

Universidad Abierta Interamericana



Lic. en Kinesiología y Fisiatría

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Tema de tesis: Tratamiento fisioterapéutico en patología neuromuscular: Distrofia Muscular de Duchenne y Becker

Modalidad: Revisión bibliográfica

Alumno: Balcaza, María Victoria

Fecha: Febrero 2020

Resumen:

La distrofia muscular es una enfermedad hereditaria de tipo neuromuscular progresiva que se presenta en muchos casos en la infancia y se caracteriza por una debilidad muscular en grado variable.

Cuando la distrofina, proteína estructural del músculo, sufre un tipo de mutación diferente, se ocasiona una pérdida parcial o total de ésta, lo que origina la DMD (Distrofia Muscular de Duchenne) y otras enfermedades relacionadas como DMB (Distrofia Muscular de Becker) que es un tipo de distrofia más leve.

Por el momento no existe una cura o un tratamiento efectivo para detener o revertir su desarrollo. Sin embargo, existen tratamientos paliativos que pueden mejorar algunos de los síntomas o hacer más lento su inevitable progreso, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente y de su entorno.

Mi interrogante fue saber cuáles son los puntos claves a tener en cuenta a la hora de tratar con pacientes que presenten este tipo de patología.

La investigación consistió en una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos, sobre diferentes tipos de tratamiento que se pueden aplicar en esta patología, sin importar el grado de debilidad que presente.

Según los artículos seleccionados, se pudo concluir que los pilares fundamentales a tener en cuenta para el tratamiento son la rehabilitación física, los fármacos, el apoyo psicológico y dieta adecuada. Además la terapia respiratoria y cardíaca son de gran importancia, ya que la propia debilidad que genera esta enfermedad, provoca cambios en la ventilación y lleva a corto o largo plazo (dependiendo el tipo de distrofia) a un fallo cardíaco, actualmente principal causa de muerte.

El objetivo de la rehabilitación de estos pacientes es mantener el funcionamiento y la movilidad, así como también evitar deformidades y proporcionar las vías para adquirir una vida lo más independiente posible.

Palabras claves: Distrofia muscular, Duchenne, Becker, rehabilitación.

Índice

Resumen:	2
Introducción:.....	4
Tema:	6
Problema:.....	6
Justificación:	6
Objetivos generales:	6
Objetivos específicos:.....	6
Marco teórico:.....	7
Definición:	7
Tipos:	7
Signos y síntomas:	10
Aspectos clínicos:	13
Mecanismo patológico de las distrofias:.....	14
Diagnóstico:	16
Tratamiento:.....	17
Etapas de deambulaci3n.....	17
Etapas de no deambulaci3n.....	19
Contraindicaciones:	21
Abordaje metodol3gico:	23
Resultado:	24
Conclusi3n:	36
Bibliograf3a.....	37

Introducción:

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular degenerativa con un patrón de herencia de tipo recesivo ligado al cromosoma X que ocurre cuando hay una mutación en el gen de la DMD, que implica la ausencia completa de la proteína esencial músculo esquelética llamada distrofina. Esto quiere decir que el gen de esta proteína se encuentra en dicho cromosoma. Las mujeres tienen dos cromosomas X y como uno de ellos no está afectado compensa el fallo del otro y no sufren los síntomas, pero con la posibilidad de transmitir la enfermedad. Esta es la razón por la cual la enfermedad se puede heredar con 50:50 de posibilidades de tener un hijo con este tipo de distrofia. En cambio los hombres solo presentan un cromosoma X y si la única copia tiene un error, sufrirán los síntomas.

Clásicamente se presenta en los primeros años de vida con debilidad muscular proximal que progresa hasta la pérdida de la deambulación. En la segunda década de la vida surgen complicaciones respiratorias, cardíacas y ortopédicas que conducen a la muerte prematura.

La distrofia muscular de Becker (DMB) es una variante clínica de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) causada por deficiencia de distrofina del músculo, truncada pero parcialmente funcional, producida también por una mutación del gen anteriormente mencionado y clínicamente más leve comparada con la DMD, por lo tanto las complicaciones aparecen más tarde y de menor gravedad. (Burgos, 2018)

Entre los síntomas que caracterizan a las distrofias se encuentra la debilidad muscular, contracturas, caídas frecuentes, dificultad en la marcha, escoliosis, y en casos más severos puede llegar a haber retardo intelectual.

Si bien, hasta la actualidad no existe un tratamiento que evite el desarrollo de la progresión de ésta patología, la estrategia terapéutica actual de mayor éxito consiste en la administración de corticoesteroides combinada con terapia física, ya que el tratamiento a largo plazo se relaciona con preservación de la capacidad ventilatoria, prolongación de la marcha independiente, menor riesgo de desarrollar escoliosis y disminución en la frecuencia de complicaciones respiratorias y cardíacas.

El tratamiento debe enfocarse principalmente en cuatro aspectos: el mantenimiento de la fuerza muscular del paciente, la prevención del desarrollo de deformidades de la columna

vertebral, el manejo de complicaciones respiratorias, y la prevención y tratamiento de alteraciones cardíacas. (Hernandez & Cardenas, 2009)

Tema:

Tratamiento fisioterapéutico en patología neuromuscular: Distrofia Muscular de Duchenne y Becker

Problema:

¿Cuáles son los puntos claves en la rehabilitación de personas con enfermedades neuromusculares como Duchenne y Becker?

Aún no se conoce un tratamiento efectivo que cure o evite la progresión de ésta enfermedad. Sin embargo, existen terapias físicas que ayudan a enlentecer esa inevitable progresión. Entre los objetivos fundamentales a la hora de la rehabilitación en estos pacientes se encuentran: mantener la fuerza muscular, prevenir deformidades, evitar complicaciones respiratorias y prevenir o tratar las alteraciones cardíacas.

Asociado a la terapia física, los corticoides han cambiado el curso de la DMD, y son hasta el momento, el único tratamiento farmacológico que ha demostrado enlentecer la debilidad muscular, reduciendo el riesgo a escoliosis y estabilizando, además, la función pulmonar. Existe evidencia sólida que mejoran la fuerza y la función muscular a corto plazo (de 6 meses a 2 años). (Valdebenito & Ruiz, 2014)

Justificación:

La razón de la elección del tema es dar a conocer las diferentes áreas o los diferentes pilares fundamentales a tratar en este tipo de patología. Y en lo personal, obtener más conocimiento para poder, el día de mañana, emplear el tratamiento más eficaz para cada persona, teniendo en cuentas sus características particulares y utilizando todos los recursos que se puedan aplicar, y así conseguir un resultado favorable para una mejor calidad de vida.

Objetivos generales:

Investigar y comparar información bibliográfica sobre el tratamiento fisioterapéutico de las enfermedades neuromusculares, en este caso, las distrofias musculares.

Objetivos específicos:

Conocer los diferentes abordajes que se pueden realizar e identificar los beneficios del tratamiento fisioterapéutico en las distrofias musculares.

Marco teórico:

Definición:

Las enfermedades neuromusculares constituyen un amplio grupo de enfermedades que afectan cualquiera de los componentes de la unidad motora, incluyendo: el cuerpo de la motoneurona del asta anterior de la médula espinal, su axón (nervio periférico) todas las fibras musculares inervadas por esta motoneurona. Tradicionalmente se han distinguido dentro de este grupo los trastornos del músculo o miopatías, y los trastornos que afectan el nervio periférico o neuropatías. Si bien en estos trastornos el compromiso es primario y/o esencialmente del músculo o nervio, existen algunas condiciones que comprometen otros órganos y tejidos (corazón, sistema nervioso central, etc.), dentro de las cuales están enfermedades como: la distrofia miotónica de Steinert, las enfermedades mitocondriales, las distrofias musculares congénitas con compromiso de sistema nervioso central y también, la clásica distrofia muscular de Duchenne y/o Becker. (Kleinsteinuber & Castiglio, 2003)

Estos pacientes constituyen un grupo de riesgo importante para sufrir con frecuencia situaciones de fracaso respiratorio agudo o crónico. Desde que nacen o son diagnosticados requieren un seguimiento por parte del neumopediatra para diagnosticar y tratar las complicaciones respiratorias, que son su principal causa de fallecimiento, dentro de un contexto multidisciplinar. (Asenci, 2014)

Tipos:

- Esclerosis Lateral Amiotrófica:

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad degenerativa de curso progresivo, caracterizada por la disfunción de las motoneuronas alfa de la médula espinal, tallo cerebral o neuronas corticoespinales y sus axones. Como resultado ocurre la denervación y la atrofia de la musculatura inervada por estas. Esta enfermedad se caracteriza por debilidad muscular generalizada que por lo general debuta en una extremidad. Dentro del cuadro clínico se pueden presentar dificultad para tragar, hiperreflexia, trastornos del habla, espasticidad variable y fasciculaciones musculares, de forma difusa, debuta por lo general en la 5ta década de la vida. Las causas de la enfermedad son desconocidas en la mayoría de los casos. El diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica es clínico y las alteraciones electromiográficas solo pueden diagnosticar el componente degenerativo de motoneuronas del asta anterior.

- Radiculopatías:

Las radiculopatías son un proceso patológico debido a la compresión de la raíz nerviosa por diversas causas que pueden ser hernias discales, espondilosis, tumoraciones y traumatismos. La causa más común de radiculopatía es la hernia discal.

