

# Duchenne Parent Project Europa

## Guía para el Óptimo Cuidado de Chicos con Distrofia Muscular Duchenne

Reporte Consensuado basado en los Procedimientos del Encuentro de Expertos en Rotterdam, 7 y 8 de Noviembre en 1997

### Prologo

El frente Europeo del *Duchenne Parent Project* bajo el liderazgo de **Elizabeth Vroom** (Ámsterdam) organizo el primer encuentro de expertos y padres con niños con DM Duchenne en Rotterdam el 7 y 8 de noviembre de 1997. Uno de los objetivos de este encuentro, dirigido por el Profesor **Victor Dubowitz** (Londres), fue proveer tanto a padres y expertos los últimos desarrollos en investigación de una cura racional para distrofia muscular Duchenne y de un mejor manejo de sus hijos, de forma que pudiera serles explicado a ellos directamente. Los artículos e información de los expertos y de las discusiones fue sumariada en un reporte publicado en la publicación científica *Neuromuscular Disorders* en Mayo de 1998 (volumen 8, paginas 213-219). Otro objetivo fue el desarrollo de un reporte consensuado que sea usado por los padres y sus médicos familiares, el reporte se baso en este sumario e información adicional y de este modo convertirse en un estándar internacional de cuidado o una guía para el optimo tratamiento medico y social para los chicos con DM Duchenne.

El texto de este panfleto esta constituido por las directivas del conocimiento científico y medico de 1998. Los expertos que participaron en el encuentro de Rotterdam trabajaron juntos y autorizaron este texto por lo que lo convierte en un verdadero *documento de consenso internacional*. Dos reportes consensuados anteriores fueron desarrollados después de los encuentros internacionales de expertos en la villa de Saig en la Selva Negra (Alemania) en 1980 y en la Universidad de *Aachen* en Alemania en 1989. Así pues, este reporte es el tercero, actualizado y más integral, documento destinado para ayudar a las familias con DM Duchenne y sus médicos para dar el cuidado de la mejor manera a sus hijos discapacitados.

### Introducción e Información Básica

**Como usar esta Guía:** Esta guía esta llena de instrucciones de que hacer y que no hacer con estos chicos y jóvenes hombres quienes tienen una todavía incurable enfermedad hereditaria, la *distrofia muscular Duchenne*. La enumeración de tales instrucciones puede hacer que esta guía luzca como la descripción de una imperfecta maquinaria a la cual hay que mantener corriendo el mayor tiempo posible a pesar de sus defectos estructurales. No obstante, los chicos con Duchenne son seres humanos, ellos serán niños al principio y adultos jóvenes posteriormente, y que tienen una perspectiva de vida la cual no esta determinada pero depende de que tanto pueda ser extendida enfrentando la enfermedad con acciones basadas en decisiones del mismo ser humano. Desde lo más temprano posible el niño de ser tratado como una persona e individuo, no como un objeto, por los padres y consejeros médicos y sociales. Desde una edad temprana, el puede tomar parte en las decisiones de que es lo mejor para el y que debe ser evitado, hablándole y explicándole los problemas en una forma entendible y compasiva.

Esto es importante para que los chicos entiendan y acepten la responsabilidad de su propia vida tan temprano como sea posible. Ellos mismos serán compañeros de los expertos, y sus deseos y decisiones deben ser tomadas seriamente desde el principio y no solo después de alcanzar la adultez cuando ellos tienen el poder de hacer todas sus decisiones por sí mismos.

**La guía de manejo** presenta el conocimiento y opiniones de varios expertos que creen son las más precisas en los primeros meses de 1998. En el curso del tiempo, estos hechos podrían cambiar, la investigación progresará, más y mejores métodos de manejo estarán disponibles y toda la perspectiva podrá cambiar. Esto significa, que esta guía tendrá que ser actualizada de tiempo en tiempo.

Los capítulos de este panfleto están agrupados de acuerdo a las diferentes etapas de la enfermedad, no obstante, los rangos de edad pueden variar para cada chico con Duchenne de forma individual. Los temas discutidos en cada capítulo son aquellos concernientes a una etapa en particular, pero varios de tales tópicos son importantes para más de una etapa de la enfermedad. Alguna información básica precede la discusión de etapas específicas en este capítulo introductorio.

**Curso clínico.** La distrofia muscular Duchenne es una enfermedad hereditaria la cual afecta principalmente a chicos. En general, los primeros síntomas se vuelven obvios cuando ellos tienen entre 18 meses y 3 años de edad: un debilitamiento general de los músculos resultando en una habilidad retrasada para caminar, problemas para levantarse del suelo, caminar torpemente, dificultad para subir escaleras, pantorrillas anormalmente grandes, y aun debilitamiento en sus manos. Cerca de los 5 y 6 años, se desarrollan contracturas en las articulaciones del pie, rodilla y caderas. El deterioro muscular progresivo conduce cerca de los 9 a 12 años a la pérdida de la habilidad para caminar. Operaciones ortopédicas pueden retrasar las contracturas y prolongar la ambulación con ortosis largas de sostén de pierna. Cuando el caminar se vuelve muy difícil, una silla de ruedas eléctrica (si es algo posible) ayudara al niño a mantener su movilidad. Si fuera necesario y deseable por el chico y sus padres, la escoliosis progresiva o deformación de la columna puede ser corregida quirúrgicamente. Las dificultades para respirar pueden ser manejadas primero de forma intermitente y posteriormente, cerca de los 20 a 25 años, de forma continua con ventilación mecánica.

El desarrollo de métodos para un óptimo manejo, especialmente de ventilación mecánica a largo plazo, ha incrementado las expectativas de vida de los chicos con Duchenne desde cerca de 15 años en la década de 1960 hasta los 30 y en algunos casos los 40 años en la actualidad. No obstante, aun hoy, algunos hombres jóvenes mueren cerca de los 20 años de edad debido principalmente a complicaciones cardiacas las cuales no pueden manejarse aun con los métodos más modernos.

**Retardo Mental.** Varios chicos con Duchenne tienen una inteligencia normal. No obstante, la distrofina, la proteína faltante en los músculos con Duchenne, al parecer también es importante en la función cerebral, y a los chicos con Duchenne también les falta ahí. Esto pudiera conducir a un cierto retardo mental no progresivo y problemas de conducta los cuales quizás demanden atención especial y posiblemente cierta ayuda de educación especial.

**Bases Genéticas.** La distrofia muscular Duchenne es una de las frecuentes enfermedades hereditarias en humanos y mamíferos. Cerca de uno de cada 3500 chicos, independientemente de su origen étnico, nacen con esta enfermedad causada por la mutación o daño de gen *de la distrofina* (la proteína faltante en la DM Duchenne). El gen de la distrofina se encuentra o está *localizado* en el Cromosoma-X y su estructura fue determinada en 1986. Con cerca de 2,5 millones de *pares de bases* o letras genéticas, siendo el mayor gen nunca antes detectado, midiendo 0,84 mm si fuera estirado. Pero solo 13 973 pares de bases contienen codificada la secuencia, la información para la síntesis de la proteína *distrofina*. Estos pares de bases activos están agrupadas en 79 regiones llamadas *exones*. Las mucho más extensas regiones entre los exones se conocen como *intrones*.

En adición a su cromosoma-Y, los chicos tienen solo un cromosoma-X en cada una de sus células (somáticas) del cuerpo. Por consiguiente, el gen de la distrofina dañado en el cromosoma-X no puede ser compensado por lo que la enfermedad es manifestada. En contraste, las mujeres tienen dos cromosomas-X en sus células somáticas. Por lo que, un gen de distrofina intacto en uno de sus cromosomas-X puede compensar al gen dañado del otro cromosoma-X. Resultando en que aun si tienen un gen de la distrofina mutado, generalmente no se muestra ningún síntoma de la enfermedad. Esto significa que la distrofia muscular Duchenne sigue un *patrón de herencia ligado al cromosoma-X* o ligado al sexo y la enfermedad es transmitida a la siguiente generación por madres asintomáticas no afectadas, conocidas como *portadoras genéticas*. El riesgo de que sus hijo hereden el gen mutado y sean afectados por la enfermedad, y la probabilidad de que sus hijas hereden la misma mutación y sean portadoras, es del 50 por ciento en ambos casos. Este riesgo se mantiene igual para cada niño que se tenga en la familia, y no disminuye en las familias que ya tienen un niño con DM Duchenne. De hecho, hay varias familias con 2 y aun más chicos afectados. Por otra parte, aun en familias donde la madre es portadora, la enfermedad era desconocida, debido a que no había hermanos ni tíos afectados por la enfermedad o a que se había mal diagnosticado en el pasado.

Si solo hay un chico afectado en la familia, esto no es suficiente para saber si la madre es una portadora o no. En esos casos, pudiera ser que la enfermedad es causada por una *nueva mutación*, por ejemplo, un daño en el gen durante la fertilización del óvulo (la concepción). También es posible que la madre tenga un *línea germinal de mosaico*, por ejemplo, que varios óvulos de la madre lleven el gen mutado, lo cual es una consecuencia de una mutación temprana en el desarrollo de la madre (cuando se generaron los óvulos). No obstante, aun en estos casos esporádicos, el riesgo de tener otro hijo afectado es de cerca del 7 por ciento.

**Mujeres con DM Duchenne.** Las chicas o mujeres con distrofia muscular pueden en algunas ocasiones tener una forma de distrofia muscular Duchenne (siendo portadoras manifestantes). En tales chicas, la enfermedad puede variar desde una severidad como la DM Duchenne en un chico hasta una forma moderada más parecida a DM Becker. Cerca de 10 por ciento de las mujeres con un diagnóstico de distrofia muscular Del Anillo Óseo (de Cinturas) tienen en realidad una distrofinopatía con mutaciones en el gen de la distrofina. Por consiguiente, antes que chicas con síntomas de Duchenne sean tratadas como a los chicos con Duchenne, debe ser establecido un diagnóstico genético y clínico preciso.

