

SECARDI**PED**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA
Y CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO DE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE



**RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA Y CARDIOPATÍAS
CONGÉNITAS**

SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO DE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA Y CARDIOPATÍAS
CONGÉNITAS

1.^a edición: febrero de 2021

© de los autores

Maquetación e impresión:

Lúa Ediciones 3.0, S.L.

ISBN: 978-84-121659-7-5

Depósito legal: M-1992-2021

Las ciencias de la salud están en permanente cambio y los autores han verificado que toda la información se ajuste a los estándares en el momento de la publicación, no obstante antes de su utilización en pacientes debe contrastarse con las recomendaciones actuales.

Todos los derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta obra. Ni la totalidad, ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún tipo de procedimiento electrónico y mecánico, incluidos los de fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin permiso previo y escrito de Lúa Ediciones 3.0, S.L.

Autores

Javier Pérez-Lescure Picarzo: Cardiología Infantil, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Rey Juan Carlos. Secretario de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. Grupo de Cardiología Clínica de la Sociedad Española Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas

María Teresa Fernández Soria: Cardiología Infantil, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. Profesora de la Facultad de Medicina, Universidad Rey Juan Carlos. Grupo de Cardiología Clínica de la Sociedad Española Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas.

Ana Patricia Fariña Ruiz: Cardiología Infantil y Cardiopatías Congénitas, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. Grupo de Cardiología Clínica de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas.

Carlos Labradero de Lera: Cardiología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid. Grupo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas.

Sergi César Díaz: Cardiología Infantil, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. Universitat de Barcelona. Acreditación europea en Ecocardiografía de las cardiopatías congénitas. Posgrado en Genética Cardiovascular. Diploma de competencia en Diseño y Análisis de Investigaciones Clínicas.

Israel Valverde: Jefe del Servicio de Cardiología Infantil, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. Profesor de Pediatría, Universidad de Sevilla-IBIS. Honorary Senior Lecturer-Biomedical Engineering & Imaging Sciences, King's College, Londres, Reino Unido. Grupo de Imagen de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas.

Carlos Alcalde Martín: Cardiología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. Grupo de Cardiología Clínica de la Sociedad Española Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas.

Begoña Manso García: Cardiología Infantil, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Junta Directiva de la Sociedad Española Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. Grupo de Cardiología Clínica e Imagen de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas.

David Crespo Marcos: Cardiología Infantil, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. Profesor de la Facultad Medicina, Universidad Rey Juan Carlos. Grupo de Cardiología Clínica de la Sociedad Española Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas.

Miguel Ángel Martínez Granero: Neurología Infantil, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. Profesor de la Facultad Medicina, Universidad Rey Juan Carlos.

Siglas y acrónimos

AI: aurícula izquierda.

ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina.

ARM: antagonista del receptor de los mineralocorticoides.

CK: creatina-quinasa.

DAI: desfibrilador automático implantable.

DAV: dispositivos de asistencia ventricular.

DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo.

DMD: distrofia muscular de Duchenne.

DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo.

IC: insuficiencia cardiaca.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

MPI: Miocardial Performance Index o índice de Tei.

Onda A: velocidad del llenado ventricular activo (por contracción auricular) medida por Doppler pulsado.

Onda E: velocidad del llenado ventricular pasivo medido por Doppler pulsado.

Onda a': velocidad del movimiento diastólico tardío del anillo mitral medido por Doppler tisular.

Onda e': velocidad del movimiento diastólico precoz del anillo mitral medido por Doppler tisular.

Onda S': velocidad del movimiento sistólico por Doppler pulsado tisular en el anillo mitral.

RMC: resonancia magnética cardiaca.

SECPC: Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas.

TCI: tiempo de contracción isovolumétrica.

TRI: tiempo de relajación isovolumétrica.

VI: ventrículo izquierdo.

VNI: ventilación no invasiva.

Prólogo

Cuando se diagnostica a un niño o una niña una distrofia muscular de Duchenne se generan muchas incertidumbres, no solo en la familia, sino en los profesionales sanitarios que tendrán que cuidarles. Una de esas incógnitas es la posibilidad de desarrollar alteraciones cardiovasculares, que pueden llegar a ser, junto con las respiratorias, las causas de una mala evolución.

La guía con recomendaciones que ha elaborado la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC), encabezada por el Dr. Javier Pérez-Lescure, junto a un numeroso grupo de expertos de la SECPCC, tiene como fin aportar evidencia científica y estandarizar el manejo de las complicaciones cardiológicas en estos pacientes. Quiero agradecerles a todos ellos el esfuerzo de revisión y sistematización que han hecho en esta puesta al día práctica.

Creo que es muy relevante que todos los profesionales conozcamos mejor la enfermedad y su afectación cardiovascular, que se apliquen los mismos protocolos y tratamientos actualizados. También que exista una coordinación interdisciplinar con otros especialistas, o en red, con otros centros. Esta guía servirá, no solo para aumentar el conocimiento actual de las distrofinopatías entre los cardiólogos pediatras, sino que espero que estimule la investigación en este campo. Tenemos retos actuales y futuros que van desde la genética a la medicina personalizada en la búsqueda de tratamientos específicos.

El objetivo final de esta guía de seguimiento cardiológico no es otro que mejorar la calidad de vida y el pronóstico de pacientes pediátricos y adolescentes con distrofia muscular de Duchenne, así como disminuir las incertidumbres de ellos y sus familiares. Espero y deseo, en mi nombre y el de la sociedad que represento, que sirva para avanzar en esa dirección.

Agradezco a las familias de los pacientes su labor diaria, su experiencia es fundamental en lo que todos pretendemos que es cuidar lo mejor posible y ofrecer la mejor calidad de vida a los niños y niñas con distrofia muscular de Duchenne.

Por último, quiero también agradecer al laboratorio PTC Therapeutics Spain su colaboración en la edición y difusión de esta guía.

Madrid, 15 de enero de 2021

Dr. Constancio Medrano López

*Presidente de la Sociedad Española
de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas*

Índice

1. Distrofia muscular de Duchenne	13
1.1. Diagnóstico de la DMD	13
1.2. Evolución natural de la DMD	15
1.3. Tratamiento no cardiológico	16
1.3.1. Corticoides	16
1.4. Nuevos tratamientos	17
2. Afectación cardiológica	19
2.1. Evaluación cardiológica	20
2.1.1. Exploración física	20
2.1.2. Presión arterial	21
2.1.3. Electrocardiograma	21
2.2. Calendario de revisiones	21
2.2.1. Evaluación inicial	21
2.2.2. Seguimiento reglado	21
2.2.3. Valoración prequirúrgica	22
2.3. Mujeres portadoras de la mutación de la distrofina	22
2.3.1. Afectación de músculo esquelético en mujeres portadoras de la mutación de la distrofina	22
2.3.2. Afectación cardiológica en mujeres portadoras de la mutación de la distrofina	23
2.3.3. Recomendaciones de seguimiento en mujeres portadoras de la mutación de la distrofina	24
3. Evaluación de la función cardiaca por imagen	25
3.1. Valoración de la función por ecocardiografía	25
3.1.1. Valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo	25
3.1.2. Valoración de la función diastólica del ventrículo izquierdo	30
3.1.3. Valoración funcional del ventrículo derecho	34
3.2. Diagnóstico por imagen de la asincronía ventricular en la DMD	35
3.3. Resonancia magnética cardiaca	36
3.4. Técnicas de imagen con estrés miocárdico	37
3.5. Resumen de las pruebas diagnósticas por imagen en paciente con DMD	37
4. Tratamiento cardiológico	39
4.1. Introducción	39
4.2. Medicamentos	39

4.2.1. Diuréticos	39
4.2.2. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)	40
4.2.3. Betabloqueantes	41
4.2.4. Digoxina	43
4.2.5. Antiarrítmicos	43
4.2.6. Anticoagulación	43
4.2.7. Medicamentos inotrópicos	43
4.2.8. Nuevos fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC)	44
4.3. Intervenciones no farmacológicas para la IC refractaria	44
4.3.1. Ventilación no invasiva (VNI)	44
4.3.2. Desfibrilador automático implantable (DAI) y resincronización cardíaca	45
4.3.3. Dispositivos de asistencia ventricular (DAV)	45
4.3.4. Cuidados paliativos	49
4.3.5. Trasplante cardíaco	50
4.3.6. Tratamiento inotrópico parenteral domiciliario	51
4.4. Resumen de las recomendaciones	51
4.5. Otros tratamientos	54
4.5.1. Corticoides	54
4.5.2. Tratamiento respiratorio	55
5. Anexo	57
6. Bibliografía	65

1. Distrofia muscular de Duchenne

Las distrofinopatías son un grupo de desórdenes genéticos caracterizados por la aparición de debilidad muscular progresiva en relación con degeneración de la fibra muscular.

Están causadas por la ausencia, disminución o expresión anómala de la distrofina, una proteína de la membrana citoplasmática de las células musculares, esencial para la estabilidad estructural del músculo. La distrofina está codificada por un gen (gen *DMD*) localizado en el cromosoma X (Xp21). Los defectos genéticos que afectan al gen *DMD* pueden ser deleciones (65%), duplicaciones (5-10%) y mutaciones puntuales (20%)¹.

La variante clínica más frecuente es la distrofia muscular de Duchenne (DMD), con una prevalencia de aproximadamente 5 por cada 100 000 varones y una incidencia de 1 por cada 3800-6300 recién nacidos varones².

Clínicamente, se caracteriza por una debilidad muscular progresiva de inicio en la infancia, con aparición posterior de complicaciones músculo-esqueléticas, respiratorias y cardíacas que ocasionan discapacidad, dependencia y mortalidad temprana³.

La afectación cardíaca es una de las principales causas de morbimortalidad en estos pacientes. En términos generales, se caracteriza por una disfunción ventricular izquierda progresiva que evoluciona a miocardiopatía dilatada con el desarrollo de insuficiencia cardíaca y arritmias.

El objetivo de este documento es abordar la afectación cardíaca de la DMD y emitir las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPC) en relación a la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares como guía para los profesionales sanitarios en la toma de decisiones en los aspectos relevantes que conciernen al manejo de la enfermedad.

1.1. Diagnóstico de la DMD

El diagnóstico precoz juega un papel decisivo en el manejo de los pacientes con DMD.

La sospecha clínica generalmente comienza en la primera infancia, a partir de los 2-3 años, con alteraciones a nivel del desarrollo motor. Se debe sospechar una distrofinopatía en cualquiera de las siguientes situaciones⁴:

1. Cualquier evidencia de retraso motor en un niño con historia familiar de DMD.
2. Retraso motor como retraso en el inicio de la deambulación hasta los 16-18 meses, dificultad para levantarse del suelo, correr o saltar, pseudohipertrofia de gemelos en ausencia de historia familiar.

3. Aumento inexplicable de transaminasas.

En la **Tabla 1** se describen los signos y síntomas más frecuentes en la DMD⁴.

Ante la sospecha clínica, debe solicitarse la medición de niveles de creatina-quinasa (CK) en sangre. Los niveles de CK se elevan antes del inicio de los síntomas, incluso en el periodo neonatal, aumentando progresivamente, con valores 10-100 veces por encima del límite de la normalidad, alcanzado un pico hacia los 2 años de edad y posteriormente van descendiendo con la edad hasta normalizarse a medida que el tejido muscular ha ido siendo sustituido por tejido fibroso y grasa^{1,4}. Niveles de CK normales irían en contra del diagnóstico de distrofinopatía y obligarían a sospechar otras causas⁵.

Como consecuencia de la destrucción muscular, se produce también elevación de

transaminasas (GOT, GPT) que, de forma errónea, pueden conducir a pensar en una enfermedad hepática en pacientes presintomáticos, retrasando el diagnóstico¹.

El diagnóstico de certeza se obtiene, en la mayoría de los casos, mediante el estudio genético, evitando la biopsia muscular, que ha quedado en un segundo plano; es útil en los casos con estudio genético negativo y alta sospecha clínica⁴.

Dado que, aproximadamente un 70-75% de los pacientes con DMD presentan deleciones o duplicaciones en el gen de la distrofina, el test genético que se usa de primer nivel es el Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)⁴. Si este fuese negativo, se solicitaría test de secuenciación del gen de la distrofina para buscar mutaciones puntuales o deleciones o duplicaciones más pequeñas, presentes en 20-30% de los pacientes⁵.

Tabla 1. Signos y síntomas más frecuentes de la DMD	
Clínica motora	Clínica no motora
<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la marcha • Pseudohipertrofia de gemelos • Signo de Gowers • Caminar de puntillas • Retraso motor grueso • Debilidad en el control de la cabeza • Disminución de la resistencia al ejercicio • Incapacidad para saltar, correr o trepar • Dificultad para subir escaleras • Pie plano • Caídas frecuentes o torpeza • Incapacidad para seguir a sus compañeros • Pérdida de habilidades motoras • Dolor muscular o calambres 	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso cognitivo • Estancamiento o retraso ponderal • Trastornos de aprendizaje y atención • Retraso en el habla o dificultades de articulación

1.2. Evolución natural de la DMD

La historia clásica de los pacientes con DMD se puede definir en 3 estadios, marcados por la pérdida de la deambulación⁴:

1. Fase presintomática (0-2 años).

No hay manifestaciones clínicas de debilidad muscular, pero puede aparecer un retraso en el neurodesarrollo: retraso motor global, retraso en el habla, dificultades para la relación-comunicación.

2. Fase ambulatoria (2-12 años):

2.1. Fase ambulatoria temprana (2-5 años).

La debilidad muscular afecta inicialmente con mayor intensidad a las extremidades inferiores, especialmente a la musculatura proximal. En esta primera etapa aparecen los primeros síntomas de debilidad muscular: caídas frecuentes, dificultades para la marcha y para subir escaleras. Ya se puede apreciar a la exploración la pseudohipertrofia de gemelos, la debilidad axial y el signo de Gowers positivo (desde la posición de sentado el niño afecto tiene que apoyar las manos para erguirse). Es en esta etapa cuando también empiezan a detectarse problemas cognitivos.

2.2. Fase ambulatoria tardía (5-12 años):

en este periodo, los pacientes van adquiriendo las habilidades motoras de forma progresiva, a un ritmo más lento, hasta alcanzar

una fase de meseta entre los 4-8 años. En este punto se produce un deterioro progresivo de las capacidades ya adquiridas, con una pérdida de la fuerza muscular. Se manifiestan claramente los signos clásicos de la DMD: signo de Gowers positivo, pseudohipertrofia muscular y una marcha cada vez más dificultosa. Podemos observar contracturas musculares, fracturas (secundarias a caídas y al tratamiento con corticoides) y primeros síntomas de escoliosis. Un 20-34% de los pacientes presentan alteraciones cognitivo-conductuales: déficit intelectual o síntomas de espectro autista.

3. Fase no ambulatoria (12-20 años):

3.1. Fase no ambulatoria temprana (12-16 años):

viene definida por la pérdida de la marcha, en la mayoría de los casos ocurre a los 12-14 años. Todavía hay capacidad de mantener la postura. En esta etapa se desarrolla la escoliosis como consecuencia de la progresión de la debilidad hacia las extremidades superiores y la afectación de los músculos paravertebrales. A su vez, también surgen las complicaciones cardíacas y respiratorias.

3.2. Fase no ambulatoria tardía (20 años):

fase de incapacidad para mantenerse sentado. Agravamiento de las complicaciones respiratorias, cardíacas y ortopédicas.

La supervivencia más allá de la tercera década es poco frecuente debido al fracaso respiratorio o la afectación cardiológica.

Existe una variabilidad individual en el ritmo de progresión y gravedad de los síntomas influida por factores genéticos y ambientales¹.

1.3. Tratamiento no cardiológico

Actualmente no existe un tratamiento curativo para la DMD. El pilar fundamental del manejo de estos pacientes es el tratamiento con corticoides y el abordaje multidisciplinar de los síntomas y complicaciones de la enfermedad, que abarca medidas a nivel respiratorio, cardíaco, rehabilitador, ortopédico, gastrointestinal y nutricional.

1.3.1. Corticoides

Los corticoides constituyen el tratamiento de base de la DMD. Varios estudios muestran que el uso de este grupo farmacológico ralentiza la progresión de la enfermedad, es beneficioso para mejorar la función motora y pulmonar, la fuerza, reducir el riesgo de escoliosis y retrasar la pérdida de la deambulación⁶.

Se recomienda iniciar el tratamiento con corticoides cuando la función motriz alcanza un nivel estable (4-6 años), incluso antes de que se presente un deterioro físico sustancial⁶.

Existe controversia sobre su uso tras la pérdida de la deambulación; estudios

recientes recomiendan su continuidad, ya que se ha demostrado que preserva la fuerza en extremidades superiores, reduce la progresión de la escoliosis y retrasa el desarrollo de problemas respiratorios y cardiológicos^{6,7}.

El efecto beneficioso está bien definido, pero existe controversia sobre que corticoide es el más indicado y en qué dosis. Los más utilizados son prednisona y deflazacort, y los regímenes más utilizados se recogen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Tipo y dosificación de corticoides en la DMD

1. Prednisona, 0,75 mg/kg/día
2. Deflazacort, 0,9 mg/kg/día

El tratamiento crónico con corticoides conlleva una serie de efectos secundarios que presentarán una alta proporción de pacientes. Ambos fármacos presentan un perfil de seguridad similar. Hay estudios que afirman que el aumento de peso y la apariencia cushingoide se da con mayor frecuencia con prednisona que con deflazacort, mientras que el riesgo de cataratas es mayor con este último⁷. Se debe contemplar la posibilidad de los efectos secundarios para anticiparlos y prevenirlos o disminuirlos cuando sea posible. Si aparecen y son inmanejables o intolerables, se deberá disminuir la dosis en un 25-30%. Si fuese necesario se podría cambiar a otro régimen de dosificación antes de valorar su retirada completa.

