferiores y en la fase de apoyo unilateral, en la cual todo el peso corporal cae sobre una sola extremidad. El compromiso sensitivo y propioceptivo que tienen algunas neuropatías también ocasiona tendencia a caídas.

Dificultades para ponerse de pie desde el suelo: el síntoma que acompaña a la debilidad muscular de la cintura pélvica es el Signo de Gowers. El niño tiene que usar sus manos para escalar sobre sus muslos para impulsar su cuerpo hasta ponerse en posición de pie (Figura 4).

Dificultades para subir y/o bajar escaleras: esta acción motora requiere de una considerable fuerza muscular y están involucrados los músculos de la cintura pelviana, los glúteos, la musculatura extensora de tronco (paravertebrales) y el músculo cuádriceps. La existencia de una debilidad distal de extremidades inferiores, principalmente de los músculos tibial anterior y peroneos, provoca el Steppage que es otra alteración que dificulta subir y bajar escaleras.

Esta característica es propia de neuropatías, miopatías y AME.

Debilidad muscular: la evaluación segmentaria de las fuerzas según grupos musculares y escala Medical Research Council (MRC) donde el esfuerzo del paciente se califica entre 0-5 (Tabla 3), o bien con pruebas funcionales como saltar, correr, equilibrio unipodal, subir y bajar un escalón.

Amiotrofia: el escaso desarrollo de la masa muscular o la destrucción de ésta producen una amiotrofia generalizada en muchas miopatías, distrofias musculares y AME. Otros cuadros pueden presentar amiotrofias segmentarias como las miopatías distales, neuropatías y atrofas musculares distales.

Hipertrofia muscular: en las mionías congénitas, en las distrofinopatías y en las sarcoglicanopatías es posible observar un aumento generalizado o localizado de la musculatura esquelética. La hipertrofia lingual se puede observar en estas y en la Enfermedad de Pompe.

Fasciculaciones, ondulaciones y mionías: se conocen como rippling u ondulaciones a la existencia de contracciones musculares sin evidencia electromiográfica y que aparecen después de un estímulo mecánico o de estiramiento. Se observa en pacientes con mutaciones en el gen de la caveolina (CAV3). Las fasciculaciones son contracciones espontáneas. Se ven en AME. El fenómeno miónico es la dificultad en la relajación de la musculatura que ha sido contraída. Se observa en la Enfermedad de Steiner.

Hiperlaxitud distal: es un signo que acompaña clásicamente a la Miopatía de Bethlem en un inicio previo al desarrollo de contracturas, así como a la distrofia muscular de Ullrich. Ambas son secundarias a alteraciones en el colágeno VI.

Contracturas articulares: las contracturas se producen en aquellas articulaciones en donde exista debilidad muscular y asimetría entre grupos musculares antagónicos. Se observan en casi todas las ENM. Aparecen con mayor frecuencia en miopatías y distrofias musculares como la Miopatía de Bethlem y en la Distrofia Muscular de Emery Dreifuss, así como en distrofias y miopatías congénitas como las laminoapatías por mutación de la laminina A/C.

Escoliosis: es frecuente en las ENM, debido al compromiso de la musculatura paravertebral e intercostal que ocasiona debilidad axial con la consiguiente aparición de curvas escolióticas, que se rigidizan con el paso del tiempo.

Deformaciones torácicas: Pectum carinatum/excavatum.

Pie cavo: este es el clásico signo que se encuentra en las polineuropatías, sobre todo en el Charcot-Marie-Tooth. El pie cavo también puede presentarse en otras ENM, puede ser constitucional.

Reflejos osteotendinosos: la gran mayoría de las afecciones de la unidad motora se acompaña de reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes, con algunas

excepciones representadas por algunos tipos de atrofas espinales distales o neuropatías motoras hereditarias en las que es posible encontrar reflejos rotulianos vivos.

Talla baja/bajo peso: algunas ENM se caracterizan por presentar dificultades en el crecimiento.

Cambios de la piel: la Miopatía de Bethlem por alteración genética del gen que codifica el colágeno VI produce con frecuencia queloides a veces incluso espontáneos o cicatrices como papel de cigarrillo. Este cuadro se presenta además con signos de hiperqueratosis folicular (10).

Otras alteraciones: luxaciones de la rótula, temblor distal fino de manos, temblor de la lengua, ptosis palpebral, oftalmoplejía, paladar ojival, voz nasal, hipofónica o disfónica.

Otros síntomas: dolores, dificultad en la alimentación, infecciones respiratorias frecuentes y/o prolongadas, trastornos del sueño y visión doble.

El examen físico debe ser completo y ordenado. Requiere de una exploración global, valorando la presencia de dismorfias, auscultación cardiopulmonar y palpación abdominal. Cuando es necesario, se requiere de examen oftalmológico y otorrinolaringológico.

La exploración neurológica incluye aspectos cognitivos, pares craneales y la valoración de la fuerza, el tono, la sensibilidad, los reflejos osteotendinosos y la marcha.

Alteraciones de otros sistemas

En varias de las ENM es frecuente el compromiso de otros órganos o tejidos. En estos casos, la evaluación debe ser realizada por especialistas en el tema.

Compromiso respiratorio

La mayoría de los cuidados respiratorios están recomendados para todos los niños con ENM. (12, 13, 14, 15, 16) La valoración respiratoria forma parte del seguimiento de estos pacientes desde el diagnóstico.

Su alteración es multifactorial y tiene estrecha relación con el funcionamiento de los músculos respiratorios. La debilidad del diafragma, los músculos intercostales y accesorios producen un defecto restrictivo y una insuficiencia respiratoria que puede llevar a la hipercapnia.

La afectación de cada grupo muscular y otros factores intervinientes como el compromiso osteoarticular (escoliosis) y bulbar, serán determinantes para el compromiso respiratorio.

Las evaluaciones deben ser realizadas anualmente desde el diagnóstico. A partir de la detección del compromiso respiratorio, estos controles serán más frecuentes. Dentro de las evaluaciones se encuentran las pruebas de función pulmonar, de valoración del sueño y de las alteraciones respiratorias.

Respecto a las intervenciones respiratorias como la fisioterapia, al comienzo se realizará asistencia de la tos y eliminación de secreciones. Posteriormente, cuando se instala la insuficiencia respiratoria crónica, se valorarán las indicaciones de ventilación no invasiva (VNI). La VNI está indicada cuando exista hipoventilación nocturna asociada a síntomas o hipoventilación diurna. Se deberá considerar el compromiso de otros sistemas como el trastorno deglutorio y síndrome aspirativo, situación nutricional, patología espinal, compromiso cardiovascular y las recomendaciones de tratamiento de estas.

El inicio electivo del soporte ventilatorio cambia la evolución y el pronóstico de los pacientes, ya que ha mostrado mejorar los gases arteriales, estabilizar las manifestaciones clínicas respiratorias, reducir las necesidades de hospitalización, incrementa el bienestar y la supervivencia impactando en la calidad de vida. Contribuye a mantener el desarrollo de la caja torácica evitando deformidades que repercuten en la capacidad ventilatoria.

Compromiso cardíaco

Las proteínas involucradas en enfermedades del músculo esquelético pueden afectar el músculo cardíaco. Se diferencian varios grupos de proteínas responsables: de la unidad contráctil, proteínas de anclaje del cito esqueleto a la membrana nuclear (lámina A/C y emerina) y a la membrana celular (complejo distrofina, sarcoglicanos, calpaína), canales iónicos de membrana y proteínas con función enzimática o metabólica. (22)

Las alteraciones de la unidad contráctil se manifiestan como cardiomiopatías hipertróficas, mientras que las del citoesqueleto como cardiomiopatías dilatadas. Pueden ser causa de muerte súbita en los pacientes con laminopatías, por mutaciones en el gen de la lámina A/C. (23)

En las Distrofinopatías y distrofias miotónicas, en ocasiones el compromiso significativo del ritmo cardíaco requerirá de marcapaso o desfibriladores en forma preventiva para evitar una muerte súbita. (23) La Enfermedad de Pompe en su forma infantil precoz tiene como signo cardinal una insuficiencia cardíaca severa y letal. (25)

Compromiso nutricional del aparato digestivo y endocrinológico

Estas complicaciones suelen estar presentes en la mayoría de las ENM, y deben ser buscadas en forma rutinaria.

La evaluación nutricional ha de ser regular, individualizada y desde etapas precoces. Pesar y medir al paciente no ambulante es difícil y no hay gráficas de crecimiento específicas para todas las ENM.

La debilidad muscular orofacial y el compromiso bulbar dificultan la masticación y deglución. La dificultad para comer se agrava cuando existe una limitación de la apertura bucal y debilidad de los músculos del cuello y de extremidades superiores.

Los síntomas de la disfagia son la tos, los episodios de sofocación, sudoración y fatiga que, junto al reflujo gastroesofágico, repercuten sobre aspectos nutricionales y respiratorios. La micro aspiración en la enfermedad respiratoria crónica con infecciones recurrentes lleva a un mayor consumo energético y agrava el compromiso nutricional.

Las alteraciones nutricionales determinan compromiso del desarrollo pondoestatural que son precoces y graves en AME 1 y DMC.

Es importante destacar que tanto la desnutrición como el sobrepeso, son perjudiciales y que la sobrealimentación lleva al aumento de la masa grasa y no del músculo. A mayor peso a expensas de masa grasa, más dificultades se presentan para vencer la gravedad en un músculo con debilidad. Por este motivo, un estricto control nutricional puede influir en la calidad de vida del afectado y en la respuesta al tratamiento.

En el caso de los portadores de DMD deambuladores, si están en tratamiento con corticoides, suelen tener sobrepeso u obesidad y baja talla. A su vez, en etapas avanzadas de esta enfermedad, existe desnutrición de causa multifactorial.

La nutrición enteral puede ser necesaria. Cuando hay una pérdida de peso o dificultad para mantenerlo, comidas prolongadas o disfagia, la colocación de una sonda nasogástrica y, posteriormente, una gastrostomía, prolonga la supervivencia y mejorara la calidad de vida. (17, 18)

Existe también alteración de la motilidad intestinal con distensión que compromete la dinámica respiratoria y retrasa el vaciado gástrico. El estreñimiento crónico es frecuente de observar en varias de las enfermedades musculares determinando formación de fecalomas y episodio de cólicos severos.

En relación con **aspectos endocrinológicos** es importante destacar que la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus pueden ser complicaciones de la distrofia miotónica y de algunas miopatías, como las laminopatías y las miopatías por mutación en el gen de la selenoproteína (SEPN1). (21)

En la DMD la limitación en la movilidad y el tratamiento con corticosteroides son los principales factores de riesgo de osteoporosis. Se deben evaluar y recibir tratamiento suplementario en Vitamina D y Calcio y, de ser necesario, bifosfonatos. (19-20)

Compromiso del SNC

Generalmente, los pacientes con ENM tienen un nivel cognitivo normal que puede verse afectado con la evolución de la enfermedad por el compromiso emocional vinculado a la falta de autonomía y a la incapacidad para las actividades de la vida diaria con el consiguiente aislamiento social.

La afectación del SNC es una manifestación central de la Distrofia miotónica de Steiner pero existe una alta heterogeneidad entre los estudios.

En la AME no suelen tener déficits cognitivos.

En la DMD el deterioro cognitivo, aparentemente independiente del motor, se reconoce como una característica en aproximadamente un tercio de los pacientes donde el retraso en el desarrollo global o del lenguaje puede constituir un signo temprano de esta enfermedad. A su vez, estos pacientes pueden tener asociadas otras alteraciones del desarrollo como el trastorno del espectro autista (TEA) y trastorno por déficit atencional. Gran parte de las DMC pueden presentar malformaciones de la corteza cerebral y cerebelo, trastornos de la migración neuronal, ventriculomegalias y quistes cerebelosos, entre otros. La DMC por déficit de merosina puede presentar una leucoencefalopatía. Todas estas alteraciones se pueden acompañar de déficit cognitivos, y/o epilepsia. (26) La evaluación regular y temprana de las funciones cognitivas en estos pacientes debe realizarse en forma sistemática. El objetivo debe ser permitir intervenciones dirigidas a preservar el funcionamiento y la calidad de vida, acompañando también el uso de las terapias innovadoras introducidas recientemente. Un enfoque específico en los déficits cognitivos en estos trastornos puede ayudar a reducir las dificultades para el niño y su familia relacionada con la patología (27)

Sistema Osteoarticular - aparato locomotor (12-28)

Su valoración debe ser realizada por un médico especializado en rehabilitación.

Algunas de sus alteraciones son la forma de presentación de estas enfermedades, siendo la debilidad muscular el síntoma guía principal y más característico de las ENM. Su distribución en el compromiso muscular es característico en algunos grupos musculares como en las distrofias de cinturas (LGMD).

Según la patología y la etapa evolutiva de la misma se mencionan algunas características:

Retracciones tendino-musculares y deformidades articulares. Pueden ser la forma de presentación de las ENM. Se producirán en aquellas articulaciones en donde exista debilidad muscular y asimetría entre grupos musculares antagónicos. Son debidas a desbalances musculares, posturas mantenidas, largos períodos de inmovilización y cambios fibróticos en el músculo. Se ven en el tendón de Aquiles, flexores de cadera,

rodillas y también en los miembros superiores. Generan limitación funcional, pueden acelerar la pérdida de la marcha y condicionar la funcionalidad de los miembros superiores.