**Patogénesis.** La información genética del gen de la distrofina, especifica la creación de la proteína *distrofina*. Esta muy larga proteína lineal esta constituida por 3 685 secciones o aminoácidos, y tiene una extensión de 125 nanometros (millonésimas de milímetro). En otras palabras: si se colocaran una tras otras 8 000 moléculas de distrofina medirían un milímetro. La distrofina se localiza en el lado interior de la membrana de las células musculares y, al enlazarse con varias otras proteínas de anclaje o sostén, es responsable de la estabilidad mecánica de las células musculares.

En cerca del 60 por ciento de los chicos con Duchenne, parte del gen de la distrofina esta ausente, por lo que el gen tiene una *delección*, y en el 5 por ciento, algunas regiones se encuentran duplicadas. Los genes del restante 35 por ciento de los pacientes tienen cambios en un solo par de bases, también llamado mutaciones de punto, o muy pequeñas delecciones o duplicaciones.

Las mutaciones pueden o no desestabilizar el mecanismo normal de lectura de la información genética. Si este fuera desestabilizado, causando *un cambio en el marco de lectura*, es entonces que la proteína estará enteramente ausente o será infuncional en el músculo esquelético: lo que conduce a una severa forma de DM Duchenne: las fibras musculares se degradaran y serán sustituidas por tejido conectivo cicatrizante y grasa seguido por la pérdida de función. Cuando el marco de lectura no es desestabilizado a pesar de la delección o la duplicación, es que *se mantiene el marco de lectura*, es entonces que la proteína distrofina puede ser mas larga o mas corta o en cantidades menores: siendo solo parcialmente funcional y lo que conduce a la medianamente severa distrofia muscular Becker.

**Investigación terapéutica.** (Actualizada en Septiembre del 2002) Una forma de terapia efectiva y de largo termino podría ser la *terapia génica*, que es la transferencia o introducción de las partes activas, el ADNc, de un gen de la distrofina intacto o en partes dentro las células musculares para reparar el gen dañado. Otra forma posible, podría ser una *terapia farmacológica* para evitar las consecuencias de la falta de distrofina con métodos médicos convencionales. La aplicación directa de proteína distrofina por medio de inyecciones en los músculos o a través del flujo sanguíneo es inefectiva, ya que la larga proteína no puede cruzar la membrana celular. La administración oral de distrofina es igual de inefectiva debido a que el sistema digestivo la destruiría completamente.

Una terapia génica para distrofia muscular Duchenne ha de superar un buen número de dificultades: El nuevo gen introducido debe volverse activo solo en las células musculares enfermas. La nueva distrofina sintetizada debe de anclarse en el interior de la membrana de la célula muscular en su posición natural. La nueva distrofina no deber atacada y rechazada por el sistema inmune. Y, por razones practicas, la aplicación de gen terapéutico a través de la circulación sanguínea debe ser posible, de otra forma el corazón y los músculos respiratorios podrían no ser alcanzados por la terapia.

El primer acercamiento de terapia génica a principio de los 90's fue la transferencia de células musculares saludables inmaduras con un gen de la distrofina intacto, llamadas mioblastos, por medio de múltiples inyecciones en los músculos enfermos. Esta técnica de *transferencia de mioblastos* fue efectiva en ratones recién nacidos con DM Duchenne sin un sistema inmune normal. Subsecuentes pruebas en chicos con Duchenne, sin embargo, mostraron que los resultados de los experimentos con animales no podían repetirse en humanos.

En varios laboratorios de investigación, la transferencia de partes activas del gen de la distrofina, su ADNc, en células musculares se estudia usando virus como vehículos transportadores de genes, o *vectores*. Especialmente se usan en los estudios *adeno-virus*, los cuales normalmente causan solo el resfrió o gripe común, y virus adeno-asociados para transportar respectivamente la versión completa y acortada del ADNc. Esta versión acortada, llamada mini-gen, conduce a la síntesis de una proteína acortada de distrofina la cual puede cambiar la distrofia Duchenne en una más benigna distrofia Becker. Con el fin de evitar una reacción inmune contra el vector, en algunos experimentos todos los genes del virus los cuales dan lugar a proteínas virales son removidos. Estudios con ratones distróficos con DM Duchenne han mostrado que estas técnicas pueden también ser exitosas en humanos bajo la condición de que la defensa contra la recién hecha distrofina puede ser también evitada.

Hay otras vías de investigación: El uso de *plasmidos* como vectores, esto plasmidos son material genético similar al de las células bacteriales sin recubierta de proteínas. Estos pueden transportar también partes activas del gen de la distrofina. El uso de *células madre* precursoras que se han encontrado entre mioblastos o provenientes de medula ósea de ratones normales pueden migrar hacia las zonas dañadas de los músculos y dar lugar a nuevas células musculares las cuales contienen el gen normal. El uso de cortas secuencias genéticas sintéticas específicas, llamadas *oligonucleotidos*, para reparar pequeñas mutaciones del gen de la distrofina o remover intrones enteros que flanquean cierta delección de forma que restauren el marco de lectura desestabilizado. El uso de técnicas de *omisión de exón* permite dar lugar a una distrofina acortada la cual todavía es suficientemente funcional para conducir a un aminoramiento del progreso de la distrofia. En experimentos en cultivos de células musculares y ratones con DM Duchenne se han dado resultados positivos en estas tecnicas. La proteína similar a la distrofina llamada *utrofina*, la cual esta presente en pequeñas cantidades también en niños con Duchenne, puede al menos en ratones, compensar la función de la distrofina faltante. Estudios se llevan a cabo para aumentar la producción de utrofina, aumentando la actividad de gen de la utrofina con drogas potenciales. La ausencia de distrofina desestabiliza también el complicado complejo de varias otras proteínas las cuales son necesarias para la normal función muscular. Con una nueva técnica, llamada *perfilamiento de expresión*, la actividad de miles de genes de proteínas musculares pueden estudiarse simultáneamente.

Toda una serie de pruebas clínicas con pacientes con Duchenne están siendo actualmente realizadas, entre ellos hay estudios de transferencia génica con plasmidos y pruebas con sustancias como la creatina, prednisona y varias otras. Algunos de esos estudios son organizados por el *Grupo de Investigación Neuromuscular Cooperativa Internacional* (CINRG en sus siglas en ingles) en Washington con la participación de centros clínicos en varios países.

Este sumario demuestra que una terapia para distrofia muscular Duchenne es el objetivo de proyectos activos de investigación en varios laboratorios. Pero el tiempo para encontrar una cura necesita ser acortado con mas laboratorios envueltos, y esto depende de que se de mas apoyo financiero. El tiempo es esencial para los niños quienes se vuelven más débiles cada día.

**El objetivo:** mantener el mejor estado posible. Los chicos con esta enfermedad ahora tienen una mucha mayor oportunidad que nunca de que una cura efectiva sea encontrada durante sus vidas. Por esta razón, cada esfuerzo debe de ser hecho para mantener los

músculos de todos los chicos con Duchenne en el mejor estado posible, debido a que una futura terapia, aunque podría detener la progresión del deterioro muscular, ciertamente no podría causar una regeneración de los músculos que ya se encontraban perdidos.

## **Manejo Medico y Social de Chicos con Distrofia Muscular Duchenne**

**Medico Familiar.** La familia necesitara una relación positiva de largo termino con un pediatra o medico familiar quien deberá estar disponible para consultas, supervisión de cualquier tratamiento medico, y trabajar junto al fisioterapeuta y otros expertos, como el psicólogo, que pudiera necesitar su paciente. Seria ideal si tal medico tuviera un especial conocimiento en enfermedades musculares ya sea por tener experiencia con chicos con DM Duchenne o por tener un entrenamiento espacial. El o ella debe saber de colegas en centros para enfermedades neuromusculares y organizaciones de padres y pacientes con Duchenne en su país y deben ser abiertos a asesorar a otros expertos si fueran necesarios en el cuidado de sus pacientes.

**Control de Peso.** La nutrición debe estar muy bien balanceada, ser alta en proteínas y vitaminas y baja en grasa. Los abuelos y otros visitantes quienes puedan sentir pena por el “pobre chico” deben entender que los chocolates, dulces u otra comida similar no esencial no es algo que necesite el chico y sea de su interés. Sobrealimentar causa obesidad y constituye un esfuerzo extra indeseable para los músculos y el corazón los cuales ya se encuentran débiles. Debe mantenerse durante el mayor tiempo la capacidad de caminar en el chico, el deberá estar sobre sus pies lo mas posible.

**Los Riesgos de la Anestesia.** Cuando un chico con distrofia muscular Duchenne se le aplica anestesia general, un número de serios problemas podrían presentarse. Estos riesgos pueden ser minimizados si se selecciona una optima combinación de anestésicos, se hace una cuidadosa valoración de las funciones respiratoria y cardiaca, y se hace un cercano monitoreo tanto durante como después de la cirugía. Los anestésicos definitivamente no deben incluir al relajante muscular succinilcolina, ni el agente de inhalación halotano, ya que estas drogas pudieran provocar complicaciones que ponen en riesgo la vida incluyendo el síndrome llamado hipertermia maligna, que facilita el colapso muscular (*rabdomiolisis*), y alteraciones en el ritmo cardiaco.

Los relajantes musculares No-despolarizantes como el *vecoronium*, *atracurium*, y *mivacurionium* pueden ser usados con seguridad al menos en dosis reducidas. El *enflurane* e *isoflurane* en lugar del halotano debe mejor ser evitado. Las dosis de todo otro anestésico tienen que ser cuidadosamente seleccionadas, así como todos aquellos que disminuyen la función cardiaca. En niños con distrofia muscular, la función cardiaca a menudo ya se encuentra comprometida, especialmente en etapas mas avanzadas de la enfermedad.

