Neurología xxx (xxxx) 502007

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia

ORIGINAL

Estudio Delphi sobre epidemiología, manejo clínico, carga de la enfermedad y tratamiento en pacientes pediátricos con distrofia muscular de Duchenne en España

I. Pitarch-Castellano[a], C.I. Ortez-González[b], A. Nascimento-Osorio[b], P. Aguilera López[c], M.O. Blanco Barca[d], A. Camacho-Salas[e], O. García-Campos[f], M.C. García-Jiménez[g], M. García-Romero[h], D. Gómez-Andrés[i], M.A. Grimalt-Calatayud[j], A. Hernández-Fabián[k], I. Málaga-Diéguez[l], M. Madruga-Garrido[m], I. Marti-Carrera[n], L. Martín-Viota[o], M.J. Martínez-García[p], J.M. Ramos-Fernández[q], R. Sánchez-Carpintero Abad[r], S. Vázquez-Martín[s] y A. Giró-Perafita[t,*]

[a] *Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España*
[b] *Hospital Sant Joan de Déu, Sant Joan Despí, Barcelona, España*
[c] *Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España*
[d] *Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España*
[e] *Hospital 12 de Octubre, Madrid, España*
[f] *Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España*
[g] *Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España*
[h] *Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*
[i] *Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España*
[j] *Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Illes Balears, España*
[k] *Clínica Universitaria de Salamanca, Salamanca, España*
[l] *Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España*
[m] *Clínica Neurolinkia, Sevilla, España*
[n] *Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España*
[o] *Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, Santa Cruz de Tenerife, España*
[p] *Hospital La Arrixaca, Murcia, España*
[q] *Hospital Materno-Infantil de Málaga, Málaga, España*
[r] *Clínica de Navarra, Pamplona, Navarra, España*
[s] *Clínica Universitaria de Valladolid, Valladolid, España*
[t] *Omakase Consulting S. L., Barcelona, España*

Recibido el 24 de diciembre de 2024; aceptado el 12 de junio de 2025

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: agiro@omakaseconsulting.com (A. Giró-Perafita).

https://doi.org/10.1016/j.nrl.2025.502007
0213-4853/© 2025 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Cómo citar este artículo: I. Pitarch-Castellano, C.I. Ortez-González, A. Nascimento-Osorio et al., Estudio Delphi sobre epidemiología, manejo clínico, carga de la enfermedad y tratamiento en pacientes pediátricos con distrofia muscular de Duchenne en España, Neurología, https://doi.org/10.1016/j.nrl.2025.502007

PALABRAS CLAVE
Epidemiología;
Distrofia muscular de Duchenne;
Corticoides;
Carga de la enfermedad;
Práctica clínica

Resumen:
Introducción: La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad hereditaria rara causada por mutaciones en el gen *DMD* que provocan una debilidad y degeneración muscular progresiva.
Metodología: Veinte neuropediatras expertos en el manejo de pacientes con DMD en España participaron en el estudio Delphi de 2 rondas. El primer cuestionario se desarrolló a partir de una revisión bibliográfica, y las respuestas se analizaron mediante estadística descriptiva. La prevalencia e incidencia de la DMD se estimaron considerando el número de pacientes reportados por los expertos y la población cubierta por los hospitales, y se extrapolaron a la población de varones en España.
Resultados: Se estiman 618 pacientes pediátricos diagnosticados con DMD en España. La edad de diagnóstico se sitúa alrededor de los 3 (RIC 3-3,9) años y la de inicio del tratamiento con glucocorticoides a los 5 (RIC 4-5) años. La pérdida de la deambulación se estima a los 13 (RIC 12-13,5) años. Deflazacort es el tratamiento más utilizado en España. Los principales efectos adversos son el retraso en el crecimiento, el incremento de peso, los problemas del metabolismo óseo y el aspecto cushingoide.
Conclusión: El estudio reporta datos actualizados de la epidemiología y manejo de la práctica clínica de la DMD en España. Por otro lado, queda reflejada la importancia de un diagnóstico temprano, un manejo multidisciplinar y la necesidad de una nueva terapia que mejore el perfil de seguridad de los glucocorticoides tradicionales para proporcionar una mayor calidad de vida a los pacientes con DMD.
© 2025 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

KEYWORDS
Epidemiology;
Duchenne Muscular Dystrophy;
Corticosteroids;
Burden of Disease;
Clinical Practice

Delphy study on epidemiology, clinical management, disease burden, and treatment in paediatric patients with Duchenne muscular dystrophy in Spain