Escoliosis. Es producida por hipotonía y debilidad muscular. En algunos casos es una complicación rápidamente progresiva que genera inestabilidad postural, dolor y agravamiento del compromiso respiratorio.

Luxación de cadera. Es muy frecuente las ENM de presentación neonatal en la que por la escasa motilidad existe un déficit en la formación del acetábulo, que se acentúa con la falta de carga y la debilidad muscular. También favorece la subluxación y/o luxación la pérdida de la marcha, con posturas anómalas y fijaciones articulares. Raramente son causa de dolor.

Fracturas. Son otra complicación de estas patologías cuyo mecanismo tiene como base la falta o escasa motilidad. Se ven asociadas a caídas o a traumatismos mininos. En DMD como ya se mencionó pueden agravarse por el tratamiento con corticoides. (29)

Compromiso ocular. Algunos pacientes con DM-Miopatías mitocondriales y DMC presentan cataratas, retinopatías y/o microftalmia.

Compromiso auditivo. En las DFEH de inicio muy precoz y en miopatías mitocondriales se suele observar hipoacusia o sordera. Algunas neuropatías también pueden presentar sordera.

Diagnósticos

Lo primero es establecer un diagnóstico semiológico que permita establecer una aproximación anatómica de la localización de la afección: síndrome de la neurona motora periférica y la localización topográfica, síndrome miasténico y síndrome miopático. Este diagnóstico semiológico es importante para la orientación de los estudios, ya que se intenta identificar qué área o áreas del sistema nervioso están alteradas.

Existen numerosas guías de orientación clínica al respecto, de las cuales se toma, con modificaciones, la del trabajo de Joaquín Fernández y col. (3)

El diagnóstico definitivo de una ENM requiere de una cuidadosa evaluación clínica del paciente que oriente hacia cuál o cuáles gen o genes deben ser estudiados en el laboratorio de biología molecular.

Los avances en el estudio genético de las ENM, a través de variadas metodologías en biología molecular, han permitido realizar el diagnóstico etiológico de certeza, acortar el tiempo de estudio en cada caso, establecer relaciones genotipo-fenotipo precisas que brinden eventualmente pautas de pronóstico y tratamiento personalizados.

A su vez, permite agrupar a los pacientes para su potencial participación en protocolos clínicos específicos y/o para recibir tratamientos farmacológicos personalizados y ofrecer un correcto asesoramiento genético familiar. (32-33)

Paraclínica

- Exámenes paraclínicos de acuerdo con la orientación clínica como el enzimograma muscular*.
- Estudios genéticos

Cuando estos estudios no sean suficientes para determinar la etiología, se realizará:

- Evaluación muscular con imagenología especializada en musculo (RMI) (30)
- Estudios electrofisiológicos: sobre todo, en planteo de neuropatías y polineuropatías.
- Biopsia muscular con estudio morfológico, histoquímico y ultra estructural. (31)

* Es indispensable la realización de un enzimograma muscular con determinación de creatinquinasa. La hiperCKemia es un marcador bioquímico de una posible enfermedad neuromuscular y dentro de ellas distrofias musculares y miopatías congénitas. (34)

Equipo Asistencial

La OMS definió en 1973 al Equipo de Salud como una "asociación no jerarquizada de personas, con diferentes disciplinas profesionales, pero con un objetivo común que es el proveer en cualquier ámbito a los pacientes y sus familias, la atención más integral de salud posible".

Las enfermedades raras, así como las neuromusculares, requieren de atención multidisciplinaria. (35, 36, 40-42) Esto se debe a que estas enfermedades, como ya se ha mencionado, tienen baja incidencia y prevalencia y, por lo tanto, hay falta de entrenamiento y experiencia en los médicos clínicos fuera de las Unidades Especializadas.

A su vez, estas enfermedades son severas, con riesgo de vida, crónicas y debilitantes. En cuanto a su evolución, pueden o no presentar fases agudas.

Su diagnóstico etológico es difícil y a veces requiere de múltiples estudios, lo que provoca incertidumbre en la familia y demanda asistencia con el diagnóstico clínico.

Los equipos multidisciplinarios especializados cuentan con:

- Conocimiento de la enfermedad, de su historia y evolución natural.
- Conocimiento de estándares de atención de acuerdo con cada patología (establecidos internacionalmente), cuya aplicación favorece al niño y a su familia, y su implementación compromete al equipo.
- El trabajo multidisciplinario que es un factor de protección para el equipo de salud.

El equipo debe estar conformado por especialistas en neuropediatría, pediatría y genética con experiencia en ENM en la recepción. Las intervenciones de licenciados en enfermería y en psicología, resultan fundamentales en la valoración inicial y puesta en marcha de las medidas diagnósticas y terapéuticas.

Otras especialidades que se suman estableciendo prioridades de acuerdo con el paciente son:

- Equipo rehabilitador, kinesiología, terapia ocupacional.
- Cardiología
- Neumonología
- Gastroenterología y nutrición
- Ortopedia.
- Trabajo social.

De acuerdo con la necesidad de cada caso se sumarán otras especialidades como:

- Equipo de malformaciones maxilofaciales, oftalmología, endocrinología, fonoaudiología.
- El equipo de cuidados paliativos, así como un equipo destinado a la transición a la asistencia del adulto; ambos con un rol importante.

Una vez completa la valoración, se establece un plan de tratamiento individualizado. El objetivo primordial será que el paciente mantenga todo lo posible la autonomía para las actividades de la vida diaria lo que no solo lo favorece a él sino también a la familia y cuidadores.

Actualmente en los centros de referencia, a nivel internacional, hay una tendencia creciente a la realización de la consulta de los pacientes portadores de patología neuromuscular, en la modalidad de hospital de día.(41)

Unidad de Asistencia Integral en Patología Neuromuscular

En el equipo de Enfermedades Neuromusculares de la Unidad de Atención Ambulatoria del CRENADECER se ha adoptado esta modalidad de asistencia para los pacientes no deambulantes en el último año.

El paciente ingresa por unas horas en una unidad de asistencia individual en la cual se instala contando con una cama por si requiere descansar o cambiar de posición, así como un espacio para su equipamiento y acompañante. Los especialistas son quienes se trasladan a la unidad para completar la consulta.

La modalidad disminuye las horas que pasan los pacientes en salas de espera, los múltiples traslados para cumplir con todos los controles de los especialistas, evita el ausentismo escolar y la pérdida de horas laborales en los padres y/o cuidadores. Al encontrarse el paciente en una unidad confortable, se favorece un ambiente propicio para el intercambio con los profesionales, mejorando la relación médico-paciente.

La consulta es semestral y consta de tres instancias:

- 1) Planificación y coordinación de la consulta donde se ajustarán pendientes y se establecerán las pautas de valoración individualizadas.
- 2) Consulta presencial propiamente dicha donde cada especialista tiene un tiempo de consulta individual. El servicio de rehabilitación realiza la consulta en conjunto, al igual que pediatría junto a neuropediatría.

- 3) Reunión de equipo para el cierre de la consulta y la elaboración de un documento de contrarreferencia que será entregado al referente de su prestador integral de salud donde se consideran los logros y se establecen objetivos a mediano y largo plazo.

En los pacientes ambulatorios la asistencia está organizada de tal manera que hay un día específico de Policlínica para los mismos. Cuando el paciente no es del Departamento de Montevideo se intenta de realizar las consultas necesarias el mismo día de acuerdo con los requerimientos de cada paciente.

El equipo de neuromusculares dispone además de comunicación telefónica específica para agilizar la asistencia de los pacientes responder dudas, realizar la repetición de medicación y otros insumos que se requieran.

Figuras

Figura 1: Unión Neuromuscular

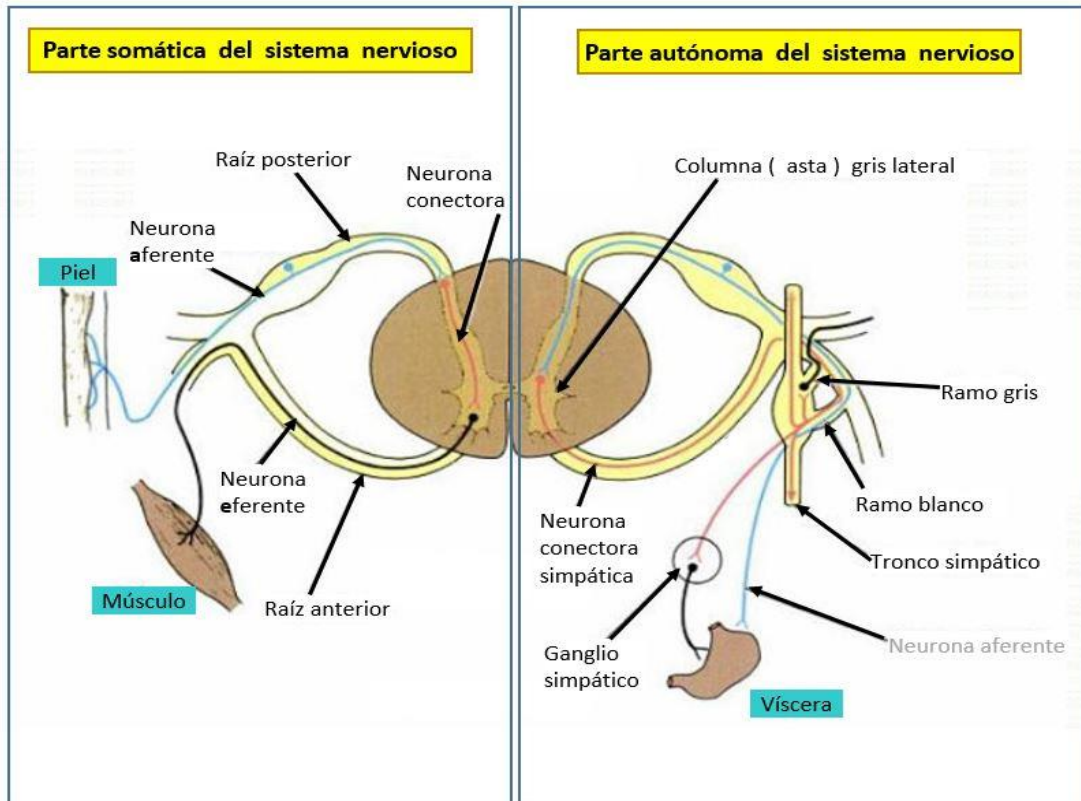


Figura 2: Componentes afectados de la unidad motora

Componente de la Unidad Motora Afectado	Etiologías	Trastornos más frecuentes
1. Motoneurona	a)Hereditarias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atrofias musculares espinales (AME)
	b)Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ virales: poliomielitis ▪ degenerativas : Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)
2. Nervio periférico	a)Hereditarias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Charcot Marie Tooth ▪ Enfermedades neurodegenerativas: leucodistrofias, ataxia telangiectasia, etc.)
	b)Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inflamatorias (Guillain Barré, Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria o PCDI) ▪ Infecciosas ▪ Tóxicas ▪ Metabólicas (Diabetes)
3. Unión Neuromuscular	a)Hereditarias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndromes miasténicos congénitos
	b)Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Botulismo infantil ▪ Miastenia Gravis
4. Músculo	a)Hereditarias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Distrofias musculares ▪ Miopatías congénitas ▪ Miopatías metabólicas <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glicogenosis, ▪ Mitocondriales, ▪ Trastornos de los canales iónicos
	b)Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inflamatorias ▪ Tóxicas ▪ Endocrinas

Figura 3: Escala Medical Research Council (MRC)

Valor para el movimiento	Examen muscular
0	Ausencia de contracción muscular
1	Esbozo o vestigio de contracción muscular
2	Movimiento activo que no puede vencer la fuerza de gravedad
3	La fuerza muscular esta reducida tanto que el movimiento articular solo puede realizarse contra la gravedad, sin resistencia del examinador
4	La fuerza esta reducida pero la contracción muscular puede realizar un movimiento articular contra la gravedad y resistencia
5	Fuerza muscular normal contra resistencia completa