Como resultado de esto, es importante – y para largas cirugías que lo hacen necesario - realizar un extensivo chequeo preoperatorio. Dependiendo de la situación especifica, este chequeo pudiera incluir un ultrasonido cardiaco, un electrocardiograma, pruebas de función pulmonar, así como un análisis de gases. Es por lo que es de gran importancia informar al anesthesiólogo lo más pronto posible de la historia médica del chico.

**Tratamiento individual.** Las posibilidades de tratamiento de la distrofia muscular Duchenne presentadas en esta guía no se pretende sustituyan a unas medidas terapéuticas bien balanceadas *individualmente* para cada chico. La aplicación y extensión de posibles y obligatorias medidas terapéuticas dependen en cada caso de varios factores los cuales tienen que ser considerados cuidadosamente junto al chico, su familia, el medico familiar, y otros expertos.

## **Etapa I**

### **Ninguno o Muy Leves Síntomas Clínicos**

### **Edad de 3 Años en Adelante**

En esta muy larga etapa, es cuando los muy primeros síntomas clínicos aparecen y se sospecha de una enfermedad muscular, por lo que es absolutamente necesario establecer un *diagnostico preciso* del chico. Como esta guía será leída por padres quienes su hijo probablemente esta siendo diagnosticado en este momento, quizás estén pasando por un momento estresante debido a que la distrofia muscular Duchenne es una enfermedad hereditaria, a que pudiera haber chicos afectados en la familia y que la herencia viene por parte de la madre, si es que ella es una portadora, debiéndose checar también por la enfermedad. No obstante, si se prueba que la madre no es portadora, entonces su propio niño tuvo el riesgo de ser afectado debido a una posible línea germinal de mosaico (que varios óvulos de la madre lleven el gen mutado).

**Diagnostico Clínico.** Los niños con distrofia muscular Duchenne nacen sin ningún síntoma clínico o síntomas de la enfermedad. Si no se tomaran medidas especiales de diagnostico para la detección de una enfermedad muscular, la enfermedad a menudo se mantiene sin ser reconocida hasta la edad de dos o tres años, o aun mayor, cuando los abuelos, los padres, y el medico familiar – a menudo en este orden – detectan las primeras irregularidades de desarrollo cuando no comienza a caminar antes de los 18 meses, tienen dificultades para subir escaleras, se levantan del suelo primero a cuatro patas y luego apoyándose y trepando sus manos en sus piernas, algo conocido como *maniobra de Gower*, y desarrollando grandes o hipertrofiadas pantorrillas, si la enfermedad muscular no es sospechada en esta etapa, las familias a menudo inician una odisea del diagnostico de al menos varios meses, mientras consultan un medico tras otro de forma infructuosa hasta que finalmente logran encontrar un especialista en enfermedades neuromusculares.

Un optimo tratamiento para un niño con una enfermedad muscular, depende de un diagnostico temprano y preciso. Entre el grupo de enfermedades musculares hay una multitud de diferentes formas, caracterizadas por diferente progresión y severidad de los síntomas, diferentes modos trasmisión hereditaria, que resultan en diferentes complicaciones en distintos tiempos: como fuerza muscular, contracturas, dificultades para caminar, deformación de la columna o escoliosis y restricción de la función pulmonar. El diagnostico diferencial, por ejemplo, la decisión de que los síntomas son causados por distrofia muscular Duchenne y no por otra forma de enfermedad neuromuscular, resulta de un numero de procedimientos de diagnostico específicos

El examen más simple, el cual debe siempre ser realizado inmediatamente cuando se sospecha de una enfermedad muscular, es la determinación de los niveles en la sangre de la enzima Creatina-Kinasa (CK o CPK). Esta enzima juega un papel importante en la transferencia y almacenaje de energía en los músculos. Cuando la membrana muscular es dañada como en la DM Duchenne, esta enzima y varias otras sustancias se “derraman” en el flujo sanguíneo. Como la creatina-kinasa se genera principalmente en los músculos, una examen de CK positivo consistente con un resultado de mas de 1 000 unidades por litro indica que hay un proceso distrófico causado posiblemente por distrofia muscular Duchenne. Altos niveles de CK por si solos, sin embargo no es una diagnosis definitiva, solo indica que el niño pudiera tener distrofia muscular

Es entonces, que de un número de métodos de diagnóstico disponibles, se selecciona el más adecuado para la situación particular. Estos no deberán asustar al niño más de lo necesario. El grabado de la actividad eléctrica de los músculos por electromiografía (EMG) duele cuando son usados los electrodos de aguja, por lo que no debe de ser realizado si el niño tiene altos niveles sanguíneos de CK y la distrofia muscular es claramente sospechada debido a características como pantorrillas grandes, dificultades para caminar o cuando hay otros chicos afectados con Duchenne en la misma familia o familiares cercanos. Puede ser usado escaneo de EMG con electrodos superficiales en la piel, pero es la *visualización con ultrasonido* del músculo la que da más información, es indolora, y el niño puede inclusive ver sus propios músculos en la pantalla. *La tomografía axial computarizada (TAC) con rayos-X no debe ser usada* en niños, si se desea una detallada definición de la estructura muscular, la *resonancia magnética* provee un resultado similar sin el uso de radiación perjudicial.

A pesar de la disponibilidad de exámenes genéticos, una biopsia muscular, que es la obtención de una muestra de tejido muscular, es todavía necesaria en la mayoría de los casos, a menos que hubiera otro niño diagnosticado inequívocamente con Duchenne en la familia inmediata. Pero ya que las modernas técnicas bioquímicas (inmunohistoquímicas) solo requieren cantidades de tejido muy pequeñas, una *biopsia por cánula (aguja)* es considerada suficiente por varios investigadores, en vez de una biopsia abierta. La ventaja es que la técnica con cánula (aguja) puede ser realizada con anestesia local después de una sedación pasajera con clorhidrato. Más de una muestra de músculo puede ser obtenida a través de la misma incisión, lo que será suficiente para el análisis de la presencia de la proteína distrofina. Los exámenes inmunohistoquímicos con diferentes anticuerpos permiten distinguir entre DM Duchenne y otras formas de distrofia muscular (DM del Anillo Óseo o Cinturas y Becker).

**Diagnóstico molecular.** En la mayoría de los casos, un diagnóstico de Duchenne puede ser confirmado por un examen genético de leucocitos de una muestra de sangre en busca de deleciones, duplicaciones, y mutaciones de punto en los exones y algunas veces intrones del gen de la distrofina. A menudo, los detalles de las deleciones permiten predecir la severidad del desarrollo clínico. Seguido a una asesoría genética, las mujeres familiares del chico con Duchenne, por ejemplo su madre y hermanas, y las hermanas de su madre y sus hijas, etc., pueden también ser analizadas para buscar las mismas deleciones y así estas personas puedan saber si son portadoras genéticas de la enfermedad o no. Si se demuestra que la madre no es portadora, las hermanas de la madre y otros parientes no tienen ningún riesgo, solo las hermanas del chico tienen un 7 por ciento de riesgo de ser portadoras debido a una línea germinal de mosaico.

Si, como en el 35 por ciento de todos los chicos con DM, no se encuentra deleción alguna y hay más chicos con Duchenne en la misma familia, marcadores microsatélite poliformicos o secuencias cortas repetidas en tándem dentro del gen y sus cercanías pueden mostrar la línea de herencia del defecto genético a través de la familia sin necesitarse saber la mutación exacta. Si un chico tiene síntomas clínicos y altos niveles de CK, pero sin historia familiar de mutaciones de deleción o duplicación, se puede asumir que hay una mutación de punto en el gen de la distrofina. Hay varios métodos para detectar mutaciones de punto, pero estos consumen tiempo, son caros y no se realizan regularmente.

**Diagnostico Final.** Tanto los análisis de la biopsia, como los análisis genéticos, son generalmente necesarios para *hacerse un diagnostico definitivo*, sin embargo la biopsia no debe ser necesaria para un segundo chico con Duchenne en la misma familia cuando los otros datos clínicos y bioquímicos son inequívocos. Pero un real diagnostico final, en relación a la severidad clínica y prognosis, debe siempre ser hecho por un experto con bases clínicas, debido a que hay excepciones al valor predictivo de las pruebas genéticas.

Si la distrofia muscular Duchenne se vuelve con certeza una realidad, es importante que el resultado de los procedimientos de diagnostico les sean comunicados a los padres en una forma compasiva, en privado, y con suficiente tiempo para que todas las preguntas en relación a la prognosis, el manejo de su hijo y las consecuencias para toda la familia, puedan ser discutidas con todo el necesario detalle sin usarse terminología medica para explicar.

**Asesoría Genética.** Después que un niño ha sido diagnosticado con distrofia muscular Duchenne, definitivamente antes que sus padres y otros parientes relacionados con la madre decidan tener más niños, la familia debe buscar una asesoría genética, si es posible de un genetista especializado en enfermedades neuromusculares. Es obvio que el consejero debe dar tanta información como sea necesario en un lenguaje comprensible, y de esta manera ellos puedan hacer sus propias decisiones de acuerdo a sus planes para el futuro.

El riesgo preciso de herencia en las mujeres que son parientes de un chico con Duchenne depende de una diagnosis exacta del chico y del estatus de portadora de la mujer de la familia que busca asesoría. Si esto no se ha realizado aun, el consejero podría iniciar la realización de tales procedimientos de diagnostico, solicitando y pidiendo que todo reporte científico-medico este disponible para el o ella. El exacto diagnostico de portadora es esencial para cada mujer en riesgo: la cual al tener un riesgo aumentado de tener un niño con Duchenne, al decidir embarazarse se le debe ofertar una *diagnosis prenatal* en las etapas más tempranas posible del embarazo. En cualquier nivel, el significado del riesgo, sea alto o bajo, debe ser explicado y enfatizarse que a pesar de ser bajo el riesgo, aun así podría ser posible que el nuevo niño estará afectado. Es importante también hacer que se entienda que el riesgo de herencia se mantiene igual para cada niño subsiguiente que se tenga, independientemente de que haya o no otro niño afectado. El consejero debe ayudar a los padres de forma no-directa a que alcancen una decisión con diferentes opciones a las comunes del plan de vida y de familia cuando se enfrentan a un riesgo aumentado de heredar la enfermedad.