La hernia del disco es la protrusión de este hacia el canal raquídeo, ya sea el anillo fibroso o el núcleo pulposo, que origina compresión de las raíces nerviosas, lo que motiva manifestaciones clínicas de compresión radicular bastante típicas en dependencia de la ubicación topográfica. Los medios diagnósticos ayudan a corroborar el diagnóstico clínicamente sospechado, los fundamentales son los estudios imagenológicos (mielografía, tomografía axial computadorizada, resonancia magnética nuclear) y los neurofisiológicos (electromiografía, los estudios de neuroconducción, el reflejo H y la onda F y los potenciales evocados) El espacio más afectado es el L4-L5.

- Disfunción del plexo braquial:

Es una afección que implica la disminución de la movilidad y sensibilidad de los miembros superiores, debido a la lesión del plexo braquial por diversas causas, que pueden ser: traumatismos, heridas por armas blancas y de fuego, tumores, radioterapias. En menor grado la causa es inflamatoria, los factores mecánicos compresivos pueden complicarse con la aparición de isquemia del área afectada. El diagnóstico neurofisiológico de las lesiones del plexo se basa sobre todo en evidencia electrofisiológica. A diferencia de la radiculopatía que resulta de una gran variedad de etiologías y se afecta un pequeño porcentaje de las fibras nerviosas, en las plexopatías se afecta un gran porcentaje de las fibras nerviosas en el sitio de la lesión, lo que facilita su detección por los patrones de denervación y reinervación.

- Miastenia gravis:

La miastenia gravis se caracteriza por una debilidad muscular fluctuante que empeora con el día y mejora al reposo, presenta síntomas como ptosis palpebral, oftalmoplejia, dificultad para tragar líquidos, debilidad del cuello y hombros; la debilidad es sobre todo distal. Es el más común de los trastornos de la transmisión neuromuscular. Se asocia con afecciones del timo, hiperplasia de este en jóvenes y timomas en ancianos. El diagnóstico clínico se confirma por métodos farmacológicos, inmunológicos y electrofisiológicos, cada uno complementa al otro, pero por si mismos no dan el diagnóstico de la enfermedad en particular.

En algunos casos de miastenia gravis severos, pueden existir cambios morfológicos de los potenciales de unidad motora como resultado del bloqueo prolongado de la transmisión neuromuscular; la pérdida de fibras neuromusculares en esta enfermedad es funcional.

- **Miopatías:**

En las miopatías ocurre disfunción, alteración o pérdida de fibras musculares resultante de una función muscular anormal. En general se manifiestan clínicamente por disminución de la fuerza y atrofia muscular, en mayor grado en la musculatura proximal y del tronco, y sin trastornos sensitivos. Entre los tipos de miopatías se encuentran las distrofias musculares. El diagnóstico de las miopatías es complejo, en muchos casos los defectos bioquímicos específicos no se conocen. Se basa en los hallazgos del examen clínico, electromiográfico, anatomopatológico y genético, la electromiografía analiza más áreas afectadas que la biopsia muscular y tiene una buena correlación con esta. Las características electromiográficas dependen, sobre todo, del tipo de miopatía en estudio y de su tiempo de evolución. En algunas miopatías sobre todo, de tipo inflamatorio, se puede observar actividad espontánea al reposo en forma de fibrilaciones, potenciales positivos de denervación, descargas repetitivas complejas y en las distrofias miotónicas se observan descargas miotónicas. En las miopatías cuando existen lesiones importantes, las unidades motoras están compuestas por una cifra menor de fibras musculares, en compensación, muchas unidades motoras descargan al unísono para desarrollar niveles adecuados de fuerza muscular, esto se conoce como reclutamiento temprano o rápido, aunque es posible observar un reclutamiento normal y hasta en ocasiones disminuido, cuando la pérdida de fibras musculares es muy extensa. El reclutamiento temprano no es un hallazgo específico de las miopatías, se puede observar en los estadios iniciales del proceso de reinervación. En una miopatía crónica, especialmente las asociadas con los procesos de denervación, cuando se pierden muchas unidades motoras por la pérdida total de fibras musculares, el reclutamiento puede estar disminuido, pero esta reducción ligera del reclutamiento es demasiado buena para lo esperado en un proceso neurógeno crónico. (Álvarez Fiallo, Anzorandia, & Medina Herrera, 2007).

- Las distrofias musculares son enfermedades genéticamente determinadas caracterizadas por debilidad muscular progresiva debido a degeneración muscular en grado variable. Constituyen un grupo heterogéneo de trastornos causados por alteraciones en diferentes genes. Su identificación y la de sus productos génicos ha permitido categorizar esta entidad y hacer más preciso el diagnóstico. Una clasificación reciente de las distrofias musculares se basa en la herencia, alteración génica y proteína muscular o relacionada al músculo afectado.

Signos y síntomas:

Los síntomas generalmente son clínicos y varían según la edad de presentación y el tipo de afectación primaria (músculo, unión neuromuscular, nervios o motoneurona inferior). Los pacientes en la segunda década de la vida, edad en la que se desarrolla la adolescencia, presentan síntomas diferentes de la hipotonía o retraso en los hitos motores, propios de las ENM en edades más tempranas. En este período es necesario mantener un alto nivel de sospecha clínica porque los signos y síntomas de las ENM pueden ser sutiles, de lenta evolución y no ser referidos directamente por el paciente afectado. (Castiglioni & Hervias, 2015)

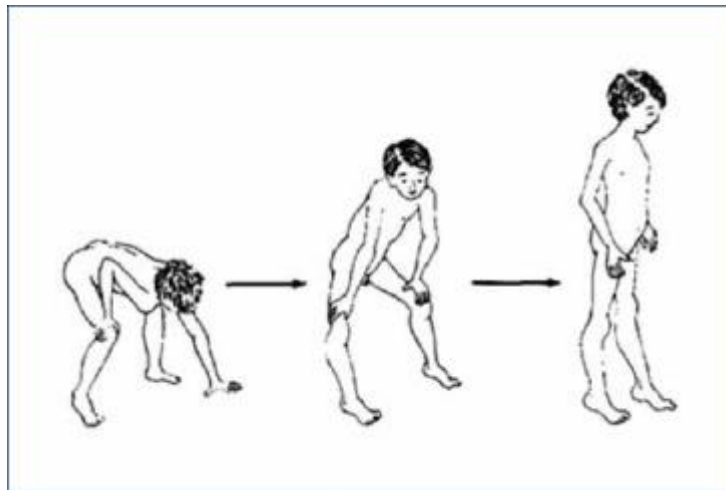
1. Trastorno de la marcha: La mayor parte de las ENM indicadas anteriormente pueden presentar diversos grados de alteración de la marcha, como por ejemplo: bamboleo, fatigabilidad, asimetría, claudicación, marcha en punta de pies. La marcha bamboleana o anadina suele ser manifestación de una debilidad de la cintura pélvica por compromiso de los músculos proximales en las extremidades inferiores, especialmente de la musculatura glútea, tanto del glúteo mayor como del glúteo medio, ambos responsables de mantener la pelvis alineada. Durante la fase de apoyo unilateral de la marcha, este déficit hace evidente el bamboleo de la pelvis y su acentuación al requerir mayor velocidad al caminar. Esto es propio de la mayoría de las miopatías y distrofias. La existencia de fatigabilidad o cansancio fácil 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. La marcha en punta de pies no debe ser considerada como idiopática a esta edad. Este síntoma puede traducir un acortamiento del músculo tríceps-surc al nivel del

Tendón de Aquiles, secundario a miopatías congénitas (central core, Bethlem, LGMD), miopatías distales, neuropatías, (CMT) o distrofias musculares (Duchenne-Becker). Las miotonías congénitas tipo Becker o Thompsen pueden provocar alteración en la dinámica y fluidez de las fases de la marcha por las miotonías generalizadas desencadenadas por la actividad muscular al caminar.

2. Caídas frecuentes: Este síntoma se produce principalmente por debilidad muscular proximal o distal de las extremidades inferiores, donde el paciente pierde abruptamente la fuerza para mantener el equilibrio ya sea por fatiga o incapacidad de hacer uso de la musculatura apropiada frente a irregularidades del terreno o actividades que requieren de mayor fuerza como correr (AME-miopatías-distrofias musculares-sd. misténicos). El fenómeno de las caídas frecuentes se produce durante la fase de apoyo unilateral, en la cual todo el peso corporal debe ser asumido por una sola extremidad, lo cual genera fatiga o bien colapso de la cadena extensora (cuádriceps v/s glúteos) de dicha extremidad.
3. Dificultades para subir y/o bajar escaleras: Esta acción motora requiere de una considerable fuerza muscular, los glúteos asumen la propulsión del tronco en asociación directa con la musculatura extensora de tronco (paravertebrales) y el músculo cuádriceps, frecuentemente afectado en las ENM suele fatigarse y colapsar bruscamente. En los casos de mayor debilidad los pacientes refieren requerir tracción de las extremidades superiores para realizar esta maniobra. La existencia de una debilidad distal de extremidades inferiores principalmente de los músculos tibial anterior y peroneos, con la imposibilidad de realizar una flexión dorsal del pie (steppage) es otro mecanismo que dificulta subir y bajar el peldaño, ya que requiere de una gran compensación a nivel pélvico, reduciéndose las reacciones de equilibrio al estar en apoyo unilateral.
4. Dolor muscular relacionado o no al ejercicio: El dolor durante o después del ejercicio, en una intensidad mayor al dolor muscular propio de personas que no tienen entrenamiento físico, es un síntoma que debe llamar la atención del médico. El dolor de pantorrillas y muslos, en ocasiones también extremidades superiores, puede deberse a una miopatía metabólica como la Enfermedad de McArdle o glicogenosis tipo V, en la que se producen calambres musculares dolorosos, gatillados por contracciones musculares estáticas como cargar pesas o ejercicios dinámicos como correr. También algunas miopatías del metabolismo de los lípidos y la rabdomiólisis pueden ocasionar dolor. Es importante recordar que

tanto el Síndrome de Guillan-Barré como las miositis inflamatorias post infecciosas presentan dolor de las extremidades, en oportunidades bastante invalidante. Algunas neuropatías sensitivas de fibra pequeña pueden presentar dolor quemante e intenso en la planta de los pies como la Enfermedad de Fabry, por déficit de la enzima lisosomal alfa galactosidasa A.