1.4. Nuevos tratamientos

Se están desarrollando nuevas terapias farmacológicas que buscan modificar la historia de la enfermedad, actuando de dos formas diferentes⁸:

- Terapias modificadoras del gen *DMD*, cuya finalidad es la recuperación de la formación de distrofina funcional. El atalureno y el eteplirsén son, de momento, los únicos productos aprobados por las agencias reguladoras europea (Agencia Europea del Medicamento) y norteamericana (Food and Drug Administration), respectivamente. El atalureno está indicado para el tratamiento de la DMD debida a una mutación sin sentido en el gen

de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 2 o más años de edad. El eteplirsén ha permitido recuperar la pauta de lectura en algunas deleciones específicas de la región central del gen en algunos casos de DMD.

- Terapias modificadoras de las consecuencias de la ausencia de distrofina: incluyen fármacos dirigidos a la miostatina, moléculas antiinflamatorias y antioxidantes, compuestos para reducir la fibrosis, fármacos para mejorar la vasodilatación, mejorar la función mitocondrial o regular la utrofina. Sin embargo, no hay ningún fármaco aprobado actualmente, todos en están fase de investigación.

2. Afectación cardiológica

Tras la mejora de los cuidados respiratorios en las últimas décadas, la enfermedad cardíaca es actualmente la principal causa de mortalidad de los pacientes con DMD. La deficiencia de la distrofina se manifiesta a nivel cardíaco en forma de miocardiopatía.

La distrofina se localiza en la parte interna del sarcolema esquelético y cardíaco, y juega un papel importante en la regulación de la transducción de señales. La falta de distrofina causa inestabilidad del sarcolema durante los ciclos de contracción y relajación, junto con la reducción de la transmisión de fuerza generada por los sarcómeros. Además, en el corazón, la ausencia de distrofina también favorece el aumento de los niveles de calcio intracelular, activando mecanismos que favorecen la degradación de proteínas contráctiles, promoviendo la muerte celular y la fibrosis⁹.

En análisis anatomopatológicos realizados en muestras de pacientes con DMD, se ha observado hipertrofia y atrofia de cardiomiocitos con fibrosis. La fibrosis del ventrículo izquierdo se ha observado también en autopsias y en estudios con resonancia magnética (mediante realce tardío con gadolinio) de pacientes con DMD o en mujeres portadoras de la mutación para la distrofina¹⁰.

Los pacientes con DMD progresivamente desarrollan disfunción ventricular, que se acompaña de dilatación ventricular en fases avanzadas. A medida que la enfermedad evoluciona, el miocardio es incapaz

de satisfacer las necesidades fisiológicas y comienzan a aparecer datos clínicos de insuficiencia cardíaca (IC). Asimismo, este miocardio enfermo puede ser el origen de arritmias potencialmente letales.

Estudios observacionales sugieren que el grado de disfunción ventricular en la DMD se correlaciona con la edad y la gravedad de la afectación musculoesquelética. De esta forma, se describen tres etapas¹¹:

- **Etapa preclínica:** comienzan aparecer alteraciones a nivel microscópico, que se manifiestan con alteraciones leves en el electrocardiograma, disfunción diastólica ligera e incluso anomalías de la movilidad segmentaria del ventrículo izquierdo. Afecta al 61,5% de los pacientes antes de los 10 años.
- **Etapa clínica:** progresan las alteraciones observando atrofia de cardiomiocitos, fibrosis subendocárdica y dilatación de cavidades en el ecocardiograma, a pesar de lo cual todavía no se evidencian claramente los síntomas en la mayor parte de los pacientes, prácticamente todos los pacientes por encima de los 18 años.
- **Etapa de afectación cardiológica evidente:** afecta al 57% de los pacientes por encima de los 18 años en la que aparecen síntomas claros.

A consecuencia de la debilidad muscular que caracteriza a la DMD, los signos y

síntomas de IC suelen ser sutiles y difíciles de reconocer. Esta circunstancia ha favorecido que los pacientes con DMD clásicamente hayan sido derivados al cardiólogo de forma tardía, con lo que ello conlleva para el pronóstico. Por tanto, es importante llevar a cabo una estrategia proactiva ya que el diagnóstico y tratamiento tempranos son esenciales para optimizar la duración y la calidad de vida de los pacientes. Sería ideal la implicación de un cardiólogo integrado en un equipo multidisciplinar en torno a la DMD y con experiencia clínica en el manejo de la IC y de las miocardiopatías asociadas con enfermedades neuromusculares. Las manifestaciones clínicas esperables se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Síntomas de insuficiencia cardiaca en los pacientes con DMD

- Fatiga
- Pérdida de peso
- Náuseas y vómitos
- Dolor abdominal
- Alteraciones del sueño
- Incapacidad para tolerar actividad física diaria
- Pueden aparecer síntomas relacionados con alteraciones del ritmo como palpitaciones, presíncope o síncope

2.1. Evaluación cardiológica

La valoración basal debe incluir historia médica completa, historia familiar, exploración física, electrocardiograma y estudio de imagen no invasivo, analítica basal con marcadores cardiacos y péptido natriurético

(proBNP) y, opcionalmente, la capacidad funcional basal mediante el cálculo del consumo máximo de oxígeno con prueba de esfuerzo cardiopulmonar si están en etapa preclínica y ambulatoria.

La ecocardiografía ha sido la prueba de imagen utilizada clásicamente, pero es habitual que los pacientes tengan malas ventanas acústicas, por las deformidades torácicas o la obesidad. En cambio, las imágenes obtenidas por resonancia magnética cardiaca (RMC) no dependen de la morfología del tórax y, además, esta técnica aporta más información y ha demostrado mayor precisión en la valoración de la función ventricular en la DMD¹². Por todo ello, la RMC es la prueba de imagen de elección actualmente en el seguimiento de esta enfermedad. Hay situaciones en las que se seguirá optando por la ecocardiografía como en los pacientes menores de 6-7 años que no suelen ser capaces de colaborar en la realización del estudio, en caso de intolerancia por parte del paciente (ya sea postural o psicológica) y ante la no disponibilidad de la técnica.

Estos pacientes pueden presentar alteraciones del ritmo que precisen tratamiento específico. Así, el seguimiento debe incluir la realización de Holter-ECG de 24 horas e incluso pueden ser necesarios monitores de eventos en algunos casos.

2.1.1. Exploración física

La exploración puede proporcionar pistas iniciales de la presencia y extensión de la enfermedad cardiaca. Los signos vitales a menudo incluyen taquicardia sinusal en

reposo. El examen del cuello puede mostrar distensión venosa yugular. En la palpación torácica puede apreciarse un desplazamiento del punto de máximo impulso inferior y lateral debido a un ventrículo izquierdo aumentado de tamaño. En la fase aguda de la IC, puede aparecer un ritmo de galope con tercer ruido. Puede aparecer un soplo mesosistólico grado I-II/VI en el segundo espacio intercostal izquierdo y un aumento del componente pulmonar del segundo ruido. La auscultación pulmonar puede presentar disminución de la ventilación en las bases. La hepatomegalia, en caso de estar presente, suele ser difícil de palpar por la escoliosis. En casos de IC, puede haber edema en los miembros inferiores.

2.1.2. Presión arterial

El consumo crónico de corticoides se relaciona con el desarrollo de hipertensión arterial (HTA), a pesar de lo cual, parece que los pacientes con DMD tienen tendencia a presentar cifras de presión arterial globalmente bajas en reposo. Se desconocen los mecanismos que lo justifican, pero podría ser multifactorial, por disfunción autonómica junto con la debilidad muscular que afectarían a la precarga, la limitación de la movilidad, la tendencia a ingerir menor cantidad de líquidos y la toma de medicamentos para la IC, que disminuyen la presión arterial¹³.

2.1.3. Electrocardiograma

La mayor parte de los pacientes tienen alteraciones en el electrocardiograma (ECG). Las más habituales son taquicardia sinusal, acortamiento del intervalo PR,

onda R alta en V1-V3, ondas Q prominentes en derivaciones laterales (I, aVL, V6), inferiores (II, III, aVF) y, menos frecuentemente, en derivaciones anteriores (V1-V4) así como alargamiento del intervalo QT corregido. Son menos frecuentes los trastornos del sistema de conducción, especialmente a nivel intraauricular y del nodo auriculoventricular (AV) y las arritmias supraventriculares. Las arritmias ventriculares graves pueden aparecer en las fases avanzadas de la enfermedad en relación con disfunción ventricular.

2.2. Calendario de revisiones

2.2.1. Evaluación inicial

Todo paciente con diagnóstico confirmado de DMD debe ser remitido para valoración a la consulta de Cardiología, para realización de historia cardiológica, historia familiar, exploración, electrocardiograma y prueba de imagen no invasiva (ecocardiograma en menores de 6-7 años y RMC en mayores de dicha edad o en pacientes con limitación de la ventana acústica), analítica basal con proBNP y, opcionalmente, capacidad funcional basal mediante el cálculo del consumo máximo de oxígeno con prueba de esfuerzo cardiopulmonar si está en etapa preclínica y ambulatoria.

2.2.2. Seguimiento reglado

Se revisará al paciente al menos una vez al año en la fase ambulatoria y fase ambulatoria temprana, realizando historia clínica cardiológica, exploración, electrocardiogra-

ma, prueba de imagen no invasiva y analítica. En la fase ambulatoria tardía y en caso de detectar signos o síntomas sugestivos de afectación cardiológica (inicio de síntomas de IC o alteración en las pruebas de imagen, como fibrosis miocárdica o dilatación o disfunción del ventrículo izquierdo), se aumentará la frecuencia de las revisiones. Con la aparición de las alteraciones cardiológicas aumenta el riesgo de arritmias, por lo que se debe realizar registro Holter-ECG de 24 horas en las revisiones a partir de entonces, especialmente en caso de presentar realce tardío en la RMC o disfunción sistólica ventricular izquierda. En los pacientes con corticoides, debe descartarse la presencia de HTA. La periodicidad de realización de la RMC debe establecerse de forma individualizada, en función de la clínica, el grado de disfunción, la calidad de ventana acústica ecocardiográfica, los hallazgos ecográficos o de la RMC previa, la disponibilidad del centro, la necesidad de sedación o la disponibilidad, entre otros. La ecografía debe realizarse en todas las revisiones, incluso en las revisiones en las que se realice RMC, pues es útil como comparación de los hallazgos de la RMC para sucesivas revisiones.

2.2.3. Valoración prequirúrgica

En caso de precisar cirugía mayor, como cirugía de escoliosis, se deberá realizar una valoración previa con electrocardiograma y prueba de imagen no invasiva, ya que el anestesista debe conocer el riesgo específico del paciente de cara al procedimiento al que se vaya a someter, valorando prueba de reserva funcio-

nal cardiaca mediante eco-RMC de estrés farmacológico en fase no ambulatoria o ecografía de estrés con ejercicio físico en etapa ambulatoria.

2.3. Mujeres portadoras de la mutación de la distrofina

Las mujeres familiares de un varón con diagnóstico de DMD deberían ser analizadas para detectar el gen. Una vez identificadas las mujeres portadoras, hay diferentes opciones reproductivas que, según el deseo de gestación, deben plantearse: diagnóstico genético preimplantacional y genética de biopsia coriónica o líquido amniótico.

Las mujeres portadoras de una mutación patogénica tienen riesgo de enfermedad muscular esquelética y miocardiopatía, aunque la presentación clínica suele ser más leve que en los varones y de aparición más tardía, a partir de los 25 años¹⁴.

Se estima que alrededor de un 8% de las mujeres portadoras presenta algún síntoma, como algún grado de debilidad muscular con o sin miocardiopatía, aunque podría ser mayor, dada la falta de estudio y seguimiento en esta población de portadoras¹⁵.

2.3.1. Afectación de músculo esquelético en mujeres portadoras de la mutación de la distrofina

Una forma de presentación descrita en torno al 17% de las portadoras es la debilidad muscular asimétrica de predominio

proximal (glúteos, músculos aductores), con una edad de debut variable¹⁶. El músculo esquelético puede mostrar un patrón de fibras musculares en mosaico, con niveles reducidos de expresión de la distrofina debido a la inactivación sesgada del cromosoma X con un patrón miopático/distrófico menos prominente y con una regeneración focal menor que en varones. Además, en las biopsias musculares de mujeres portadoras, puede verse inflamación del endomisio y perimisio e incremento de la expresión de genes relacionados con moléculas responsables de fibrosis. Todo esto sugiere que la fibrosis ocurre durante la progresión de la enfermedad, suele ser de grado leve y sin la presencia de necrosis, miofagocitosis ni sustitución grasa en las biopsias musculares, presente en varones con DMD¹⁷.

Entre los síntomas más frecuentes están la debilidad y dolor muscular, y calambres musculares. Hay estudios que sugieren una afectación motora y funcional con la edad y que, a mayor precocidad en el debut de los síntomas, la gravedad de la manifestación clínica será mayor¹⁸.

Además, también pueden presentar algunos movimientos compensatorios, como ayuda de los miembros superiores y ampliación de la base de soporte al sentarse o levantarse de la silla o del suelo. Al caminar, pueden presentar flexión plantar de la articulación del tobillo, hiperextensión de la rodilla e inclinación pélvica. Al subir y bajar escaleras, pueden presentar también inclinación pélvica y de tronco, hiperextensión de la rodilla y ayuda de los miembros su-

periores. Al sentarse y levantarse del suelo, pueden precisar ayuda de los miembros superiores¹⁴.

2.3.2. Afectación cardiológica en mujeres portadoras de la mutación de la distrofina

En mujeres portadoras se ha detectado afectación miocárdica, cuya gravedad podría estar relacionada directa y proporcionalmente con la edad, aunque otras series no encuentran esta relación^{19,20}. A pesar de no presentar síntomas cardíacos, hasta un 44-60% de las mujeres portadoras podrían manifestar alguna alteración cardiológica, como disfunción ventricular.

En estudios realizados en mujeres portadoras, se han identificado alteraciones en la RMC en el 47% de las mujeres con disfunción ventricular asintomática y fibrosis miocárdica²². Además de los biomarcadores clásicos como la CK, existen otros biomarcadores que aún están en estudio, como el micro RNA miR-29c, para el seguimiento y detección precoz de mujeres portadoras²³.

Ante la evidencia reciente al respecto, se propone que se haga un seguimiento a largo plazo, tal y como se realiza en el caso de otras miocardiopatías hereditarias²⁴. A pesar de las recomendaciones que se han estado llevando a cabo, también apoyadas por la American Academy of Pediatrics, se ha calculado en algunas series que tan solo del 35-45% de las portadoras tenía un seguimiento cardiológico, aunque en un reciente estudio se

eleva hasta el 71%²⁵. Algunos de los motivos detectados por los que no reciben una atención cardiológica son la falta de conocimiento del riesgo cardiológico, encontrarse asintomáticas y para no preocupar al resto de la familia.

No existe un consenso específico de tratamiento farmacológico en mujeres portadoras en caso de existir miocardiopatía, pero la tendencia es a utilizar inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o betabloqueantes en caso de IC sintomática y siguiendo las directrices de las guías clínicas de IC²⁶.

2.3.3. Recomendaciones de seguimiento en mujeres portadoras de la mutación de la distrofina^{11,24}

1. Evaluación basal cardiovascular en edad adulta joven que incluya:
 - 1.1. ECG de 12 derivaciones.
 - 1.2. Imagen cardíaca no invasiva: ecocardiografía o, preferiblemente RMC con contraste para el realce tardío de gadolinio.
 - 1.3. Biomarcadores, según contexto clínico.
 - 1.4. Holter cardíaco de 24 h, según contexto clínico.
2. Seguimiento cardiológico propuesto: cada 3-5 años.

3. Evaluación de la función cardiaca por imagen

La realización de pruebas de imagen capaces de detectar afectación miocárdica subclínica y el inicio del tratamiento de forma precoz es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes con DMD, que depende cada vez más de la afectación cardiológica²⁶.

Clásicamente, la ecocardiografía ha sido la técnica habitual de valoración cardiológica, por su accesibilidad, inocuidad y bajo coste. A pesar de sus ventajas, tiene limitaciones importantes que dificultan la práctica diaria, como una menor sensibilidad para detectar cambios mínimos en el miocardio, y limitaciones propias del paciente con DMD, como la mala ventana ecográfica, la movilidad reducida, la intolerancia al decúbito, la escoliosis o la obesidad, que dificultan la realización de la prueba en condiciones óptimas.

No obstante, la aplicación de técnicas de mayor resolución y complejidad en la ecocardiografía convencional 2D y Doppler color, como la imagen de Doppler tisular (IDT) o la medición del *strain* por la técnica del *speckle tracking*, permiten valorar de forma más adecuada la función sistólica y diastólica y detectar precozmente la afectación miocárdica.

Hay otras opciones invasivas para mejorar el rendimiento, como la ecocardiografía o la RMC con estrés miocárdico estimulando el miocardio con dobutamina o ejercicio, limitado por la capacidad física de los pacientes.

La RMC es la prueba de referencia en la valoración en los pacientes con DMD, pero su mayor coste, menor disponibilidad y la necesidad de sedación en pacientes no colaboradores hacen que, en muchos casos, no pueda realizarse de forma habitual. La RMC detecta las alteraciones regionales del ventrículo izquierdo de forma más precoz, y aporta otros datos, como la caracterización del miocardio y la función del ventrículo derecho. Las secuencias en modo cine permiten cuantificar la función y dimensiones cardiacas, y la administración de contraste permite mediante el realce tardío de gadolinio identificar zonas de fibrosis, marcador de daño tisular precoz, muchas veces previo a la afectación de la función ventricular²⁸. Por lo que, siempre que esté disponible y valorando los riesgos asociados a la necesidad de sedación en algunos pacientes, debe ser la prueba de elección en la mayoría de los casos.

3.1. Valoración de la función por ecocardiografía

3.1.1. Valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo.

La función sistólica del ventrículo izquierdo se puede evaluar mediante modo M, eco bidimensional y Doppler.

A. Valoración de la función sistólica por cambios dimensionales

Se debe determinar la fracción de eyección (FE) y la fracción de acortamien-

to (FA) del ventrículo izquierdo. La FE representa la reducción porcentual del volumen de la cavidad del ventrículo izquierdo durante la sístole. La FA representa la reducción porcentual del diámetro del ventrículo izquierdo durante la sístole.