**La responsabilidad de las Mutaciones.** Las mutaciones ocurren como consecuencia de las leyes básicas de la naturaleza. Estos cambios ocasionales de la información genética son necesarios para el desarrollo de la vida y la evolución a organismos más complejos. Muchos procesos biológicos y físicos que causan estas mutaciones, por ejemplo la división celular y los rayos cósmicos, no pueden ser alterados o influenciados de forma alguna. Por tanto, ninguna persona es o puede hacerse responsable de las mutaciones perjudiciales en sus genes. En particular, una madre portadora no es culpable y no debe acusarse por la mutación que causa una enfermedad hereditaria como la distrofia muscular Duchenne de su hijo. Una actitud así no ayudara a enfrentar todas las cosas y problemas que trae la enfermedad.

**Diagnóstico prenatal.** El procedimiento más práctico y recomendado es por *muestra de vellosidades coriónicas* (chorionic villi), una técnica de biopsia con la cual células fetales son obtenidas de la placenta en desarrollo por succión a través del cervix o el abdomen de la madre. Esta técnica puede ser realizada tan temprano como la décima semana de embarazo pero tiene un riesgo de inducir el aborto del 1-2 por ciento. El material genético obtenido de las células fetales es entonces analizado para conocer el sexo del niño. Si fuera varón, el material se examina con métodos moleculares de diagnóstico para la misma mutación encontrada en el primer chico de la familia afectado.

La amniocentesis, que es la toma de pocos milímetros de fluido amniótico, puede hacerse en la 14 o 15 semana de gestación con un riesgo de aborto de 0,5-1 por ciento. Las pocas células fetales obtenidas tienen que multiplicarse en cultivo por cerca de 2 a 3 semanas antes de que técnicas de análisis puedan ser realizadas, o estas pueden en ocasiones ser usadas directamente como se explica en el párrafo anterior.

**Consulta y asesoría continuada.** Durante los siguientes años a la diagnosis, el contacto con expertos médicos y sociales experimentados podría ser necesario con cierta regularidad. En estas consultas, el problema de las condiciones hereditarias y psico-sociales presentes, tales como formación, escuela y profesión, pueden ser discutidas. La variedad de posibilidades para obtener ayuda deben ser presentadas. Los padres necesitan ser asistidos en su primer contacto con las autoridades locales de salud. Las organizaciones para personas discapacitadas y sus padres en diferentes países pueden a menudo proveer asistencia directa a través de sus servicios personales de cuidado. Es también importante establecer contacto entre las familias quienes se enfrentan a los mismos problemas en encuentros personales o a través de correo postal o electrónico a nivel nacional e internacional.

## **Etapas II**

### **Leve Debilitamiento Muscular e Inicio de Restricciones de Movimiento**

#### **Edad de alrededor de 3 a 6 Años**

En esta etapa temprana, los primeros síntomas de la enfermedad se manifiestan por sí mismos: fuerza muscular reducida, primeras restricciones de movimiento dentro del rango completo normal de las articulaciones. El pediatra de la familia y fisioterapeuta con especial conocimiento de las enfermedades musculares deben trabajar juntos y ver cual será el primer objetivo para aumentar y proteger las funciones musculares individuales del niño durante el mayor tiempo posible. Ambos deben hacer partícipes a los padres para que de esta forma ellos mismos puedan realizar los tratamientos y ejercicios, y por encima de todo, ellos deben dejarlos ser los intermediarios de su hijo debido a que ellos lo conocen mejor, saben sus necesidades, que es lo mejor para el y cuales son sus posibilidades y limitaciones. En varias instancias ellos necesitarán hacer las decisiones en su nombre.

**Mantenimiento de la fuerza muscular.** De acuerdo a los deseos del niño, las *actividades físicas normales* deben ser permitidas e incentivadas. Deportes de alto rendimiento o que necesiten un entrenamiento físico exagerado deben ser evitados. Caminar y otras actividades físicas deben ser incentivadas de acuerdo a las posibilidades individuales del niño. Este tipo de estrés físico más que ser perjudicial, puede ser beneficioso en esta etapa. El *nadar* es un ejercicio útil, debiéndose implementar desde

edades muy tempranas, y se recomienda cualquier estilo de nado menos de mariposa; con temperatura del agua entre 28 y 31 grados centígrados de preferencia, pero si esto es difícil de encontrar no es absolutamente necesario. Montar bicicleta, triciclo o bicicleta estacionaria es recomendado. Juegos de pelota de cualquier clase, incluyendo fútbol soccer, también es recomendable. El niño debe ser incentivado a vestirse el mismo y responsabilizarse de su cuidado personal y sus necesidades diarias de forma más independiente posible.

Los chicos todavía son niños, por lo que todo ejercicio debe ser presentado en un ambiente de juego, y solo deben realizar los ejercicios dentro del alcance que permite la disminuida fuerza muscular. Las capacidades físicas de otros niños no deben ser usadas como punto de referencia de objetivo a alcanzar.

Las articulaciones especialmente propensas a contracturas tempranas, cadera, rodilla y tobillo, necesitan ser movidas completamente en todas direcciones durante tales actividades. Los niños, especialmente aquellos quienes tienen inclinación a ser pasivos, tienen que ser “estirados”. Los padres deben realizar ejercicios diarios adicionales de estiramiento e incorporarlos en el juego del niño tanto como sea posible e instruidos por un fisioterapeuta con experiencia.

Estar en cama de forma innecesaria debe ser evitado, por ejemplo en caso de una fiebre ligera. Si es necesario estar en cama por más de 2 días, ejercicio activo intermitente para los músculos pélvicos deben ser realizados. El niño debe ponerse de pie cerca de 5 veces al día durante 5 a 10 minutos.

**Fisioterapia.** Aunque no hay un consenso entre los expertos sobre la importancia de la fisioterapia en chicos con distrofia muscular Duchenne, la fisioterapia puede tener una influencia positiva en el desarrollo de la debilidad muscular y retrasar contracturas. La fisioterapia es también necesaria para desarrollar un buen balance e incentivar al niño a realizar nuevas actividades.

La fisioterapia puede solo ser efectiva tanto como las articulaciones sean libremente móviles en todas direcciones y tanto como los músculos antagonistas no se acortan. En esta etapa temprana, entre los 4 y 5 años de edad, leves restricciones en el rango de movimiento de las articulaciones se vuelven aparentes: las articulaciones de cadera, rodilla y tobillo no pueden ya ser normalmente sobre-extendidas y también la abducción de la cadera es afectada, por ejemplo las piernas no pueden ser cerradas completamente. Con el tiempo, los músculos se vuelven demasiado tensos o contracturados y empiezan a deteriorarse a un paso incrementado.

**Férulas durante la noche.** Hay una controversia de cuando deben recomendarse férulas rígidas de tobillo durante las noches en esta etapa de la enfermedad, desde que su capacidad de retardo de contracturas no ha sido científicamente probada. Su uso puede ser una carga para el chico y su familia. Sin embargo, si son usadas desde temprano y regularmente, el niño podrá acceder a usarlas y las férulas podrán posiblemente retrasar el desarrollo de contracturas en el pie.

**Intervención quirúrgica ortopédica temprana.** Cuando el médico y, por encima de todos, el fisioterapeuta detecta los primeros signos de un deterioramiento del rango de movimiento de las articulaciones en ambas piernas, es posible tratar las contracturas por

medio de una intervención quirúrgica ortopédica temprana. El objetivo de una cirugía temprana es preservar la habilidad para caminar del chico sin el uso de ayudas técnicas y de esta forma extender en lo posible su independencia. Al ser retardado el desarrollo de las contracturas de pies, rodillas, y caderas por varios años, hay mucha menor necesidad de ejercicios fisioterapéuticos de estiramiento, y varios de los niños mantienen durante mayor tiempo la capacidad de caminar sin asistencia que si no se hubiera realizado la operación. Al finalizar su capacidad para caminar de forma independiente, el niño operado puede usar ortosis, como se describe en la etapa IV, sin ningún o solo un menor ajuste quirúrgico adicional.

En efecto, hay dos acercamientos de la intervención quirúrgica ortopédica los cuales reflejan diferentes filosofías: un *acercamiento mas conservador* con un mínimo de cirugía al finalizar la fase de ambulación independiente alrededor de los 10 años, o un *tratamiento temprano* con cirugía comprensiva alrededor de los 5 años, cuando los síntomas son mas notorios, pero requiriéndose menos fisioterapia durante la fase de ambulación independiente.

Si los padres deciden que una cirugía temprana sea realizada, es obvio que esto debe solo ser hecho en centros con una extensa experiencia en el procedimiento quirúrgico y solo cuando esten disponibles apropiadas exámenes de seguimiento.

En estas operaciones ortopédicas tempranas, al inicio del deterioro de la capacidad de sobre-extensión de las articulaciones de cadera, rodilla y tobillo, así como el deterioro del rango de movimiento de la pelvis, es completamente corregido al tratarse quirúrgicamente las contracturas de cadera, rodilla y tobillo y la remoción parcial de la banda iliotibial, operando solo en tejidos suaves conectivos y tendones. Posteriormente, los músculos recobran su capacidad física óptima. Cerca de tres días después de la operación, el niño es capaz de levantarse de la cama y caminar bajo la supervisión de un fisioterapeuta. La operación por si misma no debe ser difícil de realizar por un cirujano ortopedista con experiencia en estos métodos. Las largas cicatrices en los muslos son solo consecuencias cosméticas menores.

**Tratamiento con corticoesteroides.** Varios estudios en los pasados 10 años han mostrado el beneficio de la prednisona en la distrofia muscular Duchenne. El principal problema han sido los inevitables efectos secundarios, especialmente el aumento de peso. La mayoría de los problemas se muestran en niños mayores. Recientemente, niños menores han sido tratados y diferentes esquemas de tratamiento han sido implementados para tratar de reducir los efectos secundarios. El deflazacort, una droga similar a la prednisona, ha sido también probada teniendo menos efectos secundarios.