Abstract
Introduction: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a rare hereditary disease caused by mutations in the DMD gene that lead to progressive muscle weakness and degeneration.
Methodology: Twenty paediatric neurologists with expertise in the management of patients with DMD in Spain participated in the two-round Delphi study. The first questionnaire was developed based on a literature review, and the responses were analysed using descriptive statistics. The prevalence and incidence of DMD were estimaded considering the number of patients reported by the experts and the population covered by the hospitals, and were extrapolated to the male population in Spain.
Results: And estimated 618 paediatric patients have b een diagnosed with DMD in Spain. The age of diagnosis is around 3 (IQR 3-3.9) years and the age of initiation of glucocorticoid treatment is 5 (IQR 4-5) years. Loss of ambulation is estimated at 13 (IQR 12-13.5) years. Deflazacort is the most widely used treatment in Spain. The main adverse effects are growth delay, weight gain, bone metabolism problems, and Cushingoid appearance.
Conclusion: The study reports uptaded data on the epidemiology and clinical management of DMD in Spain. It also highlights the importance of early diagnosis, multidisciplinary management and the need for a new therapy that improves the safety profile of traditional glucocorticoids to provide an improved quality of life for patients with DMD.
© 2025 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad hereditaria rara, ligada al cromosoma X, que afecta casi exclusivamente a los varones[1]. Es causada por mutaciones en el gen *DMD*, responsable de codificar la proteína distrofina, la cual proporciona estabilidad estructural a las células musculares[2]. Estas mutaciones impiden el correcto funcionamiento de la distrofina, provocando debilidad y degeneración muscular, además de complicaciones musculoesqueléticas, respiratorias y cardíacas progresivas[1].

La principal causa de muerte en pacientes con DMD es el fallo cardiopulmonar, que afecta a casi el 80% de los casos[3,4]. Además de la elevada mortalidad, la enfermedad conlleva una carga clínica significativa debido al deterioro físico, dificultando la realización de actividades diarias, y los problemas cognitivos y de lenguaje asociados[5]. La pérdida de la capacidad de caminar sucede alrededor de los 12 años[6]. Los pacientes también enfrentan trastornos del neurodesarrollo y psiquiátricos, además de la carga emocional de aceptar su discapacidad[7].

La DMD se clasifica en 4 fases según la pérdida de la capacidad de caminar: fase ambulatoria temprana (0-7 años), fase ambulatoria tardía (8-11 años), fase no ambulatoria temprana (12-15 años) y fase no ambulatoria tardía (> 15 años). Actualmente, no existe cura para la DMD, por lo que el tratamiento se centra en controlar los síntomas para mejorar la funcionalidad y calidad de vida, y prolongar la supervivencia[1].

En España, el tratamiento estándar incluye glucocorticoides como prednisona y deflazacort, que retrasan la pérdida de la deambulación y mejoran la función muscular, motora, cardíaca y pulmonar[8,9]. Sin embargo, estos tratamientos presentan numerosos efectos adversos, como aumento de peso, osteoporosis, riesgo de fracturas, retraso en el crecimiento, cataratas y cambios de humor severos, lo cual puede limitar su uso a largo plazo[10–13].

El presente estudio Delphi se realizó para definir con mayor precisión aspectos del manejo de la DMD en España, incluyendo la epidemiología, la carga de la enfermedad y las necesidades no cubiertas de los pacientes pediátricos.

Metodología

Diseño del estudio

Se utilizó la metodología Delphi con 2 rondas de cuestionarios[14,15]. Esta metodología sigue un proceso estructurado en el que se realiza una revisión de la literatura inicial y, posteriormente, se consulta con un grupo de expertos españoles a través de cuestionarios autocumplimentados individualmente, cuyos resultados se analizaron de forma anónima y conjunta. En este estudio, se elaboraron 2 cuestionarios, que fueron validados previamente por los coordinadores del estudio (CIOG, IMC):

- El primer cuestionario se envió a los expertos a través de la plataforma *Microsoft Forms* (Microsoft® 2023). Se pidió a estos expertos que cumplimentaran el cuestionario entre el 12 y el 18 de abril de 2024.
- Tras el análisis de las respuestas al primer cuestionario, se elaboró un segundo cuestionario, que se envió el 7 de mayo y fue cumplimentado por los expertos antes del 10 de mayo de 2024.

Finalizadas las rondas de cuestionarios, se analizaron los datos obtenidos y se presentaron en un informe final.

Panel de expertos

En el estudio participaron 20 neuropediatras procedentes de diferentes centros (n = 19) y regiones (n = 14) de España con amplia experiencia en el manejo y tratamiento de pacientes con DMD.

Revisión de la literatura y desarrollo de los cuestionarios

Se realizó una revisión de la literatura para poder desarrollar el primer cuestionario del estudio Delphi. Para la revisión se utilizaron distintas bases de datos biomédicas (PubMed, Google Scholar, Cochrane y ClinicalTrials.gov) y fuentes de literatura gris (web del Ministerio de Sanidad de España, guías clínicas, web de la Federación Española de Enfermedades Raras, web de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, web de la Asociación de Pacientes con Duchenne en España, web de la Sociedad Española de Neurología).