LA FE se puede calcular por dos métodos, Simpson y Teicholz. En el método de Simpson o método biplano, se debe medir el área ventricular en el plano apical de 4 cámaras y en el de 2 cámaras en sístole y en diástole. Esta valoración puede ser difícil de realizar en caso de no identificar los bordes de la pared ventricular con nitidez, y consume más tiempo (Figura 1).

El método de Teicholz aplica una fórmula que estima los volúmenes del ven-

trículo izquierdo en base a los diámetros, asumiendo que la geometría del ventrículo es la normal, es decir, una elipse elongada, por lo que su validez es limitada en caso de alteración de la geometría ventricular. Para su obtención, se deben medir en modo M los diámetros telesistólico y tele-diastólico en eje largo o corto paraesternal (Figura 2). Los valores normales de la FE se sitúan en 56-78%.

La FA se calcula de la misma manera que la FE por Teicholz, y es la más utilizada en Pediatría por su facilidad de obtención, pero no sería válida en casos de alteración de la geometría ventricular o alteraciones segmentarias, alteración de la movilidad del septo, además no refleja el acortamiento longitudinal y es dependiente de la precarga.

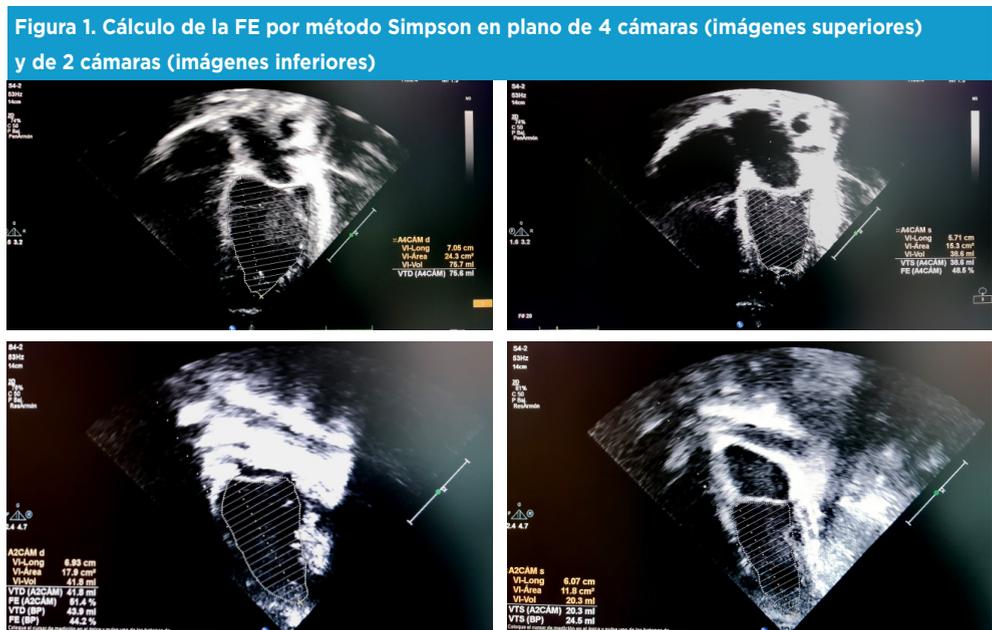
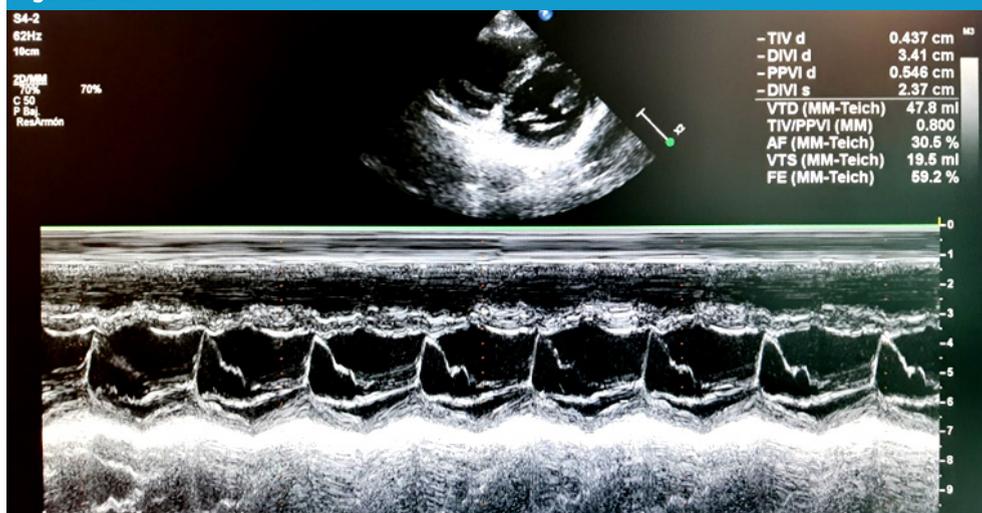


Figura 2. Cálculo de FA en modo M



En la **Tabla 4** se muestran las fórmulas de la FE y FA y los valores normales.

La función cardiaca se puede clasificar según una escala cualitativa (**Tabla 5**):

Tabla 4. Fórmulas de la fracción de eyección y fracción de acortamiento

Fracción de eyección:	
$FE\% = (VDVI - VSVI) / VDVI \times 100,$	
donde VDVI: volumen diastólico del ventrículo izquierdo; VSVI: volumen sistólico del ventrículo izquierdo	
Valores normales FE: 55-70%	
Fracción de acortamiento:	
$FA\% = (DDVI - DSVI) / DDVI \times 100,$	
donde DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo	
Valores normales de la FA: 26-45%	

Tabla 5. Escala cualitativa de disfunción sistólica²⁹

Función sistólica del ventrículo izquierdo		
	Fracción de eyección (FE) %	Fracción de acortamiento (FA) %
Hiperdinámica	>70%	>45%
Normal	55-70%	26-45%
Disfunción leve	40-54%	20-25%
Disfunción moderada	30-39%	15-19%
Disfunción grave	<30%	<14%

En las **Tablas 6 y 7** del Anexo se muestran las dimensiones y área del ventrículo izquierdo por peso y superficie corporal.

Existen varios recursos disponibles en la web para obtener el z-score de las medidas cardíacas según el peso y talla del paciente: <http://www.parameterz.com/>; <http://zscore.chboston.org/>; <http://parameterz.blogspot.com>.

El dato aislado de la función sistólica por FA o FE en pacientes de DMD tiene muchas limitaciones. El descenso del FE o FA del ventrículo izquierdo aparece de forma tardía y su uso como único marcador de inicio de tratamiento ha demostrado que tiene poco impacto en la disminución de la mortalidad²⁴.

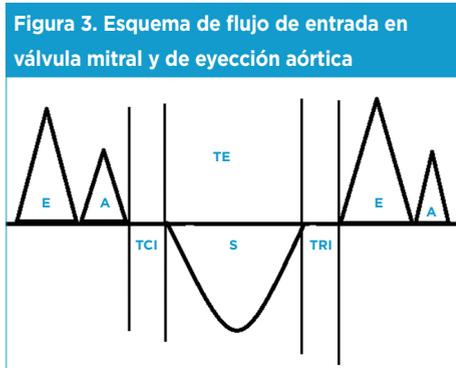
El acortamiento longitudinal aporta información adicional al acortamiento radial. Existe una forma de valoración de la función longitudinal del ventrículo izquierdo, por medio del modo M del *mitral anular plane systolic excursion* (MAPSE). Mide la excursión del anillo mitral en un plano de 4 cámaras (4C) o 2 cámaras (2C) con valores de normalidad a partir de los 8 años de edad de 10-19 mm. En la **Tabla 8** del anexo se muestran los valores normales del MAPSE en la población pediátrica. Una de las limitaciones es que este valor se afecta por las sobrecargas de presión³⁰.

B. Medida de función sistólica por Doppler

El cálculo del índice de trabajo miocárdico (Miocardial Performance Index [MPI]) o índice de Tei proporciona una medida de función ventricular global, relacionando los tiempos de contracción y relajación isovolumétrica con el tiempo de eyección ventricular. Se puede calcular

para ambos ventrículos, es independiente de la precarga y puede calcularse con ventana acústica limitada. El MPI se altera tanto en la disfunción sistólica como diastólica. Se puede medir en un plano de 3 o 5 cámaras mediante Doppler continuo, colocando el volumen de muestra del Doppler en un punto intermedio entre el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la entrada del flujo mitral. Este plano permite la obtención simultánea de la onda de flujo de salida aórtico (S) y las ondas de flujo de entrada mitral (onda E y onda A) y, a partir de ellas, calcular los tiempos de contracción isovolumétrica TCI (tiempo desde el cierre de la válvula mitral hasta la apertura de la aórtica) y el de relajación isovolumétrica TRI (tiempo desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la mitral). En la **Figura 3** se muestra un esquema de las ondas de flujo y en la **Tabla 9** la fórmula del índice de Tei. También se puede estimar la suma del TCI y TRI con Doppler pulsado, registrando el flujo de entrada de la válvula auriculoventricular y el tracto de salida del ventrículo correspondiente por separado y restando el tiempo de eyección ventricular del intervalo entre el cese y el inicio del flujo auriculoventricular (tiempo desde el final de la onda A al inicio de la onda E del ciclo siguiente). Cuanto peor es el funcionamiento ventricular, mayor es el índice de Tei. En la disfunción sistólica el TCI se prolonga y el tiempo de eyección se acorta. En la disfunción diastólica el TRI se prolonga. El valor normal del índice de Tei en Pediatría para el ventrículo izquierdo es de $0,35 \pm 0,03$ y para el derecho de $0,32 \pm 0,03$.

Estos cálculos también se pueden estimar con Doppler tisular, con mejor rendimiento³¹ (ver más adelante).



E: onda de llenado rápido protodiastólico; **A:** onda de flujo de contracción auricular; **S:** onda de eyección sistólica; **TE:** tiempo de eyección; **TCI:** tiempo de contracción isovolumétrica; **TRI:** tiempo de relajación isovolumétrica.

Tabla 9. Fórmula del índice de Tei

$$\text{Miocardial Performance Index (MPI)} = \frac{\text{TCI} + \text{TRI}}{\text{TE}}$$

donde TCI: tiempo de contracción isovolumétrica; TRI: tiempo de relajación isovolumétrica; TE: Tiempo de eyección sistólico

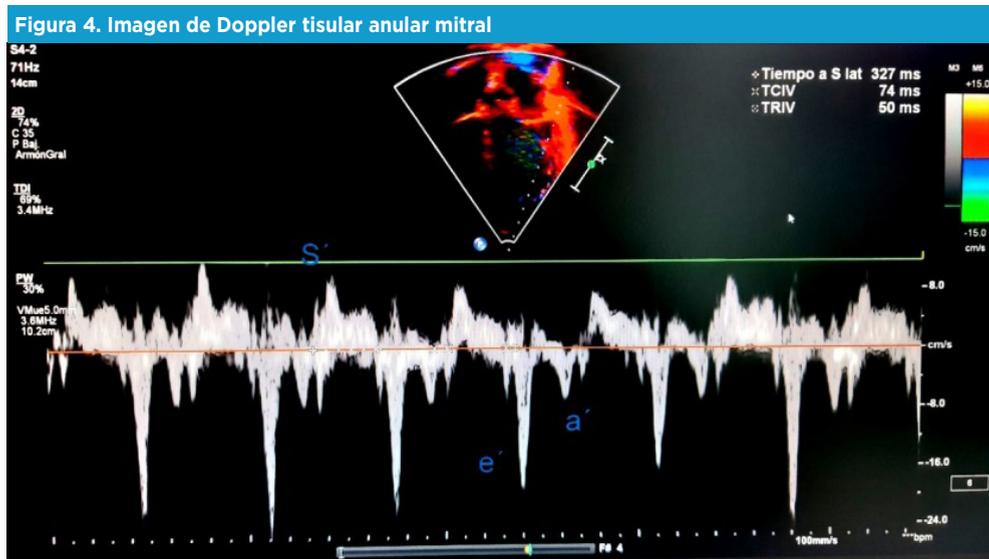
C. Cálculo de la función sistólica por imagen de Doppler tisular (IDT)

El Doppler tisular es un Doppler de baja velocidad que se utiliza para analizar el movimiento de tejidos, no de sangre. La técnica de Doppler tisular permite valorar la función miocárdica de forma regional, tanto sistólica como diastólica. Se obtiene

al registrar las señales Doppler del movimiento de la pared ventricular, midiendo la velocidad de contracción y de relajación. El método más común es el análisis cuantitativo por Doppler tisular de la pared lateral del ventrículo izquierdo a nivel del anillo mitral lateral o medial, desde una proyección apical de 4C con la mejor alineación posible analizando la velocidad del movimiento sistólico (onda S') y el movimiento diastólico precoz (onda e') y tardío (onda a'). También se pueden obtener medidas en el septo interventricular y en la pared libre del ventrículo derecho. Tienen la ventaja de ser independientes de la geometría ventricular; sin embargo, conserva las limitaciones de ser dependientes de la precarga, la frecuencia cardiaca y del ángulo del transductor³⁰. Otra limitación es que solo valora alteraciones de motilidad regional, allí donde la muestra del Doppler interroga el tejido.

Esta técnica ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad alta (>90%) en la detección de daño miocárdico en miocardiopatías³².

Para evaluar la función sistólica se debe medir la S', que se correlaciona con la función global del VI³³, observándose velocidades más bajas en casos de disfunción sistólica global y regional aunque debe interpretarse con cautela pues es una medida dependiente del ángulo de realización, no diferencia entre contracción activa o desplazamiento pasivo (por traslación de la masa cardiaca adyacente) y extrapola una medida realizada en un punto localizado del miocardio a una función sistólica global.



Onda S': velocidad sistólica; **onda e'**: velocidad diastólica precoz; **onda a'**: velocidad diastólica tardía o contracción auricular.

En la **Tabla 7** del anexo se muestran los valores de velocidad de la onda S' de Doppler tisular en el anillo mitral.

3.1.2. Valoración de la función diastólica del ventrículo izquierdo

La función diastólica estima la distensibilidad ventricular. Los parámetros para estimar la función diastólica se pueden obtener por diferentes métodos de medida.

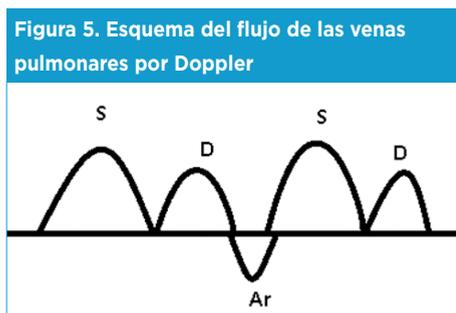
A. Patrón de flujo mitral

Se debe medir el flujo transmitral mediante Doppler pulsado a nivel del punto de apertura de las valvas de la mitral en la cavidad del ventrículo izquierdo. Se estima la velocidad de la onda E (llenado rápido o pasivo) y onda A (llenado lento

o activo). En función del grado de severidad de la disfunción diastólica podremos observar distintos patrones de velocidad de las ondas E, A, y de la relación E/A. LA relación normal en niños E/A es de $2,3 \pm 0,6$. En las **Tablas 11a** y **11b** del anexo se muestran los valores normales de las ondas E y A mitrales, las ondas de llenado de las venas pulmonares y los patrones de disfunción diastólica. Otro parámetro a estimar es el tiempo de desaceleración (TD) de la onda de llenado mitral precoz E. El TD es el intervalo de tiempo desde el pico de la onda E (velocidad máxima), a lo largo de la pendiente que describe la onda en el llenado ventricular hasta la línea de base cero de velocidad, en milisegundos. El TD se alarga con el empeoramiento de la función diastólica.

B. Flujo de entrada de las venas pulmonares

Se valora mediante Doppler en el plano paraesternal en eje corto o apical, donde se alineen bien la entrada de las venas pulmonares. En condiciones normales, el flujo en las venas pulmonares es anterógrado hacia la aurícula izquierda, tanto durante la sístole (onda S) como durante la diástole (onda D) y existe un flujo retrógrado que coincide con la contracción auricular (onda Ar) de baja velocidad y corta duración (Ar dur). La alteración diastólica ventricular se relaciona con descenso de la onda S, el aumento de la onda D y con el aumento progresivo del tiempo de la onda de Ar. Una duración de la onda Ar por encima de 30 ms respecto a la duración de la onda A del llenado mitral o la relación duración Ar/duración A mitral mayor de 1,2 se ha relacionado con aumento de la presión en la aurícula izquierda y disfunción diastólica población la pediátrica³⁴.



S: onda sistólica; **D:** onda diastólica; **Ar:** flujo reverso atrial.

C. Diámetro o volumen de la aurícula izquierda

El volumen de la aurícula izquierda aumenta en la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo debido a una elevación crónica de la presión de la aurícula izquierda. El volumen de la aurícula izquierda se puede medir desde una proyección apical de 2C y 4C en telesístole inmediatamente anterior a la apertura de la válvula mitral aplicando el método biplano de Simpson. Los valores de la aurícula izquierda se correlacionan más con la superficie corporal que con la edad. Los valores de referencia para adultos son de 22 ± 6 ml/m², en niños sanos se ha encontrado el mismo índice a partir de los 3 meses^{2, 36}. En la **Tabla 12** se muestran valores normales del área de la aurícula izquierda medida por planimetría en plano de 4C apical en telesístole.

D. Imagen de Doppler tisular

Durante el llenado diastólico, las paredes del ventrículo se mueven hacia fuera, y es posible registrar la amplitud, el patrón y la velocidad de este movimiento si se utiliza la imagen Doppler tisular (IDT) de onda pulsada. Es la forma más generalizada y sencilla de valorar la función diastólica, se realiza por el mismo procedimiento descrito para valorar la función sistólica. Se puede medir en el anillo mitral lateral o medial y se debe cuantificar la velocidad máxima por Doppler pulsado tisular del movimiento diastólico precoz (onda e') y tardío (onda a'), la relación e'/a', (normal >1) y E/e', donde E es el valor máximo de velocidad del llenado ventricular pasivo

(onda E: flujo mitral medido con Doppler pulsado), e' el valor máximo de velocidad del movimiento del anillo mitral (onda e' medida por Doppler tisular). Midiendo en el anillo mitral lateral, se considera normal una relación $E/e' < 8$.