Figura 4: Compromiso muscular en LGMD

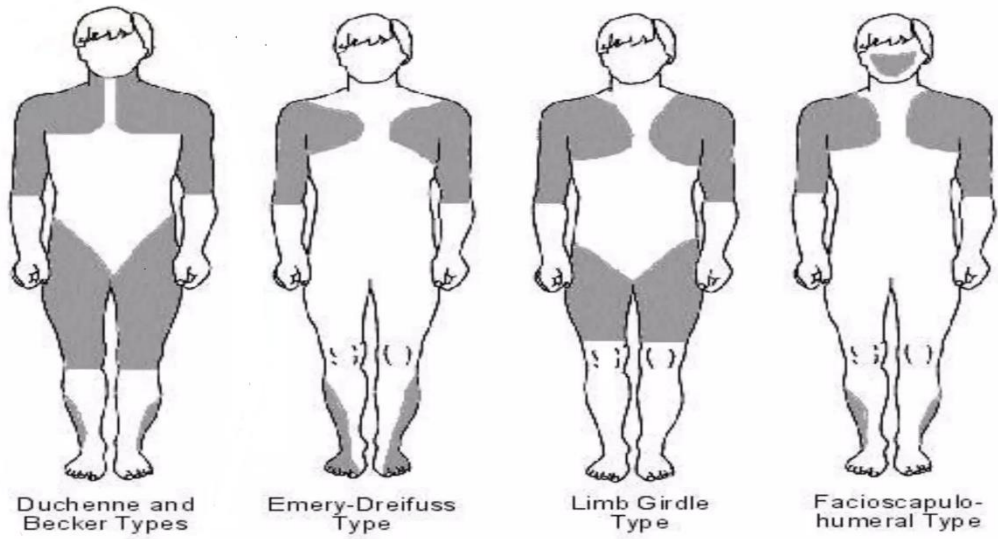


Figura 5: Signo de Gowers

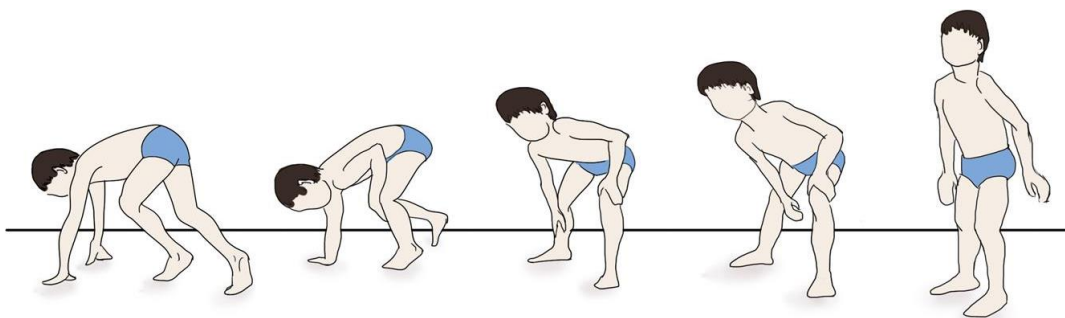


Figura 6: Distrofias musculares congénitas

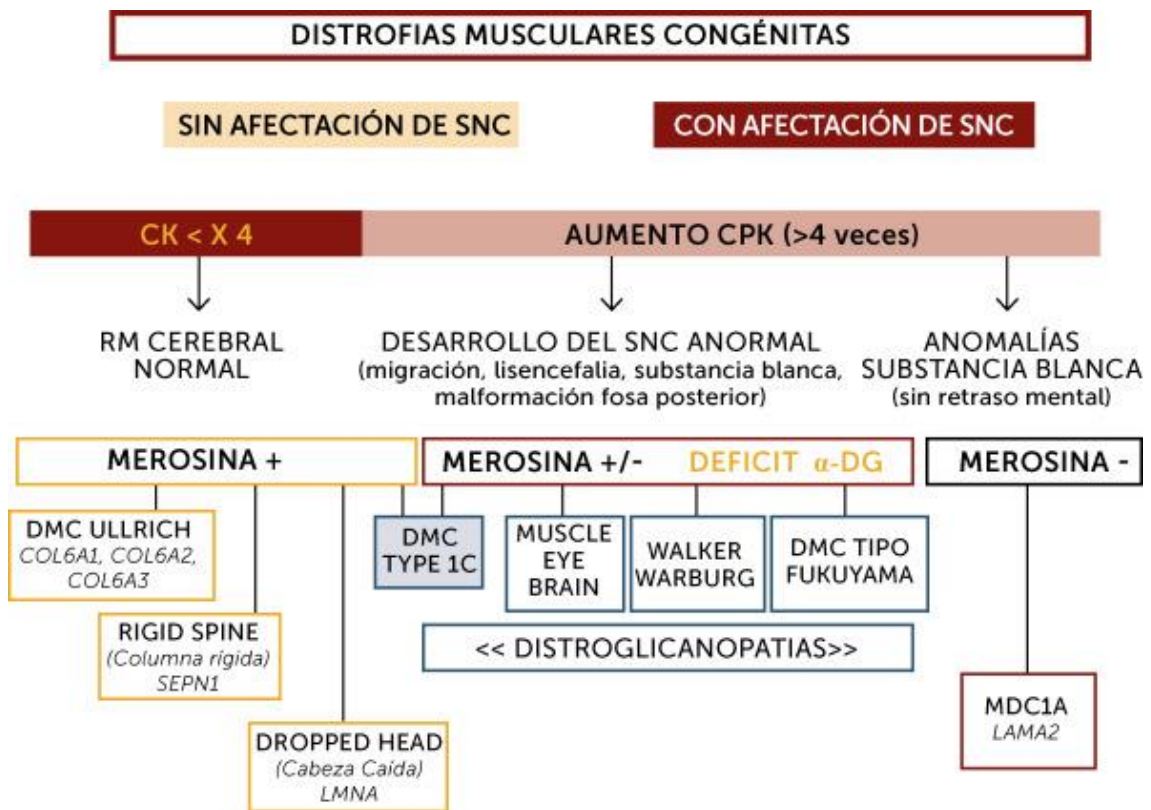
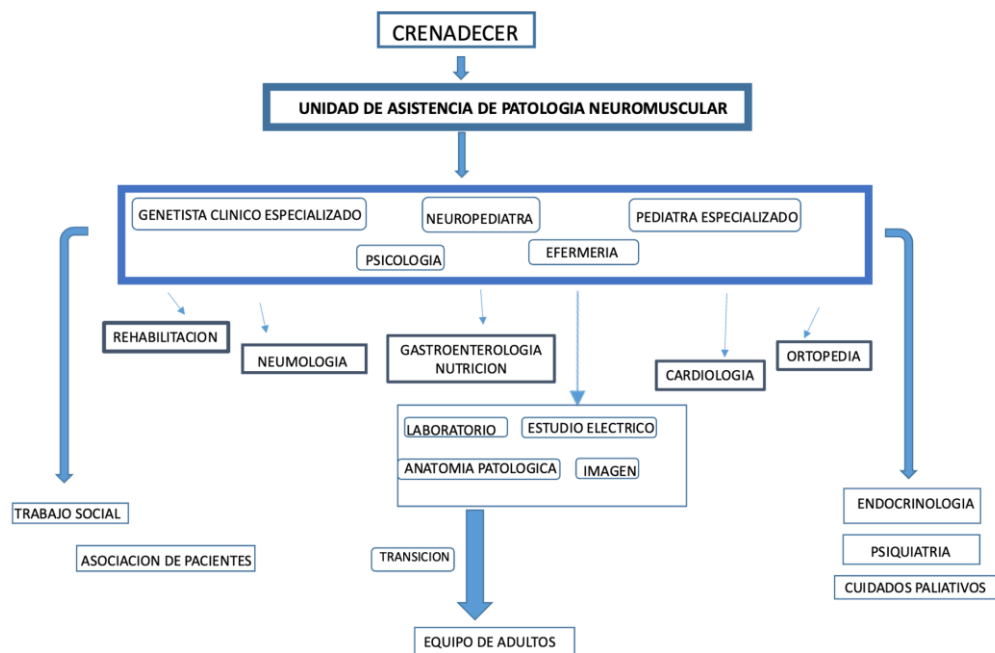


Figura 7: Organigrama de la Unidad de Patología Neuromuscular



Bibliografía

- (1) https://www.orpha.net/consor/cgibin/Education_AboutRareDiseases.php.
- (2) <https://www.rarediseasesinternational.org/es/definicion-operativa-de-las-enfermedades-raras/>
- (3) Fernández-Ramos JA, Madruga Garrido M. Abordaje y clasificación de las enfermedades neuromusculares. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:169-178
- (4) Bonne G, Rivier F, Hamroun D. The 2018 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul disord* 2017; 27 (12):1152–1183.
- (5) Tabla génica de trastornos neuromusculares. <http://www.musclegenetable.fr/>
- (6) Characteristics of rare diseases, website of Eurordis <http://www.eurordis.org/content/whatrare-disease>
- (7) <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-nuevas-herramientas-diagnosticas-biologia-molecular>
- (8) https://www.researchgate.net/publication/275361977_Evidence-based_guideline_summary_Diagnosis_and_treatment_of_limb-girdle_and_distal_dystrophies_Report_of_the_Guideline_Development_Subcommittee_of_the_American_Academy_of_Neurology_and_the_Practice. *Neurology*® 2014;83:1453–1463
- (9) Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezudo García P, et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1 MD1 or Steinert's disease. *Neurologia*. 2020;35: 185—206
- (10) Wang CH, Dowling JJ, North K, Schroth MK, Sejersen T, Shapiro F, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol* 2012; 27: 363-82
- (11) Claeys KG. Congenital myopathies: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Mar; 62(3):297-302. doi: 10.1111/dmcn.14365. Epub 2019 Oct 2. PMID: 315
- (12) Graciela Barros, Isabel Moreira, Rosina Ríos: Tratamiento – rehabilitación y manejo global de las enfermedades neuromusculares. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2018; 29(5) 560-569]
- (13) PERRONE, Marcela; MOREIRA, Isabel; AKIKI, Anabel y PINCHAK, Catalina. Enfermedad neuromuscular en pediatría: estudio descriptivo de los pacientes asistidos en la policlínica de Neumología Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell en el período 1/6/2006-31/12/2019. *Arch. Pediatr. Urug*. [online]. 2021, vol.92, n.2 [citado 2024-03-01], e214.
- (14) Consenso de cuidados respiratorios en enfermedades neuromusculares en niños. Resumen ejecutivo Comité de Neumonología, Grupo de Trabajo de Kinesiología, Grupo de Trabajo de Discapacidad, Comité de Gastroenterología, Comité de Nutrición. Coordinadora: Dra. Verónica Aguerre. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(5):476-477

- (15) C. Martínez Carrasco, y col. Tratamientos respiratorios en la enfermedad neuromuscular Sección de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Sección de Neumología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España/j.anpedi.2014.04.008
- (16) Catalina Pinchak; Pamela Salinas; Francisco Prado. Actualización en el manejo respiratorio de pacientes con enfermedades neuromusculares. Arch. Pediatr. Urug. vol.89 no.1 Montevideo feb. 2018
- (17) Dieta en enfermedades neuromusculares. Preguntas, respuestas y platos del mundo Azucena Sebrango Nutricionista y Dietista Alberto Caverni Muñoz Nutricionista y Dietista Alejandro Sanz Paris Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza Carlos Zamora Gorbeña Restaurador Deluz y Compañía Federación Española de Enfermedades Neuromusculares – Federación ASEM. Mayo 2018
- (18) S. Pinillos Pisón. Manejo nutricional en DMD. 50 preguntas en DMD. Permayer Mallorca, Barcelona, España 7;53.54
- (19) R. Bou Torrent. Salud Osea en DMD. 50 preguntas en DMD. Permayer Mallorca, Barcelona, España. 11;49-50
- (20) Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, an neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol 2018;17(3): 251–267.C
- (21) Larke NF, Kidson W, Quijano-Roy S, Estournet B, Ferreiro A, Guicheney P, et al. SEPN1: associated with congenital fiber-type disproportion and insulin resistance. Ann Neurol. 2006; 59:546-52.
- (22) Dellefave LM, McNally EM. Cardiomyopathy in neuromuscular disorders. Prog Pediatr Cardiol 2007; 24:35-46.
- (23) Jiménez L, Complicaciones cardíacas, Febrer A. Rehabilitación de las Enfermedades Neuromusculares en la Infancia. 1ª edición, Madrid, Médica Panamericana S.A.,119-1
- (24) L. Brent Mitchell MD, Libin Cardiovascular Institute of Alberta, University of Calgary Miocardiopatía por mutaciones del gen de lámina A/C (laminopatía cardíaca)Manual MSDparaprofesionales.Version en23
- (25) Bay LB, Denzler I, Durand C, Eiroa H, et al. Enfermedad de Pompe infantil: Diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr 2019; 117(4):271-278.
- (26) Angelini C, Pinzan E. Advances in imaging of brain abnormalities in neuromuscular disease. Ther Adv Neurol Disord. 2019 May 6; 12:1756286419845567. doi: 10.1177/1756286419845567. PMID: 31105770; PMCID: PMC6503605.
- (27) D'Alessandro R, Ragusa N, Vacchetti M, Rolle E, Rossi F, Brusa C, Davico C, Vitiello B, Mongini T, Ricci FS. Assessing Cognitive Function in Neuromuscular Diseases: A Pilot Study in a Sample of Children and Adolescents. J Clin Med. 2021 Oct 18; 10(20):4777. doi: 10.3390/jcm10204777. PMID: 34682900; PMCID: PMC8537027.