5. Dificultades para ponerse de pie desde el suelo: Este síntoma que acompaña a la debilidad muscular de la cintura pélvica se le conoce como Signo de Gowers. Los pacientes no logran levantarse desde el suelo sin apoyar una mano o ambas en el suelo y en sus propias piernas “trepando” por sobre sus propias extremidades inferiores con los brazos para lograr la posición de bipedestación. Esta maniobra es una estrategia de los pacientes con debilidad de cuádriceps y glúteos, que les permite bloquear la rodilla, por tope óseo y conseguir la postura bípeda con un uso parcial de dicha musculatura.



6. Calambres: Los calambres suelen ser identificados como espasmos o contracturas musculares dolorosas y se observan en diversas miopatías y distrofias musculares. Cuando las contracturas o espasmos no son dolorosos es importante identificar si nos encontramos frente a un fenómeno miotónico más propio de las distrofias miotónicas y de las miotonías congénitas.
7. Dificultades de alimentación, atoros: En los pacientes con Miastenia Gravis pueden presentarse con síntomas secundarios a un compromiso bulbar que ocasiona disfagia y atoros, pudiendo ser por algunos meses la única manifestación de una miastenia que se generalizará en el transcurso del tiempo

8. Infecciones respiratorias frecuentes y/o prolongadas: Este síntoma se debe a que un número importante de miopatías, distrofias musculares, miastenias congénitas y atrofas musculares espinales, presentan debilidad para toser y mantener despejada la vía aérea, asociado a la presencia de debilidad de los músculos respiratorios, diafragma e intercostales. Todos estos elementos contribuyen a la existencia de una capacidad ventilatoria disminuida e incluso una insuficiencia respiratoria restrictiva.
9. Trastornos del sueño: La disminución de la capacidad ventilatoria por las razones antes descritas, puede manifestarse inicialmente sólo por dificultades asociadas al sueño. Despertares nocturnos frecuentes, sensación de ahogo, ortopnea, cefalea matinal y cansancio durante el día. Todos estos son síntomas relacionados con una insuficiencia respiratoria inicial, hipoxia nocturna y retención de CO₂. Estos trastornos del sueño están presentes aproximadamente en el 70-80% de los pacientes con DM.
10. Visión doble: La parálisis o paresia de la musculatura extra ocular puede manifestarse inicialmente como diplopía. Esto es posible de observar en Miastenia Gravis, Síndrome de Miller Fisher, enfermedades mitocondriales entre otras.
11. Mioglobinuria: La mioglobinuria secundaria a una rabdomiólisis, ocasiona orinas oscuras por la presencia de mioglobina. Este es un síntoma de algunas miopatías metabólicas, también ocasionalmente de las distrofinopatías y más raramente en algunas distrofias musculares de cinturas como sarcoglicanopatías. El déficit de carnitina palmitoil transferasa, (CPT) seguido por la deficiencia de maltasa ácida y la deficiencia de lipina, son la causa más común de rabdomiólisis aislada. (Castiglioni & Hervias, 2015)

Aspectos clínicos:

La distrofia muscular de Duchenne es la enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X más frecuente en el hombre, ya que afecta a uno de cada 3.500 varones nacidos. Está caracterizada por una degeneración progresiva de las fibras musculares esqueléticas que se manifiesta a la edad de 2-4 años por una pseudohipertrofia de pantorrillas y una debilidad muscular de evolución rápida, sobre todo en la segunda década. La afectación de las extremidades inferiores es total a la edad de 10 años y al inicio de la tercera década la enfermedad aboca irreversiblemente a una insuficiencia cardiaca y respiratoria letal. Alrededor de un tercio de los pacientes con DMD presenta un retraso mental que se

manifiesta con un defecto de la adquisición del lenguaje, lectura y escritura. Además de esta forma muy grave, existe otra más tardía, la distrofia muscular de Becker, que se presenta con una amplia heterogeneidad clínica, evolucionando más lentamente, y que puede hacerse invalidante a lo largo de la vida adulta. La prevalencia de la DMB es 10 veces menor que la de DMD. Tanto en los pacientes con DMD como en aquellos con DMB existe, en muchos casos, una afectación cardíaca que será siempre en forma de cardiopatía dilatada o de trastornos del ritmo. La gravedad de la cardiopatía no es directamente proporcional a la de la afectación muscular esquelética, hasta el punto de que algunas formas de DMB se manifiestan por un fallo cardíaco. La elevación de la creatinina (CK) es un signo constante debido a la destrucción de las fibras musculares, más relacionado con la edad del paciente que con la gravedad de la afectación: es muy elevada en el nacimiento y en la infancia, mientras que tiende a normalizarse en los pacientes con DMD en fase terminal. (Mateu, Gallano, Tievas, & Grupo, 2012)

Al progresar se genera una debilidad de los extensores de cadera y flexores dorsales de tobillo, llevando a una postura en hiperlordosis lumbar, amplia base de sustentación y apoyo en equino. Aumentan las caídas, la fatiga, hasta la pérdida de la marcha independiente entre los 7-12 años con un promedio de 9,5. Con la pérdida de la deambulación aparecen nuevas complicaciones: escoliosis, contracturas articulares, atrofia por desuso, complicaciones respiratorias, cardíacas, nutricionales (desnutrición u obesidad), digestivas (constipación o reflujo gastroesofágico), osteoporosis y fracturas patológicas. Sin intervención, la edad promedio de muerte es alrededor de los 19 años por insuficiencia respiratoria (75%) o cardíaca (25%). Mientras que en una forma más leve, la Distrofia Muscular de Becker, al presentar manifestaciones clínicas menos graves y la edad de aparición es más tardía, por definición, los pacientes con DMB conservan la capacidad ambulatoria después de los 16 años. (Valdebenito & Ruiz, 2014)

Mecanismo patológico de las distrofias:

Las DMD y DMB están causadas por mutaciones en el gen DMD que se extiende 2.400 Kb en la región Xp21. El principal transcrito (Dp427) consta de 79 exones y 14 Kb, el cual codifica la proteína distrofina que se expresa principalmente en músculo esquelético y cardíaco, y en menor medida en el cerebro. En la fibra muscular, la distrofina se localiza en el lado interno de la membrana sarcolémica integrada en un complejo multiproteico llamado DGC (de dystrophin glycoprotein complex). La distrofina presenta 3 dominios principales: N-terminal, dominio Bastón (Rod-domain) y C-terminal (fig. 1). Los

dominios N-terminal y C-terminal permiten la unión de la distrofina con la actina y las proteínas del complejo glucoproteico, respectivamente, y el dominio Bastón aporta flexibilidad y elasticidad a la proteína. Mediante estas interacciones, la distrofina realiza una función mecánica actuando de nexo flexible entre el aparato contráctil subsarcolémico y la matriz extracelular. Las mutaciones en el gen DMD provocan una reducción parcial o completa de la expresión de distrofina en músculo esquelético. Espectro mutacional: Alrededor del 75% de las mutaciones del gen DMD son grandes reordenamientos intragénicos que implican la pérdida o ganancia de uno o más exones. Las deleciones exónicas representan alrededor del 65% y las duplicaciones el 10% de la totalidad de las mutaciones. Ambos reordenamientos se localizan mayoritariamente en 2 puntos calientes comprendidos entre los exones 2-7 y 44-53. Se han descrito casos excepcionales de reordenamiento múltiple, tales como 2 deleciones independientes y la presencia de una deleción y una duplicación¹⁰. El 25% restante de las mutaciones lo conforman pequeños cambios de uno o pocos nucleótidos (sustituciones, microdeleciones o inserciones). La gran mayoría de estas mutaciones puntuales son mutaciones sin sentido (nonsense) (36%) y alteraciones de ajuste (splicing) (37%). Las inserciones y deleciones por cambio de marco de lectura (frameshift) representan el 24% y las mutaciones de cambio de sentido (missense) tan solo el 3%, localizándose mayoritariamente en dominios de unión a proteína (N-terminal y C-terminal). Relación genotipo-fenotipo En el 90% de los casos el fenotipo clínico (DMD o DMB) puede predecirse mediante la llamada regla de pauta de lectura¹³. Los pacientes con fenotipo grave DMD presentan mutaciones que destruyen la pauta de lectura del gen (mutaciones sin sentido y de cambio de marco de lectura). Por consiguiente, se generan distrofinas truncadas que son inestables y, por lo tanto, degradadas. Esto se manifiesta por inmunohistoquímica y Western-blot de la biopsia muscular como ausencia de distrofina. Sin embargo, los pacientes con fenotipo más benigno tipo DMB presentan mutaciones que mantienen la pauta de lectura del gen (mutaciones sin cambio de marco de lectura) y permiten la expresión de ciertos niveles de distrofina semifuncional. En estos pacientes, la distrofina aparece reducida cuantitativamente o cualitativamente. No obstante, existe un 10% de excepciones a la regla de la pauta de lectura. En algunos pacientes con DMB portadores de mutaciones sin sentido se producen fenómenos de ajuste alternativo que permiten la generación de transcritos dentro del marco de lectura con ausencia del exón mutado (salto de exón o exón skipping). Es necesario señalar que mutaciones de cambio de marco de lectura situadas en el extremo 3' del gen (exones 74-79) se asocian tanto a fenotipos DMD