Hay recomendaciones recientes europeas que, aunque no son específicas para Pediatría, indican que la evaluación de la función diastólica debe incluir: e' septal y lateral, relación E/e' , volumen de aurícula izquierda y pico sistólico de la velocidad de la insuficiencia tricuspídea. Se considera alterada cuando más del 50% de los parámetros están por encima de los valores normales³⁷.

La afectación diastólica se define como valores del ratio $e'/a' < 1$ o con una $e' < 8,5$ cm/s con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 67%³⁸. Otros autores describen que la relación $E/e' > 10$, cuando se mide la e' en el anillo mitral lateral, y $E/e' > 15$, cuando se mide la e' a nivel medial, se correlaciona con una elevación de la presión capilar pulmonar³⁹.

La IDT permite el cálculo de intervalos de tiempo entre las ondas que ocurren en sístole y diástole. El TRI es el comprendido entre el final de la onda s y el principio de la e; es un parámetro útil y de fácil medida para el seguimiento de la disfunción diastólica, aumenta progresivamente al afectarse la diástole³⁴.

Para la valoración conjunta global, sistólica y diastólica, utilizamos el índice de Tei o MPI, que mide la relación de TCI e

TRI en relación con el tiempo de eyección (ET). El MPI o índice de Tei se calcula con la siguiente fórmula:

$$(TCI + TRI) / S'$$

El valor normal para el ventrículo izquierdo en Pediatría es $0,36 \pm 0,07$.

En la **Tabla 10** del anexo se muestran medidas de referencia para población pediátrica sana para los parámetros de Doppler tisular e' , a' , s' e TCI y TRI.

En una serie de 13 pacientes con DMD, se compararon los parámetros de Doppler tisular con un grupo de población sana, siendo la edad media de ambos grupos de 9 años. No había signos evidentes de disfunción sistólica en los pacientes con DMD, pero sí se detectaron valores más bajos de e' , e'/a' y unos valores más altos de E/e' y del índice Tei en pacientes con DMD comparados con la población sana. Estos hallazgos parecen confirmar la alteración de la función diastólica previa a la sistólica. En pacientes con DMD más evolucionada se encontró afectación de la función sistólica con valores de S' menores, aunque sin significación estadística, y un índice de Tei estadísticamente mayor en el grupo DMD⁴⁰.

E. Valoración del *strain* ventricular por *speckle tracking*

El análisis de la deformación miocárdica o *strain* y la tasa de deformación o *strain rate* permite valorar cuantitativamente la función sistólica regional. Actualmente existen metodologías basadas en el movi-

miento de las fibras miocárdicas, que pueden medir la deformación o *strain* y la tasa de deformación o *strain rate*. Entre ellas, el rastreo de marcas (*speckle tracking*) sobre ecografía bidimensional identifica marcas de las fibras miocárdicas y sigue su movimiento imagen a imagen. Así, el *strain* está determinado por el desplazamiento de unas marcas de miocardio con respecto a otras y el *strain rate* es la deformación en relación con el tiempo. La valoración del *strain* por la técnica de *speckle tracking* es una técnica prometedora en la valoración de la función cardiaca. Aunque se está extendiendo su uso, todavía no hay una disponibilidad generalizada. La técnica se basa en la medición del movimiento o deformación de pequeños fragmentos o *speckles* (unidades acústicas) de la pared miocárdica. Se puede medir a nivel basal, medio ventricular y apical del ventrículo izquierdo y lateral del ventrículo derecho. Evalúa el movimiento longitudinal, radial y circunferencial del miocardio. Se obtienen imágenes para la medición longitudinal (en el plano 4 cámaras, en 2 cámaras y 3 cámaras), y para la medición radial y circunferencial se usa el eje corto. Cada equipo de ecografía y tiene un software determinado, esto hace que los valores de referencia publicados hasta la fecha no puedan ser generalizables y requieran validación.

El programa de *speckle tracking* realiza automáticamente un marcaje del borde del borde endocárdico y epicárdico de las paredes ventriculares, que se puede ajustar manualmente posteriormente. Los datos se obtienen de los todos los segmentos ventriculares, por lo que nos dará datos re-

gionales y globales de la contractilidad. El *strain* longitudinal del ventrículo izquierdo se correlaciona con la FE.

La técnica del *strain* permite detectar anomalías subclínicas del miocardio de forma más precoz que con la ecocardiografía 2D convencional.

Varios estudios en pacientes con DMD parecen demostrar que las técnicas de medición de *strain* identifican disfunción miocárdica en pacientes con FE normal determinada por modo M. Los segmentos que han presentado mayor significación estadística, y más precozmente afectados, fueron los inferolaterales y los anterolaterales del ventrículo izquierdo, sobre todo a nivel basal. Se han encontrado una alteración de la medida global longitudinal del *strain*, realizada por *speckle tracking*, en un 16,6% de pacientes con FE del ventrículo izquierdo normal⁴⁰.

Otras series han corroborado la mayor sensibilidad del *strain* por *speckle tracking* en el cálculo de la fracción de eyección, estableciendo un punto de corte *strain* longitudinal global >-18%, (equivalente a una fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] >52%)³¹. Esta alteración del *strain* se correlaciona de forma significativa con parámetros clínicos, analíticos y evolutivos de la enfermedad. En esta misma serie, se reconocen que los pacientes con alteraciones en los exones del 45 al 52, tienen un descenso más precoz de la FE del ventrículo izquierdo y de la medición del *strain*. Esto podría indicar que la genética marca una diferente presentación de la miocardio-

patía, según la localización de las variantes patológicas, se correspondería con una mayor afectación cardíaca y probabilidad de desarrollar miocardiopatía dilatada³¹. El rango de los resultados de *strain* es muy estrecho en la población pediátrica por lo que los resultados deben tomarse con cierta precaución. En la literatura médica, el uso de la ecocardiografía 3D con la técnica de *strain speckle tracking* no parece aportar ventajas frente a la valoración en 2D.

3.1.3. Valoración funcional del ventrículo derecho

El ventrículo derecho se afecta también en el desarrollo de la enfermedad, pero su afectación es más lenta y se relaciona más con el estado respiratorio del paciente que con la evolución natural de la miocardiopatía⁴².

La valoración de la función del ventrículo derecho tiene mayor dificultad que la del ventrículo izquierdo por su compleja geometría, su diferente fisiología y su posicionamiento más anterior. La interposición pulmonar hace que la ventana ecográfica sea de peor calidad, y esto se ve agravado en los pacientes con DMD.

A. Valoración de la función sistólica del ventrículo derecho

Se pueden determinar los diámetros basal, medio y longitudinal, así como el área del ventrículo derecho en plano apical de 4C; en la **Tabla 10** se presentan las dimensiones normales del ventrículo derecho por superficie corporal.

La función sistólica del ventrículo derecho se calcula a través del cambio del área ventricular o fracción de acortamiento del área (**Tabla 14**).

Tabla 14. Fracción de acortamiento del área del ventrículo derecho

$$FA\ VD\ \% = [(área\ diastólica\ VD - área\ sistólica\ VD) / área\ diastólica\ VD] \times 100$$

Es necesaria una buena ventana ecoica para delimitar de forma adecuada la superficie endocárdica del ventrículo derecho. El valor normal es $\geq 35\%$.

Otra forma de estimación de la función sistólica del ventrículo derecho es estimando su acortamiento longitudinal. Se puede calcular a través del *Tricuspid anular plane systolic excursion* (TAPSE). Este parámetro determina el acortamiento longitudinal que experimenta el ventrículo derecho durante la sístole en base al movimiento del borde lateral del anillo tricuspídeo. Se determina situando el cursor en la pared lateral, a la altura del anillo tricúspide, mediante el modo M, midiendo la distancia de la excursión de la pared en sístole. El resultado varía en función del tamaño corporal, por lo que deben comprobarse los datos de normalidad por edad en tablas pediátricas. El TAPSE tiene una buena correlación con la FA del área, siendo mucho más fácil su realización⁴³. En la **Tabla 15** del anexo se muestran los valores normales del TAPSE de la población pediátrica española. El TAPSE en adultos se considera patológico por debajo de 16 mm.

Mediante Doppler pulsado tisular en el anillo tricuspídeo lateral se puede obtener la velocidad de la onda S'; en adultos se consideran normales valores >10 cm/s.

EL MPI en el ventrículo derecho tiene las limitaciones propias de la fisiología del ventrículo derecho, los tiempos isovolumétricos prácticamente no existen y la variabilidad con la precarga es importante. A pesar de ello, el MPI se prolonga en casos de disfunción, al alargarse los tiempos isovolumétricos y acortarse el tiempo de eyección por lo que puede usarse para su monitorización, considerándose anormal en adultos un valor >0,55.

La valoración del *strain* por ecocardiografía bidimensional *speckle-tracking* del ventrículo derecho se realiza de forma similar que en el izquierdo, con la limitación de que no pueden valorarse todos los segmentos, limitándose en muchos casos a la medida del movimiento de la pared libre del ventrículo derecho desde el plano apical de 4C. Aunque sigue siendo la exploración ecocardiográfica más sensible³⁰, para el ventrículo derecho solo tiene utilidad regional

B. Valoración de la función diastólica del ventrículo derecho

Se puede estimar la función diastólica del ventrículo derecho mediante la medición Doppler del flujo de entrada a través de la tricúspide y de las venas sistémicas. Tiene la importante limitación de que existen cambios de la precarga con la respiración, la inspiración aumenta el llenado,

alterando el patrón de llenado de las cavidades. De forma indirecta, se puede valorar la afectación diastólica de ventrículo derecho por la dilatación de la aurícula derecha o la falta de colapso de la cava inferior con la inspiración. El Doppler tisular, a nivel anillo tricúspide, permite la valoración regional del ventrículo derecho independientemente de la precarga.

En la **Tabla 16** se muestran los valores normales del Doppler tisular en anillo tricúspide.

3.2. Diagnóstico por imagen de la asincronía ventricular en la DMD

La asincronía cardiaca puede aparecer en las fases finales de la DMD. En la mayoría de los casos, se correlaciona con un aumento en la duración del QRS >120 ms. En algunas series, llega a afectar al 17% de los pacientes con disfunción sistólica, a más del 30% de los que tienen fibrosis asociada y a menos del 2% de los pacientes con función normal⁴⁴.

La disincronía ventricular puede medirse por medio de ecocardiografía 2D, el modo M o Doppler tisular. Se calcula la diferencia entre los tiempos preeyectivos en la válvula aórtica y en la válvula pulmonar y se definen como significativas las diferencias >50 ms para una asincronía intra-ventricular y >40 ms para una interventricular. La asincronía puede también puede diagnosticarse por medio de *strain* por *speckle tracking* o RMC⁴⁵.

La asincronía no suele presentarse en edad pediátrica, pero debe buscarse activamente en las fases más tardías si hay un deterioro funcional y aparecen signos electrocardiográficos compatibles, como prolongación inapropiada del QRS o bloqueo de rama izquierda, para plantear un tratamiento de resincronización⁴⁶.

3.3. Resonancia magnética cardiaca

La RMC ha demostrado ser más sensible en la detección de la disfunción sistólica que la ecocardiografía, detectando alteraciones en pacientes clínicamente asintomáticos y con ecografías normales⁴⁷.

La RMC no tiene limitación por la ventana acústica y no conlleva radiación. Los mayores inconvenientes son la menor disponibilidad, la necesidad de sedación o anestesia general en pacientes de menor edad o poco colaboradores, la toxicidad del contraste con gadolinio y el mayor coste. En pacientes con DMD y cirugía de escoliosis que lleven prótesis metálicas en la columna vertebral las imágenes pueden resultar artefactadas.

En la RMC se aplican dos protocolos para la obtención de imágenes, el protocolo de función ventricular y el de caracterización tisular (cicatriz/fibrosis). El protocolo de función de ventrículo izquierdo se utiliza para la medición del tamaño ventricular y determinar la función sistólica. En casos de sospecha de isquemia, puede añadirse un protocolo de caracterización tisular (cica-

triz/fibrosis) y en casos determinados se pueden intentar desenmascarar alteraciones de la perfusión mediante valoración de estudio de perfusión. La obtención de imágenes para tener datos del volumen y función se realiza mediante las secuencias de modo cine en eje corto. Este estudio adquiere un volumen 3D del corazón, mediante la obtención de planos en eje corto desde la base del corazón hasta el ápex de ambos ventrículos. Esto permite hallar el volumen, la función y la masa de ambos ventrículos. También se obtienen cortes de eje largo que ayuda a delimitar de forma más precisa los bordes ventriculares.

La medición por RMC aporta una mayor fiabilidad de las mediciones, con resultados muy buenos en cuanto a la variabilidad inter- e intraobservador, lo que permite poder hacer un mejor seguimiento de la evolución.

De forma paralela, se administra contraste con gadolinio, y se obtienen imágenes de realce tardío que permite diferenciar zonas sanas de zonas con cicatriz o fibrosis. El gadolinio modifica las propiedades magnéticas de estas zonas patológicas, apareciendo imágenes a los 10-20 minutos de la administración. La presencia de realce tardío se relaciona con menor FE del ventrículo izquierdo y con riesgo de arritmias⁴⁸.

En una amplia serie de DMD, la presencia de realce tardío se relaciona con un descenso gradual anual de la FE del ventrículo izquierdo del 2,2% frente al 0,5% en los que no está presente²⁶.

Para mejorar la caracterización tisular y detectar lesiones de forma inicial, se pueden utilizar técnicas especiales de RMC, siempre que haya un dispositivo que lo permita, ya que precisan de RMC modernas como las de 3 Teslas y *software* específico. La más prometedora es el mapeo miocárdico.

T1 y T2 representan los periodos de tiempo que tardan los protones de los tejidos en volver a su situación basal tras ser estimulados. Mediante su estimación, se obtiene información del miocardio y la expansión del volumen extracelular como presencia de edema u otras anomalías del tejido. Los valores de T1 aumentan en caso de fibrosis intersticial difusa; los tiempos en T1 son mayores en pacientes con DMD respecto a los controles²⁶. La medición de T1 puede detectar alteraciones difusas y localizadas de daño miocárdico, que no se detectan con el realce tardío, por lo que parece ser la exploración más sensible de daño miocárdico. La fibrosis subepicárdica comienza a nivel basal y lateral posterior y progresa hacia el ápex posteriormente³¹. La medición de tiempo de relajación en T2 también sirve para detectar zonas con más grasa o edema en el músculo miocárdico, aunque tiene una sensibilidad menor que T1 para detectar daño en pacientes con DMD.

Otra técnica de RMC es la función miocárdica regional, que mide el *strain* o deformación de la curvatura de la pared, informando sobre la contracción de ese miocardio. El *tagging* RMC analiza el movimiento de pequeños segmentos de la pared e informa de su contracción, funcio-

nando con principios similares al *speckle tracking*. El análisis circunferencial del *strain* miocárdico por RMC es una técnica más robusta que la obtenida por ecocardiografía, por lo que es muy interesante en la valoración del paciente con DMD, aunque se necesitan más datos para validar esta técnica en población pediátrica⁴⁷.

3.4. Técnicas de imagen con estrés miocárdico

La valoración del miocardio puede mejorar su rentabilidad si sometemos al músculo cardiaco a un estrés farmacológico (dobutamina) o con ejercicio, ya que va a desencadenar alteraciones en la función ventricular que pasaban desapercibidas en reposo.

El ejercicio en los pacientes DMD está muy limitado, por lo que la realización de una ecocardiografía de estrés con infusión de dobutamina podría ser una alternativa para la valoración de los pacientes DMD, aunque la literatura médica publicada es muy escasa. Tampoco está descrito el uso de RMC de estrés en pacientes con DMD⁴⁹.

3.5. Resumen de las pruebas diagnósticas por imagen en paciente con DMD

- **Paciente menor de 7 años o no colaborador para RMC sin sedación:** ecocardiograma al diagnóstico, anual y previo a una intervención quirúrgica. Parámetros a determinar:

- Medidas ventriculares (modo M o método Simpson).
 - Función ventricular: FA o FE.
 - Doppler del flujo mitral: relación E/A.
 - Doppler de las venas pulmonares: onda S, onda D y Ar.
 - TAPSE.
 - Doppler tisular mitral y tricúspide: s', e', a', E/e', TRI, MPI.
 - *Strain por speckle tracking* del ventrículo izquierdo.
- **Paciente mayor de 7 años y que no precise sedación para RMC:** ecocardiograma al diagnóstico, anual y previo a una intervención quirúrgica. RMC con contraste con gadolinio al diagnóstico.

La periodicidad posterior de realización de RMC debe establecerse de forma individualizada en función de la clínica, el grado de disfunción, la calidad de ventana acústica ecocardiográfica, los hallazgos ecográficos o de la RMC previa, la disponibilidad del centro, la necesidad de sedación o la disponibilidad, entre otros. La ecografía debe realizarse en todas las revisiones, salvo casos muy excepcionales con ventanas acústicas que impidan completamente su realización. Incluso en las revisiones en las que se realice RMC, la ecografía es útil como comparación de los hallazgos de la RMC para sucesivas revisiones. Por ejemplo, en un paciente con afectación miocárdica leve y sin cambios clínicos ni ecocardiográficos puede ser razonable realizar RMC cada 2-3 años con ecocardiografías anuales.

4. Tratamiento cardiológico

4.1. Introducción

La afectación cardíaca es una de las causas principales de mortalidad en la DMD. Se caracteriza por una disfunción ventricular izquierda que evoluciona a miocardiopatía dilatada (MCD) e IC y arritmias. Alrededor del 25% de varones con DMD a la edad de 6 años, el 59% entre los 6 y los 10 años y más del 90% de los mayores de 18 años tienen evidencia de disfunción cardíaca⁵⁰. Antes que los síntomas se inicien, pueden existir alteraciones en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo precursores de la IC. El inicio del tratamiento en la fase presintomática ha demostrado en adultos una disminución de la mortalidad⁵¹. La detección precoz de la afectación cardíaca en la DMD se basa principalmente en la realización de pruebas complementarias, puesto que la inmovilidad de los pacientes condiciona una sintomatología muy escasa y difícil de detectar. El diagnóstico y tratamiento precoz de la afectación cardiológica es importante para mejorar la calidad de vida y la supervivencia.