- (28) Rebeca Valdebenito; Delia Ruiz R. Aspectos relevantes en la rehabilitación de los niños con enfermedades neuromusculares Revista Médica Clínica Las Condes Volumen 25, Número 2, marzo de 2014 , páginas 295-30
- (29) Febrer A, Vigo M, Rodríguez N, Medina J, Colomer J, Nascimento A. Fracturas en atrofia muscular espinal. Rev Neurol. 2013; 57(5):207-211.
- (30) Ximena Ortega, Gonzalo Corral, Gonzalo Rojas elcol Resonancia magnética de cuerpo completo para estudio muscular y cuantificación de fracción grasa en pacientes pediátricos con miopatías hereditarias Rev. Med. Clin. Condes. 2018; 29(6) 654-662]
- (31) Taratuto, Analía, Biopsia muscular en miopatías congénitas y distrofia musculares Neurol. Arg.2010:2(4)250-264
- (32) Carla Bidinosta b, Bioq. Sabrina Pagnonia b c, Hernán Martínez y Alberto L. Rosa. Nuevas herramientas diagnósticas de biología molecular en enfermedades neuromusculares. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2018; 29(5) 544-552]
- (33) Wang CH, Dowling JJ, North K, Schroth MK, Sejersen T, Shapiro F, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. J Child Neurol 2012; 27: 363-82
- (34) Costa Comellas L, Fernández-García MA, Álvarez Molinero M, Gómez Andrés D, Munell F. Hiperckemias y distrofias musculares. Protoc diagn ter pediatr. 2022; 1:227-241
- (35) Principles of multidisciplinary approach in the management of neuromuscular disorders Use this url to cite ETD: <https://hdl.handle.net/20.500.12512/107463>
- (36) Martin AK, Green TL, McCarthy AL, Sowa PM, Laakso EL. Healthcare Teams: Terminology, Confusion, and Ramifications. J Multidiscip Healthc. 2022 Apr 8; 15:765-772. doi: 10.2147/JMDH.S342197. PMID: 35422626; PMCID: PMC9005079.
- (37) J. Exposito, D. Natera, L. Carrera, A.Nascimento, C. Ortez, Terapia Genica Dónde estamos? Dónde vamos? Unidad de Patología Neuromuscular, Hospital Sant Joan de Déu – Barcelona. Artículo especial - Revisión ISSN 1669-9106 Medicina (Buenos Aires) 2023: 83: 13-17
- (38) Barreto-Mota R, Figueirinha J, Quental R, Fonseca J, Melo C, Sampaio M, Sousa R. Miopatía miotubular ligada al cromosoma X: informe clínico y revisión del fenotipo leve. Rev Neurol 2023;76 (07):243-246
- (39) D.Natera, De Benito, C. Ortez, A. Nascimento. Diagnóstico y tratamiento de las miopatías congénitas. Artículo Especial. Medicina (Buenos Aires) 2019; Vol. 79 (Supl. III): 82-86 ISSN 1669-9106
- (40) Monges S, de Castro F, Aguerre V. Diagnóstico y seguimiento interdisciplinario de pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares. En: Medicina Interna Pediátrica: año sexto. Buenos Aires: Hospital de Pediatría Garrahan, 2011. [Links]
- (41) Dra Patricia Aguilera, Ortez Carlos. Creación y organización de una Unidad Interdisciplinar de DMD Torrecardenas-Espana Presentación PTC campus 25.11.23

- (42) Importancia de la atención multidisciplinaria en la DMD. Del diagnóstico al tratamiento. Curso de Formación Hospital de Sant Joan de Déu Setiembre 2022.
- (43) Susana Quijano-Roy, MD, PhD y col. Distrofias musculares congénitas. Rev. Med. CLlin. Condes - 2018; 29(5) 530-543]
- (44) La distrofia facio-escápulo-humeral – Enciclopedia Orphanet de la Discapacidad www.orpha.net/data/patho/Han/Int/es/DistrofiaFacioEscapuloHumeral_Es_es_HAN_ORPHA269.pdf | octubre de 2016
- (45) Victoria Zubiria,, Omar Gerardi, Nancy Medina Ana Lia Taratutod Distrofia muscular de Emery-Dreifuss: la importancia de un estudio ordenado a partir de la clínica y una correcta caracterización etiológico-molecular. Neurol.Arg.2015(7):171-175
- (46) Narayanaswami P, Weiss M, Selcen D, David W, Raynor E, Carter G, Wicklund M, Barohn RJ, Ensrud E, Griggs RC, Gronseth G, Amato AA; Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Neurology. 2014 Oct 14; 83(16):1453-63. doi: 10.1212/WNL.0000000000000892. PMID: 25313375; PMCID: PMC4206155.
- (47) G. Gutiérrez, J. Díaz-Manerab, M. Almendrote, S. Azriel, J. Eulalio Bárcena P. Cabezudo García, A. Camacho Salas, C. Casanova Rodríguez, A.M. Cobo, P. Díaz Guardiola R. Fernández-Torrón, M.P. Gallano Petit. P. García Pavía. M. Gómez Gallego, A.J. Gutiérrez Martínez, I. Jericó, S. Kapetanovic García, A. López de Munaín Arregui, L. Martorel, G. Morís de la Tassas. E. Gutiérrez-Rivas Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la distrofia miotónica tipo 1, DM1 o enfermedad de Steinert Conferencia de Consenso. Neurología 2020;35(3):185-206
- (48) Natera de Benito, D; Ortez, C; Carrera, L; Exposito, J; Bopbadilla E.; Nacimiento, A.; Diagnóstico y tratamiento de las Miopatías Congénitas. Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.
- (49) Medicina Buenos Aires. Volumen 79 Año 2019 – Suplemento Nº 3 – Septiembre

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Dentro de las enfermedades raras se encuentran las enfermedades neuromusculares (ENM)

Las mismas se clasifican según el sector afectado de la unidad motora que comprometen. (Figura 1)

La distrofia muscular de Duchenne/Becker (DMD/DMB) es la más frecuente de las enfermedades neuromusculares de la infancia. Su alteración se localiza en el músculo. Afecta fundamentalmente la musculatura esquelética, respiratoria y el corazón.

Es debida al déficit de una proteína estructural, subsarcolémica, denominada distrofina que forma parte de un complejo proteico conocido como DAG (dystrophin associated glycoprotein), indispensable para mantener la integridad del sarcolema (membrana celular que cubre la fibra muscular) (figura 2-3) (1).

La identificación del gen de la distrofina como causa en la patogénesis de la DMD ha llevado a la comprensión de la estructura de la membrana muscular y las proteínas implicadas en su funcionamiento.

La DMD se hereda como una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X (locus Xp21.2) Afecta a los varones con una frecuencia de 1 entre 3500 – 6000. Un 30% son esporádicos y un 10 % son mosaicismos germinales (2). Figura 4.

Se han identificado más de 7000 mutaciones diferentes de distrofina en pacientes con DMD o distrofia muscular de Becker, esta es una forma alélica más leves de la misma enfermedad (3). Aproximadamente el 65 % de las mutaciones en pacientes con DMD/DMB son deleciones, el 11 % son duplicaciones, y el resto son pequeñas mutaciones que afectan la secuencia codificante y los sitios de empalme. Las eliminaciones y duplicaciones ocurren predominantemente en dos puntos críticos del gen DMD, ubicados en los exones 3 a 9 y 45 a 55. La alta tasa de mutación plantea desafíos importantes para el desarrollo de terapias de corrección genética (3).

Las mutaciones que impiden o alteran la producción de distrofina tiene como consecuencia la alteración de la membrana muscular. La distrofina forma un vínculo mecánico entre la actina cito esquelética y la matriz extracelular, que protege el sarcolema de la fuerza asociada con el estiramiento y la contracción. La inestabilidad de la membrana desorganiza las numerosas proteínas asociadas provocando su deterioro que conduce a una atrofia muscular grave y progresiva. Se sustituyen las fibras musculares necrosada por tejido conectivo perimisial y endomisial. Este patrón muscular

“distrófico” es progresivo y destructivo del músculo esquelético paralelo a la evolución clínica natural de la enfermedad. (1)

Aunque la deficiencia de distrofina en los tejidos musculares es la causa principal de los problemas que limitan la vida en la DMD, la falta de distrofina a nivel de las neuronas de los otros sectores del SNC también tiene consecuencias. Es frecuente que se produzcan anomalías cognitivas, neuropsicológicas y neuroconductuales en pacientes con DMD.

Presentación clínica y evolución:

La expresión fenotípica variable se relaciona principalmente al tipo de mutación y a su efecto en la producción de distrofina.

Se presenta con 3 fenotipos:

- 1) Clásica: Síntomas que se inician a los 2 o 3 años con debilidad muscular progresiva. Ausencia de distrofina en la biopsia muscular.
- 2) Distrofia muscular de Becker (DMB), forma más leve de la enfermedad y de aparición más tardía, incluso en adultos. Presencia parcial de distrofina.
- 3) Distrofinopatías: con manifestaciones aisladas como rabdomiolisis, intolerancia al ejercicio, cardiopatía sin debilidad muscular, trastorno cognitivo. Expresión de distrofina muscular alterada.

La historia natural clásica de la enfermedad evidencia una progresión en la que el paciente pasa por etapas con necesidades diferentes.

Se consideran 5 períodos clínicos.

1) **Pre sintomático**: en realidad se considera que hay síntomas mínimos como son el retraso en adquisición de pautas motoras, del lenguaje y de coordinación. Puede haber marcha con apoyo puntigrado y balanceo, así como dificultad inicial para ponerse de pie.

2) **Ambulante inicial**: inicio entre 2 y 3 años con debilidad muscular y caídas frecuentes. Es el momento en que habitualmente se realiza el diagnóstico. Se observan dificultades en la marcha, dificultad para subir escaleras y levantarse del suelo o tendencia a la marcha puntigrada. Al examen: debilidad axial, y proximal de miembros, signo de Gowers, pseudohipertrofia muscular de tríceps sural con retracción aquilea.

Es frecuente que hasta los 4-6 años los pacientes presenten una evolución con estabilidad clínica, con progresión lenta.

3) Ambulante tardío: 5 a 12 años, hay una debilidad progresiva con pérdida de capacidades adquiridas con mayor compromiso muscular proximal. En esta fase se desarrollan contracturas y retracciones en las articulaciones menos movilizadas. La reducción de la actividad física junto al tratamiento con corticosteroides favorece el sobrepeso, que incide sobre la movilidad. Puede haber osteoporosis y mayor riesgo de fracturas.

4) No ambulante inicial: Se instala la pérdida de la marcha liberada entre los 12 y 14 años con el consiguiente inicio del uso de silla de ruedas. Empeoran las contracturas y retracciones, con aparición de otras alteraciones ortopédicas como la escoliosis. A la vez comienzan a surgir otras complicaciones cardíacas y respiratorias. Compromiso de la autonomía.

5) No ambulante tardío: En esta etapa continuará la progresión de la debilidad. Cada vez hay mayor compromiso de extremidades superiores. El paciente pierde la capacidad de mantenerse sentado sin soporte y las complicaciones cardíacas y respiratorias se hacen más evidentes. Puede requerir soporte respiratorio con ventilación no invasiva y necesidad de tratamiento cardiológico para la miocardiopatía.

La supervivencia de los pacientes con DMD/DMB ha mejorado con el tiempo. Con una atención óptima, los pacientes con DMD/DNB pueden sobrevivir hasta los treinta y cuarenta años, principalmente debido al desarrollo de pautas para la atención y el manejo y al mejor tratamiento de la disfunción cardiopulmonar.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se basa en el cuadro clínico, la historia familiar, los resultados de laboratorio, los hallazgos en el electromiograma y la biopsia muscular.

Desde hace unos años ha cambiado el algoritmo diagnóstico y estos últimos estudios invasivos han sido sustituidos (salvo en casos de dificultades diagnósticas) por la realización de valoración y de estudios genéticos. Figura 5.

1) Estudios de laboratorio

La distrofina colabora en mantener la integridad de la membrana celular muscular como ya se dijo y su ausencia o alteración produce en la célula liberación de enzimas musculares que pasan al espacio extracelular pudiendo medirse en plasma y siendo de utilidad en el diagnóstico precoz incluso antes del inicio de los síntomas (5).

Las principales enzimas musculares elevadas en plasma en los pacientes con DMD/DMB son:

La creatinacinasa (CK), también conocida como creatina fosfocinasa (CPK), es una enzima catalítica intracelular presente en diferentes tejidos, con mayor protagonismo a nivel del músculo estriado.

En pacientes con DMD/DMB, aun en fases presintomáticas (recién nacidos y primeros dos años de edad) la CPK ya se encuentra elevada (6). En los pacientes con DMD su valor se encuentra elevado por encima de 10 veces el valor normal, en pacientes con DMB o en otras ENM su elevación es menor. Por lo anterior, ante cualquier paciente con hiperCKemia permanente (independientemente de su valor) es necesario descartar DMD/DMB.

Si la CPK es normal o de elevación intermitente se puede descartar la enfermedad.

Otras enzimas musculares como las transaminasas: alanina aminotransferasa (ALT) o glutamato-piruvato transaminasa (GPT), y aspartato aminotransferasa (AST), o glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT), participan en el proceso de síntesis y degradación de aminoácidos. También se elevan en las DMD/DMB. La AST y la ALT se expresan en múltiples órganos, pero como «clásicamente» se catalogan como «enzimas hepáticas», en ocasiones pacientes con DMD/DMB asintomáticos o paucisintomáticos se les realiza biopsia hepática ante su elevación sostenida. Es habitual en estas afecciones que la elevación de AST o ALT sea hasta dos veces por encima del valor normal y es necesario en estos casos realizar la CK, ya que si existe hipertransaminasemia e hiperCKemia la primera opción diagnóstica es DMD/DMB u otras enfermedades musculares (7). Por otra parte, la gamma-glutamil transferasa (GGT) suele estar normal y esta enzima es específica del hígado.

Hay que recordar que 2/3 de las mujeres portadoras de DMD/DMB presentan hiperCKemia leve, en ocasiones con valores de AST/ALT normales (8).

2) Estudios genéticos

Deben ser solicitados e interpretados por médico genetista. Su importancia radica en la confirmación diagnóstica, que orientará la terapéutica y el asesoramiento familiar.

Las deleciones o duplicaciones de uno o más exones son el tipo de mutaciones predominantes en la patología molecular del gen *DMD* (70%).