como DMB, escapando frecuentemente de la regla de la pauta de lectura. La amplia variabilidad fenotípica que se observa en los pacientes con DMB no está relacionada tanto con el tamaño de la mutación, sino con la conservación de ciertos dominios proteicos. (Mateu, Gallano, Tievas, & Grupo, 2012)

Diagnóstico:

El diagnóstico comienza con una historia clínica, complementado con una exploración física. Además se realizan una serie de estudios como:

- Pruebas de enzimas. Los músculos dañados liberan enzimas, como la creatina-cinasa, en la sangre. En una persona que no ha sufrido una lesión traumática, niveles altos de creatina-cinasa en sangre sugieren una enfermedad muscular, como distrofia muscular.
- Electromiografía. Se inserta un electrodo de aguja en el músculo que se va a evaluar. La actividad eléctrica se mide a medida que relajas y contraes suavemente el músculo. Los cambios en el patrón de la actividad eléctrica pueden confirmar una enfermedad muscular.
- Análisis genéticos. Se pueden examinar muestras de sangre para detectar mutaciones en algunos de los genes que provocan diferentes tipos de distrofia muscular.
- Biopsia muscular. Se puede extraer una pequeña parte del músculo a través de una incisión o con una aguja hueca. El análisis (biopsia) de la muestra de tejido puede distinguir las distrofias musculares de otras enfermedades musculares.
- Pruebas de control del corazón (electrocardiografía y ecocardiograma). Estas pruebas se utilizan para verificar la función cardíaca, especialmente en personas con un diagnóstico de distrofia muscular miotónica.
- Pruebas de control de los pulmones. Estas pruebas se utilizan para verificar la función pulmonar. (Research, 2019)

Tratamiento:

Debemos enfocarnos en cuatro aspectos fundamentales: mantener la fuerza muscular, prevenir deformidades de columna, manejar complicaciones respiratorias y prevenir y tratar alteraciones cardíacas.

Los corticoides han cambiado el curso de la DMD, son hasta el momento, el único tratamiento que ha demostrado enlentecer la progresión de la debilidad muscular reduciendo el riesgo de escoliosis y estabilizando la función pulmonar. Existe evidencia sólida que mejoran la fuerza y la función muscular a corto plazo (de 6 meses a 2 años).

Asociado a terapia física, sería la estrategia terapéutica actual de mayor éxito, ya que el tratamiento a largo plazo se relaciona con una disminución en el ritmo de deterioro de la fuerza muscular y función motora y por ende de la capacidad ventilatoria y prolongación de la marcha independiente (hasta 3 años) v/s los que no lo usan, por lo tanto menor riesgo de desarrollar escoliosis y complicaciones respiratorias y cardíacas. Los efectos secundarios deben ser prevenidos y manejados precozmente. Se recomienda no iniciarlos mientras el paciente este ganando habilidades motoras. Su indicación será cuando las habilidades motrices ya no mejoran pero aún no han empezado a empeorar, esto ocurre entre los 4-6 años. No hay consenso a la edad en que deben ser retirados.

Etapas de deambulaci3n

- Manejo postural: Las deformidades m1s frecuentes durante la etapa de deambulaci3n son caderas en flexi3n y abducci3n, rodillas en flexi3n y pies en equino varo.

Los factores que contribuyen a la generaci3n de contractura son: p3rdida de la capacidad de mover en forma activa una articulaci3n en todo su rango, posici3n est1tica en flexi3n, desbalance muscular y cambios fibr3ticos en el m1sculo. Las elongaciones son una medida preventiva ben3fica y debe ser parte de una rutina diaria. Se recomienda elongar cada grupo muscular, m1nimo 4 a 6 d1as a la semana, fundamentalmente cadera rodilla y tobillo. Ortesis AFO no deben ser indicadas para la marcha, ya que al bloquear el mecanismo compensatorio, la impiden. Solo se indican en reposo, generalmente uso nocturno, con el objetivo de prevenir contracturas a nivel de tobillo. En etapas cercanas a la p3rdida de la marcha se pueden agregar ortesis

KAFO, para prevenir las contracturas a nivel de rodilla, apoyar en la bipedestación y eventualmente la marcha.

- Columna: La aparición y evolución de las deformidades de columna están relacionadas con la fuerza y el tono muscular. A menor tono y fuerza, mayor posibilidad de desarrollar deformidades de columna, que aparezcan a menor edad y progresen más rápidamente. El seguimiento de la columna se realiza desde antes de que ocurra la pérdida de la marcha, ya que al perderla, la escoliosis comienza a desarrollarse.
- Cuidados respiratorios: Mientras el paciente con DMD mantenga la marcha, las complicaciones respiratorias son escasas, la afectación y las complicaciones respiratorias se producen en una progresión gradual. Se recomienda realizar una evaluación de función pulmonar CVF anual, esto le permite al niño familiarizarse con el equipo y al tratante evaluar la función respiratoria máxima alcanzada.
- Cuidados cardiológicos: Las alteraciones cardiológicas corresponden a Miocardiopatía secundaria a fibrosis y alteraciones del ritmo y la conducción. Las manifestaciones clínicas de una Insuficiencia Cardíaca son reconocidas tardíamente. Se ha demostrado que las lesiones aparecen a temprana edad y permanecen silentes durante años, por lo que se recomienda vigilar a los pacientes constantemente, para lograr la detección y el tratamiento oportuno. Desde el diagnóstico, las evaluaciones cardiológicas se realizan cada dos años hasta los 10 años, incluyendo como mínimo un electro y ecocardiograma. Posterior a esta edad o si los síntomas aparecen antes, los controles serán anuales, con evaluaciones cardiológicas completas.
- Abordaje del lenguaje: Se ha observado en algunos niños con DMD déficits del habla y lenguaje, incluyendo memoria verbal a corto plazo, procesamiento fonológico, así como coeficiente intelectual disminuido y trastornos específicos del aprendizaje.
- Alteraciones de la marcha: Los pacientes con DMD desarrollan estrategias y/o mecanismos compensatorios destinados a mantener su marcha por más tiempo a pesar de la debilidad muscular en progresión. Estudios realizados en Laboratorio de Marcha evidencian en el plano sagital las principales

compensaciones. Mantienen la posición bípeda usando el equino y la hiperlordosis lumbar, de esta manera compensan la debilidad de los extensores de cadera. En la marcha aparece una flexión de cadera, circunducción de la extremidad y flexión plantar del tobillo. La anteversión pélvica compensa la falta de extensión de la cadera. Las estrategias terapéuticas deben tratar de mantener la máxima potencia de los flexores de cadera y abductores. En DMD, la posición en equino parece proporcionar una ventaja para caminar, por lo cual es importante preservar la fuerza muscular de los flexores plantares. Sobre esta base, el alargamiento quirúrgico del Tendón de Aquiles es discutido, pues podría producir la pérdida de la marcha al suprimir el efecto compensatorio del equino.

Etapas de no deambulaci3n

- Manejo postural: 3nfasis en la prevenci3n del desarrollo de contracturas articulares y musculares, a trav3s de las elongaciones y uso ort3sico, incluyendo a las extremidades superiores. Si las contracturas articulares en extremidades inferiores lo permiten es posible mantener la bipedestaci3n con ortesis tipo KAFO. Las cirug3as en extremidades inferiores se pueden realizar en casos excepcionales.

Pueden presentar dolor de causa postural, se debe buscar una posici3n c3moda en sedente y en los diferentes dec3bitos, y proporcionar el apoyo ort3sico adecuado.

En esta etapa hay mayor predisposici3n a fracturas por la movilidad disminuida, debilidad muscular y la terapia corticoidal, generando osteoporosis y dolor. El manejo farmacol3gico con calcio, vitamina D y bifosfonatos sumado a las terapias f3sicas se hace necesario.

- Columna: sin corticoides, desarrollan escoliosis progresiva en un 90%. El uso de 3stos ha demostrado reducir el riesgo o al menos retrasar su aparici3n.