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo activa los sistemas simpático y renina-angiotensina-aldosterona. Esta respuesta, inicialmente compensadora, cuando se perpetúa contribuye a la dilatación, remodelación y disfunción progresiva del ventrículo izquierdo con empeoramiento de la IC. Los medicamentos dirigidos a bloquear los efectos de la activación neurohormonal, como betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina (IECA) no solo revierten el remodelado del ventrículo izquierdo, sino que también mejoran la supervivencia en pacientes con IC.

Dada la falta de terapias específicas para la miocardiopatía asociada a la DMD, las recomendaciones para el cuidado de pacientes de DMD incluyen las estrategias terapéuticas tradicionales frente a la IC⁵². Además del tratamiento farmacológico convencional, en la actualidad disponemos de terapias avanzadas no farmacológicas que incluyen el desfibrilador automático implantable (DAI), la asistencia ventricular mecánica (específicamente la asistencia izquierda) y el trasplante cardíaco.

4.2. Medicamentos

4.2.1. Diuréticos

Los diuréticos reducen la precarga al promover la natriuresis, disminuyendo la sobrecarga de volumen y mejorando el edema pulmonar y periférico. Se deben utilizar en pacientes afectados de DMD con retención hídrica asociada a la disfunción ventricular.

A. Diuréticos del asa

Inhiben la reabsorción de sodio y cloro en la rama ascendente del asa de Henle. La furosemida es el más utilizado, produce una diuresis de instauración rápida y corta duración. La dosis varía en función de la

vía de administración; vía oral (VO) inicialmente 1-2 mg/kg/día, máximo 40 mg/día; intravenosa (IV) e intramuscular (IM) 0,5-5 mg/kg/dosis cada 6-8-12 horas, máximo 20 mg/día. Los efectos secundarios incluyen anomalías electrolíticas (hiponatremia, hipocloremia e hipocalemia), alcalosis metabólica e insuficiencia renal. Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de sodio, potasio y creatinina durante el tratamiento. A largo plazo puede ocasionar nefrocalcinosis y ototoxicidad.

B. Diuréticos tiazídicos

Inhiben la reabsorción de iones de sodio y cloro del túbulo contorneado distal. Se utilizan como agentes de segunda línea y en combinación con un diurético de asa. El más utilizado es la hidroclorotiazida a dosis de 1-2 mg/kg/día VO cada 12 o 24 horas.

4.2.2. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Inhiben la formación de angiotensina II, vasoconstrictor que también promueve la hipertrofia de los miocitos y la secreción de aldosterona. Reducen la poscarga, mejorando el gasto cardíaco, y revierten la remodelación ventricular con el uso a largo plazo.

A. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Constituyen la primera opción terapéutica previa a la aparición de signos de disfunción ventricular para tratar de retrasar su inicio⁵³. Se utilizan en pacientes con

DMD asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular y pruebas de imagen normales a partir de los 10 años, si no existe contraindicación y en todos los estadios sintomáticos de la IC²⁴. Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar una analítica con función renal y electrolitos que se repite a las 2 semanas de alcanzar la dosis objetivo y cada 6 meses posteriormente. Uno de los más utilizados es el enalapril, en la HTA se utiliza con dosis inicial de 2,5 mg en pacientes de 20 a 50 kg de peso y de 5 mg en pacientes >50 kg una vez al día. Se debe ajustar la dosis según las necesidades del paciente, hasta un máximo de 20 mg al día en pacientes de 20 a 50 kg y 40 mg en pacientes de >50 kg. Se inicia con una dosis baja, duplicando la dosis cada 2 semanas a nivel ambulatorio (más rápido en pacientes ingresados), intentando alcanzar la dosis objetivo o en su defecto la dosis máxima tolerada; es preferible mantener al paciente con una dosis baja de IECA que no administrarlo. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, hipotensión, tos, angioedema e hiperpotasemia. Están contraindicados en caso de antecedentes de angioedema o reacción alérgica previa al medicamento. Se debe tener precaución en caso de aparición de hipotensión, hiperpotasemia o aumento de creatinina. La hipotensión asintomática no requiere modificación de la dosis. En ocasiones puede presentarse una sensación leve de mareo que se resuelve espontáneamente; en caso de hipotensión sintomática puede ser necesario disminuir la dosis. El percentil 5 de la tensión arterial sistólica en niños de 6 a 10 años se puede estimar como 70 mmHg + (2 × edad en años) y a partir de 10 años

en 90 mmHg. En caso de tos no siempre es necesario suspender la medicación, en caso de tos persistente que impide el descanso nocturno está indicado cambiar el IECA por un antagonista del receptor de angiotensina (ARA). En caso de alteración de la función renal o aumento del potasio, puede ser necesario suspender la medicación.

B. Antagonistas del receptor de angiotensina (ARA)

Suelen utilizarse en los pacientes que no toleran los IECA por la tos o el angioedema. El losartán se utiliza en mayores de 6 años con peso entre 20 kg y 50 kg a dosis de 25 mg una vez al día, máximo 50 mg/día; con peso ≥ 50 kg, inicialmente 50 mg una vez al día, máximo 100 mg/día.

C. Antagonistas receptores mineralocorticoides (ARM)

Disminuyen la reabsorción de sodio y la excreción de potasio en los túbulos colectores, su efecto ahorrador de potasio los hace adecuados para su uso junto con diuréticos de asa y tiazidas. Se ha demostrado que tanto la espironolactona como la eplerenona reducen la mortalidad en adultos con IC cuando se añaden al tratamiento estándar mediado por la inhibición de la fibrosis miocárdica, un componente importante de la remodelación del ventrículo izquierdo. Un ensayo aleatorizado en 42 niños con miocardiopatía secundaria a DMD demostró que la adición de eplerenona al IECA o ARA atenuó la disminución de la función sistólica del VI⁵⁴. No obstante el momento de inicio de los ARM no está cla-

ramente establecido y la práctica clínica varía ampliamente. En la guía de la American Heart Association de 2017, relativa al manejo de la afectación cardíaca asociada con enfermedades neuromusculares, se recomienda considerar el uso de un antagonista de la aldosterona en pacientes con DMD con disfunción sistólica y en aquellos casos con función sistólica del ventrículo izquierdo preservada con evidencia de fibrosis miocárdica en la RMC¹¹. Los efectos secundarios incluyen hiperpotasemia con ambos medicamentos, por lo que se deben monitorizar los niveles de potasio, así como la función renal y la aparición de ginecomastia con espironolactona.

4.2.3. Betabloqueantes

Aunque el beneficio de los betabloqueantes en adultos con IC y FE reducida está bien establecido, su uso no ha sido estudiado ni aplicado de forma generalizada en la miocardiopatía de las enfermedades neuromusculares. Se ha descrito que los niños con DMD y función del ventrículo izquierdo normal, pero con una frecuencia cardíaca elevada eran más propensos a progresar a miocardiopatía que los pacientes con frecuencia cardíaca en los límites inferiores de la normalidad⁵⁵. Por otro lado, se ha descrito que la disfunción autonómica antes del inicio de la IC se asociaba a fibrosis miocárdica, lo que podría sugerir un papel del tratamiento precoz⁵⁶. En pacientes pediátricos con IC de cualquier etiología, los betabloqueantes habitualmente se añaden a un tratamiento ya establecido de diuréticos e IECA en casos de disfunción sistólica e IC sintomática⁵⁷. En los últimos

años, diversos estudios han sugerido un beneficio de los betabloqueantes en la miocardiopatía de la DMD, recomendándose después del inicio IECA en pacientes con disfunción ventricular o con frecuencia cardíaca elevada. La taquicardia puede deberse a la disfunción autonómica o disfunción cardíaca, pero habitualmente está presente cuando todavía está preservada aparentemente la función ventricular izquierda. En la guía del manejo de la afectación cardíaca asociado con enfermedades neuromusculares de la American Heart Association de 2017, se recomienda el uso de betabloqueantes en la DMD en caso de disminución de la FE, no recomendándose para prevenir la aparición de miocardiopatía dilatada en ausencia de disminución de la FE sin otra indicación asociada (por ejemplo, arritmia)¹¹. No se deben utilizar en pacientes con IC descompensada. Los más utilizados son carvedilol y metoprolol. Se deben iniciar con una dosis baja aumentando la dosis progresivamente hasta la máxima tolerada. Están contraindicados en caso de bradicardia grave o bloqueo AV de segundo y tercer grado. El asma es una contraindicación general, pero los betabloqueantes cardioselectivos no están contraindicados de manera absoluta y podrían utilizarse bajo supervisión estricta y considerando el riesgo-beneficio⁵⁸. Pueden iniciarse de forma ambulatoria en pacientes estables, en pacientes inestables deben iniciarse en hospitalización. Se inicia con una dosis baja duplicando la dosis cada 2 semanas intentando alcanzar la dosis objetivo o en su defecto la dosis máxima tolerada; es preferible mantener al paciente con una dosis baja que no ad-

ministrarlo. Se debe controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial. En caso de bradicardia disminuir la dosis a la mitad, la hipotensión asintomática no requiere modificación de la dosis. En caso de hipotensión sintomática puede ser necesario disminuir la dosis.

A. Carvedilol

Betabloqueante no cardioselectivo con acción vasodilatadora por bloqueo de adrenorreceptores alfa 1, reduciendo la resistencia vascular periférica y suprimiendo también el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se inicia con una dosis baja (0,05 mg/kg/dosis VO, 2 veces al día) aumentando cada 2 semanas según tolerancia para minimizar los efectos secundarios. La dosis se va duplicando 0,1 mg/kg cada 2 semanas hasta una dosis máxima de 0,5-0,8 mg/kg (o 25 mg) VO, 2 veces al día. Los efectos secundarios que pueden impedir el aumento de la dosis incluyen mareos, fatiga, hipotensión, bradicardia, broncoespasmo e hipoglucemia.

B. Metoprolol

Betabloqueante cardioselectivo a dosis baja. Hay disponible una forma de liberación inmediata (tartrato) y sostenida (succinato). La forma de liberación inmediata se inicia a 0,1 mg/kg/dosis, VO, 2 veces al día, aumentando lentamente (generalmente cada 2 semanas) según sea necesario hasta 1 mg/kg/día (dosis máxima diaria 2 mg/kg/día o 200 mg/día). En caso de extrasistolia ventricular, el metoprolol puede ser de elección frente carvedilol. Los

efectos secundarios son similares a los del carvedilol. Los betabloqueantes cardioselectivos, como atenolol, bisoprolol y metoprolol, son al menos 20 veces más eficaces para bloquear los receptores β_1 que los receptores β_2 ; así, a dosis terapéuticas, su efecto de bloqueo de β_2 es insignificante⁵⁹. Hay estudios en adultos en los que el uso de betabloqueantes cardioselectivos (por ejemplo, metoprolol) no se relacionó con efectos adversos respiratorios⁶⁰.

En la **Tabla 17** se muestran los límites normales para la frecuencia cardiaca en niños y adolescentes en reposo.

Tabla 17. Límites normales en reposo para la frecuencia cardiaca en niños y adolescentes

Edad	Frecuencia cardiaca (LPM)		
	Límite inferior (P ₁)	Límites normales (P ₁₀ - P ₉₀)	Límite superior (P ₉₉)
6 a <8 años	59	74-111	123
8 a <12 años	52	67-103	115
12 a <15 años	47	62-96	108
15 a 18 años	43	58-92	104

Fuente: Fleming S, Thompson M, Stevens R, *et al.* Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: A systematic review of observational studies. *Lancet*. 2011;377:1011.

4.2.4. Digoxina

No se recomienda para niños con disfunción ventricular asintomática; sin embargo, puede utilizarse en casos con IC en estadios avanzados con síntomas persistentes a pesar del tratamiento con otros

medicamentos como diuréticos e IECA. En este contexto, la digoxina puede proporcionar beneficios fisiológicos y alivio de los síntomas⁵⁷.

4.2.5. Antiarrítmicos

Los pacientes con DMD presentan un mayor riesgo de arritmias como extrasístoles auriculares y ventriculares, taquicardia auricular, fibrilación o *flutter* auricular o taquicardia y fibrilación ventricular. Las indicaciones y uso de antiarrítmicos en pacientes con DMD es similar a los pacientes sin DMD.

4.2.6. Anticoagulación

No se dispone de información referente al tratamiento antiagregante o anticoagulante en pacientes con DMD, aunque autores como Romfh *et al.*⁶¹ comunicaron una buena tolerancia clínica. Este grupo de pacientes no presentan un incremento del riesgo de sangrado y, dada la movilidad limitada en pacientes con DMD avanzada, el riesgo de hemorragia secundaria a traumatismos está disminuido. En los pacientes con disfunción ventricular izquierda grave (FE <30%) se debe considerar la anticoagulación para prevenir fenómenos tromboembólicos.

4.2.7. Medicamentos inotrópicos

Los medicamentos inotrópicos, como las catecolaminas o la milrinona, se utilizan en pacientes hospitalizados para la IC avanzada o refractaria a tratamientos habituales.

4.2.8. Nuevos fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC)

A. Sacubitrilo-valsartán

La inhibición de la neprilisina aumenta la actividad de los péptidos natriuréticos y otros péptidos vasoactivos que potencialmente ejercen efectos compensatorios favorables en el paciente con IC, pero, por otra parte, acarrea también un aumento de la angiotensina II, mediador importante del desarrollo y progresión de la IC. Recientemente dos fármacos han sido aprobados para el tratamiento de la IC^{62,63}. La combinación de sacubitrilo y valsartán contiene un inhibidor de la neprilisina (sacubitrilo) y un antagonista selectivo del receptor AT1 de la angiotensina II (valsartán). El sacubitrilo potencia los efectos de los péptidos natriuréticos, originando vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular. Tiene un efecto diurético y natriurético, inhibe la liberación de renina y aldosterona, reduce la actividad del sistema nervioso simpático y ejerce efectos antihipertroóficos y antifibróticos. El valsartán se opone a los efectos de la angiotensina II, impidiendo la vasoconstricción y la producción de aldosterona. Dado que ocasiona menos hipotensión ortostática y taquicardia refleja que los IECA, pueden ser considerados una alternativa terapéutica de interés en los pacientes con DMD que no toleran los IECA, bien por tos, angioedema o hipotensión. En comparación con el tratamiento estándar con IECA, el sacubitrilo/valsartán ha demostrado disminución de hospitalizaciones por IC, así como la mortalidad en pacientes adultos con IC^{62,64}.

B. Ivabradina

Es un antianginoso que disminuye la frecuencia cardiaca a través de la inhibición selectiva y específica de la corriente del marcapasos cardiaco del nódulo sinusal. Esta reducción de la frecuencia cardiaca tiene como consecuencia un menor trabajo cardiaco y un menor consumo de oxígeno por el miocardio, sin afectar al sistema de Purkinje ni la contractilidad del miocardio. La ivabradina está recomendada en pacientes con IC que tienen una frecuencia cardiaca superior a 70 lpm a pesar de una dosis óptima de betabloqueante⁶⁵.

Aunque ambos fármacos, sacubitrilo-valsartán e ivabradina, pueden tener un beneficio teórico en la IC asociada a DMD, no han sido evaluados en este grupo de pacientes.

4.3. Intervenciones no farmacológicas para la IC refractaria

Las intervenciones terapéuticas para pacientes seleccionados con IC avanzada refractaria al tratamiento medicamentoso incluyen la ventilación con presión positiva, dispositivos de asistencia ventricular y trasplante cardiaco.

4.3.1. Ventilación no invasiva (VNI)

Diversos estudios han mostrado relación entre la gravedad de las alteraciones ventilatorias con hipoventilación alveolar durante el sueño y la presencia de *cor pulmonale*.

monale en pacientes con enfermedades neuromusculares⁶⁶. La VNI promueve el reclutamiento alveolar, mejora la distensibilidad pulmonar y conduce a una disminución de la precarga y poscarga del ventrículo izquierdo y hay evidencia que la ventilación nocturna no invasiva aumenta la supervivencia⁶⁷. Por otro lado, la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), puede ser eficaz para aliviar la dificultad respiratoria del edema pulmonar cardiogénico. Aunque existe evidencia del beneficio de la VNI en pacientes adultos con edema pulmonar cardiogénico, los datos pediátricos son limitados. Se debe asegurar que, en su caso, el tratamiento respiratorio sea adecuado puesto que una mecánica pulmonar alterada afecta la función cardíaca⁶⁸.

4.3.2. Desfibrilador automático implantable (DAI) y resincronización cardíaca

En los pacientes adultos con miocardiopatía no isquémica, los criterios estándar de prevención primaria para implantar un DAI incluyen la IC clase II o III (NYHA) con FE del ventrículo izquierdo <35% a pesar del tratamiento médico⁶⁹. Como la incidencia de arritmias ventriculares y muerte súbita es relativamente alta en algunas enfermedades neuromusculares como la DMD se ha propuesto una indicación más amplia del DAI^{11,70} aunque su beneficio no esté claramente establecido de forma general. Los pacientes con DMD con episodios de taquicardia ventricular sostenida o muerte súbita resucitada presentan una indicación de DAI como prevención secundaria. El problema surge

con los pacientes que tienen episodios de taquicardia ventricular no sostenida o una FE del ventrículo izquierdo <35%, pues no está demostrado el beneficio del DAI añadiéndose los riesgos por la patología musculoesquelética y la función pulmonar¹². Los riesgos del DAI en niños y los adolescentes no son insignificantes, con riesgo de descargas inapropiadas y complicaciones en el periodo de implantación además de los añadidos por la anestesia en los pacientes con DMD. Se puede considerar la implantación de un DAI en pacientes con DMD seleccionados en los que la arritmia sea el problema principal, de forma individualizada y teniendo en cuenta el estado general y las distintas opciones de tratamiento¹¹. Por otro lado, hay comunicaciones aisladas de terapia de resincronización en DMD^{46,71}.