Entre los estudios que se pueden realizar el MLPA (multiple ligation probe amplification) es actualmente el más utilizado debido a su alta sensibilidad.

En caso de identificarse la delección de un único exón, es obligado confirmar el resultado mediante otro método diferente (p. ej., secuenciación del exón en cuestión) y descartar que se trata de un falso positivo originado por un cambio puntual (polimórfico o patogénico) en la secuencia del ADN del paciente que impide el correcto funcionamiento de la técnica de MLPA.

Las mutaciones responsables del 30% restante de los pacientes consisten en mutaciones puntuales (nonsense, frameshift, pequeñas indel). Dado que las mutaciones puntuales en el gen *DMD* son muy variadas y se distribuyen a lo largo del gen, se debe realizar secuenciación del ADN genómico del paciente (11-12).

3) Biopsia muscular

Como se mencionó una biopsia muscular no es necesaria si primero se obtiene un diagnóstico genético. Sin embargo, si se realizaron pruebas genéticas y no se identificó ninguna mutación, pero las concentraciones de creatina quinasa aumentan y hay signos o síntomas compatibles con DMD, entonces el siguiente paso de diagnóstico necesario es realizar una biopsia muscular con biomarcación. Si el resultado fuera negativo, se procedería en última instancia a secuenciar el ADNc derivado de ARN obtenido de biopsia muscular, lo que permitiría identificar la presencia de una mutación puntual.

Abordaje multidisciplinario (Figura 6)

Evaluación Equipo de Enfermedades Raras: integrado por el profesional de neuropediatría, de genética, de pediatría, de Lic. en Psicología y un Lic. en Enfermería.

Al ingreso se realiza un interrogatorio dirigido y un examen físico detallado.

Si se establece que el niño puede ser portador de una enfermedad neuromuscular y dentro de ellas de una DMD se solicita una determinación de CPK y de encontrarse elevada, se procede a realizar estudios según orientación genética.

Si ya se dispone de la confirmación diagnóstica se realiza también la historia clínica determinando inicio de síntomas y evolución de la enfermedad a los efectos de establecer la etapa clínica de la enfermedad y sus requerimientos.

Es importante informar a la familia sobre la característica de la afección, las necesidades y complicaciones que irán surgiendo durante la evolución, y por último su pronóstico. Se

requiere de tiempo y la posibilidad de realizar la consulta en un lugar tranquilo sin interrupciones y muchas veces se necesitan varias consultas a tal fin.

Se pone en conocimiento de los padres el manejo interdisciplinario y terapéutico adecuado.

Se establece un plan individualizado de asistencia para cada paciente en función de las necesidades establecidas por los integrantes del Equipo asistencial.

Es importante comunicar el tipo de herencia y el riesgo de recurrencias en futuros embarazos lo que habitualmente se realiza en siguientes consultas.

Por último, se plantea el inicio del tratamiento.

Tratamiento

1) Tratamiento medicamentoso con Glucocorticoides

La ausencia de distrofina desestabiliza el complejo proteico que forma parte de la membrana celular, esto activa una cascada de efectos inflamatorios que junto al aumento de calcio intracelular producen desorganización con hipertrofia y necrosis de miofibrillas, inflamación fibrosis y depósito de grasa es la consecuencia final.

Hay evidencia científica que establece que los glucocorticoides antiinflamatorios, modifican la evolución clínica de la DMD, mejorando la función motora y retardando la pérdida de la deambulación. También mejoran la función pulmonar y reducen el riesgo de escoliosis.

En pacientes que han perdido la marcha han demostrado ser beneficiosos para mantener la función respiratoria y cardíaca.

Los mecanismos que explican los efectos beneficiosos en los pacientes no están claramente establecidos. Existiendo numerosos estudios al respecto. (13)

Si bien existe una indicación clara de tratar con corticosteroides a los pacientes con DMD, no existe un consenso claro en cuanto a la edad a la que deben iniciarse debido a los efectos adversos de los mismos.

Las guías de práctica clínica recomiendan iniciar el tratamiento con corticosteroides cuando el niño tenga entre 4 y 6 años para evitar los efectos secundarios más frecuentes provocados por el uso crónico de esta medicación.

Efectos adversos:

- Aumento de apetito y de peso: se requiere asesoramiento nutricional y de prevención de la obesidad.
- Retraso del crecimiento: se recomienda valoración endocrinológica en los casos con pérdida de curva de crecimiento y niños que tengan una altura inferior al

percentil. No se recomienda el uso sistemático de hormona del crecimiento para tratar la insuficiencia del crecimiento relacionada con la DMD.

- Pubertad retrasada: se recomienda evaluar el desarrollo puberal.
- Insuficiencia adrenal: instruir al paciente y familia en el reconocimiento de síntomas de insuficiencia adrenal (vómitos, dolor abdominal, cansancio, etc.).
- Requerimientos de hidrocortisona en situaciones de stress como preoperatorios.
- Cataratas: relacionadas sobre todo con el uso de deflazacort.
- Metabolismo fosfocálcico y osteoporosis.
- Otros: signos de Cushing, hirsutismo, acné.
- Hipertensión arterial y alteración del comportamiento.

No existe unanimidad de criterios en cuanto al fármaco a utilizar: prednisona, prednisolona o deflazacort. Se prefiere el uso de deflazacort porque tiene menos efectos sobre la ganancia de peso.

Aunque se han utilizado diversos esquemas terapéuticos, actualmente la pauta más recomendada es deflazacort a 0,9 mg/kg/día en una sola dosis diaria. Como alternativa, los pacientes pueden ser tratados con prednisona a 0,75 mg/kg/día. (14-15)

El ajuste de la dosis no se hace habitualmente con el aumento de peso hasta que la dosis se encuentre aproximadamente entre 0,4 a 0,5 mgrs/kg/día si el paciente está estable. De no ser así se incrementan las dosis del corticoide hasta llegar hasta las indicadas.

Cuando existan efectos adversos que pueden limitar su uso se recomienda el descenso de las dosis hasta en un 30% y reevaluar al paciente, de presentar peoría volver a las dosis previas.

Se debe recordar que el cese abrupto de la medicación en el uso crónico puede provocar insuficiencia suprarrenal. Por la misma causa es que en situaciones de stress como enfermedades agudas, traumatismo o cirugía se deben usar dosis extras de corticoides (hidrocortisona).

La duración del tratamiento con glucocorticoides no se ha establecido. Si no hay efectos secundarios severos (fracturas vertebrales, severa obesidad o infecciones pulmonares por inmunosupresión), se continúa con el mismo, aunque el paciente este en etapa no ambulatoria se ha demostrado mejoría en el desarrollo de la escoliosis, así como en la función cardíaca y pulmonar.

Por lo expuesto en el tratamiento del niño portador de DMD/DMB es esencial no solo por la enfermedad en si sino también por el tratamiento el control pediátrico evaluando crecimiento y desarrollo además del endocrinológico, oftalmológico y del cardiólogo, a los efectos de detectar las complicaciones del tratamiento crónico en forma precoz.

2) Otras terapias

Si bien los glucocorticosteroides, ha demostrado beneficios evidentes, cambiando la evolución habitual de la afección, demorando la aparición de los síntomas e incluso evitando alguna de las manifestaciones del déficit de distrofina, no tratan la causa, no es una medicación curativa. El tratamiento es integral, sintomático y orientado a la prevención de complicaciones de la enfermedad.

Equipo rehabilitador

La rehabilitación es uno de los pilares en el tratamiento del paciente con DMD, ya que su principal objetivo es prevenir complicaciones mejorando la calidad de vida.

El programa rehabilitador integra cuatro partes principales:

- Ejercicio: según la edad y condición física. Se debe estimular en todas las fases de la enfermedad, para aumentar la fuerza y las capacidades funcionales.
- Estiramientos: su objetivo es impedir o retrasar deformidades articulares. Las contracturas son debidas a sustitución de fibras musculares por tejido fibroso y graso, proceso irregular que provoca desequilibrio muscular. Será más evidente con el avance de la debilidad motora.
- Fisioterapia respiratoria.
- Equipamiento: los dispositivos como la órtesis puede ayudar a prevenir las contracturas de las extremidades superiores e inferiores, mientras que las sillas de ruedas (manuales inicialmente, para evitar el esfuerzo excesivo, pero más tarde automatizadas) ayudan a mantener la independencia y la participación social.

Tiene también a su cargo la realización de escalas funcionales que son herramientas de evaluación estandarizadas, con un procedimiento de aplicación y puntuación.

Estas permiten valorar la función y medir los cambios para evaluar la evolución de la enfermedad.

Las más utilizadas en pacientes con DMD ambulantes son la escala NSAA (North Star ambulatory assessment) y los test cronometrados; y en pacientes no ambulantes. La PUL (escala de valoración funcional de las extremidades superiores) y la EK2 (lo realiza el evaluador al paciente junto a sus padres o cuidadores para valorar la autopercepción de la capacidad funcional). Tanto la NSAA como la PUL son escalas diseñadas específicamente para pacientes afectados por DMD.

Evaluación función pulmonar

Se recomienda que la evaluación del sistema respiratorio se haga desde el diagnóstico de la enfermedad por el profesional de neumología especializado.

El compromiso del sistema respiratorio es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con DMD. La evaluación periódica del sistema respiratorio constituye un pilar fundamental para prevenir y detectar complicaciones, establecer pronóstico y programar intervenciones terapéuticas con el objetivo de mejorar la calidad de vida.

En la DMD el pulmón es inicialmente sano. El compromiso respiratorio es consecuencia de la progresiva debilidad muscular, que afecta al diafragma, a los músculos intercostales y a la musculatura respiratoria accesoria. En forma progresiva se produce una insuficiencia respiratoria de tipo restrictivo. Inicialmente estas alteraciones son leves, pero con la progresión del compromiso muscular se van agravando. Colaboran la pérdida de la bipedestación, la escoliosis y el reflujo gastroesofágico.

Se requiere:

- Evaluar función pulmonar
- Establecer fisioterapia respiratoria
- Evaluación y manejo de los trastornos respiratorios asociados al sueño
- Tratamiento de afecciones respiratorias intercurrentes
- Uso de asistencia ventilatoria

Evaluación cardiológica

Las complicaciones cardiovasculares son otra de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con DMD. La deficiencia de distrofina en el músculo cardíaco se manifiesta como una miocardiopatía. A medida que la enfermedad progresa el miocardio no puede satisfacer las demandas metabólicas y se presenta el cuadro de insuficiencia cardíaca.

La falla miocárdica tiene el riesgo potencial de desarrollar arritmias ventriculares malignas.

Los pacientes con diagnóstico confirmado de DMD deben ser remitidos para valoración a la consulta de cardiología para iniciar el estudio cardiovascular e inicio de medicación preventiva si corresponde.

Evaluación osteoarticular

La evaluación ortopédica se debe realizar luego del diagnóstico.

La debilidad muscular provoca contracturas o deformidades debido a posturas estáticas y al desbalance muscular por el daño intrínseco. La retracción de Aquiles es un problema habitual en los pacientes con DMD, que va aumentando con la evolución de la enfermedad.

El tratamiento conservador es útil empleando fisioterapia, férulas nocturnas o incluso yesos, pero, aunque puede enlentecer el progreso de la retracción, la deformidad en equino o equino varo es una constante en la evolución de estos pacientes. (9) (18)

El manejo de retracciones asociadas a DMD siempre debe ser multidisciplinario e incluir además del ortopedista al fisiatra, fisioterapeuta, y neurólogo. Cuando además el tratamiento implica una cirugía, la valoración del profesional de neumología, de cardiología y anestesiista es vital.

La escoliosis que es habitualmente progresiva puede requerir de tratamiento quirúrgico para su corrección, decidir cuándo debe realizarse es complejo y se debe evaluar individualmente y en acuerdo con equipo multidisciplinario. (19)

Evaluación nutricional y gastroenterológica. Endocrinología y salud ósea

Mantener un adecuado estado nutricional en el paciente con DMD es de gran importancia. La especialista en gastroenterología debe coordinar el equipo de licenciadas en nutrición, fonoaudiología especializada en deglución que han de formar parte del seguimiento habitual de los pacientes con DMD.

La evaluación nutricional ha de ser individualizada y desde etapas precoces. Pesarse y medir al paciente no ambulante es difícil y no hay graficas de crecimiento específicas.

Los síntomas gastrointestinales: disfagia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento (50%) y gastroparesia, habitualmente son paralelos al deterioro respiratorio. (20) La valoración por especialista en endocrinología es fundamental para el seguimiento del metabolismo

óseo en pacientes con DMD. Hay que registrar la ingesta de calcio y vitamina D por la dieta y valorar los aportes según las recomendaciones por edad.

De todas maneras, los pacientes con enfermedades crónicas o con fármacos que interfieren en el metabolismo óseo requerirán probablemente dosis superiores. (21)

En pacientes con DMD se debe iniciar suplementos de calcio y/o vitamina D, cuando no ingieran la cantidad recomendada por edad de estos nutrientes o para conseguir niveles sanguíneos adecuados

Para valorar la densidad mineral ósea se utiliza la densitometría ósea.