El primer cuestionario se organizó en 7 secciones, incluyendo un total de 80 preguntas: 1) información del participante y del hospital de pertenencia; 2) epidemiología; 3) carga de la enfermedad; 4) manejo clínico del paciente; 5) algoritmo de tratamiento, y 6) necesidades no cubiertas.

El segundo cuestionario se diseñó de manera individual para cada uno de los expertos, enfocado a validar los datos obtenidos de las respuestas de la primera ronda y completar la información recopilada tras analizar los resultados del primer cuestionario.

Análisis de datos

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó Microsoft® Office Excel v.2309. Las preguntas se revisaron y los valores ausentes fueron validados por los expertos para excluir posibles errores.

Los cuestionarios presentaban 2 modalidades de preguntas: abiertas (cualitativas o cuantitativas) y cerradas (con opciones múltiples). Para las preguntas abiertas cuantitativas se calculó la media, la desviación estándar, la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Para las preguntas abiertas, se analizaron las respuestas de manera cualitativa. Para las preguntas cerradas, se calculó el porcentaje de expertos que seleccionaba cada una de las respuestas.

La prevalencia de la DMD fue calculada considerando el número total de pacientes pediátricos (obtenido de la suma de los pacientes reportados por cada uno de los expertos) y el total de la población que cubren sus hospitales. Esta ratio fue extrapolada al total de la población de varones en España en 2023.

La incidencia fue calculada considerando el número total de pacientes pediátricos de nuevo diagnóstico anuales con DMD (reportados por cada uno de los expertos) y el número de nacimientos de varones anuales según la región proporcionales a los nacimientos de varones en España en 2023.

Debido a los valores bajos de incidencia y prevalencia de la DMD, para este estudio ambas variables se obtuvieron considerando números no enteros de pacientes.

Tabla 1 Distribución por fases de la enfermedad del porcentaje de pacientes pediátricos con DMD en España (n = 20)

	Fase ambulatoria temprana	Fase ambulatoria tardía	Fase no ambulatoria temprana	Fase no ambulatoria tardía
Porcentaje, mediana (Q1-Q3)	30,5 (15,5-30,5)	30,5 (15,5-30,5)	15,5 (15,5-30,5)	15,5 (5,5-30,5)

Tabla 2 Porcentaje de expertos que presentan pacientes con complicaciones sistémicas asociadas a cada una de las fases de la enfermedad (n = 20)

Porcentaje de pacientes	Fase ambulatoria temprana Porcentaje de expertos	Fase ambulatoria tardía	Fase no ambulatoria temprana	Fase no ambulatoria tardía
0	10	0	0	0
1-10	**35**	5	0	0
11-20	**25**	5	5	0
21-40	15	15	0	5
41-60	0	30	5	0
61-80	10	20	30	0
81-100	5	25	60	**95**

Resultados

Panel de expertos

El primer cuestionario fue completado por los 20 expertos en DMD, y el segundo cuestionario, por 19 de los 20 expertos.

Todos los expertos tenían más de 11 años de experiencia en el manejo y tratamiento de pacientes con DMD. Dos de los centros participantes cuentan con la designación Centros, Servicios y Unidades de Referencia —CSUR— para «enfermedades neuromusculares raras» en población pediátrica (Hospital Sant Joan de Déu y Hospital Universitario y Politécnico de La Fe).

Más de la mitad (59%) de los centros participantes tienen unidades especializadas en enfermedades neuromusculares, y un 88% de los centros cuentan con tecnología *next generation sequencing* para diagnóstico de enfermedades genéticas.

Epidemiología de la DMD en España

La tasa de prevalencia estimada para la población pediátrica con DMD en España fue de 0,26 (0,17-0,33) por cada 10.000 varones. Considerando la población española de 2023, esta ratio representaría aproximadamente a 618 pacientes pediátricos diagnosticados con DMD en España.

En cuanto a la incidencia de casos de DMD en España, se estimó en unos 47 pacientes de nuevo diagnóstico al año, con una tasa de 25,87 (19,3-36,7) por cada 100.000 varones nacidos vivos.

La tabla 1 muestra la distribución de los pacientes con DMD en las distintas fases de la enfermedad.

Los pacientes con menos de 3 años representarían el 5% (RIC 0-10), los pacientes de 4-7 años el 16% (RIC 13-30) y los mayores de 7 años el 75% (RIC 70-81).