Los corticoesteroides *prednisona* y *deflazacort* pueden retrasar el deterioro muscular por varios años, probablemente debido a su efecto anti-inflamatorio. En un estudio doble ciego (un método para comprobar algo) en Alemania, estas dos drogas fueron comparadas con el resultado de que el deflazacort muestra menos aumento de peso que la prednisona, pero es mas frecuente que lleve al desarrollo de cataratas. La más probable dosis recomendada en el futuro podría ser 0,75 mg de prednisona/kilogramo/día o 0,9 mg de deflazacort/kilogramo/día. Las estadísticas de evaluación del estudio no han sido completadas todavía, una recomendación definitiva de medicación de alguno de estos dos esteroides no puede ser dada en este momento. Si los padres desean que su hijo con Duchenne sea tratado con estas drogas, necesitan obtener la información de las

pruebas que centros de pruebas están realizando, este tipo de tratamiento *debe ser realizado solo en el contexto de un estudio científico*, con supervisión y valoración médica.

**Jardín de niños o Preescolar.** En esta etapa de su enfermedad, los chicos con Duchenne están muy levemente discapacitados. Ellos deben ir al jardín de niños de su vecindario como los otros niños. En el jardín de niños la maestra/o, aun así, debe saber acerca de la enfermedad y que debe evitar ponerle al niño demasiado estrés físico. Ella o él debe también explicarle la situación a los otros niños quienes son normalmente deseosos de aceptar y ayudar a su amigo cuando es necesario.

### **Etapa III**

#### **Aumento del Debilitamiento Muscular y Contracturas**

#### **Edad de alrededor de 6 a 10 Años**

En esta *fase transitoria* antes de la pérdida de la habilidad para caminar de forma independiente, los principales problemas a enfrentar es la mayor disminución de la fuerza muscular y el desarrollo y aumento de contracturas en los músculos de pies, piernas, y caderas las cuales harán más y mas difícil para el niño mantener su balance mientras camina. El chico quien ha tenido desde su comienzo manejo quirúrgico de las contracturas tendrá menos problemas que aquellos sin tales operaciones tempranas. Algunas de las siguientes sugerencias de tal forma se aplicarían durante tanto tiempo como el problema ocurra

**Fisioterapia.** Las actividades y los ejercicios de la primera fase deben ser continuadas. En base al fortalecimiento de la disminuida fuerza muscular y al manejo de las contracturas de la mejor forma posible, el ejercicio activo de los músculos afectados tendrá que ser *realizado diariamente* y con la ayuda de los padres. Tan pronto como las contracturas aparecen, un fisioterapeuta con experiencia deberá mostrarle a los padres como aplicar dos veces al día el tendón de Aquiles, la banda iliotibial (una banda de tejido conectivo desde el hueso iliaco en la pelvis hasta la pantorrilla), y los flexores del tobillo. El estiramiento de músculos, ligamentos, y articulaciones debe realizarse con 10 a 15 repeticiones, cubriendo el rango completo de movimiento de la articulación. Estos ejercicios deben ser realizados al menos durante 10 segundos por cada repetición y deben realizarse lentamente y con la *activa cooperación* del niño.

Adicionalmente son recomendados ejercicios suplementarios: flexionar la parte superior del cuerpo contra una pared mientras mantiene las plantas de los pies totalmente apoyadas en el suelo; recostarse de panza o sobre el vientre mientras lee o ve la televisión. La posición equina o de puntas del pie debe ser evitada, lo que significa dar soporte a la articulación del tobillo.

Si es posible del todo, estos ejercicios deben ser incorporados en las actividades de juego del niño. Otras actividades deben ser consideradas como jugar luchitas con un adulto en el suelo, terapia de montar caballo (si es que posible donde se vive), nadar, fútbol soccer, baloncesto, pelota gimnástica, y karate. Estas actividades mejoran el balance debido a que el niño tiene que desarrollar movimientos para mantener el balance mientras camina.

Todos estos ejercicios y actividades necesitan ser realizadas diariamente por miembros de la familia y ser supervisados por un fisioterapeuta al menos dos veces al mes y por el médico de la familia cada tres meses. El fisioterapeuta debe también hacer mediciones respiratorias para determinar una línea de base y de igual forma checar los signos que indiquen la necesidad de la primera o adicionales intervenciones quirúrgicas ortopédicas.

**Medidas Ortopédicas.** Cuando el niño empieza a caminar las puntas de los pies, desarrollando una posición equina de los pies, transferir el tendón de músculo de atrás de la pantorrilla (tibialis posterior) al frente del pie por encima puede ser de mucha ayuda. Este músculo normalmente desciende la punta del pie. La transferencia contrarresta la formación de la deformidad del pie equino y permite al niño calzar zapatos normales. Esta operación puede ser realizada con las posteriores operaciones en las articulaciones de la cadera, rodilla y tobillo.

Zapatos de peso ligero con suelas corrugadas de goma son de mucha ayuda para que el niño no se resbale y caiga en suelos lisos resbalosos. No obstante, zapatos especiales u ortopédicos no son recomendables en esta etapa.

**Escuela.** Ya que la mayoría de los chicos con Duchenne son tan inteligentes como cualquier otro chico, ellos pueden y deben ir a una escuela regular. De nuevo, al igual que en el jardín de niños o preescolar, los profesores deben dejarle saber a todos los estudiantes y sus padres que tipo de enfermedad es la distrofia muscular Duchenne, que esta *no se contagia* y que tal enfermedad no es por la falla de algún tipo del niño o de sus padres.

Todos los chicos deben saber que su debilitado compañero algunas veces necesitara ayuda pero solo cuando es muy necesaria. Es importante que al chico con Duchenne se le permita hacer cosas que todavía sea capaz de hacer, como escribir de forma independiente. Si el escribir a mano se vuelve difícil, hacerlo en una computadora debe serle permitido. Es probable que se le haga difícil participar en actividades deportivas, sin embargo no debe ser excluido completamente de los juegos de competencia u otras actividades, por ejemplo puede hacer el papel de árbitro.

Si es del todo posible, el salón de clases debe ser fácil de acceder, probablemente en planta baja con rampas adecuadas para silla de ruedas. Se aplica lo mismo para los baños. Es recomendable que siempre uno de los compañeros mayores se responsabilice un día en particular de prestar ayuda al chico discapacitado.

**Asesoría o Consejo Psicológico.** Cerca de los 8 a 10 años de edad, y algunas veces antes, el niño comienza a preocuparse por la clase de enfermedad que sufre y que no tiene cura por ahora. Cuando el niño empieza a preguntar sobre la muerte y el morir, es menos difícil si se maneja en la casa y escuela como tema de interés general que no concierne solo a un niño con una enfermedad que puede peligrar la vida. En algunos casos los padres pudieran desear que estas preguntas sean respondidas por un psicólogo, y ellos mismo podrían también necesitar consejo profesional para estar mas aptos para lidiar con estas preguntas y problemas.

En esta etapa, es importante enseñar al niño a como pedir ayuda, posteriormente el aprenderá como organizar a quienes lo ayudan y volver un compañerismo activo en una relación paciente-ayudante. Estos ayudantes pueden volverse nuevos amigos, cuando son jóvenes y tienen los mismos intereses como música, computadoras, etc.

## **Etapa IV**

### **Capacidad Disminuida para Caminar**

#### **Edad de alrededor de 10 a 14 Años**

**Ortosis largas de sostén de pierna.** A pesar de todos los esfuerzos en el manejo, los músculos deteriorados harán más y más difícil al niño mantener su balance. El caminar de forma independiente tarde o temprano se volverá imposible debido al desarrollo de contracturas y pérdida de fuerza muscular. Con el fin de mantener al chico en condición óptima tanto como sea posible, su habilidad para caminar y ponerse de pie puede ser extendida por algunos pocos años con el uso de Ortosis largas de sostén de pierna. En la mayoría de los casos, una intervención quirúrgica ortopédica será necesaria antes que las ortosis puedan ser usadas.

El chico caminará con las piernas rígidas al usar las ortosis de sostén, por lo cual significa que la forma de andar no será siempre práctica para caminar en exteriores. El necesitará de tal forma usar silla eléctrica para moverse en largas distancias. Sin embargo, las ortosis no solo se aplicaron para que el niño pudiera caminar independientemente en interiores. Estas hacen el cuidado y manejo más fácil para los padres o hermanos debido a que no es necesario cargarlo o sostenerlo cuando él vaya al baño, a la cama, o para vestirse, ya que él puede mantenerse de pie por sí solo con solo una pequeña ayuda. Estar de pie y caminando con las ortosis estira los músculos que tienden a desarrollar contracturas en las piernas. Consecuentemente, esto reduce la necesidad de fisioterapia de buena forma. Para el chico, él sentirá como le alivia ser capaz de ponerse de pie tantas veces al día como él quiera y estirar la espalda y las piernas cuando de otra forma estaría confinado a estar sentado en una silla.

Hay, sin embargo, algunos expertos quienes objetan el uso de ortosis de sostén debido a que el caminar no es muy normal, por lo tanto, bastante estresante. El uso de silla de ruedas es muchas veces visto como una situación más fácil. Pero las consecuencias positivas de las ortosis para la vida diaria del niño en interiores y las ventajas de un uso temprano de silla de ruedas eléctrica (o manual empujada por alguien) en exteriores, conduce a que se recomiende el uso de ambas, ortosis de sostén y silla de ruedas en esta etapa de la enfermedad.

**Medidas Operativas.** La ambulación independiente con ortosis de sostén en las piernas por un periodo de tiempo solo puede ser lograda con intervenciones quirúrgicas de las contracturas de ambas piernas, lo cual provee que los músculos continúen suficientemente funcionales para balancear bien al tronco. Pero aun después que el caminar independientemente con ortosis se haya perdido algún tiempo después, todavía es ventajoso para el chico no tener articulaciones contracturadas, lo cual facilita sus actividades de la vida diaria y tratamientos posteriores.