La edad de p3rdida de la deambulaci3n se relaciona directamente con el desarrollo de deformidades de columna vertebral, por lo que es necesario realizar controles anuales con radiograf3a, si la curva es menor a 15 o 20 grados y cada 6 meses si es mayor de 20 grados. El abordaje preventivo es orientado a mantener una postura sim3trica de columna y pelvis en el sedente.

Las terapias físicas y corsé no modifican la evolución natural de la escoliosis, los ejercicios tienen como objetivo evitar rigideces, manteniendo el rango de movilidad articular y el corsé tiene como objetivo mantener el tronco alineado y estable a la espera de un tratamiento definitivo (quirúrgico) en el momento oportuno, pero puede ser indicado si la cirugía no puede ser realizada o no es la opción elegida.

El objetivo es obtener y mantener el balance postural que le permita permanecer sentado el resto de su vida, evitando la deformación progresiva de columna, que restringe la capacidad ventilatoria.

- Manejo respiratorio: Los efectos del entrenamiento de los músculos respiratorios son controvertidos, para algunos autores es benéfico ya que mantendrían la fuerza y preservarían la función pulmonar, mientras que otros sugieren que el entrenamiento de músculos respiratorios podría incrementar el daño. Al progresar la debilidad de los músculos respiratorios aparecen complicaciones como tos inefectiva, hipoventilación nocturna, somnolencia diurna, cefalea matinal, trastornos respiratorios del sueño y por último falla respiratoria diurna. La tos asistida y la ventilación nocturna no invasiva está demostrado que aumentan la sobrevida. Las intervenciones dependerán de la fase de la enfermedad. En una primera etapa es útil aumentar la cantidad de aire que entra en los pulmones, mediante la respiración profunda (técnicas de inflación del pulmón). Con la progresión de la enfermedad, la tos se vuelve menos eficaz, y las técnicas manuales y mecánicas de asistencia para toser pueden ser muy útiles. Con el tiempo, el apoyo ventilatorio no invasivo nocturno y luego diurno será necesario.
- Seguimiento cardiológico: similar al grupo anterior, dado que se incrementa el riesgo de problemas cardiacos.
- Actividades de la vida diaria: al progresar la enfermedad, la fuerza de los brazos es cada vez menor, se recomiendan dispositivos de asistencia para mantener la independencia en AVD y participación. Adaptaciones a utensilios para comer o para higiene menor, uso de soporte móvil para antebrazos, ayudas técnicas que faciliten las transferencias, etc. Apoyo de tecnología asistida, de acuerdo a las necesidades. Indicación de silla de ruedas electrónicas si la mecánica no es capaz de autopropulsar.

- Ejercicio en Distrofinopatías: existe discrepancia entre distintos autores en relación a las recomendaciones. Para algunos, los ejercicios de baja intensidad y los ejercicios aeróbicos de baja resistencia mantienen o mejoran ligeramente la fuerza muscular, mientras que otros señalan que los ejercicios inducen a la debilidad y al aumento de la tensión mecánica generando mayor daño muscular ya que, las contracciones excéntricas máximas dañan al citoesqueleto, ocasionando una transitoria debilidad muscular con aumento de los niveles de CK, produciendo dolor y acelerando la degeneración muscular).

Se ha demostrado que realizar ejercicio aeróbico de intensidad moderada, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad, como piscina o bicicleta, mejora la capacidad aeróbica, por lo que se recomienda en fase ambulatoria este tipo de ejercicio sin superar el 20% de la contracción voluntaria máxima (fortalecimiento submáximo). Al ejecutarlos en forma suave, sin generar fatiga muscular, evitaría la atrofia por desuso. Se puede continuar realizándolos en fase no ambulatoria, siempre que sea medicamente seguro.

Esta recomendación es aplicable a pacientes con Distrofia muscular Miotónica, distrofia de cinturas, DMB y miopatías inflamatorias, donde puede mejorar la fuerza y la función, sin signos de aumento de la inflamación muscular. (Valdebenito & Ruiz, 2014)

Contraindicaciones:

Los ejercicios de fuerza contra una gran resistencia y los ejercicios excéntricos están contraindicados durante todas las etapas de la enfermedad porque pueden exacerbar el daño muscular. Recordar que la inestabilidad inherente de la membrana del sarcolema con deficiencia de distrofina, predispone a lesiones debido a las cargas mecánicas. Los pacientes que padecen de DMD presentan una baja capacidad cardiovascular y una baja utilización periférica de oxígeno con una mayor frecuencia cardiaca en reposo además de desarrollar una insuficiencia cronotrópica, es decir, tienen una disminuida capacidad para aumentar su ritmo cardiaco en respuesta al ejercicio y en reposo presentan una frecuencia cardiaca de 110 ± 12 latidos/minuto. (Valdebenito & Ruiz, 2014)

Abordaje metodológico:

Se realizó una búsqueda de la evidencia científica que aporta la bibliografía publicada, sobre no solo el tratamiento fisioterapéutico a seguir en pacientes con enfermedades neuromusculares, específicamente DMD (Distrofia muscular de Duchenne) y DMB (Distrofia muscular de Becker) sino también a la prevención de las complicaciones y/o diagnóstico precoz. Como resultado se encontraron 109 artículos. Se utilizó como filtro, que sean artículos publicados a partir del año 2010 a la actualidad. Se excluyeron los que estén fuera de los años mencionados y se seleccionaron 6 artículos con el fin de reunir la información necesaria.

Se recolectó información de las bases de datos: Pubmed, SCielo, Science Direct y Google académico.

Palabras claves: Distrofia muscular, Duchenne, Becker, tratamiento

Resultado:

“Consenso brasileño sobre la distrofia muscular de Duchenne. Parte 1: rehabilitación y cuidados sistémicos”:

Los grupos de trabajo comenzaron con una revisión de la literatura de 2010 a 2016. Se utilizó una combinación de nivel y recomendación basados en evidencia y la técnica Delphi para producir este consenso.

Los niveles de evidencia y grados de recomendación, fueron:

La idea de esta primera investigación fue enfocarse en la etapa desde el nacimiento hasta los tres años de vida, para ayudar a mantener el desarrollo y el crecimiento lo más normal posible. El objetivo de las pruebas es monitorear la progresión de la enfermedad, predecir pérdidas funcionales o identificar la necesidad de intervenciones adicionales.

Las herramientas para la evaluación fueron las siguientes: Movilidad de las articulaciones, fuerza muscular, habilidad funcional, pruebas cronometradas, escala de independencia, calidad de vida, sistema respiratorio, debilidad muscular inspiratoria, tos, el área ortopédica, psicosocial, neurológica cognitiva y cognitiva médica.

“Consenso brasileño sobre la distrofia muscular de Duchenne. Parte 2: rehabilitación y cuidados sistémicos”:

Se dividió la investigación en las etapas de la enfermedad y los puntos clave a tener en cuenta. Se priorizaron las medidas preventivas para la progresión rápida de la función motora. Pero además, se centraron en la rehabilitación y atención sistémica de las fases siguientes al pasar los años.

En esta segunda fase, para la parte de la rehabilitación, la evaluación se basa en pruebas de movilidad articular, fuerza muscular y función temporizada en cada seguimiento.

Con respecto al cuidado sistémico de esta etapa, el seguimiento con medidas sanguíneas de calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa, 25-OH vitamina D y hormona paratiroidea es importante, ya que la limitación de la movilidad añadida al uso de esteroides son factores

relacionados a la morbilidad ósea. Además se debe implementar una evaluación cardiológica, ya que la afectación del corazón generalmente es silenciosa o con síntomas inespecíficos, como trastornos del sueño, pérdida de apetito o náuseas. Por lo tanto, la electrocardiografía y la ecocardiografía deben llevarse a cabo anualmente. Si está disponible, la resonancia cardíaca también puede usarse. La atención al aumento de peso excesivo y los consejos sobre nutrición saludable, con control de la ingesta calórica si es necesario, juega un papel importante.

En una tercera etapa, que la llamaron, Fase de transición, hay una pérdida rápida de la función de las extremidades inferiores. Levantarse del piso o subir escaleras se volverá un problema. El tratamiento se debe centrar en mantener actividades sociales y educativas.

Si no se realizó previamente, comienza la evaluación respiratoria, con pruebas regulares de la función pulmonar que requieren un equipo específico. Las intervenciones pulmonares apuntan al mantenimiento de las capacidades ventilatorias y de tos.

Las intervenciones para retrasos en el desarrollo incluyen fisioterapia, habla / lenguaje y terapia ocupacional, y deben estar dirigidas a mejorar habilidades específicas. Los terapeutas del habla / lenguaje son necesarios para tratar los trastornos en la conciencia / procesamiento fonológico (dislexia). La terapia ocupacional mejora las habilidades motoras finas. Los síntomas de depresión y ansiedad pueden responder a la psicoterapia.

En una etapa cuatro, donde hay indicadores de una pérdida de la deambulación, las extremidades superiores merecen atención, para promover la mayor independencia posible y atención respiratoria para limitar la morbilidad y la mortalidad.

La medición de la función motora y el rendimiento de la escala del miembro superior se pueden utilizar para evaluar la capacidad funcional. La movilidad articular y la fuerza muscular continúan siendo evaluadas. Los parámetros ventilatorios ayudan a indicar las intervenciones. Los valores bajos de flujo máximo (por debajo de 270 L / min) aumentan el riesgo de complicaciones, aspiración de secreción con la consiguiente neumonía y atelectasia.