Carga de la enfermedad de DMD en España

Los pacientes con DMD desarrollan complicaciones multisistémicas (musculoesqueléticas, cardíacas, respiratorias y/o cognitivas) cuya incidencia aumenta a medida que avanza la enfermedad (tabla 2). En la fase ambulatoria temprana, el 60% de los expertos reportan que entre un 1 y un 20% de los pacientes presentan alguna de estas complicaciones, mientras que, en la fase no ambulatoria tardía, un 95% de los expertos reportan que más del 80% de sus pacientes presentan complicaciones multisistémicas.

De acuerdo con lo anterior, el porcentaje de pacientes con DMD que requieren hospitalización es más habitual en las fases no ambulatorias (tabla 3). En la fase no ambulatoria tardía, el 40% de los expertos señala que más del 41% de sus pacientes precisan alguna hospitalización.

Los motivos principales por los que los pacientes con DMD pueden necesitar hospitalización son la aparición de infecciones, la realización de pruebas exploratorias o complementarias, los tratamientos quirúrgicos (cirugía de escoliosis, alargamiento de Aquiles) y otros tratamientos médicos que requieran que el paciente permanezca ingresado, como son ensayos clínicos, administración de bifosfonatos, etc. En las fases no ambulatorias de la DMD, el 60% de los expertos reportaba pacientes hospitalizados por tratamiento quirúrgico y el 65% por infecciones, mientras que, en las fases ambulatorias, los motivos principales de ingreso son la realización de pruebas complementarias o exploratorias y los tratamientos médicos y/o quirúrgicos (fig. 1).

Flujo del paciente con DMD

En el diagrama de la figura 2 se muestra la edad de diagnóstico, el inicio de tratamiento y los principales hitos ligados a la evolución de la DMD en España.

Tabla 3 Porcentaje de expertos que tienen pacientes que requieren hospitalizaciones según la fase de la enfermedad (n = 20)

Porcentaje de pacientes	Fase ambulatoria temprana Porcentaje de expertos	Fase ambulatoria tardía	Fase no ambulatoria temprana	Fase no ambulatoria tardía
0	**55**	**35**	15	15
1-10	**45**	**40**	**20**	5
11-20	0	20	**35**	20
21-40	0	5	**20**	20
41-60	0	0	5	**30**
61-80	0	0	0	**5**
81-100	0	0	5	**5**

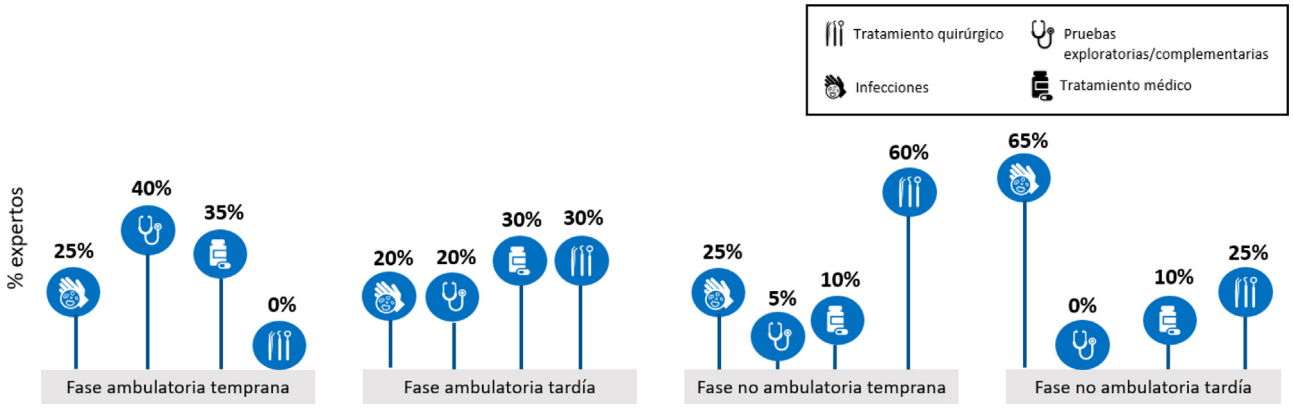

Figura 1 Porcentaje de expertos que reporta los principales motivos de ingreso de los pacientes con DMD según la fase de la enfermedad (n = 20).