Efectos positivos en la respiración pueden ser esperados si el chico puede todavía caminar y ponerse de pie cada día por pocas horas, igualmente el desarrollo de contracturas y la deformación de la columna o *escoliosis*, será retardado. Por estas razones, el niño y su familia debe interesarse en mantener la ambulación y la capacidad de estar de pie tanto como sea posible y el *uso exclusivo* de silla de ruedas debe ser postpuesto lo más posible.

Es preferente que la operación ortopédica adicional y el uso de ortosis debe de realizarse cuando el chico se encuentra en el final de su habilidad para caminar (cerca de los 10 años de edad). Cualquier contractura en la cadera, rodilla, o tobillo debe ser intervenida por medio de tenotomía, que es intervenir quirúrgicamente los tendones, de esa manera el chico puede usar las ortosis de sostén. Estas ortosis tienen que ser hechas de forma individual por un ortopedista especializado. El protocolo típico de tratamiento podría ser: día 1, admisión al hospital y moldeo para la preparación de las ortosis; día 2: tenotomía percutánea bilateral del tendón de Aquiles y flexores de la cadera; día 3 a 5: estar en cama; día 6: calzar las ortosis y ponerse de pie con ellas; día 7 y 8: caminar de forma asistida y libre con las ortosis; día 9: dada de alta del hospital. Es importante que el estar en cama durante el día sea mantenido al mínimo. Habrá solo un pequeño dolor después de la operación, principalmente en el talón, el cual puede ser fácilmente controlado con analgésicos usuales.

El chico caminara en las ortosis con las rodillas aseguradas y solo en superficies planas, debiéndose usar durante la mayoría del día. Es importante para mantener el balance una orilla o "labio" en la parte superior de las ortosis, en la cual el chico se apoya o se asienta mientras las usa.

**Examinaciones de control.** En esta fase de la enfermedad, es cuando el chico con Duchenne a menudo se mantiene en posición sentada por un largo tiempo, la escoliosis que es una deformación de la columna empieza a desarrollarse, así como una oblicuidad pélvica. Es en este momento, que la columna y la pelvis deben ser examinadas cada 6 meses para que la estabilización quirúrgica pueda ser considerada tan temprano como sea posible al inicio de la siguiente etapa, la etapa de silla de ruedas. En estas exámenes de control, la columna debe ser radiografiada con rayos-X desde el frente y un lado en posición sentada recta.

Para detectar tempranamente desordenes de la función pulmonar, la capacidad vital o respiratoria (el máximo volumen de exhalación después del máximo de inhalación), y el punto máximo de flujo (la máxima fuerza del flujo de exhalación), deben ser medidos al menos dos veces por año desde la edad de 9 años en adelante.

**Prevención de problemas respiratorios.** En este punto, *ejercicios respiratorios profilácticos* son recomendados junto con la fisioterapia. Esto debe ser incorporado en el juego del niño, si es posible iniciándolo desde antes de los 9 años de edad. Es importante enseñar a los padres como prevenir la acumulación de secreciones en las vías respiratorias dando soporte manual al toser cuando sea necesario (vea el párrafo de acción de toser asistida mas abajo), y cambiando la posición del niño de lado a lado y de espaldas durante la noche. Si las secreciones se han acumulado estas pueden ser aflojadas y removidas dando palmadas y por vibración en diferentes posiciones del cuerpo, hasta eventualmente llegar a la posición con la cabeza baja. El *fumar nunca debe ser permitido* en presencia del niño. Si infecciones pulmonares con dificultades para respirar ocurren en esta etapa, el chico debe ser hospitalizado inmediatamente.

**Cardiomiopatía.** La proteína distrofina no solo esta faltante en los músculos esqueléticos sino también el músculo cardiaco que es el corazón, esto conduce con el tiempo a una afectación cardiaca o a una cardiomiopatía, y esto normalmente se vuelve el mayor problema en las etapas tardías de la enfermedad. Algunos chicos con Duchenne desarrollan disfunciones tempranas del miocardio antes de sufrir una insuficiencia

respiratoria, y esto a menudo dificulta determinar el problema real. Por debajo de los 14 años de edad, cerca del 15 por ciento tienen significativas anomalías cardíacas. Los problemas cardíacos de los chicos con Duchenne, sin embargo, son aliviados con la disminución de la masa muscular por la enfermedad lo cual reduce la carga de la capacidad de bombeo del corazón.

Muchos de los chicos con Duchenne no se quejan de problemas cardíacos debido a que ellos no son físicamente activos y sus otros problemas son mayores. Pero cada chico debe ser chequeado por un cardiólogo desde los 8 años en adelante, con eco-cardiografía desde los 10 años, y con técnica de ultrasonido y Doppler para determinar la contractilidad miocárdica desde los 12 años de edad. El valor diagnóstico del electrocardiograma es limitado. Antes de cualquier cirugía, es importante evaluar la función cardíaca. La insuficiencia cardíaca debe ser tratada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Los esteroides para tratar problemas cardíacos no son recomendados y el tratamiento con digoxina sin una cuidadosa supervisión es peligroso y puede conducir a severas arritmias.

**Problemas dentales.** Un desbalance entre los músculos orales y el alargamiento de la lengua puede causar una mordida cruzada de los molares en muchos de los chicos con Duchenne. Como este desbalance es resultado del curso de la enfermedad, la corrección de este problema particular no es recomendada, a menos provoque una muy mala masticación.

## **Etapa V Adolescencia Edad entre los 12 y 18 Años**

**Finalización de la habilidad para caminar.** En esta etapa, la disminuida fuerza muscular reducirá adicionalmente la habilidad para caminar del chico, al punto que el no será más capaz de caminar por largos periodos sin asistencia, y solo cortas distancias podrán ser cubiertas sin fatiga excesiva. Si el joven no tiene todavía una silla de ruedas, el uso de silla de ruedas debe ser considerado, tanto para actividades en exteriores e interiores. Aunque la silla de ruedas a menudo es percibida como la materialización de la culminación de un proceso irreversible, su uso, el cual no debe evitarse, no debe ser considerado una catástrofe. Es un alivio para mucho del estrés físico del joven y en esta etapa le ayuda más contar con ella que no tenerla para realizar las actividades diarias.

Muchos de los chicos con distrofia muscular Duchenne dejan de caminar de forma independiente entre los 10 y 12 años. Aquellos que todavía pueden caminar sin ortosis de sostén pueden tener una forma leve de distrofia Duchenne o aun Becker. Es aconsejable en esos casos chequear su diagnóstico original con métodos modernos.

**La silla de ruedas.** En la mayoría de los casos (donde sea posible), debe usarse una silla eléctrica desde el principio debido a que una silla de ruedas manual solo podrá ser impulsada por el mismo de forma eficiente algunos pocos meses. No obstante, una pequeña y ligera silla manual es recomendada y de ayuda para movilizarse en áreas pequeñas dentro de la casa y especialmente para visitar lugares que no están adaptados para una silla eléctrica.

El tamaño y ancho de la silla de ruedas así como la configuración de las ruedas y su diámetro deben ser seleccionadas de acuerdo al tamaño del cuerpo y al uso cotidiano, para exteriores o interiores. Si es posible esta debe tener un respaldo con descansa cabeza que al menos permita un cambio a una posición horizontal que a la vez permita la relajación intermitente de la columna. Deberá ser posible también que el asiento y el respaldo en una sola unidad se reclinen hacia atrás. Los descansa pies deben poder ser ajustados individualmente para que la posición de sentado pueda ser cambiada. Para mantener la columna recta tanto como sea posible debe evitarse que el chico se sienta de forma asimétrica, la lordosis de la zona lumbar de la columna debe ser fuertemente soportada y los descansa brazos y el panel de control (si es eléctrica) de la silla de ruedas deben estar cerca al cuerpo. Por razones de seguridad y confort, la silla de ruedas debe tener un cinturón de seguridad con un mecanismo eléctrico de sujeción.

La etapa de la adolescencia esta caracterizada por un aumento de las contracturas existentes en las articulaciones de la cadera, rodilla y tobillos, así como por el encorvamiento y giro de la columna (kifoescoliosis). Contracturas de los hombros, muñecas, y dedos gradualmente aparecerán también. Los chicos con Duchenne quienes usan exclusivamente silla de ruedas, algunas veces se quejan de sentir cansancio en la espalda, presión en las nalgas, y pies fríos. Para algunos casos, esto puede ser mejorado con una corrección de la posición de sentado con cojines o si fuera posible, aplicando funciones eléctricas de la silla de ruedas como las mencionadas mas arriba, que permitan al chico cambiar su posición por si mismo tanto como desee.

**Fisioterapia.** En este punto, el desarrollo adicional de contracturas en las piernas constituye la mayor incomodidad para el chico. Virtualmente solo es posible la posición sentada y pueden solo dormir de lado y de espaldas con las rodillas flexionadas y sostenidas con cojines. Por lo tanto, ejercicios de estiramiento adicionales para los músculos y tendones deben ser llevados a cabo regularmente para retardar la progresión de las contracturas, igualmente en los brazos

El fisioterapeuta debe ir a lado del chico y seguir adelante en la toma de medidas terapéuticas con las cuales poder incrementar las expectativas y calidad de vida: La corrección quirúrgica de la escoliosis, y la ventilación mecánica. El rol del fisioterapeuta también es preparar al chico y sus padres para tales intervenciones.

El joven ahora es lo suficiente mayor para hacer sus propias decisiones de cómo ser tratado y como controlar su propio tiempo. Junto con los especialistas, el debe decidir como integrar los ejercicios físico en las actividades de la vida diaria. El debe tener el suficiente tiempo para desarrollar y lograr alcanzar habilidades sociales e intelectuales de forma que le permitan compensar tanto como sea posible su discapacidad física.