En caso de fracturas, suelen iniciarse los bifosfonatos ya sean fracturas de huesos largos por traumatismo de bajo impacto o ante la presencia de fracturas vertebrales. (22)

Evaluación y manejo del neurodesarrollo

Se describe un aumento de los trastornos del neurodesarrollo en pacientes con DMD con altos índices de discapacidad intelectual, dificultades de aprendizaje y trastorno del espectro autista, así como de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Existen diferentes isoformas de la distrofina que tendrían una mayor presencia a nivel cerebral (Dp71 y Dp 140 involucra al exón 63) y que serían las responsables de las dificultades neurocognitivas y psiquiátricas, aunque la correlación es incierta. (24)

Se recomienda realizar una evaluación del desarrollo en niños hasta los 4 años y un estudio neurocognitivo en niños mayores de 5 años en el primer año del inicio del diagnóstico, con el fin de establecer una base para el seguimiento, permitiendo conocer el perfil cognitivo, emocional, así como el funcionamiento social y conductual. (21)

Se requerirá por lo tanto un abordaje interdisciplinario con Licenciados en pedagogía, fonoaudiología, psicología y con psiquiatra de ser necesario.

Consideración de propuesta de educación con adaptación curricular y/o planes de inclusión.

Cuidados paliativos

Hay que tener presente que los pacientes afectados de DMD van aumentando sus necesidades con el paso de los años, y la necesidad de readaptación de la familia es constante.

Tanto las necesidades de atención como las demandas van cambiando en función de la fase del proceso en la que se encuentren.

Las definiciones actuales de Cuidados Paliativos (CP) abordan mucho más que la atención al final de la vida e incluyen las primeras etapas de una condición crónica compleja, y es por ello por lo que son considerados como complementarios a las intervenciones médicas. Los servicios típicamente considerados como paliativos incluyen los cuidados que apuntan a mantener la calidad de vida, asesoramiento sobre toma de decisiones a medida que avanza la enfermedad y factores sociales entre otros. Es importante poder elaborar un plan de trabajo personalizado. Las dificultades más son de tipo práctico organizativo y emocional. (21-25)

Otras consideraciones

Las nuevas guías publicadas en *Lancet Neurology* incorporaron tres aspectos importantes en el cuidado de los pacientes con DMD: (7,9 y 10).

- 1) Atención primaria de la salud, primera línea de atención** (lo que debe hacer su pediatra de cabecera cuando tiene en seguimiento un paciente con DMD)

Este nivel de atención tiene que interactuar con el equipo interdisciplinario para lograr el cuidado integral del paciente y su familia.

Se debe establecer un plan de referencia y contra referencia para las prestaciones que correspondan a su Sistema de Salud que podrían ser en las primeras etapas (ambulante inicial):

- Control del crecimiento y del plan nutricional.
- Cuidado odontológico.
- Prevención de accidentes.
- Control oftalmológico.
- Inserción social y escolar acorde a sus potencialidades.
- Inmunizaciones.

Una vez en la etapa de ambulante tardío (a partir de los 5 años) se estima que estos controles deben realizarse en unidades especializadas.

- 2) Manejo de la Emergencia:** Los pacientes con DMD tienen varias condiciones por las que pueden consultar en los servicios de Emergencia.

Es importante coordinar y anticiparnos con la familia adonde llevar al paciente en caso de que lo requiera, cómo se realiza el traslado y qué cobertura les va a brindar el servicio.

También se necesita definir previamente con la familia cual es el plan terapéutico acordado y en qué condiciones se limitan los cuidados extraordinarios.

Para esto se requiere trabajar previamente con el Equipo Cuidados Paliativos teniendo en cuenta la presencia de: insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, insuficiencia adrenal, fractura de columna o de huesos largos.

3) Transición al cuidado del adulto: Se plantea que un paciente con DMD tiene que continuar una vida adulta orientada a su salud, trabajo, transporte, vivienda y familia. Para obtener estos logros se debe:

- Iniciar la transición a partir de los 13-14 años.
- Tener espacios a solas con el adolescente para hablar estos temas, considerando su opinión escuchando sus dudas.
- Entrenar al paciente en sus cuidados, terapias y controles.
- El cuidado adulto tiene que ser con un equipo interdisciplinario igual que en su edad pediátrica

Esta etapa necesita definirse con el paciente y su familia. El paciente requiere educación y estrategias para afrontar este nuevo periodo

Figura 1: Clasificación según el sector afectado de la unidad motora

Componente de la Unidad Motora Afectado	Etiologías	Trastornos más frecuentes
1. Motoneurona	a)Hereditarias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atrofias musculares espinales (AME)
	b)Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ virales: poliomielitis ▪ degenerativas : Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)
2. Nervio periférico	a)Hereditarias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Charcot Marie Tooth ▪ Enfermedades neurodegenerativas: leucodistrofias, ataxia telangiectasia, etc.)
	b)Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inflamatorias (Guillain Barré, Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria o PCDI) ▪ Infecciosas ▪ Tóxicas ▪ Metabólicas (Diabetes)
3. Unión Neuromuscular	a)Hereditarias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndromes miasténicos congénitos
	b)Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Botulismo infantil ▪ Miastenia Gravis
4. Músculo	a)Hereditarias	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Distrofias musculares ▪ Miopatías congénitas ▪ Miopatías metabólicas <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glicogenosis, ▪ Mitocondriales, ▪ Trastornos de los canales iónicos
	b)Adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inflamatorias ▪ Tóxicas ▪ Endocrinas

Figura 2-3: Sarcolema, membrana celular que cubre la fibra muscular

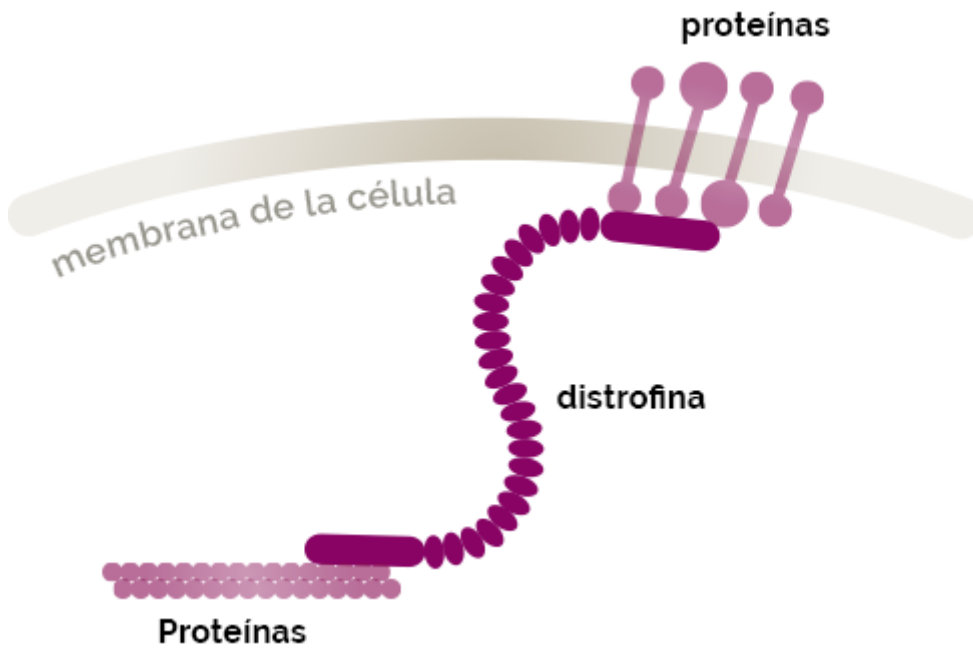
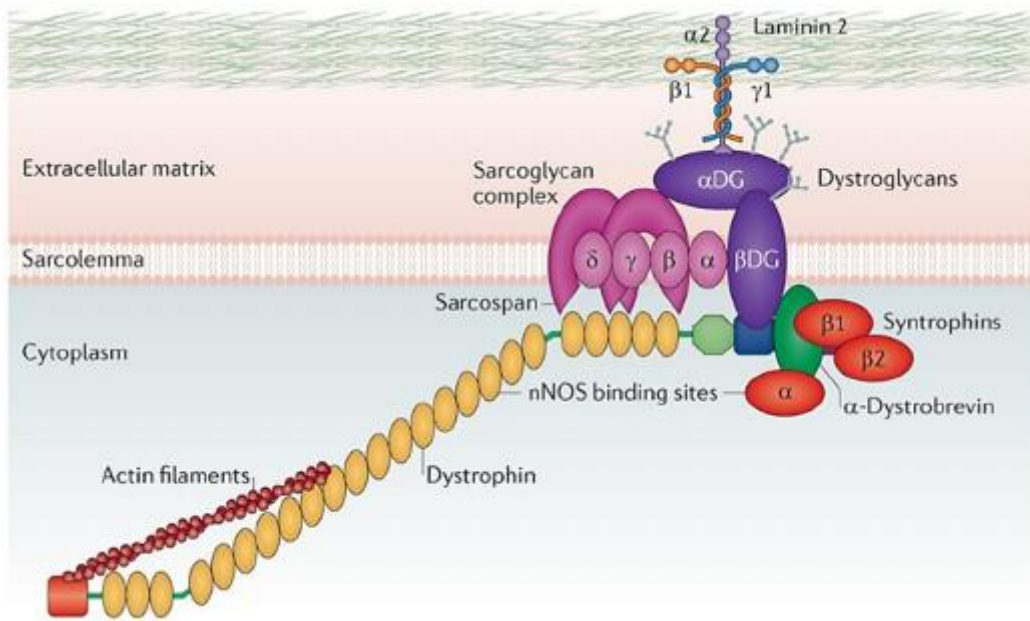