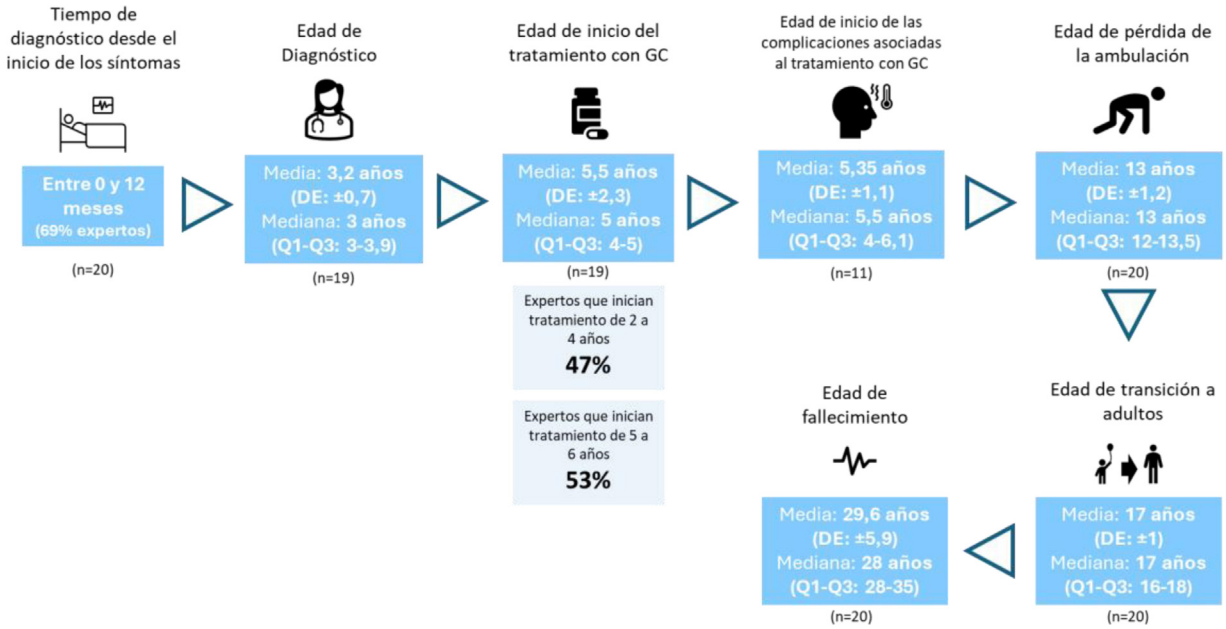

Figura 2 Diagrama de edad de diagnóstico, inicio de tratamiento y evolución de los pacientes con DMD en España.

El tiempo que pasa desde el inicio de los síntomas de la DMD hasta el diagnóstico es de una media de entre 0 y 12 meses, siendo el diagnóstico alrededor de los 3 (RIC 3-3,9) años. El tratamiento con glucocorticoides se inicia cuando el paciente tiene alrededor de 5 (RIC 4-5) años, y coincide con la edad de aparición de los primeros síntomas relacionados con el tratamiento. Con base en la experiencia clínica de los expertos, la pérdida de la deambulación de esta

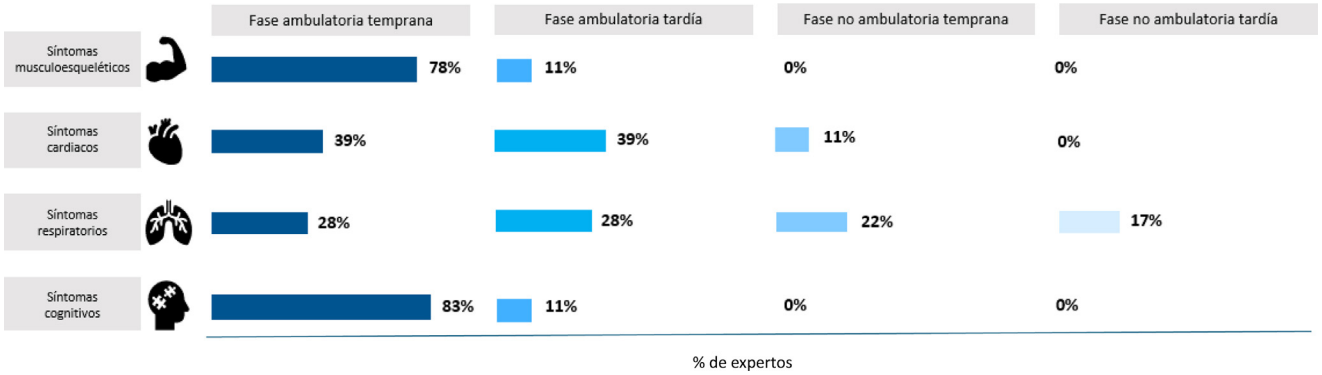

Figura 3 Porcentaje de expertos que inicia el abordaje/manejo multidisciplinar de los diferentes síntomas asociados a la DMD (n = 18).