4.3.3. Dispositivos de asistencia ventricular (DAV)

Los DAV han mejorado significativamente la supervivencia al trasplante en los pacientes pediátricos en estadios avanzados de IC. En las últimas décadas se han reducido las complicaciones relacionadas con los dispositivos y se ha incrementado la supervivencia, permitiendo que la terapia con DAV sea considerada no solo puente para el trasplante cardíaco, sino terapia de destino en determinadas patologías, pero aún no está definido su papel en las enfermedades neuromusculares. Se han descrito DAV como terapia de destino en pacientes con DMD con evolución favorable⁷². Los DAV pueden considerarse en pacientes cuidadosamente seleccionados

con enfermedades neuromusculares e IC terminal como puente para el trasplante cardiaco o como terapia de destino¹¹. La potencial candidatura a la terapia de destino debería incluir una probabilidad razonable de supervivencia al periodo peri y posoperatorio y una probabilidad elevada de alta hospitalaria con el apoyo adecuado de la familia y cuidadores. En la **Tabla 18** se resumen los criterios de idoneidad que deberían cumplir los candidatos a DAV como terapia de destino⁷³.

Tabla 18. Criterios de idoneidad en candidatos a asistencia ventricular como terapia de destino

1. Tamaño mínimo relativo: peso 20-25 kg o área de superficie corporal 0,9 m² (variable en función de la experiencia del programa o de la institución)
2. Carácter agudo de la enfermedad: insuficiencia cardiaca terminal grave que presumiblemente se beneficiaría del DAV y que puede ser implantado de una manera semielectiva
3. Paciente y familia con disponibilidad para participar en una valoración por un equipo multidisciplinar
4. DAV intracorpóreo como único soporte indicado (no soporte extracorpóreo biventricular ni soporte circulatorio temporal)
5. Capacidad para ser dado de alta a un domicilio estable con un adecuado soporte de cuidados y cuidadores
6. Capacidad para comprender los riesgos y los beneficios del DAV como terapia de destino y para consentir el procedimiento

Los factores que pueden imposibilitar el implante de DAV como terapia de destino incluyen⁷³ comorbilidades significativas como diálisis, ventilación mecánica invasiva, contraindicaciones de anticoagulación o déficit neurológico grave.

El manejo y el tratamiento de la IC avanzada en la edad pediátrica se ha beneficiado significativamente de la experiencia de la población adulta, incluida la utilización de los DAV. Las asistencias ventriculares de larga duración, tanto los dispositivos pulsátiles como los de flujo continuo, han mejorado la supervivencia al trasplante en los niños con IC terminal⁷⁴.

La asistencia ventricular tipo Berlin-Heart EXCOR[®] es un dispositivo específicamente pediátrico con un sistema paracorpóreo de flujo pulsátil aprobado para el tratamiento de IC avanzada en la población pediátrica como puente al trasplante cardiaco. Los factores limitantes para el manejo extrahospitalario son la localización paracorpórea y la consola que se conecta al sistema de tubos neumáticos⁷⁵ (**Figura 6**). En la consola (IKUS[®]) residen los compresores de aire y el ordenador.

Los compresores de aire proporcionan la energía neumática que mueve a las bombas, inyectando o aspirando aire de las bombas. En el ordenador se programan los parámetros de funcionamiento de la bomba. En la población pediátrica la consola es grande y pesada, aunque dispone de unas ruedas que permiten una cierta movilidad. La consola requiere conexión a una fuen-

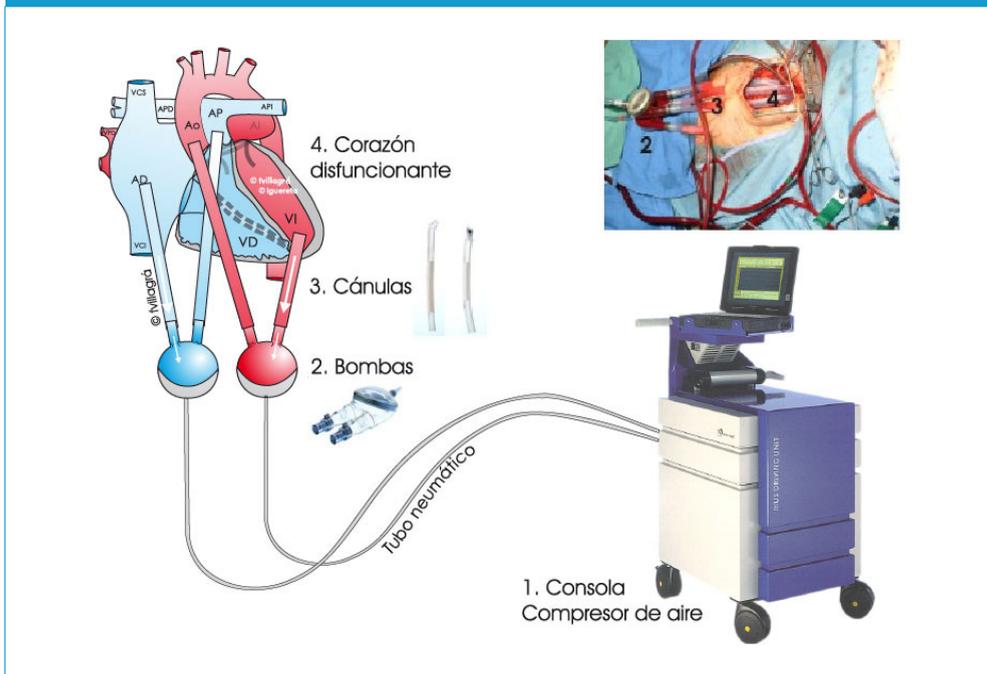
te de electricidad, aunque dispone de una autonomía de aproximadamente 1 hora. En el caso de los adultos, la consola se puede conectar a un carrito que permite al paciente deambular e incluso ser dado de alta a su domicilio.

Los DAV de flujo continuo han reemplazado a los sistemas de flujo pulsátil en los niños mayores y adolescentes con resultados similares a los adultos con DAV de flujo continuo. Uno de los principales beneficios de estos últimos es la posibilidad potencial de alta hospitalaria con la consiguiente mejora en la calidad de

vida. Los datos de Pedimacs, el brazo pediátrico de Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS), incluyeron 508 dispositivos implantados en 423 pacientes menores de 19 años de 2012 a 2017. El 62% de pacientes tenían diagnóstico de miocardiopatía, el 81% fueron asistencias izquierdas y la indicación primaria en niños fue puente al trasplante (55%) o puente a la decisión (34%).

Solo en una minoría de pacientes (2%) se implantó una asistencia ventricular como terapia de destino.

Figura 6. El EXCOR® Berlin Heart es un dispositivo externo al cuerpo, al que el paciente está conectado (equipo paracorpóreo). Consta de 1) una consola desplazable (con ruedas); 2) una o dos bombas, y 3) una cánula de entrada o venosa y otra de salida o arterial por cada bomba



En la actualidad no disponemos de DAV aprobados específicamente para terapia de destino en la población pediátrica. Los dispositivos intracorpóreos serían los más adecuados para esta población, dado que facilitarían el manejo extrahospitalario. Los programas pediátricos pueden ser reacios a la estrategia de DAV como terapia de destino, dada la experiencia limitada a largo plazo de los DAV pediátricos, con la mayoría de los pacientes trasplantados a los 6 meses⁷⁷. Este escenario está dificultado por el temor a las complicaciones relacionadas con unos dispositivos diseñados para adultos, con la consiguiente discordancia de tamaños y necesidad de creación de estrategias para la implantación en la población pediátrica. Por tanto, la preferencia inicial es la implantación de DAV de larga duración como puente a decisión⁷⁷.

El concepto de terapia de destino surgió del ensayo Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH), en el cual los DAV fueron comparados con el manejo médico óptimo de IC avanzada en adultos no candidatos a trasplante cardiaco. En este estudio de 129 adultos, los DAV intracorpóreos de flujo pulsátil como terapia de destino mostraron una mejoría significativa de la supervivencia a los 30 meses después de la implantación y una mejoría de la calidad de vida al año. Estos resultados, unidos a otros estudios en adultos⁷⁸, facilitaron la aprobación por la FDA de los DAV con Heartmate XVE como terapia permanente o de destino en aquellos pacientes adultos con IC terminal que no

son candidatos a trasplante cardiaco (>70 años, malignidad activa o historia reciente de malignidad, comorbilidades como diabetes insulino dependiente con daño orgánico terminal, insuficiencia renal crónica, obesidad mórbida, hipertensión pulmonar grave irreversible o consumo de drogas).

El análisis reciente de los datos de Pedimacs revelaron que el *heartware* es el DAV intracorpóreo de flujo continuo más frecuentemente utilizado en los niños con una supervivencia pediátrica similar a los adultos jóvenes (19-30 años) con *heartware*. Específicamente, la supervivencia a los 6 meses fue del 86,5% en niños y del 93% en adultos jóvenes, sin diferencias significativas con la edad o el peso de los niños (<20 kg o >20 kg).

Los datos de supervivencia a largo plazo son limitados, dado que la mayoría de los niños son trasplantados dentro de los primeros 6 meses de implantación. La tasa de eventos hemorrágicos precoces y disfunción neurológica (precoz y tardía) fue más alta en los niños que en los adultos jóvenes.

El porcentaje de infarto fue similar, 9,3% en niños y 12% en adultos jóvenes; sin embargo, en los niños hubo una predominancia de eventos isquémicos (64%) comparado con los eventos hemorrágicos (56%) en adultos⁷⁷.

La valoración del implante de DAV como terapia de destino debe realizarse por un equipo multidisciplinar, similar a la valoración de la inclusión en lista de espera de trasplante cardiaco. El equipo multi-

disciplinar debería incluir especialistas en Cardiología Pediátrica, Cirugía Cardiovascular, Pediatría y Medicina del Adolescente, Psiquiatría, Trabajo Social, Nutrición, Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Farmacia y Cuidados Paliativos.

En el caso de pacientes con DMD, es de gran importancia la valoración por Neurología y Neumología para la estimación de la capacidad del paciente para la retirada de la ventilación mecánica. Es imprescindible explicar, con lenguaje claro y adaptado, al paciente, que no tiene capacidad para consentir, en qué consiste el procedimiento y cómo será su día a día tras el implante del dispositivo, incluidas las rutinas de los cuidados diarios y poder conseguir de esta manera el asentimiento.

Si el paciente es menor de 18 años, el consentimiento se dará por los padres o tutores legales. Incluso si el consentimiento es concedido por un paciente capaz >18 años, se requerirá el apoyo de sus cuidadores, cuya asistencia será necesaria. Dado que los DAV de larga duración en la población pediátrica son infrecuentes, los datos de calidad de vida a largo plazo son limitados.

En este escenario clínico de gran complejidad, es fundamental una toma de decisiones compartida, donde los clínicos y los pacientes comparten información y trabajan de forma conjunta para decidir cuáles son las opciones terapéuticas más razonables, alineadas con los objetivos y las preferencias de los pacientes. El objetivo último es que la recomendación de la intervención médica sea congruente con

los objetivos de cuidados del paciente y de la familia y con la definición individual de calidad de vida⁷⁹.

4.3.4. Cuidados paliativos

La asistencia ventricular como terapia de destino tiene como finalidad la mejoría de la calidad de vida, pero la esperanza de vida está disminuida, por lo que es un tratamiento paliativo. Por tanto, es decisivo que cualquier discusión en este escenario clínico incluya un diálogo abierto sobre el final de la vida con el paciente y su familia.

Al final de la vida puede aparecer malfuncionamiento del dispositivo, progresión de la enfermedad incontrolable a pesar del tratamiento médico e invasivo y otros eventos terminales como fallo multiorgánico o hemorragia cerebral.

Actualmente no disponemos de datos pediátricos que nos ayuden en estas discusiones. Por tanto, los equipos de cuidados paliativos desempeñan un papel fundamental, ayudando al paciente y a las familias en el establecimiento periódico de los objetivos de cuidado, identificando los aspectos más importantes y las limitaciones, pero manteniendo la esperanza y asegurando el bienestar emocional del paciente y de sus familiares.

Los médicos de cuidados paliativos también ayudan al manejo de síntomas secundarios al empeoramiento de la enfermedad y proveen soporte psicosocial y emocional al paciente y a la familia que se enfrentan al final de la vida.

Las familias deben ser conscientes que los DAV están destinados a ayudar a los pacientes pediátricos no solo a vivir más, sino también a vivir mejor y en caso de que la calidad de vida de un paciente con un DAV sea inaceptablemente baja, es razonable valorar la limitación del esfuerzo terapéutico⁸⁰.

4.3.5. Trasplante cardiaco

El trasplante cardiaco es el tratamiento estándar para los pacientes con IC terminal refractaria al tratamiento médico. Dada la escasez de donantes de órganos, existe el consenso de que, para ser un candidato a trasplante cardiaco, el paciente debe tener una probabilidad razonable de lograr un beneficio significativo de supervivencia tras la intervención. Los pacientes con DMD y miocardiopatía dilatada con IC refractaria al tratamiento en general no se han considerado candidatos a trasplante cardiaco, dado que las comorbilidades habitualmente presentes pueden limitar los beneficios del trasplante o aumentar de forma inadmisiblemente los riesgos del mismo.

No obstante, hay comunicaciones que evidencian que el trasplante de corazón puede ser un tratamiento seguro y efectivo para pacientes seleccionados con distrofinopatías y miocardiopatía dilatada en etapa terminal⁸¹ y en teoría podría ser una opción terapéutica. En la literatura médica disponemos de publicaciones aisladas de trasplante cardiaco con buen resultado en pacientes con DMD. *Cripe et al.*⁸² publicaron el caso de un paciente de 14

años con DMD y miocardiopatía dilatada grave, pero con función pulmonar preservada, que fue trasplantado de corazón con éxito, sobreviviendo 4 años más.

*Rees et al.*⁸³ describieron 3 pacientes con DMD que recibieron un trasplante cardiaco con una duración media del seguimiento de 40 meses. Todos los pacientes toleraron la inmunosupresión, no tuvieron complicaciones en la extubación posoperatoria y pudieron ser rehabilitados, sugiriendo que el trasplante cardiaco puede ser realizado con éxito en pacientes con DMD que presentan una miocardiopatía grave, función pulmonar preservada y discreta función muscular. *Wittlieb-Weber et al.*⁸⁴ realizaron un trasplante cardiaco a un paciente de 18 años con DMD después de un doble procedimiento como puente al trasplante: implante de un DAI (13 meses) y de una asistencia ventricular izquierda (10 meses). El tiempo desde el diagnóstico de la DMD hasta el trasplante cardiaco fue de 6,4 años. La pérdida de la deambulación fue a los 16 años y en el momento del trasplante precisaba CPAP nocturna. El paciente continúa en seguimiento, 53 meses después del trasplante cardiaco.

El trasplante cardiaco puede considerarse en pacientes cuidadosamente seleccionados con enfermedades neuromusculares e IC refractaria¹¹.

4.3.6. Tratamiento inotrópico parenteral domiciliario

Este tratamiento puede considerarse en pacientes seleccionados con enfermedades neuromusculares como terapia paliativa para el control de los síntomas en IC refractaria a pesar del manejo adecuado¹¹.

4.4. Resumen de las recomendaciones

Las recomendaciones terapéuticas dependerán del grado de IC y las pruebas complementarias; en la **Tabla 19** se presentan las Recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica según la clasificación de IC del American College of Cardiology y la American Heart Association, modificando las recomendaciones de la International Society for Heart and Lung Transplantation⁸⁵ y las publicadas por A. Fayssoil *et al.*⁸⁶. En la **Tabla 20** se resumen las dosis de los medicamentos.

Tabla 19. Resumen de las recomendaciones terapéuticas de la SECPCC

Estadio* de insuficiencia cardiaca	Clínica	Pruebas complementarias	Tratamiento
1	Asintomático	<ul style="list-style-type: none"> • ECO: FEVI $\geq 55\%$ • 2D <i>strain</i>, ecografía avanzada normal • Dimensiones de AI y DDVI normales • RMC: realce tardío negativo • LAB: péptidos natriuréticos normales* 	<ul style="list-style-type: none"> • IECA a partir de 10 años • Descartar causas contribuyentes IC (anemia, HTA, obesidad, patología pulmonar)
2	Asintomático o taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> • ECO: FEVI $< 55\%$ • 2D <i>strain</i>, ecografía avanzada alterada • Alteración de la contractilidad inferolateral • Dilatación de VI con DDVI > 2 z-score • RMC: realce tardío positivo + • LAB: elevación de péptidos natriuréticos* 	<ul style="list-style-type: none"> • IECA o ARA en caso de intolerancia • Considerar betabloqueantes • Considerar ARM



Seguimiento cardiológico de la distrofia muscular de Duchenne

Estadio* de insuficiencia cardiaca	Clínica	Pruebas complementarias	Tratamiento
3	Sintomático disnea ± edema periférico ± taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> • ECO: FEVI <45% • 2D <i>strain</i>, ecografía avanzada alterada • Dilatación de AI y DDVI • Alteración global de la contractilidad • RMC: realce tardío positivo +++++ • LAB: elevación de péptidos natriuréticos** 	<ul style="list-style-type: none"> • IECA • Betabloqueantes • ARM • Diuréticos si hay sobrecarga de líquidos • VNI • Digoxina a dosis bajas para alivio sintomático
4	Refractario al tratamiento Disnea Edema periférico Anasarca Ascitis Hipotensión Taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> • ECO: FEVI <35% • 2D <i>strain</i>, ecografía avanzada alterada • Dilatación grave del VI • Alteración global contractilidad • RMC: realce tardío positivo generalizado • LAB: elevación de péptidos natriuréticos** 	<ul style="list-style-type: none"> • IECA • Betabloqueantes • ARM • Diuréticos • VNI • Inotrópicos intravenoso • Valorar resincronización, DAV, y trasplante cardiaco

*Según la clasificación del American College of Cardiology y la American Heart Association.

**La alteración de los péptidos natriuréticos se utiliza para descartar la insuficiencia cardiaca más que para establecer el diagnóstico (valores normales bBNP <35 pg/ml y/o NNT-proBNP <125 pg/ml).