Una vez que está en silla de ruedas, debe incluirse la atención a la deformidad de la columna. Monitorear la escoliosis en imágenes regulares y proporcionar la adaptación de

la silla de ruedas. Eventualmente, en algunos, la fusión espinal quirúrgica puede ser necesaria.

En una última etapa, la número cinco, se le da atención al mantenimiento de la comodidad e independencia.

El soporte respiratorio no invasivo ha aumentado la supervivencia de DMD en las últimas dos décadas. Se prefiere una traqueotomía porque es menos invasiva, más cómoda y mantiene la capacidad del habla.

En esta etapa de la enfermedad, puede ocurrir desnutrición y la disfagia puede desempeñar un papel; por lo tanto, se debe dirigir la atención hacia estas complicaciones. Según las evaluaciones, podrían aplicarse modificaciones de la dieta. Por otro lado, el apoyo emocional y la identificación y el manejo de la depresión también son de gran importancia en esta etapa.

Como conclusión, se han descrito recomendaciones prioritarias sobre el seguimiento y la atención de pacientes con DMD en cada etapa de la enfermedad. Anticiparse a las complicaciones conocidas y centrarse en los factores que las conducen, ayuda más rápidamente a modificar la historia natural de la enfermedad. (Araujo, y otros, 2019)

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

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

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

implicada y el desarrollo de nuevas terapias. (Osorio, Cantillo, Salas, Garrido, & Padilla, 2019)

“Diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne mediante análisis del ácido desoxinucleotico y su aplicación en la prevención”.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD), una de las enfermedades hereditarias letales más frecuentes, y se evalúan la factibilidad de su aplicación y los problemas que pudieran dificultar su implantación al nivel nacional. La estrategia se basa fundamentalmente en la necesidad de detectar las familias afectadas, la definición de las mujeres portadoras o en riesgo de serlo y el estudio molecular de los miembros de interés con anterioridad al ofrecimiento de los servicios de diagnóstico prenatal mediante análisis directo -detección de deleciones en el gen DMD mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o análisis indirecto- empleo de los marcadores denominados polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLPs) en análisis de ligamento. En la actualidad no existen aún métodos terapéuticos eficaces para enfrentar esta enfermedad, por lo que se considera la estrategia más actual la prevención del nacimiento de nuevos enfermos. Esto exige la detección de las familias con individuos afectados y contar con posibilidades para el diagnóstico prenatal de la enfermedad en las mujeres portadoras o en riesgo de serlo, con vistas a ofrecerles mediante el asesoramiento genético la posibilidad de interrupción del embarazo cuando el feto es afectado.

El diagnóstico mediante análisis del ácido desoxinucleótico (DNA) permite tanto la detección de las mujeres portadoras de la enfermedad como el diagnóstico prenatal del feto en edades tempranas del embarazo mediante el estudio de muestras obtenidas a partir del líquido amniótico o vellosidad coriónica, en dependencia del tiempo gestacional.

El Ministerio de Salud Pública de Cuba ha implementado un Programa Nacional para la Prevención de Enfermedades Genéticas, debido a la importancia que cobran estas enfermedades en un país que cuenta con un sistema de salud avanzado como el nuestro.

La incorporación de la DMD a este Programa es un objetivo de gran importancia dada su relativamente alta incidencia en nuestra población (3,76 enfermos por 100 000 habitantes (Brown CA. Estudio epidemiológico de la distrofia muscular progresiva tipo pseudohipertrófica de Duchenne [trabajo para optar por el título de especialista de I grado en neurología], INN, 1990), la gravedad de ésta y sus implicaciones psicosociales en las familias afectadas. Estas razones impulsaron al Instituto de Neurología y Neurocirugía a

evaluar y proponer una estrategia, sobre la base de nuestras posibilidades económicas actuales, para la prevención de la DMD en Cuba.

Las bases de la estrategia propuesta por nosotros son las siguientes:

1. Detección de las familias afectadas, diagnóstico certero de al menos un afectado y análisis genético de éstas (confección del árbol genealógico, definición de las portadoras obligadas y de las posibles portadoras).
2. Búsqueda de deleciones en el gen DMD en al menos un afectado de la familia. De presentarse deleción del gen DMD, entonces están creadas las bases para el diagnóstico prenatal directo, sin necesidad de precisar el carácter o no de portadora en las mujeres en riesgo de serlo.
3. En ausencia de deleciones en el gen DMD, se define una estrategia para el análisis de ligamento en la familia y se analizan en miembros seleccionados de la familia (incluyendo de ser posible al menos un afectado) los marcadores RFLP disponibles para definir cuáles son informativos. De haber al menos uno informativo, se realiza el análisis familiar para detectar las portadoras y evaluar la informatividad de los marcadores RFLP en posibles diagnósticos prenatales.
4. Incorporación de las mujeres portadoras seguras (obligadas o caracterizadas por análisis de ligamento) o las en riesgo de serlo (en las familias con deleciones) en la consulta de asesoramiento genético; ofrecimiento del diagnóstico prenatal a aquéllas en las que éste es posible.
5. En una etapa posterior, se brinda la caracterización de las portadoras mediante análisis de ligamento aun en aquellas familias en las que se hayan detectado lesiones. No obstante, el diagnóstico prenatal en estas familias se seguirá realizando mediante el análisis directo, debido a que ofrece mayor confiabilidad y es más sencillo de realizar.

Para evaluar esta estrategia, fueron recepcionadas en nuestro laboratorio durante el período un año, 12 familias no emparentadas con al menos un afectado de DMD, remitidas por el Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN) o por los departamentos provinciales de Genética. Como resultado en 7 de las 12 familias estudiadas (52 %) se pudo detectar que el defecto genético es la deleción, las cuales varían considerablemente de acuerdo con su amplitud y localización: aunque 4 de los 7 casos con deleción (54 %) incluyen los exones 48 y 51.

En nuestro estudio el 52 % de las familias estudiadas presentan una delección como anomalía genética responsable de la enfermedad, lo que coincide con los resultados reportados por otros autores, de acuerdo con la eficiencia del método. Además el hecho de que los exones 48 y 51 estén involucrados en el 54 (%) de las delecciones, también coincide con los estudios realizados anteriormente, lo que muestra la confiabilidad del método. Esto permite considerar de gran utilidad su empleo en el diagnóstico prenatal de la enfermedad, pues se puede ofrecer la detección directa de delecciones a todas las mujeres portadoras de dichas familias y en aquéllas con riesgo sin definirse previamente su carácter de portadora. En total son 20 las portadoras con posibilidades reproductivas en las familias estudiadas que pueden ser beneficiadas por el diagnóstico prenatal directo.

La aplicación exclusiva del método directo para el diagnóstico prenatal en aquellas familias con delecciones en el gen DMD presenta como ventaja fundamental, desde el punto de vista estratégico, que facilita la implantación de un programa masivo, pues sólo requiere de la caracterización previa de la delección en un familiar enfermo. No obstante, presenta como limitante que, al no permitir la detección de portadoras, toda mujer embarazada en riesgo de ser portadora debe ser sometida al diagnóstico prenatal. Esto, además de mantener la carga emocional que la incertidumbre de su estatus origina en estas mujeres, conduce a que se realice innecesariamente el diagnóstico prenatal en aproximadamente el 50 % de los casos, con los riesgos y gastos que ocasiona la toma de muestra fetal y el estudio molecular. Este análisis fundamenta nuestra propuesta, de que en una etapa posterior las mujeres en riesgo de las familias con delecciones sean caracterizadas como tales o no mediante análisis de ligamento. Al evaluarse la posibilidad del diagnóstico prenatal y de portadoras mediante análisis de ligamento con la batería de marcadores RFLP disponibles, se comprobó que dicho diagnóstico es posible en el 60 % de las mujeres evaluadas, y fue el marcador pERT 87-15/XmnI el más útil al ser informativo en el 55 % de los casos. A partir de esta información podemos calcular que pudiera brindarse la opción de diagnóstico prenatal a 20 de las 33 mujeres portadoras con posibilidades reproductivas pertenecientes a las 12 familias, sin delecciones incluidas en este estudio. (Hernández, 2012)

“Distrofia muscular de Duchenne, perspectivas de la rehabilitación”.

Trata sobre la clínica de la enfermedad, junto con el tratamiento y además menciona el gen molecular afectador. El cuadro clínico es el de una enfermedad con pérdida muscular lentamente progresiva caracterizada por síntomas que se desarrollan antes de los cinco

años de edad. Inicialmente la DMD afecta los músculos de la cintura pélvica y cintura escapular, así como los músculos del cuello y los músculos abdominales, la debilidad muscular es progresiva e implacable y empeora en la infancia tardía.

Para entender la patogénesis de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) a nivel molecular y celular, hay que tomar en cuenta dos características importantes obtenidas a partir de las observaciones clínicas y patológicas; la primera es que, la DMD es una enfermedad crónica y debilitante, resultado de un proceso de degeneración progresiva y necrosis del músculo esquelético y cardíaco y la segunda, que la contracción muscular está asociada con la patogénesis de la DMD.