Tabla 4 Porcentaje de expertos que reporta la involucración de las diferentes especialidades médicas en el manejo de los pacientes con DMD según la fase de la enfermedad (n = 18)

	Cardiología	Neumología	Gastroenterología	Traumatología	Reumatología	Rehabilitación	Fisioterapia	Nutrición	Psicología	Endocrinología	Paliativos
Fase ambulatoria temprana (4-7 años)	**67**	**61**	6	22	6	**100**	**89**	17	39	44	6
Fase ambulatoria tardía (8-11 años)	**89**	**78**	22	**83**	33	**89**	**78**	50	44	**72**	6
Fase ambulatoria no temprana (12-14 años)	**83**	**94**	**50**	**89**	39	**89**	**83**	**67**	**67**	**83**	22
Fase no ambulatoria tardía (≥ 15 años)	**89**	**89**	**50**	**72**	**50**	**83**	**83**	**67**	**61**	**67**	**61**

enfermedad se da aproximadamente a los 13 (RIC 12-13,5) años.

La transición de los pacientes pediátricos a adultos, según los expertos neuropediatras, es de 17 (RIC 16-18) años, siendo el porcentaje de los pacientes prevalentes que realizan la transición a neurología de aproximadamente un 10% (± 8%) al año.

Finalmente, la DMD se asocia con una muerte prematura que, según la mayoría de los expertos, en España se sitúa alrededor de los 28 (RIC 28-35) años.

Manejo clínico de los pacientes con DMD en España

Las principales guías de referencia para la práctica clínica habitual, según la mayoría de los expertos, son la guía Birnkrant et al., 2018 (85% de los expertos) y el consenso de Nascimento Osorio et al., 2019 (75% de los expertos)[1,10,11,16].

En cuanto al manejo, las escalas funcionales más comunes que complementan la exploración física y neurológica son la marcha de los 6 minutos y la evaluación ambulatoria North Star, realizadas ambas por el 94% de los expertos, seguidas por la prueba que indica el tiempo que tarda un paciente en levantarse desde la posición supina hasta la bipedestación, 78% de los expertos, y la evaluación funcional de las extremidades superiores, llevada a cabo por un 72% de los expertos. Esta última, fundamentalmente se utiliza para el grupo de pacientes no ambulantes.

El inicio temprano del seguimiento de los síntomas relacionados con la DMD es relevante para controlar el desarrollo de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Durante la fase ambulatoria temprana, el 78 y 83% de los expertos comienza el seguimiento de los síntomas musculoesqueléticos y cognitivos, respectivamente, mientras que los síntomas cardíacos y los respiratorios son seguidos por un 39 y un 28% de los expertos, respectivamente (fig. 3).

La involucración de las distintas especialidades en el manejo de la DMD depende de la fase de la enfermedad, y se presenta en la tabla 4.

La DMD es una enfermedad multisistémica que requiere un seguimiento regular del paciente. Según los expertos, el