El objetivo de la fisioterapia es mantener la independencia física tan lejos como sea posible por medio del ejercicio físico y aceptando toda oferta de ayuda. Una creciente series de ayudas técnicas permite compensar las debilidades y discapacidades. Como el fisioterapeuta es a menudo mas cercano a la familia que los otros especialistas médicos, ella o él puede jugar un rol de mediador, supervisando cuando se requiera una intervención en particular, por ejemplo el uso de ayudas mecánicas respiratorias de respiración por flujo de aire intermitente de presión positiva (IPPB en sus siglas en ingles) o ayudas para mantener libres las vías respiratorias de secreciones tal como el uso de un aparato de flujo continuo de presión positiva (CPAP en sus siglas en ingles). Ella o él

debe también enseñar a los padres técnicas de tosido asistido para remover secreciones y superar los incidentes respiratorios que ponen en riesgo la vida.

**Manejo respiratorio.** La prognosis para un chico con Duchenne, por ejemplo su futuro de vida, depende de que tanto pueda extenderse su función respiratoria. Los músculos usados en la inhalación y exhalación son afectados por la enfermedad y problemas respiratorios ocurrirán con o sin deformidades en la columna. Las consecuencias son desordenes en la respiración durante el sueño y frecuentes infecciones respiratorias.

Los padres y su hijo deben entender que los síntomas asociados con disfunción respiratoria y, cuando estén presentes, necesitan un contacto inmediato con expertos médicos para evaluar la necesidad de tratamiento respiratorio. Las disfunciones respiratorias empiezan con síntomas de hipoventilación nocturna: insomnio, pesadillas, frecuentes llamadas nocturnas y dolores de cabeza al despertar, fatiga y somnolencia durante el día, disminución de capacidad intelectual, perdida de apetito, perdida de peso, infecciones respiratorias frecuentes, y anormalidades del ritmo cardiaco. Los gases arteriales, la capacidad vital (o respiratoria) y la fuerza de los músculo respiratorios deben ser medidos, así como un monitoreo de la respiración durante el sueño. Los síntomas de subventilación con un una fuerza muscular menor al 30 por ciento, capacidad vital menor al 50 por ciento o 1,5 litros, una presión parcial de oxígeno menor a 75 mm Hg y/o una presión parcial de dióxido de carbono mayor a 45 mm Hg y/o una desaturación de oxígeno menor a 90 por ciento indican que debe iniciarse un tratamiento. Los desordenes de deglución (para tragar) y factores asociados como obesidad y fumar ponen al paciente en un riesgo mayor.

El tratamiento debe iniciar con la educación de los padres y su hijo para prevenir infecciones respiratorias, controlar el peso, evitar problemas intestinales tales como el estreñimiento crónico, y para aprender técnicas para asistir al tosido y remover secreciones. La asistencia respiratoria debe iniciar durante la noche con un ventilador a través de una mascara nasal, y después, cuando se necesite, ventilación durante el día a través de una pieza bucal que puede ser agregada. En las etapas iniciales, la ventilación nocturna es suficiente para eliminar los síntomas de subventilación. La ventilación intermitente (4 a 5 veces por minuto) a través de una pieza bucal durante el día con el ventilador instalado en la silla de ruedas es muy benéfico en etapas avanzadas. Ventilación preventiva antes que los síntomas ocurran no es efectiva.

Tratamiento para subventilación con solo oxígeno no debe, ni esta indicado y **puede ser peligroso.**

**Ventilación vía traqueotomía.** La respiración a través de una apertura en la traquea, es recomendado cuando el chico con Duchenne tiene poca autonomía respiratoria y muestra pobres resultados la ventilación no-invasiva o cuando los desordenes de deglución conducen a aspiración crónica de saliva y comida. La traqueotomía puede ser muy efectiva, pero esta no es usualmente reversible e incrementa drásticamente la dependencia de cuidados los cuales pueden no estar disponibles en todo caso.

**Asistencia para toser.** La limpieza de los pulmones de secreciones normalmente lograda por medio del toser es difícil para un chico con Duchenne cuyos músculos abdominales y respiratorios están severamente deteriorados. Un fisioterapeuta especialmente entrenado sabe como asistir al toser y debe mostrar a los padres u otros

cuidadores estas técnicas las cuales pueden salvar la vida en una emergencia. Esto es muy importante debido a que la incapacidad para toser en una emergencia puede fácilmente llevar al deceso por sofocación.

**Corrección quirúrgica de la escoliosis.** Cuando un chico con Duchenne empieza a usar la silla de ruedas predominantemente, un debilitamiento adicional de los músculos de la espalda conduce a la deformación progresiva de la columna conocida como escoliosis. Esta deformación no puede ser corregida por medios como corsets ortopédicos, únicamente por la estabilización quirúrgica. Entre las diferentes técnicas quirúrgicas, las más aplicadas a menudo son las técnicas de *Luque* y de *Cotrel-Dubousset* en las cuales la columna es estabilizada con varillas de acero unidas a las vértebras con alambres o tornillos. Esta extensiva operación se ha vuelto rutinaria y se realiza en más del 80 por ciento de los chicos con Duchenne en los países desarrollados. Esta cirugía debe solo ser realizada en centros médicos con experiencia y solo cuando se ha asegurado un seguimiento de varios años.

Al momento de la corrección de la columna, los chicos con Duchenne tienen una cardiomiopatía aunque mayormente sin signos clínicos de una insuficiencia cardíaca. Antes de la cirugía, no es posible evaluar la real tolerancia cardíaca al estrés causado por la operación. Es destacable que durante la cirugía de la columna, los chicos usualmente no muestran problemas en ventrículo izquierdo si no más bien una insuficiencia en el ventrículo derecho. Ellos también tienen una función de plaquetas sanguíneas deficiente a pesar de un normal tiempo de sangrado, por lo tanto son necesarias extensivas transfusiones de sangre durante la cirugía y sustituciones con el inhibidor de proteasa, aprotinina, a menos se alérgico el chico a ella.

Después de la operación, el chico no necesita usar un corset ortopédico. La operación generalmente no tiene influencia mayor en el crecimiento ya que el crecimiento de la columna de un chico con Duchenne se detiene normalmente entre los 12 a 14 años de edad. Al contrario, la columna es estirada con la operación, volviendo mas alto aun al chico. La mayoría de los chicos y sus padres evalúan positivamente el mejoramiento de la posición de sentado y la estética física, y la calidad de vida después de la corrección quirúrgica de la columna. Más del 90 por ciento dan su consentimiento para esta extensiva operación.

El mejor momento para esta operación quirúrgica es, cuando el ángulo de curvatura de la columna mientras se esta sentado apenas exceda los 20 grados y este aumentando adicionalmente. Una cirugía preventiva antes que se presente la escoliosis no es recomendable. Los prerrequisitos para la cirugía son una buena condición general y una capacidad vital (respiratoria) mínima de cerca de 30 por ciento de lo normal. La extensión de la curvatura, sin embargo, usualmente no es el factor limitante para la cirugía. La corrección de la escoliosis por la cirugía de la columna no necesariamente aumenta la capacidad vital. Sin embargo, el chico podrá respirar mejor y a menudo necesitara menor asistencia respiratoria más adelante. De forma adicional, la fusión de las vértebras de la columna durante la operación ayudara a minimizar las deformidades secundarias de la caja torácica. Es importante que la operación quirúrgica de la escoliosis sea seguida por una adaptación de la silla de ruedas y de la altura de la mesa que use, para asegurarse que el joven pueda mantener el uso de sus manos para comer y escribir como lo hacia antes de la operación.

**Escuela y educación profesional.** Hay muchos chicos con Duchenne que asisten al bachillerato (preparatoria) o aun a la universidad. Si las apropiadas ayudas técnicas están disponibles, no hay prácticamente limitaciones para enfrentar el reto educativo en tanto no requiera fuerza física. Trabajos relacionados con computadoras, como programador, podría ser la primera opción como posible profesión, pero hay muchas otras como traductores, interpretes, maestros, abogados, operadores telefónicos, recepcionistas, escritores y aun políticos. Los padres y toda la familia deben fomentar, apoyar y ayudar al chico si tiene deseos de aspirar a una educación profesional en particular. En varios países, asistencia financiera esta disponible para el entrenamiento de personas discapacitadas.

**Consejo psicológico.** Al llegar a la pubertad, los chicos con Duchenne tienen más preocupaciones que antes al no ser capaces de llevar de una vida emocional y sexual normal. Es entonces, que los servicios de un psicólogo profesional serán requeridos.

## **Etapa VI Adultez Mas de 18 Años de Edad**

En esta etapa, la mayoría de los músculos esqueléticos están deteriorados y el joven adulto depende de un número de ayudas técnicas incluyendo respiración mecánica continua. A pesar de esta situación, con la ayuda apropiada, ellos pueden si lo desean y tienen acceso a todas las ayudas técnicas necesarias, lograr una vida significativa y aun productiva. Pero un asistente personal de tiempo completo puede ser de mucha ayuda si es que fuera algo disponible para aquellos que desean ser independientes de sus padres.

**Problemas específicos.** Los problemas que pudieran aparecer en esta etapa son: dificultades para sentarse de forma recta en la silla de ruedas y controlar la cabeza o dificultades para operar el control de una silla eléctrica con las manos. Estos problemas pueden usualmente ser resueltos con adaptaciones técnicas en la silla de ruedas. Dificultades para operar el tablero de la computadora pueden ser también resueltos por medio del uso de mini tableros o tableros en pantalla y un mouse/ratón especial los que pueden ser sostenidos y operados con una mano. En el caso de que existieran *dificultades de deglución* (para tragar) una correcta posición de la cabeza debe ser asegurada; y quizás pudiera ser necesaria la alimentación de comida en puré o líquida. Estos problemas pueden a menudo ser resueltos con una ventilación apropiada, si fuera necesaria después de una traqueotomía. Los *problemas para dormir* causados por la falta de movilidad del cuerpo pueden ser mejorados con el uso de un colchón de hule espuma o un colchón especial de aire, cuyas cámaras de los lados pueden ser infladas alternadamente, y dispositivos los cuales evitan la presión de las mantas en los pies. Los *problemas de transportación* pueden ser superados con una grúa hidráulica o dispositivos similares; camas especiales que puedan ser inclinadas eléctricamente a menudo son indispensables.