Figura 4: Enfermedad recesiva ligada al cromosoma X

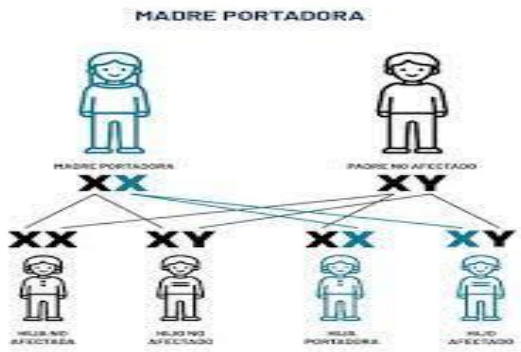


Figura 5: Algoritmo Diagnóstico

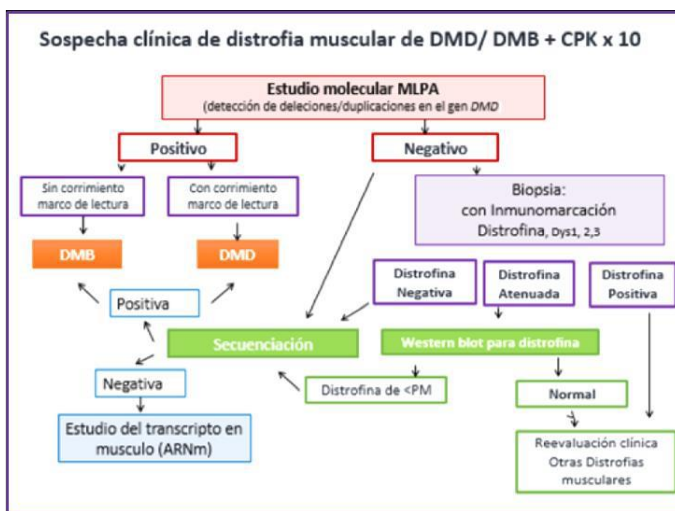


Figura 6: Abordaje Multidisciplinario

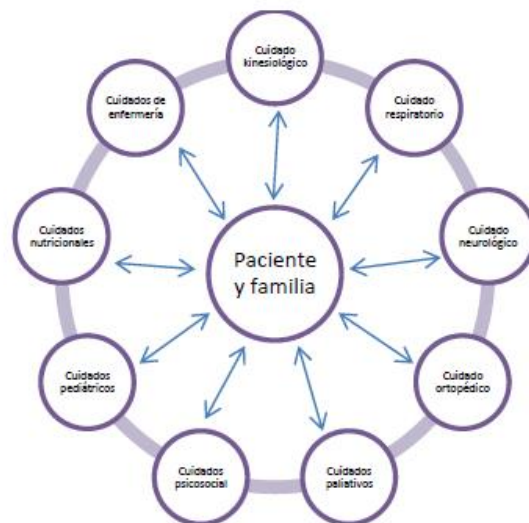
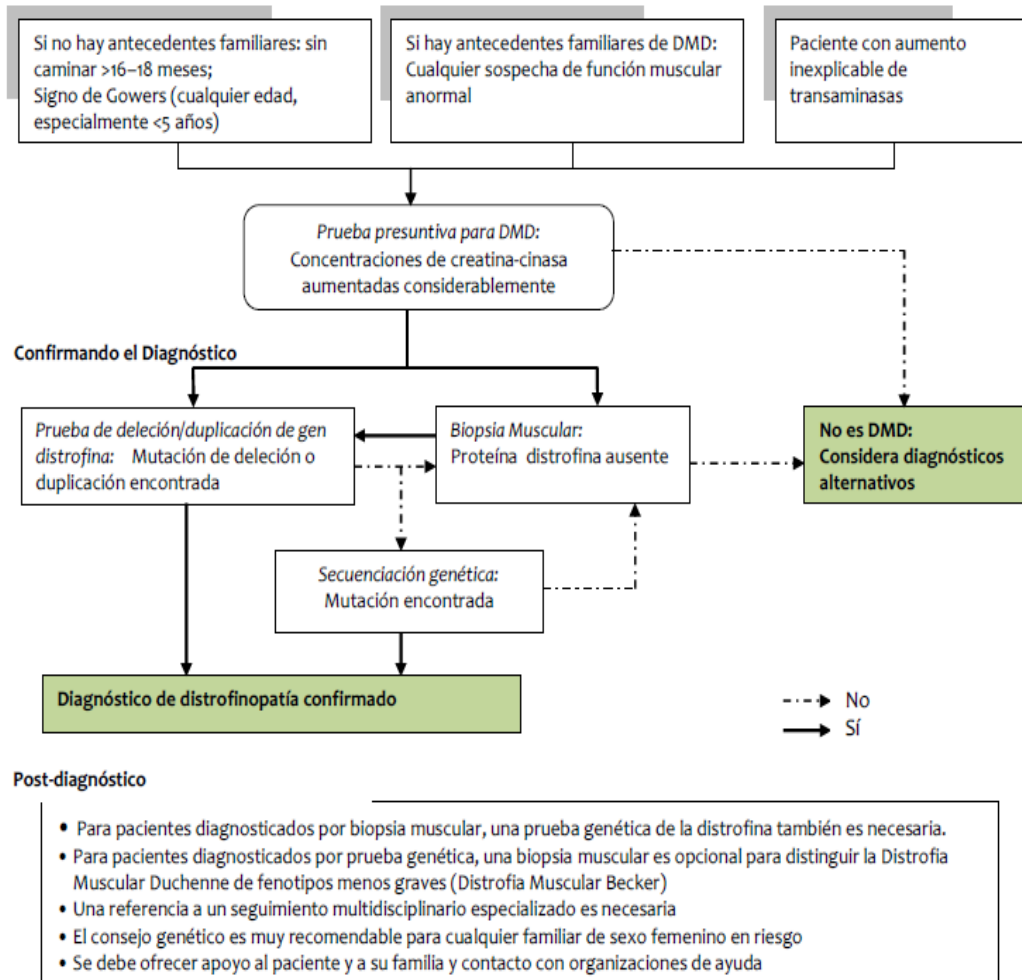


Figura 7: Flujoograma



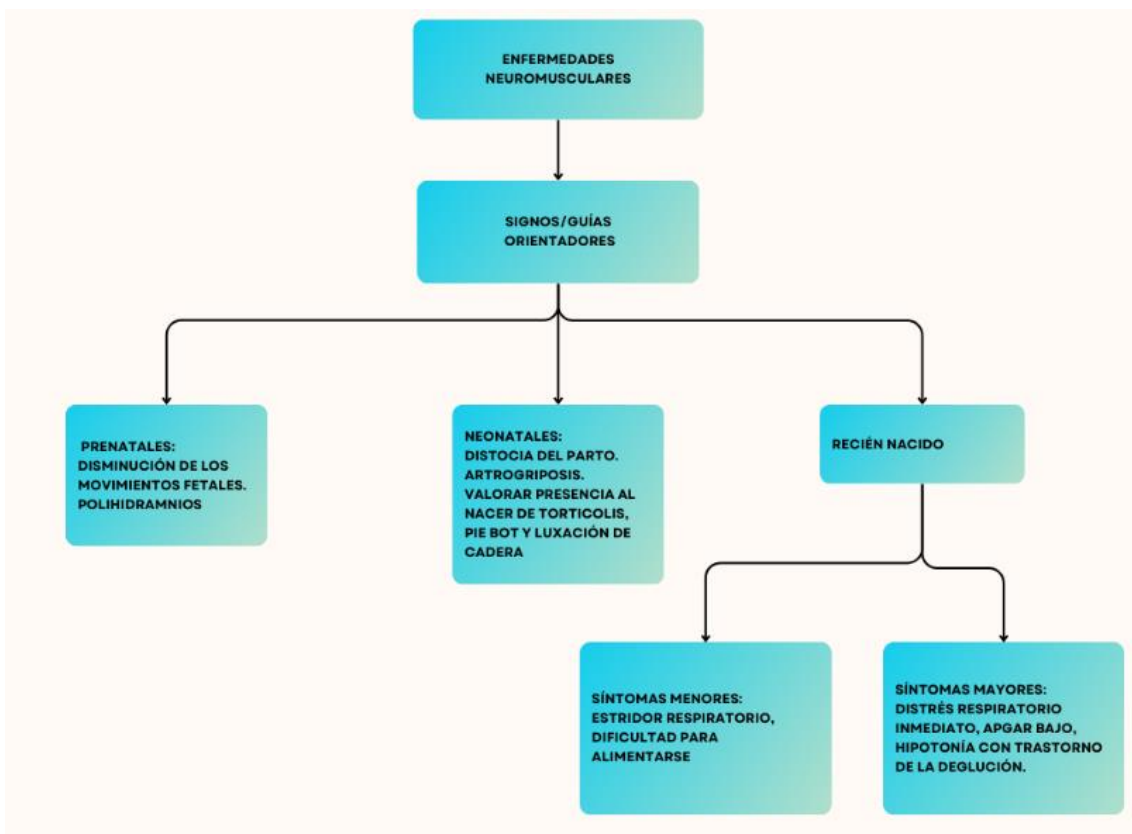
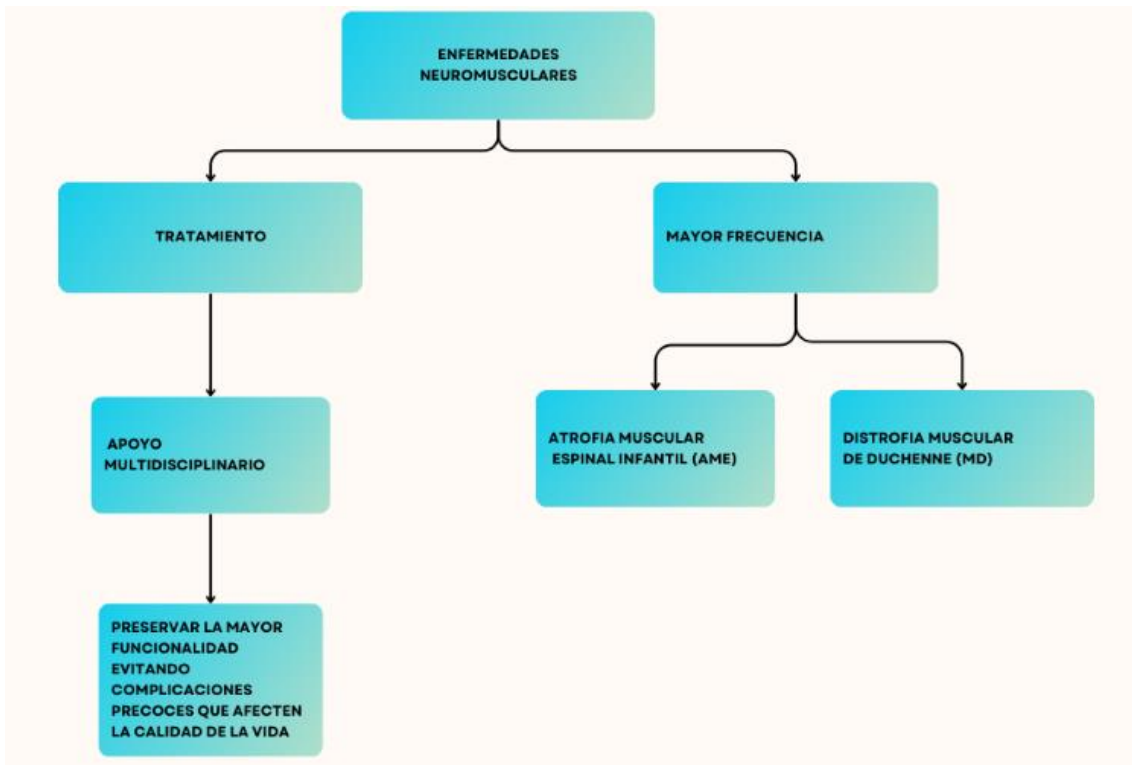
Bibliografía

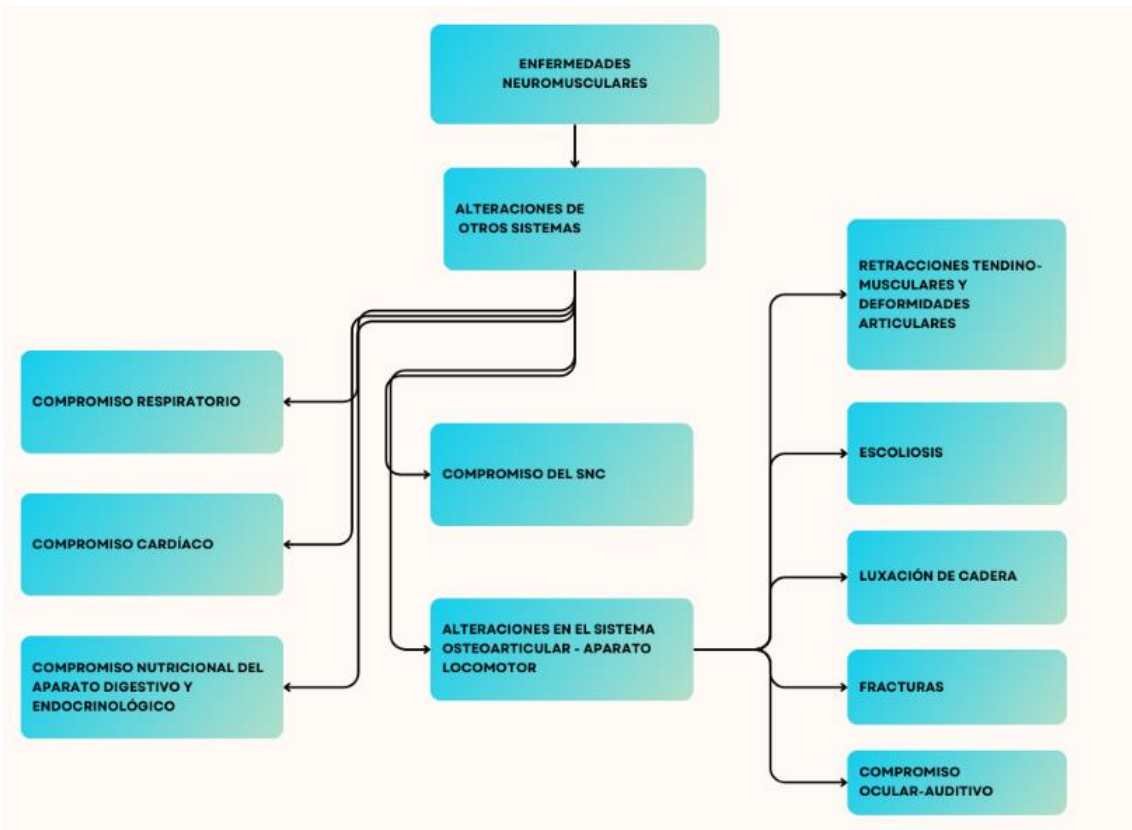
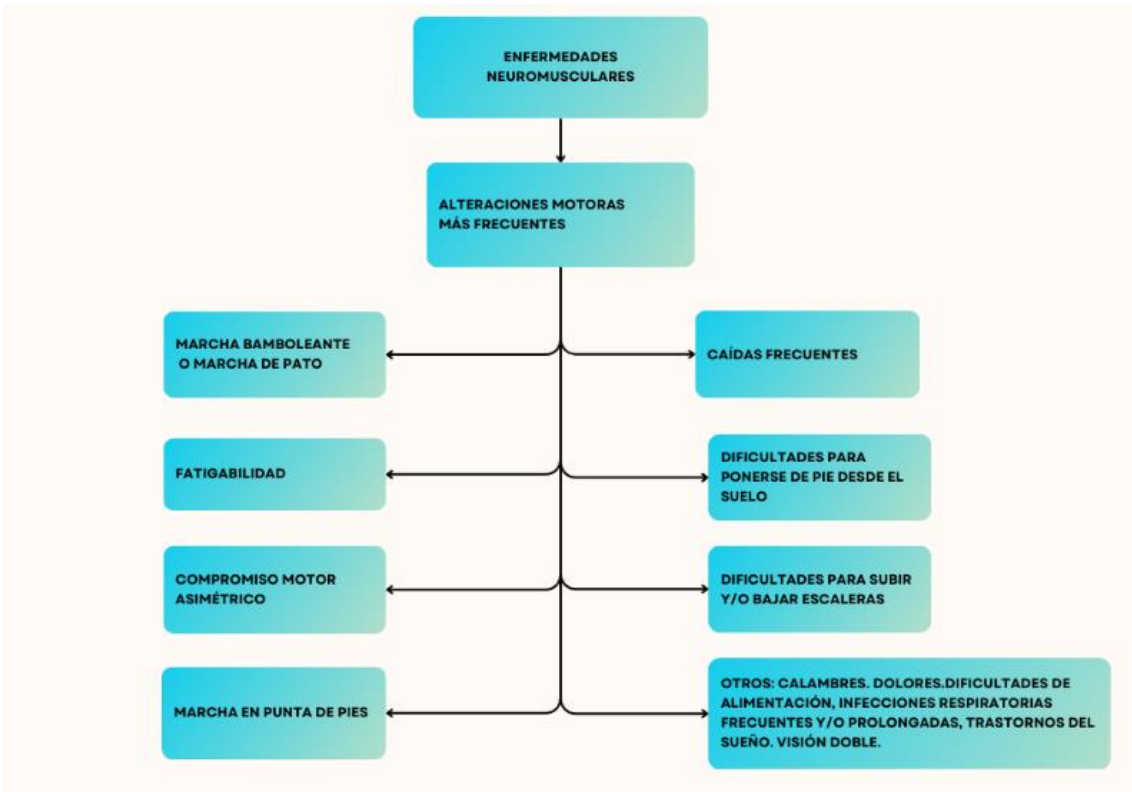
- 1) J. Colomer Oferil ¿Qué es la Distrofia muscular de Duchenne y como sospechar el diagnóstico clínico? 50 preguntas en Distrofia muscular de Duchenne: (1)1-7. P. PermanyerBarcelona, España 2021
- 1) Bez Batti Angulski A, Hosny N, Cohen H, Martin AA, Hahn D, Bauer J, Metzger JM. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies. *Front Physiol.* 2023 Jun 26; 14:1183101. doi: 10.3389/fphys.2023.1183101. PMID: 37435300; PMCID: PMC10330733.
- 2) Katherine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura Case E, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin, para el Grupo de Trabajo de Consideraciones de Cuidado de la distrofia muscular Duchenne -DMD *The Lancet Neurology*, Volume 9, Issue 1, Pages 77 - 93, January 2010
- 3) Dubowitz V. Muscle disorders in childhood. *Major Probl Clin Pediatr.* 1978;16: iii-xiii, 1-282. PMID: 661378.
- 4) Carlos Ortez, D. Natera, L. Carrera, J. Exposito, G. Nolasco, A. Nascimiento: Avances en el tratamiento de la distrofia de Duchenne. *Medicina (Buenos Aires)* 2019. Vol79 (Supl. III): 77-81.
- 5) Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251-67.
- 6) Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, et al. Evidence-based path to newborn screening or Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2012;71_304
- 7) Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17 (3):251-67.
- 8) Basil T Darras, MD. Duchenne and Becker muscular dystrophy: clinical features and diagnosis. *UpToDate.* www.uptodate.com 2024
- 9) Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018;17(4):347-61.
- 10) Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the life span. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):445-555
- 11) P. Gallano Petit. Diagnóstico genético. 50 preguntas en Distrofia muscular de Duchenne: (3)1-7. P. PermanyerBarcelona, España 2021