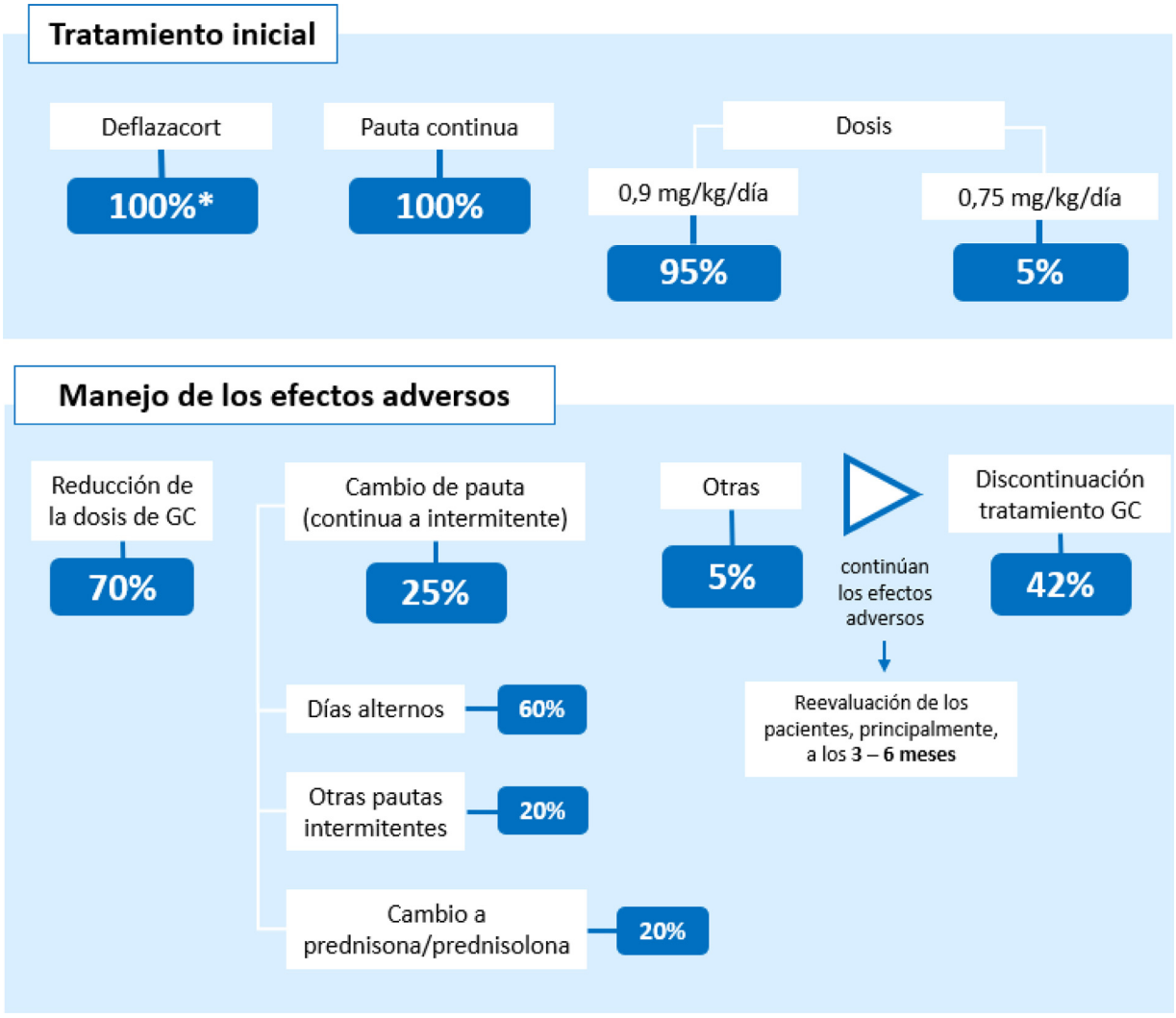

Figura 4 Algoritmo de tratamiento de los pacientes pediátricos con DMD.

número más habitual de visitas a consulta por parte de los pacientes con DMD es una cada 6 meses. Con el progreso de la enfermedad, el número de visitas realizadas y el tipo de especialidad pueden variar según la condición clínica del paciente.

Tratamiento de los pacientes con DMD en España

En la práctica clínica habitual, el 100% de los expertos inician tratamiento con deflazacort en pauta continua con una dosis de 0,9 mg/kg/día (fig. 4). Sin embargo, en la práctica clínica actual, el 40% de los expertos también tiene pacientes tratados con prednisona (entre un 5 y un 30% del total de los pacientes dependiendo del hospital).

Para el manejo de los efectos adversos, el 70% de los expertos reducen la dosis de glucocorticoides entre un 25 y un 50% con respecto a la dosis inicial. Por otro lado, un 25% de los expertos optan por cambiar a pauta intermitente o alternar días con tratamiento y sin tratamiento. Dentro de este 25% de los expertos, el 33% cambia el tratamiento con deflazacort por prednisona. El 5% restante, tras la aparición de los efectos adversos, aumenta la dosis de glucocorticoides de manera progresiva y más lentamente. En el caso de que los efectos adversos continuaran pese a las estrategias clínicas anteriores, el 42% de los expertos optarían por retirar el tratamiento con glucocorticoides (fig. 4).

Actualmente, entre los expertos participantes del estudio Delphi, un 19% (± 18%) de sus pacientes se encuentran en reducción de dosis, mientras que solo a un 4% (± 6%) se les ha retirado totalmente el tratamiento con glucocorticoides.

Efectos adversos del tratamiento con glucocorticoides

Los principales efectos adversos debidos al tratamiento con glucocorticoides en los pacientes pediátricos con DMD (reportados en más del 60% de los pacientes) son el retraso en el crecimiento (75% de los expertos), el incremento de peso (65% de los expertos) y los problemas del metabolismo óseo y el aspecto cushingoide (ambos reportados por un 60% de los expertos) (fig. 5).