**Los jóvenes son adultos.** Hasta este momento, muchas de las decisiones concernientes a su vida habían sido hechas por sus padres, pero ahora el joven con distrofia muscular Duchenne es un adulto. Esto significa, que el mismo puede y debe decidir como y que aceptar de las sugerencias sus consejeros médicos y sociales. Esto es especialmente importante cuando las decisiones se refieren al inicio de la ventilación mecánica con o sin

traqueotomía. Aun la mas importante decisión, decidir como serán solicitadas las medidas medicas de emergencia, cuando se hagan necesarias, debe ser dejada al joven mismo. De hecho el debe conocer y dar las correspondientes instrucciones por medio de una acta legal antes de que surjan las emergencias.

**Escuela, educación, vida profesional.** Como se menciona anteriormente, prácticamente no hay limites para un joven bien mantenido con distrofia muscular Duchenne, quien cuente con todas las ayudas técnicas necesarias, para asistir a la escuela o universidad o lograr una profesión que no requiera fuerza física. En muchos países (mayormente desarrollados) hay leyes que prohíben la discriminación de personas discapacitadas, y esto significa que toda barrera física la cual impide el acceso debe ser removida y toda ayuda debe ser proveída para que la persona con distrofia muscular Duchenne pueda participar en todas las actividades de la vida. Sin embargo, una excelente educación no garantiza un lugar de trabajo o posición profesional adecuada. Podría ser difícil encontrar trabajo mayormente debido a la severa competencia laboral, y un rechazo puede ser un serio factor. Un empleo sin pago o un subempleo puede a menudo ser mejor que no trabajar del todo.

**Sexualidad.** Este es un tópico algo difícil debido a que los chicos con Duchenne son sexualmente muy normales pero su discapacidad les hace casi imposible vivir una vida sexual normal. No solo estos problemas hacen obligatorio que los jóvenes adultos tengan la suficiente privacidad. Esto pudiera ser más fácil de lograr si ellos pudieran vivir fuera de la casa de sus padres en un ambiente en el cual se incentive la vida independiente y las relaciones de pareja. Aunque todavía es una excepción, aun en países desarrollados, son conocidos matrimonios y uniones de pareja entre un hombre con distrofia Duchenne y una mujer no discapacitada. Si la pareja femenina no es portadora de Duchenne, sus niños no tendrán un riesgo mayor de distrofia Duchenne. El hombre afectado transmitirá su cromosoma-Y normal e intacto a todos sus hijos varones, por lo que serán completamente libres de la enfermedad y de igual forma no la transmitirán mas adelante. Todas sus hijas mujeres recibirán el cromosoma-X del hombre con la mutación y por lo tanto serán portadoras las cuales tendrán un riesgo de 50 por ciento de transmitir el gen mutado a sus niños.

## Conclusión y Observaciones

La distrofia muscular Duchenne siempre ha estado presente en el hombre y también en todos los animales con músculos esqueléticos. Obtuvo su nombre en el siglo 19 después que el fisiólogo francés Duchenne de Boulogne la describió en 1868. Por su modo de herencia, fue sabido a principios del siglo 20 que un defecto en el cromosoma-X era el responsable de la enfermedad, pero solo hasta 1986 fue que el gen mismo, el gen de la distrofina, fue caracterizado, identificándose poco después la proteína distrofina, la cual esta faltante en los chicos con Duchenne. El rápido paso de la investigación genética dio lugar a la idea optimista que un acercamiento génico pronto permitiría reemplazar el gen defectuoso y la proteína, y por lo tanto la enfermedad.

Este optimismo fue prematuro. Los primeros estudios clínicos en 1991 con el método de reemplazo génico, la transferencia de mioblastos, mostró que la técnica que lucia prometedora en ratones fue totalmente inefectiva en los chicos con Duchenne. En este momento, mas de una década desde que se detecto el gen, todavía no hay una terapia

génica, ni para distrofia Duchenne ni para alguna otra enfermedad genética hereditaria como la fibrosis quística. Toda una serie de transportadores génicos, virus u otros vectores, son estudiados en ratones y perros distróficos. Pero antes que estos puedan ser inyectados en los músculos de niños, estos tienen que mostrar que son seguros y efectivos primero en ratones, después en perros y finalmente en niños con Duchenne, mostrando que tales transportadores generan una reaparición de distrofina en el lado interno de la membrana de las células musculares y mejore la función muscular considerablemente. El siguiente paso será el desarrollo de un método que permitirá la aplicación en el flujo sanguíneo de estos transportadores y así sean alcanzados todos los músculos, incluyendo los del corazón y pulmones. Todos estos estudios necesitarán consumir tiempo con experimentos con grandes grupos de chicos con Duchenne. Por último y no menos importante, deben ser resueltos los problemas técnicos y económicos de la manufactura a gran escala del agente terapéutico.

Todos estos requerimientos deben ser considerados y evaluados antes de que sea posible hacer cualquier predicción de que tanto faltara para estar disponible una terapia segura y efectiva para niños con distrofia muscular Duchenne. La respuesta a esta pregunta es una de las cosas más importantes para los padres y sus hijos. Esta probablemente tomara varios años, más cercano a 10 años que a 5, y hasta entonces la distrofia muscular Duchenne será conquistada. Esto no es lo que se había esperado, ese es el lado negativo de este difícil problema, lo positivo es que hay más y más investigadores capaces y dedicados trabajando en laboratorios en varios países buscando una cura: por lo que, ciertamente una terapia efectiva se tendrá, tarde o temprano.

**Texto preparado por:**

Dr. Günter Scheuerbrandt  
Im Talgrund 2  
D-79874 Breitenau  
Alemania  
Tel.: +49-7652-1777, Fax: +49-7652-91813-13  
e-Mail: gscheuerbrandt@t-online.de  
Internet: <http://www.duchenne-research.com>

**Con la ayuda de los siguientes expertos:**

Egbert **Bakker**, Ph.D., Professor dr. Gert-Jan B. **van Ommen**, Department of Human Genetics, Leiden University, Wassenaarseweg 72  
NL-2333 AL LEIDEN, *Human geneticists and molecular biologists.*

Mary Beth **Deering**, 2305 South Greenwood Drive  
USA-JOHNSON CITY, TN 37604, *Physiotherapist.*

Professor Denis **Duboc**, Service de cardiologie, Hôpital Cochin  
27 rue de faubourg St. Jacques, F-75014 PARIS, *Cardiologist.*

Professor Victor **Dubowitz**, M.D., Ph.D., F.R.C.P., D.CH., Francesco **Muntoni**, M.D.,  
Department of Paediatrics and Neonatal Medicine, Imperial College School of Medicine,  
University of London, Hammersmith Hospital, Du Cane Road  
GB-LONDON W12 ONN, *Child neurologists.*

Professor Dr. med. Raimund **Forst**, Orthopädische Klinik, Technische Hochschule Aachen, Pauwelsstraße 30, D-52057 AACHEN, *Orthopaedic surgeon*.

Dott. Claudia **Granata**, Dott. Luciano **Merlini**, Istituto Ortopedico Rizzoli, Via Pupilli 1, I-40136 BOLOGNA, *Neurologists*.

Dipl.-päd. Inge **Heußner-Enderle**, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, Im Moos 4, D-79112 FREIBURG, *Family counselor*.

Professor Eric P. **Hoffman**, Ph.D., Judith C. T. **van Deutekom**, Ph.D., Department of Molecular Genetics and Biochemistry, University of Pittsburgh School of Medicine, Biomedical Science Tower, Room W1211 USA-PITTSBURGH, PA 15261, *Molecular biologists*.

Dr. med. Stefan **Kochanek**, Zentrum für Molekularbiologische Medizin, Universität zu Köln, Kerpener Straße 34, D-50931 KÖLN, *Molecular biologist*.

Dr. Patrick **Leger**, 5, rue de la chèvre, F-69370 ST. DIDIER au mont d'Or, *Pulmologist*.

Professor Dr. med. Bernd **Reitter**, Kinderklinik der Universität Mainz, Langenbeckstraße 1, D-55101 MAINZ, *Child neurologist*.

Birgit F. **Steffensen**, Institut for Muskelsvind, Muskelsvindfonden, Kongsvang Allé 23, DK-8000 ÅRHUS C, *Physiotherapist*.

J. Andoni **Urtizbera**, M.D., Association Française contre les Myopathies, 1, rue de l'Internationale, F-91000 EVRY, *Pediatrician and Psychiatrist*.

Professor Dr. med. Gerhard **Wolff**, Institut für Humangenetik und Anthropologie, Universität Freiburg/Br., Breisacher Straße 33, D-79106 FREIBURG *Human geneticist and Psychotherapist*.

Financial support for the meeting and these guidelines is gratefully acknowledged to VSB Fonds, Welzorg; Stichting Patientenfonds, the Netherlands and Rotary Club Aschaffenburg-Schönbusch, Germany.

Adress of *Duchenne Parent Project Europe*:

Elizabeth **Vroom**, Kerkstraat 283, NL-1017 GX AMSTERDAM  
Tel. 0031-20-6275062, Fax 0031-20-6387795, eMail: [evroom@euronet.nl](mailto:evroom@euronet.nl)

**Traducción y adaptación al idioma español:**

Ricardo Rojas Caballero  
<http://www.distrofia-mexico.org/>  
[distrofiamuscular@yahoo.com.mx](mailto:distrofiamuscular@yahoo.com.mx)  
Playa Rosarito 319  
Fracc. Playa Sur  
CP 82040 Mazatlan, Sinaloa, Mexico