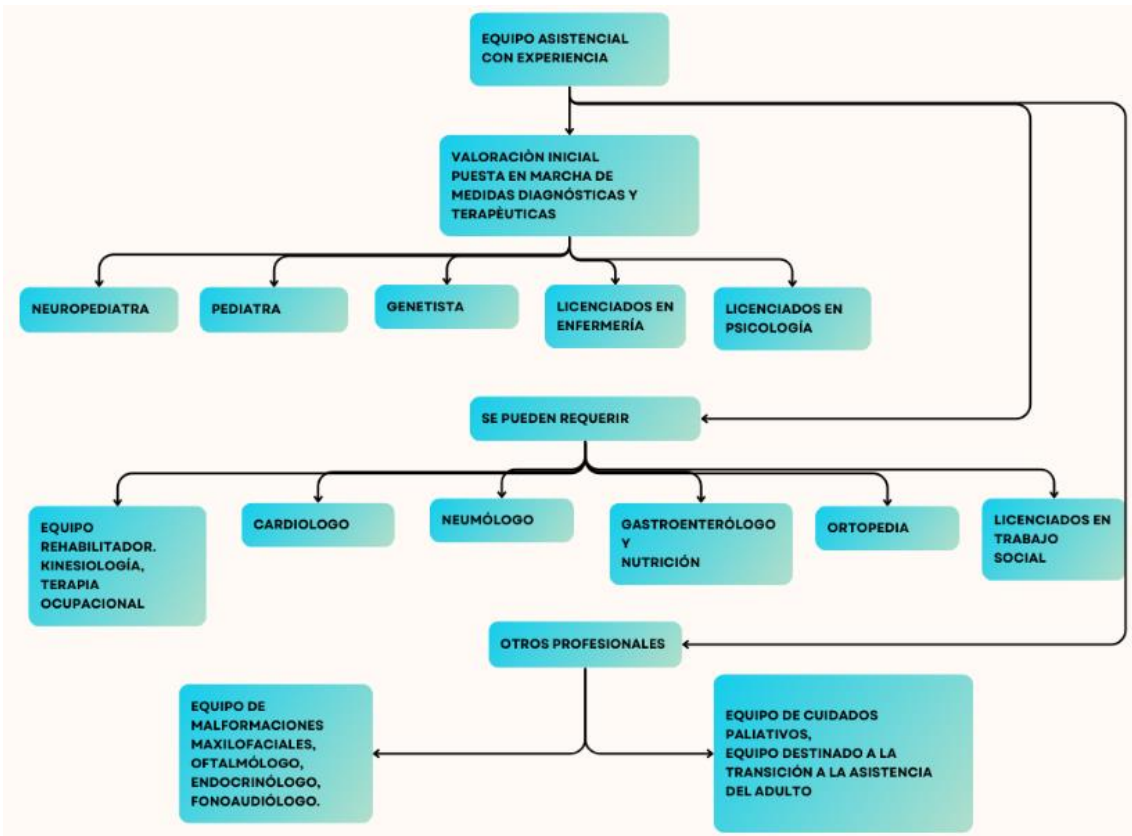
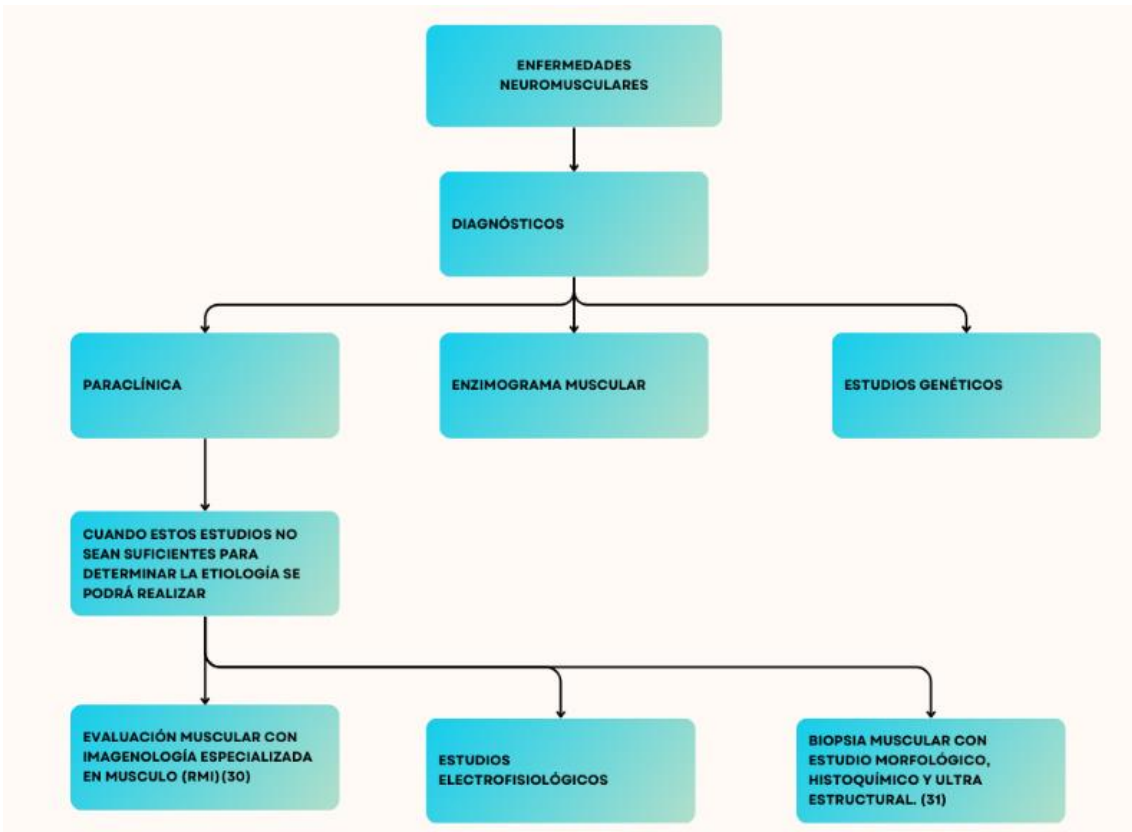
- 12) Basil T.Darras. Duchenne and Becker muscular dystrophy: Genetics and pathogenesis. Marc c Patterson, MD,FRACP; Helen V. Firth DM, FRCP FMedSci John F Dashe, MD,PhD DeputyUpToDate. www.uptodate.com 2024 <https://medilib.ir/uptodate/show/6149>
- 13) Basil T Darras. Duchenne and Bechker muscular dystrophy: Glucocorticoid and disease-modifying treatment. Marc c Patterson, MD,FRACP; Helen V. Firth DM, FRCP FMedSci John F Dashe, MD,PhD DeputyUpToDate. www.uptodate.com 2024 <https://medilib.ir/uptodate/show/6149>
- 14) Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, Hart KA, Tawil R, Martens WB, Herr BE, McColl E, Speed C, Wilkinson J, Kirschner J, King WM, Eagle M, Brown MW, Willis T, Griggs RC; FOR-DMD Investigators of the Muscle Study Group; Straub V, van Ruiten H, Childs AM, Ciafaloni E, Shieh PB, Spinty S, Maggi L, Baranello G, Butterfield RJ, Horrocks IA, Roper H, Alhaswani Z, Flanigan KM, Kuntz NL, Manzur A, Darras BT, Kang PB, Morrison L, Krzesniak-Swinarska M, Mah JK, Mongini TE, Ricci F, von der Hagen M, Finkel RS, O'Reardon K, Wicklund M, Kumar A, McDonald CM, Han JJ, Joyce N, Henricson EK, Schara-Schmidt U, Gangfuss A, Wilichowski E, Barohn RJ, Statland JM, Campbell C, Vita G, Vita GL, Howard JF Jr, Hughes I, McMillan HJ, Pegoraro E, Bello L, Burnette WB, Thangarajh M, Chang T. Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Apr 19;327(15):1456-1468. doi:
- 15) Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchennemuscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018;17:251-67.
- 16) Grounds MD, Lloyd EM. Considering the Promise of Vamorolone for Treating Duchenne Muscular Dystrophy. J Neuromuscul Dis. 2023;10(6):1013-1030. doi: 10.3233/JND-230161. PMID: 37927274; PMCID: PMC10657680.
- 17) F. Munell Casadesús ¿Cuáles son los avances terapéuticos en DMD? 50 preguntas en Distrofia muscular de Duchenne. P. Permanyer Barcelona, España 2021: (7)27-31
- 18) Graciela Barrosa, Isabel Moreirab, Rosina Ríos c[Tratamiento – rehabilitación y manejo global de las enfermedades neuromusculares REV. MED. CLIN. CONDES - 2018; 29(5) 560-569]
- 19) A. Ey Battle. Manejo Osteoarticular. 50 preguntas en Distrofia muscular de Duchenne. P. Permanyer Barcelona, España 2021: (12)51-52
- 20) S. Pinillos Pisón, R. García Ezquerra. Manejo nutricional. 50 preguntas en Distrofia muscular de Duchenne. P. Permanyer Barcelona, España 2021: (13)53-54)
- 21) Dra. Gabriela Peretti Ratto, Dra. Soledad Monges Coordinadoras actualización GAP 2020 Manejo de la Distrofia Muscular de Duchenne. Última revisión mayo 2022
- 22) R. Bou Torrent. Salud Osea. 50 preguntas en Distrofia muscular de Duchenne. P. Permanyer Barcelona, España 2021: (11) 49-50

- 23) Darmahkasih AJ, Rybalsky I, Tian C, Shellenbarger KC, Horn PS, Lambert JT, Wong BL. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020 Apr;61(4):466-474. doi: 10.1002/mus.26803. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31909820.
- 24) Mary García-Acero, Tatiana Pineda, Mariana Guerra-Torresa, Reggie García-Roblesa Paola Ayala-Ramírez, Tatiana Buitrago, Alisson Poveda y Fernando Suárez-Obando Análisis del espectro mutacional de la distrofia muscular de Duchenne en un grupo de pacientes colombianos 2018. Elsevier. Sociedad Argentina de Neurología
- 25) R. Badosa Pascual Ayudas sociales. 50 preguntas en Distrofia muscular de Duchenne. P. Permanyer Barcelona, España 2021: (16) 63-65
- 26) N. Muelas Moles; I. Zschaecck Luzardo; E. Lasheras Soria. DMD Seguimiento de adultos. 50 preguntas en Distrofia muscular de Duchenne. P. Permanyer Barcelona, España 2021: (15) 59-61

Flujogramas







Modificaciones

Versión	Fecha	Modificación
001	04/2024	Versión inicial

Firmas

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Dra. Susana Vivas (Neuropediatra)	Lic. Ana Saulis	Dra. Ana Papuy (BPS)
Dra. Rosario Gueçaimburú (Genetista)	Dra. Camila Volij (IECS)	Dra. Analía López (IECS)
Dra. Fernanda Rodríguez (Pediatra)	Lic. María Celeste Rivas (IECS)	
LE. Paola González (Licenciada en Enfermería)		
LE. Sonia Montaña (Licenciada en Enfermería)		