ARM: antagonista receptor mineralocorticoides; **VNI:** ventilación no invasiva; **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; **ARA:** antagonistas del receptor de angiotensina; **DAV:** dispositivos de asistencia ventricular; **VI:** ventrículo izquierdo; **AI:** aurícula izquierda; **DDVI:** diámetro diastólico ventrículo izquierdo; **ECO:** ecocardiograma; **RMC:** resonancia magnética cardiaca; **LAB:** laboratorio; **IC:** insuficiencia cardiaca.

Tabla 20. Resumen dosis de los medicamentos más habituales				
Medicamento Presentación	Dosis en adultos		Dosis pediátrica*	
	Dosis inicial	Dosis máxima	Dosis inicial	Dosis máxima
IECA				
Enalapril comp. 5, 10, 20 mg	2,5 mg c/24 h ^a ↑ gradualmente controlando PA	10-20 mg c/12 h ^a	0,1 mg/kg/día c/12-24 h ^b o 20-50 kg de peso: 2,5 mg c/24 h ^c >50 kg: 5 mg c/24 h ^c	0,5 mg/kg/día c/12-24 h ^b o 20 a 50 kg de peso: 20 mg c/24 h ^c >50 kg: 40 mg c/24 h ^c
ARA				
Losartan comp. 12,5, 25, 50 y 100 mg	12,5 mg c/24 h ^a ↑ gradualmente controlando PA	150 mg c/24 h ^a	>6 años 20-50 kg de peso: 25 mg c/24 h ^a >50 kg de peso: 50 mg c/24 h ^a	20-50 kg de peso: 50 mg c/24 h ^a >50 kg de peso: 100 mg c/24 h ^a
Betabloqueantes				
Carvedilol comp. 6,25 y 25 mg	3,125 mg c/12h ^a ↑ c/2 semanas	25 mg c/12 h ^a	0,05-0,08 mg/ kg c/12 h (máx. inicial 3,125 mg c/12 h) ^d ↑ c/2 semanas	0,5-0,8 mg/kg c/12 h o 25 mg c/12 h ^d
Metoprolol liberación inmediata (tartrato) o sostenida (succinato)	12,5-25 mg c/24 h ^e ↑ cada 2 semanas (succinato)	200 mg c/24 h ^e	0,1 mg/kg c/12 h ^f ↑ c/2 semanas (tartrato)	2 mg/kg/día ^e o 200 mg/día
ARM				
Espironolactona comp. 25 y 100 mg	25 mg c/24 h ^a	50 mg c/24 h ^a	1-3 mg/kg/día c/12-24 h ^d	100 mg/día ^d



Medicamento Presentación	Dosis en adultos		Dosis pediátrica*	
	Dosis inicial	Dosis máxima	Dosis inicial	Dosis máxima
ARM				
Eplerenona comp. 25 y 50 mg	25 mg c/24 h ^a	50 mg c/24 h ^a	No dosis establecida	No dosis establecida
Diuréticos del asa				
Furosemida comp. 40 mg	20-40 mg c/24 h VO ^a	En función respuesta diurética ^a	1-2 mg/kg c/24 h VO ^a 0,5-5 mg/ kg/c/6-8-12 h IV/IM ^{a,d}	40 mg c/24 h VO ^a 20 mg c/24 h IV/IM ^a
Tiazidas				
Hidroclorotiazida comp. 25 y 50 mg	25 mg c/24 h	12,5-100 mg c/24 h	1-2 mg/kg/día c/12-24 h VO ^d	100 mg c/24 h ^a

* Las dosis pediátricas basadas en el peso no deben superar las del adulto. Algunas indicaciones suponen, en niños, su uso en condiciones diferentes de las autorizadas E: off-label. Como las recomendaciones pueden variar, estas dosis deben comprobarse siempre.

^a Ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

^b Enalapril: Pediatric drug information. UpToDate. Lexicomp.

^c Tratamiento HTA. Ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

^d Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. 2015.

^e Metoprolol: Drug information. UpToDate. Lexicomp.

^f Metoprolol: Pediatric drug information. UpToDate. Lexicomp.

^g Hydrochlorothiazide: Pediatric drug information. UpToDate. Lexicomp.

ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; **ARA:** antagonistas del receptor de angiotensina; **PA:** presión arterial.

4.5. Otros tratamientos

4.5.1. Corticoides

El tratamiento con corticoides ha demostrado utilidad a largo plazo sobre la función motora y respiratoria¹. Algunos estudios no aleatorizados han encontrado un retraso en el inicio y la progresión de la miocardiopatía, así como una dismi-

nución de la mortalidad relacionada con la IC^{87,88}, pero estos hallazgos requerirían confirmación en ensayos prospectivos más amplios. Habitualmente se utiliza prednisona o deflazacort (ver la introducción). El tratamiento se inicia sobre los 4-6 años y se va aumentando la dosis hasta alcanzar habitualmente un máximo de 40 mg/día.

Algunos pacientes presentan HTA como efecto secundario; se debe medir la presión sanguínea en cada revisión y en su caso recomendar reducción de peso y de ingesta de sal, valorando la necesidad, si estas medidas generales no son suficientes, de asociar tratamiento con IECA aislado o con betabloqueantes. La HTA se relaciona con un aumento en el riesgo de desarrollar IC.

4.5.2. Tratamiento respiratorio

Se debe medir anualmente la capacidad vital forzada durante la fase ambulatoria y cada 6 meses posteriormente⁸⁹. Cuando la capacidad vital forzada es inferior al 60% se debe descartar el síndrome de apnea obstructiva del sueño que puede ocasionar, entre otras, complicaciones cardíacas⁹⁰.

5. Anexo

Tabla 6. Dimensiones 2D del ventrículo izquierdo			
SC m ²	Peso kg	DDVI mm	DSVI mm
0,25	3	20	12
		11-29	7-17
0,3	4	22	12
		13-30	8-19
0,4	7	25	15
		13-30	9-21
0,5	10	27	17
		21-40	11-23
0,6	13	30	19
		21-40	12-25
0,7	16	33	20
		23-43	12-25
0,8	19	35	22
		25-45	15-28
0,9	23	37	23
		25-45	16-30
1	28	39	24
		27-47	17-31
1,2	37	42	26
		28-50	18-34
1,4	46	43	27
		31-56	19-36
1,6	55	45	28
		32-58	19-37
1,8	70	45	28
		32-61	19-38
2	80	46	28
		32-62	19-39

SC: superficie corporal; **DDVI:** diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; **DSVI:** diámetro sistólico del ventrículo izquierdo.

Fuente: Park MK. Exploraciones complementarias en la evaluación cardiaca. En: Cardiología Pediátrica. 3.ª ed. Madrid; Elsevier; 2003 p. 55-66.

Tabla 7. Área de ventrículo izquierdo por superficie corporal

Área superficie corporal m ²	VITD 4C área cm ²	±2 DE	VITS 4C área cm ²	±2 DE	VITD 2C área	±2 DE	VITS 2C área	±2 DE
0,6	11,48	8,8-14,9	5,60	3,9-8,1	11,54	8,9-14,9	5,52	3,9-7,90
0,7	13,28	10,2-17,3	6,50	4,5-9,4	13,33	10,3-17,2	6,43	4,5-9,2
0,8	15,07	11,6-19,6	7,41	5,1-10,7	15,10	11,7-19,5	7,33	5,1-10,5
0,9	16,85	12,9-21,9	8,31	5,8-12	16,85	13-21,7	8,23	5,7-11,8
1	18,62	14,3-24,2	9,21	6,4-13,3	18,60	14,4-24	9,12	6,4-13
1,1	20,37	15,6-26,5	10,10	7-14,5	20,33	15,7-26,3	10,02	7-14,3
1,2	22,12	17-28,8	11,00	7,6-15,8	22,05	17,1-28,5	10,92	7,6-15,6
1,3	23,86	18,3-31,1	11,89	8,2-17,1	23,76	18,4-30,7	11,81	8,3-16,9
1,4	25,59	19,6-33,3	12,78	8,9-18,4	25,46	19,7-32,9	12,70	8,9-18,1
1,5	27,32	21-35,5	13,67	9,5-19,7	27,16	21-35,1	13,59	9,5-19,4
1,6	29,04	22,3-37,8	14,56	10,1-21	28,85	22,3-37,3	14,48	10,1-20,7
1,7	30,75	23,6-40	15,45	10,7-22,2	30,53	23,6-39,4	15,37	10,7-22
0,1	2,1	1,6-2,7	0,98	0,7-1,4	2,16	1,7,2,8	0,95	0,7-1,3
0,15	3,1	2,4-4	1,45	1-2,1	3,16	2,4-4	1,41	0,1-0,2
0,2	4,1	3,1-5	1,92	1,3-2,7	4,14	3,2-5,3	1,88	1,3-2,7
0,25	5	3,8-6,5	2,38	1,6-3,4	5,09	3,9-6,6	2,34	1,6-3,3
0,3	6	4,6-7,7	2,85	2-4,1	6,04	4,7-7,8	2,79	1,9-4
0,35	6,9	5,3-9	3,31	2,3-4,7	6,98	5,4-9	3,25	2,3-4,6
0,4	7,8	06-oct	3,77	2,6-5,4	7,90	6,1-10,2	3,71	2,6-5,3
0,5	9,7	7,4-12,5	4,68	3,2-6,7	9,73	7,5-12,5	4,62	3,2-6,6

VITD: ventrículo izquierdo telediástole; **VITS:** ventrículo izquierdo telesístole; **DE:** desviación estándar.

Fuente: Cantinotti M, Scialese M, Murzi B, et al. Echocardiographic Nomograms for Chamber Diameters and Areas in Caucasian Children. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(12):1279-92.e2.

Tabla 8. Valores normales del MAPSE (cm) por edad

	Z = -2	Z = 0	Z = +2
1 mes	0,38	0,57	0,76
3 meses	0,5	0,73	0,96
10-12 meses	0,7	0,91	1,13
2 años	0,87	1,07	1,28
4 años	0,93	1,14	1,36
6 años	1,03	1,29	1,54
8 años	1,05	1,29	1,53
10 años	1,11	1,37	1,64
12 años	1,16	1,41	1,66
14 años	1,21	1,45	1,69
16 años	1,34	1,63	1,93
18 años	1,31	1,63	1,95

Fuente: Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, *et al.* Left ventricular long-axis function: Reference values of the mitral annular plane systolic excursion in 558 healthy children and calculation of z-score values. *Am Heart J.* 2012;164(1):125-31.

Tabla 10. Medidas de velocidad de Doppler tisular en anillo mitral

Edad	Onda e'	Onda a'	Onda s'	TCI	TRI	E/e'
Mitral lateral	cm/s	cm/s	cm/s	ms	ms	
<1 año	9,7 ± 3,3	5,7 ± 1,8	5,7 ± 1,6	77,4 ± 18,4	57,0 ± 14,8	8,8 ± 2,7
IC 95	(8,8-10,5)	(5,3-6,2)	(5,3-6,1)	(72,7-82,0)	(53,1-60,8)	(8,1-9,5)
1-5 años	15,1 ± 3,4	6,5 ± 1,9	7,7 ± 2,1	76,9 ± 15,9	62,1 ± 13,2	6,5 ± 2,0
IC 95	(14,3-15,4)	(6,1-7,0)	(7,2-8,2)	(72,8-80,9)	(58,9-65,4)	(6,0-7,0)
6-9 años	17,2 ± 3,7	6,7 ± 1,9	9,5 ± 2,1	77,9 ± 18,9	62,9 ± 11,9	5,8 ± 1,9
IC 95	(16,2-18,3)	(6,2-7,3)	(8,9-10,1)	(72,4-83,4)	(59,5-66,3)	(5,3-6,4)
10-13 años	19,6 ± 3,4	6,4 ± 1,8	10,8 ± 2,9	76,6 ± 16,2	62,6 ± 12,4	4,9 ± 1,3
IC 95	(18,7-20,5)	(5,9-6,9)	(10,0-11,5)	(72,4-80,9)	(59,4-65,9)	(4,6-5,2)
14-18 años	20,6 ± 3,8	6,7 ± 1,6	12,3 ± 2,9	78,9 ± 15,4	69,5 ± 15,5	4,7 ± 1,3
IC 95	(19,7-21,4)	(6,3-7,1)	(11,6-12,9)	(75,4-82,3)	(66,1-73,0)	(4,4-5,0)



Edad	Onda e'	Onda a'	Onda s'	TCI	TRI	E/e'
Septal	cm/s	cm/s	cm/s	ms	ms	
<1 año	8,1 ± 2,5	6,1 ± 1,5	5,4 ± 1,2	77,5 ± 17,5	53,0 ± 11,7	10,3 ± 2,7
IC 95	(7,5-8,7)	(5,7-6,4)	(5,1-5,7)	(73,0-82,0)	(50,0-56,0)	(9,7-11,0)
1-5 años	11,8 ± 2,0	6,0 ± 1,3	7,1 ± 1,5	80,1 ± 15,5	59,8 ± 12,0	8,1 ± 1,8
IC 95	(11,3-12,3)	(5,7-6,4)	(6,8-7,5)	(76,3-83,9)	(56,9-62,7)	(7,7-8,5)
6-9 años	13,4 ± 1,9	5,9 ± 1,3	8,0 ± 1,3	82,8 ± 15,3	65,6 ± 10,7	7,2 ± 1,6
IC 95	(12,8-13,9)	(5,5-6,3)	(7,6-8,4)	(78,4-87,2)	(62,5-68,7)	(6,8-7,7)
10-13 años	14,5 ± 2,6	6,1 ± 2,3	8,2 ± 1,3	87,9 ± 16,4	72,5 ± 12,3	6,6 ± 1,4
IC 95	(13,8-15,2)	(5,6-6,7)	(7,9-8,5)	(83,6-92,2)	(69,3-75,8)	(6,3-7,0)
14-18 años	14,9 ± 2,4	6,2 ± 1,5	9,0 ± 1,5	88,4 ± 15,6	77,5 ± 14,5	6,4 ± 1,5
IC 95	(14,3-15,4)	(5,9-6,6)	(8,7-9,3)	(84,9-91,9)	(74,3-80,8)	(6,1-6,8)

TCI: tiempo de contracción isovolumétrica; TRI: tiempo de relajación isovolumétrica; IC 95: intervalo de confianza.

Fuente: Eidem B, McMahon C, Cohen R, et al. Impact of cardiac growth on doppler. J Am Soc Echocardiogr. 2004 Mar;17(3):212-21.

Tabla 11. Medidas de velocidad con Doppler pulsado de flujo en válvula mitral y venas pulmonares y patrones de disfunción diastólica					
Medidas de velocidad (cm/s) con Doppler pulsado de flujo en válvula mitral y venas pulmonares					
Edad	<1 año	1-5 años	6-9 años	10-13 años	14-18 años
Onda E mitral	79,7 ± 18,8	95,2 ± 19,5	94,4 ± 14,8	94,5 ± 16,0	90,3 ± 17,8
Onda A mitral	65,3 ± 13,3	61,3 ± 12,1	49,4 ± 12	49,5 ± 13,8	45,5 ± 13,2
Relación E/A mitral	1,24 ± 0,30	1,60 ± 0,46	1,99 ± 0,51	2,02 ± 0,58	2,13 ± 0,6
VP onda S	44,6 ± 10,3	48,0 ± 8,9	50,7 ± 11,3	49,0 ± 11,1	47,7 ± 7,3
VP onda D	46,0 ± 9,5	54,5 ± 11,0	53,3 ± 11,4	58,4 ± 12	57,9 ± 15
VP onda Ar	16,4 ± 6,3	20,6 ± 4,3	20,2 ± 3,8	21,2 ± 4,9	20,0 ± 5,2
Patrones de disfunción diastólica					
	Flujo mitral	Flujo venoso pulmonar		TDI septal	
Normal	E/A 2,3 ± 0,6 109 < TD < 216	S < D MVA t > PVAr t		E/e' < 10	
Relajación anormal	E/A < 1	S > D MVAt > PVAr t		E/e' < 10	



Patrones de disfunción diastólica			
	Flujo mitral	Flujo venoso pulmonar	TDI septal
Pseudonormal	E/A normal TD normal	S < D MVAt < PVAr t	E/e' > 10
Fisiología restrictiva	E/A > 1,5 TD < 150 ms	S < D MVAt < PVAr t	E/e' > 10

Onda E: llenado rápido o pasivo; **onda A:** llenado lento o activo; **VP:** vena pulmonar; **S:** sistólica; **D:** diastólica; **Ar:** flujo reverso atrial; **TD:** tiempo de deceleración de la onda E mitral; **MVAt:** duración de la onda A mitral, **PVAr:** duración de la velocidad reversa venosa pulmonar.

Fuentes: Eidem B, McMahon, Rahda C, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin J, Impact of Cardiac Growth on Doppler Tissue Imaging Velocities: A Study in Healthy Children, J Am Soc Echocardiogr.2004;17(3):212-221, y Frommelt P. Diastolic Ventricular Function Assessment. En: Lai W, Mertens L, Cohen M, Geva T (ed.). Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease From Fetus to Adult. 2.ª ed. John Wiley & Sons; 2016. p. 132-153.

Tabla 12. Área de la aurícula izquierda en plano apical de 4C en telesístole según superficie corporal (media ± 2 DE)										
SC m ²	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,50	0,6	0,7
-2 DE	0,82	1,18	1,53	1,86	2,19	2,52	2,83	3,46	4,07	4,67
Media	1,14	1,64	2,12	2,59	3,05	3,50	3,94	4,81	5,67	6,50
+2 DE	1,59	2,28	2,95	3,60	4,24	4,87	5,48	6,69	7,88	9,04
SC	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
-2 DE	5,27	5,85	6,43	7,00	7,57	8,13	8,69	9,24	9,79	10,33
Media	7,33	8,14	8,94	9,74	10,53	11,31	12,08	12,85	13,62	14,37
+2 DE	10,19	11,32	12,44	13,55	14,64	15,73	16,81	17,88	18,94	19,99

VITD: ventrículo izquierdo, telediástole; **VITS:** ventrículo izquierdo, telesístole.