La distrofina es una proteína estructural que ayuda al anclaje de un complejo multiprotéico en la membrana celular denominado DGC (dystrophinglycoprotein complex), se encuentra principalmente en el músculo esquelético y tiene como función unir el citoesqueleto con la matriz extracelular para mantener la integridad de la membrana muscular. Su papel principal es dar soporte y protección a las células musculares durante la contracción; cuando la distrofina está presente, la distribución de las fuerzas mecánicas se lleva a cabo de manera coordinada en las células musculares, lo que se conoce como sistema de fijación transversal entre miofibrillas y sarcolema. Cuando hay una deficiencia de distrofina la célula se vuelve susceptible al estrés mecánico y finalmente, la infiltración anormal de calcio (producto de la fragilidad del sarcolema) junto con la interacción de otras proteínas (calpaínas, proteasas dependientes de calcio), llevan a la destrucción de la fibra muscular. Los músculos proximales contienen fibras grandes que soportan más peso y se ven afectadas antes que las fibras de los músculos distales. En las biopsias de pacientes con DMD es posible observar conjuntos de fibras musculares necróticas, infiltración de macrófagos y linfocitos, y fibras inmaduras con núcleos centrados, producto de ciclos de degeneración/regeneración que originan el fenotipo de la DMD. Se han identificado hasta el momento varias isoformas de la distrofina: la muscular, la cortical, la cerebelar, la retiniana, la fetal (cerebro y riñón), la de la célula de Schwann y la glial. Aunque los síntomas de la DMD se relacionan principalmente con las isoformas musculares, se ha planteado que la ausencia de distrofina en el cerebro es la causa del déficit cognitivo observado en pacientes con DMD. También se ha demostrado que en los pacientes en quienes la mutación afecta la isoforma retiniana Dp260, presentan mayor debilidad para la visión rojo-verde. Los fibroblastos y las plaquetas expresan las isoformas Dp116 y Dp71 respectivamente; el mayor sangrado

observado durante cirugías mayores se ha vinculado con las mutaciones que afectan dichas isoformas. Basados en los síntomas y a la progresión de la enfermedad se han descrito cinco fases:

- Fase presintomática (0 a 2 años): inicialmente el paciente no presenta características clínicas llamativas aunque puede evidenciarse un leve retraso en el desarrollo motor, sin presentarse alteraciones en la marcha. Si por los antecedentes familiares se sospecha la presencia de la enfermedad, se debe confirmar el diagnóstico con la valoración de los niveles de creatina kinasa (CK) los cuales son altos en esta entidad.
- Fase ambulatoria temprana (3 a 4 años): en la fase ambulatoria, los síntomas generalmente se manifiestan entre los dos y los cuatro años de edad. Los padres refieren debilidad cervical para movimientos de flexión de tronco y para mantener el equilibrio en sedente. Esta debilidad se acompaña de un retraso en el desarrollo motor. Los pacientes tienen dificultad para mantenerse a la par con sus compañeros, tanto física como cognitivamente; además es frecuente un déficit selectivo en habilidades verbales. Hacia los cinco años de edad es posible ver el característico signo descrito por Gowers para adoptar bípedo (el niño empieza a levantarse del suelo con las cuatro extremidades, se prepara para levantarse moviendo sus manos en el suelo cerca de sus pies y finalmente pone sus manos en los muslos y se impulsa para alcanzar posición bípeda) y la marcha de Trendelenburg o marcha de pato debida a debilidad de los glúteos. Además de esto se pueden observar retracciones del tendón de Aquiles y del tendón del bíceps, lo que genera mayor dificultad para caminar.
- Fase ambulatoria tardía (5 a 8 años): hacia los nueve años se pierde la habilidad para levantarse del piso o de una silla y subir escaleras, pero persiste la capacidad para deambular con ayudas técnicas. Las complicaciones respiratorias, gastrointestinales y cardiovasculares son infrecuentes en esta etapa.
- Fase no ambulatoria temprana (9 a 11 años): entre diez y doce años se inicia el uso de silla de ruedas, son más evidentes las contracturas en flexión de cuello de pie y tobillo, se desarrolla escoliosis progresiva (asociada su progresión a la dependencia de silla de ruedas), las actividades físicas como adoptar bípedo con ayuda pueden retardar la progresión así como ejercicios

con carga de peso en agua. Los pacientes que pueden adoptar bípedo con apoyo generalmente pueden desarrollar marcha durante acuaterapia.

- Fase no ambulatoria tardía (mayores a 12 años): cambio de fase difícil de describir; son pacientes con función de extremidades superiores y mantenimiento postural cada vez más limitado, generalmente se consideran pacientes dependientes de silla de ruedas para traslados. A largo plazo presentan complicaciones serias, las más frecuentes son las que involucran el sistema respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal que ponen en riesgo sus vidas.

Con respecto a la rehabilitación, hay puntos clave a tener en cuenta, como:

- Estiramientos: La debilidad muscular presente en la DMD es un factor importante que contribuye al desarrollo ulterior de deformidades posturales, asimetrías de columna, escoliosis y otras posturas anómalas, que generalmente se presentan después de los seis a siete años, siendo infrecuentes en edades previas. Respecto a la prevención de contracturas, como se había mencionado anteriormente, es mandatorio realizar series de estiramientos activos, pasivos y activos asistidos con un mínimo de cuatro a seis días a la semana. Tanto en la fase ambulatoria como no ambulatoria es necesario realizar estiramiento de los músculos de las cuatro extremidades, haciendo énfasis en músculos que involucran cadera, rodilla y cuello de pie. Durante la fase no ambulatoria se debe realizar estiramiento regular de músculos de miembros superiores, haciendo énfasis en músculos relacionados con dedos, carpo, codo y hombro, la realización de estiramientos en otras articulaciones de la economía depende del examen clínico de cada paciente.
- Programa de ejercicios: ¿qué características debe tener el ejercicio? o ¿cuáles modalidades de los mismos se deben usar en pacientes con enfermedad de Duchenne? Se han hecho varios estudios relacionados con estas interrogantes, que han demostrado que se requiere como mínimo una intensidad del 20% de la contracción voluntaria máxima con el fin de evitar atrofia muscular por desuso, mientras que el ejercicio de fuerza y resistencia debe ser regular y con una intensidad progresiva y controlada.
- Uso de la silla de ruedas: Durante la fase ambulatoria temprana, una silla de ruedas manual liviana se considera conveniente para permitir traslados cuando

las demandas de movilidad a larga distancia son superiores a la resistencia del paciente. En la fase ambulatoria tardía es necesario el uso de una manual ultraliviana, con asiento y espalda sólido con soportes laterales para mantener el alineamiento espinal, evitar la progresión de escoliosis y adicionalmente, apoya pies en neutro para así evitar deformidades en cuello de pie. Finalmente, en la etapa no ambulatoria temprana, una silla de ruedas manual con asiento y respaldar personalizado y sistema de basculación es una condición previa a la formulación de silla de ruedas eléctrica.

- Uso de órtesis: La prevención de contracturas y retracciones musculares son una indicación importante para el uso de ortesis, así como el adecuado posicionamiento articular y la facilitación de adopción de postura bípeda. (Chaustre & Willington Chona, 2011)

“Distrofia muscular de Duchenne, presentación clínica”:

Estudio realizado de tipo observacional y descriptivo, donde se revisaron las historias clínicas de ocho pacientes con el diagnóstico de DMD, en un período de veinte años (1985-2005), en los Archivos de Historia Médicas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Los datos obtenidos para la realización del estudio se clasificaron usando criterios epidemiológicos: lugar de nacimiento de los pacientes, estratificación social usando el método Graffar Modificado⁸; criterios clínicos: edad de diagnóstico, antecedentes familiares de la enfermedad y personales del paciente, evaluación clínica multidisciplinaria y se empleó la Clasificación Internacional del funcionamiento de la discapacidad y la Salud; paraclínicos: determinación sérica de creatin-fosfoquinasa total y de la isoenzima MB, transaminasas, biopsia de músculos gastrocnemio donde se determinó distrofina por inmunotinción y se describió la intervención médica realizada.

Las edades para el momento del diagnóstico presentaron un rango desde los dos años de edad, en un caso, hasta los diez años, en otro; con un promedio de 5 años. Cinco de los pacientes eran procedentes del Distrito Sanitario Mérida, donde dos de ellos son hermanos naturales de Mérida, otros dos también hermanos naturales de Colombia y el otro caso es genéticamente independiente. Dos eran naturales del Distrito Sanitario Lagunillas, ubicados en distintas aldeas de los Pueblos del Sur (no consanguíneos), y por

último un paciente del Distrito Sanitario Tovar. Según el Método Graffar Modificado, 5 (62,5%) presentaron estrato social V y 3(37,5%) IV.

En tres de los pacientes no se reportó antecedentes familiares de la enfermedad y en un caso no pudo ser precisado. En los casos donde se reportaron antecedentes familiares correspondieron a los dos hermanos naturales de Colombia y Mérida, donde todos los pacientes afectados en la familia eran de sexo masculino, lo que suele corresponde a un patrón de herencia ligada al X recesiva. En los antecedentes personales de los pacientes en estudio, seis presentaron retardo del desarrollo psicomotor, cuatro presentaron infecciones en las vías respiratorias, tres fueron asmáticos, los cuales han requerido de múltiples hospitalizaciones y uno presentó politraumatismo no relacionado con la entidad. El paciente que se estudio a partir de los dos años de edad fue valorado inicialmente por retardo del desarrollo psicomotor y referido a la Unidad de Genética Médica por presentar el antecedente de hermano con DMD.