Fuente: Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, De Lucia V, Crocetti M, Cresti A, Gallotta M, Marotta M, Tyack K, Molinaro S, Iervasi G. Echocardiographic nomograms for chamber diameters and areas in Caucasian children. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(12):1279-92.e2.

Tabla 13. Dimensiones del ventrículo derecho por superficie corporal									
Medida	Z	Superficie del área corporal (m ²)							
		0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,50
Longitud diástole	Z = -2	13,78	16,77	19,28	21,48	23,46	25,28	26,96	30,04
	Z = 0	16,77	20,41	23,45	26,13	28,54	30,75	32,80	36,54
	Z = +2	20,40	24,82	28,53	31,79	34,72	37,41	39,91	44,46
Longitud sístole	Z = -2	7,50	8,84	10,05	11,19	12,27	13,31	14,32	16,24
	Z = 0	11,69	13,36	14,85	16,22	17,52	18,75	19,94	22,21
	Z = +2	16,82	18,81	20,57	22,18	23,69	25,12	26,50	29,10
Área diástole	Z = -2	0,91	1,34	1,76	2,18	2,59	3,00	3,41	4,22
	Z = 0	1,28	1,88	2,47	3,06	3,64	4,22	4,80	5,94
	Z = +2	1,80	2,65	3,48	4,31	5,13	5,94	6,75	8,36
Área sístole	Z = -2	0,28	0,42	0,56	0,70	0,85	0,99	1,13	1,42
	Z = 0	0,45	0,68	0,91	1,14	1,37	1,60	1,84	2,31
	Z = +2	0,72	1,10	1,47	1,84	2,22	2,60	2,98	3,73
Diámetro basal diástole	Z = -2	7,92	9,70	11,20	12,52	13,71	14,81	15,83	17,69
	Z = 0	9,93	12,16	14,04	15,69	17,19	18,56	19,84	22,18
	Z = +2	12,45	15,25	17,60	19,67	21,55	23,27	24,87	27,80
Diámetro medio diástole	Z = -2	5,54	6,68	7,63	8,46	9,20	9,88	10,50	11,64
	Z = 0	7,29	8,79	10,03	11,12	12,10	12,99	13,81	15,31
	Z = +2	9,59	11,56	13,20	14,63	15,91	17,08	18,17	20,13

Fuente: Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, De Lucia V, Crocetti M, Cresti A, Gallotta M, Marotta M, Tyack K, Molinaro S, Iervasi G. Echocardiographic nomograms for chamber diameters and areas in Caucasian children. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(12):1279-92.e2.

Tabla 15. Valores normales del Tapse de la población pediátrica española		
Edad	Media (mm)	±2 DE
<30 días	10,5	6,6-14,5
1-3 meses	12,9	9,2-16,6
6-12 meses	14,2	10,1-18,3
1-3 años	17,1	11,3-22,9
3-9 años	19,3	14-25
9-18 años	21	14,6-27,3

Fuente: Núñez-Gil I, Rubio M, Cartón A, et al. Determinación de valores normalizados del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspide (TAPSE) en 405 niños y adolescentes españoles. Rev Esp Cardiol. 2011;64(8):674-80.

Tabla 16. Valores normales del Doppler tisular en anillo tricúspide

Edad	Onda e' (cm/s)	Onda a (cm/s)	Onda s' (cm/s)	TCI (cm/s)	TRI (cm/s)	E/e' (cm/s)
Tricúspide lateral						
<1 año	13,8 ± 8,2	9,8 ± 2,4	10,2 ± 5,5	68,7 ± 18,2	52,0 ± 12,9	4,4 ± 2,3
IC 95	11,7-15,9	9,1-10,5	8,8-11,7	63,9-73,5	48,5-55,4	3,8-5,0
1-5 años	17,1 ± 4,0	10,9 ± 2,7	13,2 ± 2,0	77,7 ± 15,0	59,0 ± 13,9	3,8 ± 1,1
IC 95	16,1-18,1	10,2-11,6	12,7-13,7	73,9-81,5	55,4-62,5	3,5-4,1
6-9 años	16,5 ± 3,0	9,8 ± 2,7	13,4 ± 2,0	91,8 ± 21,5	58,5 ± 17,5	3,6 ± 0,8
IC 95	15,7-17,4	9,0-10,6	12,8-14,0	85,5-98,0	53,4-63,6	3,4-3,9
10-13 años	16,5 ± 3,1	10,3 ± 3,4	13,9 ± 2,4	98,1 ± 21,7	61,7 ± 19,9	3,5 ± 1,4
IC 95	15,7-17,4	9,3-11,2	13,2-14,5	92,2-103,9	56,4-67,1	3,2-3,9
14-18 años	16,7 ± 2,8	10,1 ± 2,6	14,2 ± 2,3	101,9 ± 20,4	62,9 ± 18,9	3,7 ± 1,0
IC 95	16,0-17,3	9,5-10,7	13,7-14,7	97,2-106,6	58,5-67,3	3,5-3,9

E: velocidad del llenado ventricular pasivo (onda E, flujo mitral medido con Doppler pulsado); **e':** velocidad del movimiento del anillo mitral (onda e' medido por Doppler tisular); **a:** velocidad del movimiento del anillo mitral (onda a' medido por Doppler tisular); **TCI:** tiempo de contracción isovolumétrica; **TRI:** tiempo de relajación isovolumétrica; **IC 95:** intervalo de confianza del 95%.

Fuente: Eidem B, McMahon C, Cohen R, et al. Impact of cardiac growth on doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. J Am Soc Echocardiogr. 2004;17(3):212-21.

6. Bibliografía

1. Nacimiento Osorio A, Medica Castillo J, Camacho Salas A, *et al.* Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. *Neurología*. 2019;34(7):469-81.
2. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, *et al.* A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:482-91.
3. Darras BT. Duchenne and Becker muscular dystrophy: Clinical features and diagnosis. En: UpToDate [en línea] [consultado en febrero de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com.
4. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018;17:251-67.
5. Aartsma-Rus A, Hegde M, Ben-Omran T, *et al.* Evidence-Based Consensus and Systematic Review on Reducing the Time to Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr*. 2019 Jan;204:305-313.e14.
6. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, *et al.* Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development 37 Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86:465-72.
7. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, *et al.* Efficacy and safety of 35 deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2016;87:2123-31.
8. Ortez C, Natera de Benito D, Carrera L, *et al.* Avances en el tratamiento de la distrofia de Duchenne. *Medicina (Buenos Aires)*. 2019;79(Supl. III):77-81.
9. D'Amario D, Amodeo A, Adorasio R, *et al.* A current approach heart failure of Duchenne muscular dystrophy. *Heart*. 2017;103(22):1770-9.
10. Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, *et al.* Cardiac Involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *World J Cardiol*. 2015;7(7):410-4.
11. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, *et al.* Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Sep 26;136(13):e200-e231.
12. Buddhe S, Cripe L, Friedland-Little J, *et al.* Cardiac Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 2018 Oct;142(Suppl 2):S72-S81.
13. Masood SA, Kazmouz S, Heydemann P, *et al.* Under-recognition of Low Pressure Readings in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2015;(36):1489-94.

14. Silva THD, Anequini IP, Fávero FM, *et al.* Functional performance and muscular strength in symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020 Mar;78(3):143-8.
15. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, *et al.* Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1999 Jul;9(5):347-51.
16. Adachi K, Hashiguchi S, Saito M, *et al.* Detection and management of cardiomyopathy in female dystrophinopathy carriers. *J Neurol Sci.* 2018 Mar 15;386:74-80.
17. Preuße C, von Moers A, Kölbl H, *et al.* Inflammation-induced fibrosis in skeletal muscle of female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2019 Jul;29(7):487-96.
18. Norman A, Harper P. A survey of manifesting carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Wales. *Clin Genet.* 1989 Jul;36(1):31-7.
19. Schade van Westrum SM, Hoogerwaard EM, Dekker L, *et al.* Cardiac abnormalities in a follow-up study on carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology.* 2011;77:62-6.
20. Mccaffrey T, Guglieri M, Murphy AP, *et al.* Cardiac involvement in female carriers of Duchenne or becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2017 Jun;55(6):810-8.
21. Florian A, Rosch S, Bietenbeck M, *et al.* Cardiac involvement in female Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers in comparison to their first-degree male relatives: a comparative cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:326-33.
22. Schelhorn J, Schoenecker A, Neudorf U, *et al.* Cardiac pathologies in female carriers of Duchenne muscular dystrophy assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2015;25:3066-72.
23. Florian A, Patrascu A, Tremmel R, *et al.* Identification of Cardiomyopathy-Associated Circulating miRNA Biomarkers in Muscular Dystrophy Female Carriers Using a Complementary Cardiac Imaging and Plasma Profiling Approach. *Front Physiol.* 2018 Dec 21;9:1770.
24. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *DMD Care Considerations Working Group. Lancet Neurol.* 2018;17(4):347.
25. Eekhoff L, Edwards J, Martin A, *et al.* Assessing the barriers to cardiac care in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Genet Couns.* 2019 Oct;28(5):993-1002.
26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the

- Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-200.
27. Power A, Poonja S, Disler D, *et al*. Echocardiographic Image Quality Deteriorates with Age in Children and Young Adults with Duchenne Muscular Dystrophy. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:82.
 28. Silva M, Magalhães T, Meira Z, *et al*. Myocardial Fibrosis Progression in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy. *JAMA Cardiol*. 2017;2(2):190.
 29. Tissot C, Singh Y, Sekarski N. Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function-For the Neonatologist and Pediatric Intensivist. *Front Pediatr*. 2018;6:79.
 30. Mertens L, Friedberg M. Systolic Ventricular Function. En: W. Lai L, Mertens M, Cohen M, *et al*. (eds.). *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease From Fetus to Adult*. 2.^a ed. 2016. p. 96-125.
 31. Cirino R, Scola R, Ducci R, *et al*. Predictors of early left ventricular systolic dysfunction in duchenne muscular dystrophy patients. *Muscle & Nerve*. 2018;58(1):84-9.
 32. Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Pappasiliou A, *et al*. Cardiac Involvement in Duchenne Muscular Dystrophy and Related Dystrophinopathies. *Methods Mol Biol*. 2018;1687:31-42.
 33. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, *et al*. Reference Values of the Mitral Annular Peak Systolic Velocity (Sm) in 690 Healthy Pediatric Patients, Calculation of Z-Score Values, and Comparison to the Mitral Annular Plane Systolic Excursion (MAPSE). *Echocardiography*. 2014;31(9):1122-30.
 34. Frommelt P. Diastolic Ventricular Function Assessment. En: W. Lai L, Mertens M, Cohen M, *et al*. (eds.). *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease From Fetus to Adult*. 2.^a ed. 2016. p. 132-53.
 35. Eidem B, McMahon, Rahda C, *et al*. Impact of Cardiac Growth on Doppler Tissue Imaging Velocities: A Study in Healthy Children. *J Am Soc of Echocardiogr*. 2004;17(3):212-21.
 36. Bhatla P, Nielsen JC, Ko HH, *et al*. Normal values of left atrial volume in pediatric age group using a validated allometric model. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):791-6.
 37. Nagueh S, Smiseth O, Appleton C, *et al*. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314.
 38. Sohn D, Chai I, Lee D, *et al*. Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):474-80.
 39. Nagueh S, Middleton K, Kopelen H, *et al*. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-33.

40. Cho M, Lee J, Lee J, *et al.* Evaluation of Early Left Ventricular Dysfunction in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography and Tissue Doppler Imaging. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(8):1614-9.
41. Segawa K, Sugawara N, Maruo K, *et al.* Left Ventricular End-Diastolic Diameter and Cardiac Mortality in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:171-8.
42. Levy P, Machefsky A, Sánchez A, *et al.* Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(3):209-225.e6.
43. Núñez-Gil I, Rubio M, Cartón A, López-Romero P, Deiros L, García-Guereta L *et al.* Determinación de valores normalizados del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) en 405 niños y adolescentes españoles. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(8):674-80.
44. Hor K, Wansapura J, Al-Khalidi H, *et al.* Presence of mechanical dyssynchrony in duchenne muscular dystrophy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2011;13(1):12.
45. Fayssoil A, Nardi O, Orlikowski D, *et al.* Cardiac asynchrony in Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Monit Comput.* 2013;27(5):587-9.
46. Kono T, Ogimoto A, Nishimura K, *et al.* Cardiac resynchronization therapy in a young patient with Duchenne muscular dystrophy. *Int Med Case Rep J.* 2015;8:173-75.
47. Buddhe S, Lewin M, Olson A, *et al.* Comparison of left ventricular function assessment between echocardiography and MRI in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric Radiology.* 2016;46(10):1399-408.
48. Valbuena-López S, Hinojar R, Puntmann V. Resonancia magnética cardiovascular en la práctica cardiológica: una guía concisa para la adquisición de imágenes y la interpretación clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(2):202-10.
49. Wong BL, Mukkada VA, Markham LW, *et al.* Depressed left ventricular contractile reserve diagnosed by dobutamine stress echocardiography in a patient with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol.* 2005;20(3):246-8.
50. Nigro G, Comi LI, Politano L, *et al.* The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* 1990;26:271-7.
51. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation.* 2003;108:977-82.
52. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, *et al.* Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation.* 2015;131(18):1590-8.
53. Duboc D, Meune C, Pierre B, *et al.* Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J.* 2007;154:596-602.

54. Raman SV, Hor KN, Mazur W, *et al.* Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):153.
55. Thomas TO, Morgan TM, Burnette WB, *et al.* Correlation of heart rate and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol.* 2012;33:1175-9.
56. Thomas TO, Jefferies JL, Lorts A, *et al.* Autonomic dysfunction: a driving force for myocardial fibrosis in young Duchenne muscular dystrophy patients? *Pediatr Cardiol.* 2015;36:561-8.
57. Singh RK, Singh TP, Triedman JK, *et al.* Heart failure in children: Management. En: UpToDate [en línea] [consultado el 13/05/2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/heart-failure-in-children>
58. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975.
59. Wellstein A, Palm D, Belz GG, *et al.* Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to β -adrenoceptor occupancy. *Eur Heart J.* 1987;8 Suppl M:3-8.
60. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2002;137:715-25.
61. Romfh A, McNally EM. Cardiac Assessment in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7:212-8.
62. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, *et al.* 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2016;134(13): e282-e293.
63. Owens AT, Brozena SC, Jessup M. New management strategies in heart failure. *Circ Res.* 2016;118(3):480-95.
64. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, *et al.* Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
65. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85.
66. Melacini P, Vianello A, Villanova C, *et al.* Cardiac and respiratory involvement in advanced stage Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1996;6:367-76.

67. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, *et al.* Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord.* 2002;12:926-9.
68. Finsterer J, Cripe L. Treatment of dystrophin cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:168-79.
69. Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm.* 2012;9:1890-1895.
70. Bhakta D, Shen C, Kron J, *et al.* Pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator use in a US myotonic dystrophy type 1 population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:1369-75.
71. Fayssoil A, Nardi O, Annane D, *et al.* Successful cardiac resynchronisation therapy in Duchenne muscular dystrophy: a 5-year followup. *Presse Med.* 2014;43:330-1.
72. Perri G, Filippelli S, Adorisio R, *et al.* Left ventricular assist device as destination therapy in cardiac endstage dystrophinopathies: midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:669-74.
73. Tunuguntla H, Conway J, Villa C, *et al.* Destination-Therapy Ventricular Assist Device in Children: "The Future Is Now". *Can J Cardiol.* 2020 Feb;36(2):216-222.
74. Zafar F, Castleberry C, Khan MS, *et al.* Pediatric heart transplant waiting list mortality in the era of ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):82-88.
75. VanderPluym CJ, Fynn-Thompson F, Blume ED. Ventricular assist devices in children: progress with an orphan device application. *Circulation.* 2014;129:1530-7.
76. Rossano JW, Lorts A, VanderPluym CJ, *et al.* Outcomes of pediatric patients supported with continuous-flow ventricular assist devices: a report from the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:585-90.
77. Char DS, Lee SSJ, Ikoku AA, *et al.* Can destination therapy be implemented in children with heart failure? A study of provider perceptions. *Pediatr Transplant.* 2016;20: 819-24.
78. Mussivand T. A trial for destination therapy - investigation of non-transplant-eligible patients who are inotrope dependant (INTRePID). Proceedings of the Second Joint 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society. Houston: Engineering in Medicine and Biology; 2002. Vol. 2, p. 1558-9.
79. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, *et al.* Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125: 1928-52.
80. Hollander SA, Axelrod DM, Bernstein D, *et al.* Compassionate deactivation of ventricular assist devices in pediatric patients. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:564-7.

81. Papa AA, D'Ambrosio P, Petillo R, *et al.* Heart transplantation in patients with dystrophinopathic cardiomyopathy: Review of the literature and personal series Intractable Rare Dis Res. 2017;6(2):95-101.
82. Cripe L, Kinnett K, Uzark K, *et al.* P1.14 Cardiac transplantation in Duchenne muscular dystrophy: A case report. Neuromuscul Disord. 2011;21:645.
83. Rees W, Schüler S, Hummel M, *et al.* Heart transplantation in patients with muscular dystrophy associated with end-stage cardiomyopathy. J Heart Lung Transplant. 1993;12:804-7.
84. Wittlieb-Weber CA, Villa CR, Conway J, *et al.* Use of advanced heart failure therapies in Duchenne muscular dystrophy. Prog Pediatr Cardiol. 2019;53:11-14.
85. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, *et al.* International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. J Heart Lung Transplant. 2004;23:1313.
86. Faysoila A, Abassec S, Silverstond K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. J Neuromuscul Dis. 2017;4(1):17-23.
87. Barber BJ, Andrews JG, Lu Z, *et al.* Oral corticosteroids and onset of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr. 2013;163(4):1080.
88. Schram G, Fournier A, Leduc H, *et al.* All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol. 2013;61(9):948.
89. Camacho A. Distrofia muscular de Duchenne. An Pediatr Con-tin. 2014;12:47-54.
90. Mellies U, Ragette R, Schwake C, *et al.* Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. Neuromuscul Disord. 2003;13:123-8.