Durante la realización del examen físico de ingreso, la marcha se encontró alterada en siete pacientes donde se describe amplia base de sustentación y basculación, siendo este el principal motivo de consulta junto a caídas frecuentes; dos pacientes no caminaban para el último control. La fuerza muscular braquial y crural se reportó alterada en cinco pacientes, cada uno. La hiponeflexia a nivel braquial se presentó en cuatro y los reflejos rotulianos y aquileo estaban disminuidos en cinco y cuatro respectivamente. En seis pacientes se reportó la pseudo-hipetrofiagemela y en cinco contracturas en el talón. El signo de Gower se reportó positivo en seis pacientes y las escápulas aladas y limitación del codo se presentaron en cuatro pacientes, cada uno.

De los cuatro pacientes con infecciones respiratorias, uno de ellos la presentó de forma recurrente siendo el motivo de consulta dificultad respiratoria. Entre otros signos clínicos asociados se destacan: cardiopatía y retardo mental en uno y dos pacientes respectivamente. Según la Clasificación Internacional del funcionamiento de la discapacidad y la Salud (CIDDM-2): fue severa en 25% de los pacientes (imposibilidad para la marcha), 37,5% moderada (marcha posible con ayuda técnica) y 37,5% fue leve (ligera dificultad visible, pero no afecta el rendimiento).

El diagnóstico fue corroborado por inmuno-tinción para distrofina en biopsia de músculo gastrocnemio en todos los pacientes. La toma de muestra se realizó en quirófano por el Servicio de Cirugía Pediátrica. Todos los estudios fueron realizados a partir 1998, sólo en

dos pacientes los estudios se realizaron en muestras de músculo anteriormente tomadas y preservadas bloques de parafina, donde posteriormente se le hizo estudio inmunohistoquímico por el Departamento de Anatomía Patológica de la Universidad de Los Andes.

El estudio de creatinfosfoquinasa total en seis pacientes reportó en promedio 67 veces por encima de su rango superior y de la isoenzima MB 23 veces mayor. Las transaminasas igualmente se presentaron elevadas en igual número de pacientes donde la ALT se presentó en promedio diez veces superior a su rango y la AST cinco veces superior. Los dos pacientes en que no se reportó pruebas de laboratorio, tenían el antecedente de un hermano con clínica similar, el cual, había sido estudiado de forma completa, sin embargo, como se expresó anteriormente el estudio inmunohistoquímico se realizó a la totalidad de pacientes. A pesar que estaba indicado realizar pruebas de laboratorios similares a las madres, sólo se contó con reportes de tres de ellas, donde en dos existían valores alterados de creatinfosquinasa, una de ellas es la madre de dos los niños naturales de Mérida, dato bioquímico que puede corroborar su estado de portadora. Sin embargo, estos deben estudiarse más ampliamente.

El tratamiento terapéutico con corticoesteroides se realizó inicialmente en la totalidad de pacientes, mientras estos se podían tener supervisión médica, sin embargo, los dos pacientes procedentes de las diferentes aldeas de los Pueblos del Sur, su seguimiento fue menor de tres controles, debido a lo lejano entre del domicilio y el centro asistencial, así como de los escasos recursos económicos de las familias expresado por el Método Graffar Modificado. Igualmente el tratamiento fisiátrico ha sido realizado en seis pacientes, por lo anteriormente comentado, no obstante, se le indicó a padres y familiares que terapias son recomendables realizar en casa. Para finales del 2005, tres pacientes habían sido reportados como fallecidos, correspondientes a los casos clínicos 3, 6 y 8 con edades de 17, 21 y 14 años respectivamente, presentando importante discapacidad motora y fallo cardiorrespiratorio. (Cammarata Scalisi, Camacho, Alvarado, & Lacruz Rengel, 2010)

Conclusión:

Se realizó una búsqueda y revisión bibliográfica sobre las enfermedades neuromusculares. En este caso tomando como punto central la Distrofia Muscular de Duchenne y Becker. Indagando sobre los pilares fundamentales a tener en cuenta a la hora de la rehabilitación.

Como conclusión, primeramente se logró obtener información sobre su diagnóstico desde la gestación, tal como indican ciertas revistas e informes científicos sobre estudios realizados a las madres o futuras madres que cuentan con un antecedente de familiar con alguna enfermedad de este tipo.

Por otra parte, respecto al tratamiento, es de suma importancia tener conocimiento sobre los signos y síntomas característicos. En algunos casos aparecen de manera silenciosa, por lo que hay que tener en cuenta, además, los antecedentes familiares, sumando atención al desarrollo del niño, tanto a sus condiciones físicas como al sistema respiratorio y cognitivo.

Tanto Duchenne como Becker se tratan de una misma patología o enfermedad neuromuscular, dado que la primera cuenta con mayores riesgos y complicaciones. Los niños que padecen DMD llegan al punto de perder la dependencia de la deambulación y problemas respiratorios a muy temprana edad. El cual lo lleva a la muerte por un fallo, generalmente a la edad aproximadamente adolescente.

Mientras que Becker, en menor medida, también se trata de una distrofia. La persona que padece esta patología, puede comenzar a notar cambios en su condición física a la edad adolescente e incluso pasando los 20 años. Teniendo un pronóstico de vida prolongado. Donde su capacidad de deambular se puede perder en la adultez.

En este trabajo de investigación el objetivo fue conocer los diferentes puntos que hay que tener en cuenta a la hora de tratar con un paciente con Duchenne o Becker.

Para finalizar, la distrofia muscular es una patología que, hasta el día de hoy, no cuenta con un tratamiento efectivo para evitar la progresión. Por lo tanto, el tratamiento fisioterapéutico tiene el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente y ofrecer la mayor independencia posible. Para ello se debe trabajar con un equipo interdisciplinario, teniendo en cuenta no solo la terapia física sino también psicológica, respiratoria y farmacológica.

Bibliografía

- Álvarez Fiallo, R., Anzorandia, C., & Medina Herrera, E. (2007). Diagnóstico electromiográfico de las enfermedades neuromusculares. *SCielo*, Dr. C. Roger Álvarez Fiallo,¹ Dr. C. Carlos Santos Anzorandia² y Dr. C. Esther Medina Herrera³. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572007000100008
- Araujo, Nardes, Fortes, Pereira, Dias, Barbosa, . . . Neves. (2019). Consenso brasileño sobre la distrofia muscular de Duchenne. Rehabilitación y cuidado sistémico. *SCielo*. Obtenido de http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2018000700481&lng=en&tlng=en
- Asenci, M. C. (2014). Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. *Science Direct*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1695403314001349>
- Burgos, P. (2018). Tratamiento farmacológico y génico en las distrofias musculares. *Revista Cubana de Pediatría*. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubped/cup-2018/cup183i.pdf>
- Cammarata Scalisi, F., Camacho, N., Alvarado, J., & Lacruz Rengel, M. (2010). Distrofia muscular de Duchenne, presentación clínica. *SCielo*. Obtenido de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000500007&lang=es
- Castiglioni, & Hervias, B. &. (2015). Clinical approach to the diagnostic evaluation of hereditary and acquired neuromuscular diseases in adolescence. *Revista médica clínica Las Condes*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015000115>
- Chaustre, D., & Willington Chona, S. (2011). Distrofia muscular de Duchenne, perspectivas de la rehabilitación. *SCielo*. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562011000100005&lang=es
- Hernandez, L., & Cardenas, V. (2009). Distrofia muscular de Duchenne: actualidad y perspectivas de tratamiento. *Revista de Neurología*. Obtenido de https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/59328025/terapia20190520-9357-10ues6w.pdf?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DDistrofia_muscular_de_Duchenne_actu%20valida.pdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL
- Hernández, R. (2012). Diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne mediante análisis del ácido desoxinucleotico y su aplicación en la prevención. *SCielo*. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311996000100003

- Kleinstein, & Castiglio. (2003). *Enfermedades neuromusculares en niños*. Obtenido de http://www.clcmovil.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2003/2%20abril/EnfermedadesNeuromuscularesNinos-6.pdf
- Mateu, Gallano, Tievas, T., & Grupo. (2012). Recommendations of good practices for the genetic diagnosis of Duchenne and. *Elsevier Doyma*. Obtenido de http://www.aegh.org/wp-content/uploads/2014/11/2012_MedClin-Bar_DMD.pdf
- Osorio, N., Cantillo, M., Salas, C., Garrido, M., & Padilla, V. (2019). Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Science Direct*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021348531830015X>
- Research, M. F. (2019). Distrofia Muscular. *MayoClinic*. Obtenido de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/muscular-dystrophy/diagnosis-treatment/drc-20375394>
- Scalisi, C. (2008). Distrofia muscular de Duchenne, presentación clínica. *Revista chilena de pediatría*. Obtenido de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0370-41062008000500007&script=sci_arttext&tlng=n
- Valdebenito, & Ruiz. (2014). Aspectos relevantes en la rehabilitación de los niños con enfermedades neuromusculares. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014700410>