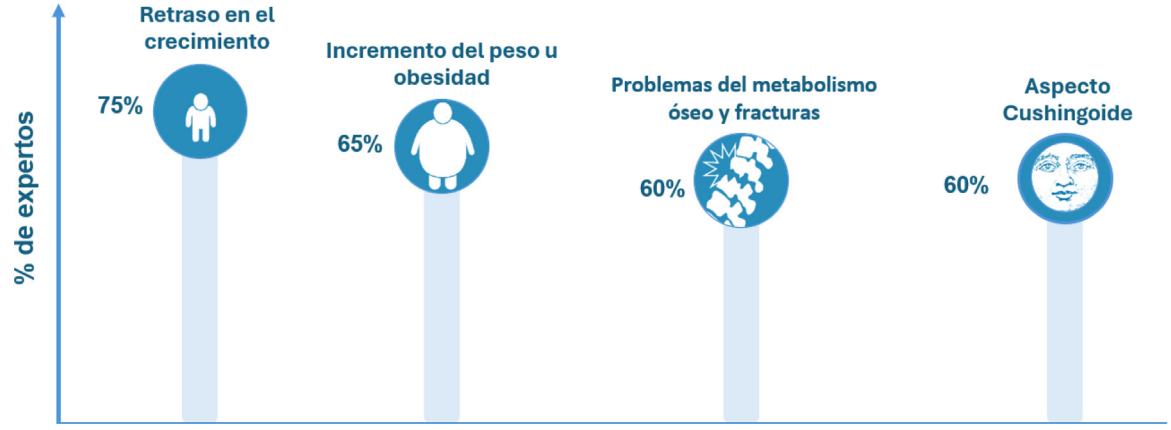

Figura 5 Principales efectos adversos que presentan los pacientes pediátricos con DMD debidos al tratamiento con glucocorticoides.

La aparición de efectos adversos puede conllevar un cambio en la estrategia terapéutica: reducción de dosis de glucocorticoides, cambio de pauta o retirada del tratamiento. El principal efecto adverso asociado a la reducción de dosis de glucocorticoides es el incremento de peso (reportado por un 71% de los expertos). El 41% de los expertos plantearían una retirada del tratamiento con glucocorticoides en los casos en los que aparecen problemas del metabolismo óseo y fracturas.

Necesidades no cubiertas en los pacientes con DMD en España

Todos los expertos (100%) consideran que, actualmente, existen necesidades no cubiertas para los pacientes con DMD en España.

Las principales necesidades señaladas por el 100% de los expertos son la necesidad de disponer de nuevas opciones terapéuticas con un buen perfil de eficacia a largo plazo y que modifiquen la evolución fatal de la enfermedad (terapias curativas), seguida de la necesidad de disponer de nuevas opciones terapéuticas que sean eficaces tras la pérdida de la ambulación y que reduzcan la gravedad y la frecuencia de los efectos adversos asociados al tratamiento prolongado con glucocorticoides (95% de los expertos) (fig. 6).

Discusión

La DMD es una enfermedad genética neuromuscular rara que afecta predominantemente a varones. A nivel global, la prevalencia de la DMD es de 0,5 casos por cada 10.000 varones nacidos, lo que equivale aproximadamente a 1.100 casos en España[1]. Con los datos reportados del Delphi, la prevalencia en España de los pacientes menores de 18 años se ha estimado en 0,26 casos por cada 10.000 nacimientos de varones, lo que representaría unos 618 pacientes pediátricos con DMD en España. Más de la mitad de estos pacientes (61%) se encuentran en las primeras etapas de la enfermedad: la fase ambulatoria temprana (entre 0 y 7 años) y la fase ambulatoria tardía (entre 8 y 11 años). Estos datos están en consonancia con lo que se espera considerando que la edad media de pérdida de ambulación es de 13 años y que el seguimiento de los pacientes pasa al neurólogo de adultos a los 17 años.

Al tratarse de una enfermedad multisistémica, la DMD está relacionada con la aparición de múltiples complicaciones (musculoesqueléticas, cardíacas, respiratorias y/o cognitivas)[5,17–22]. Con el curso de la enfermedad, los pacientes presentan una debilitación progresiva cada vez mayor, que se ve reflejada en las fases más avanzadas, no ambulatorias. En consonancia con estos datos, los resultados de la práctica clínica de este estudio muestran que el número de hospitalizaciones, principalmente debidas a intervenciones quirúrgicas y al tratamiento de infecciones, aumenta a medida que avanza la enfermedad, así como la frecuencia de visitas de seguimiento de los pacientes.

El carácter multisistémico de la DMD requiere de un manejo multidisciplinar de los síntomas. En las guías clínicas, se recomienda enfocar el tratamiento en ralentizar la pérdida progresiva de la fuerza muscular[1], la prevención de deformaciones de la columna vertebral[1], las complicaciones respiratorias[13] y la prevención y tratamiento de los trastornos cardíacos[23–26]. La implicación de las distintas especialidades en el manejo de la DMD depende de la fase de la enfermedad. En todas las fases está presente neuropediatría y, según el estadio clínico, se involucran diferentes especialidades, como rehabilitación en la fase ambulatoria temprana (100% de los expertos). En la fase ambulatoria tardía, se incluyen además cardiología (89% de los expertos), traumatología (83% de los expertos) y neumología y fisioterapia (78% de los expertos). A partir de las fases no ambulatorias, el número de especialidades involucradas en el manejo aumenta considerablemente, así como el porcentaje de implicación de cada una de ellas. En relación con la capacidad asistencial, los expertos señalan la diferencia existente entre los distintos centros dependiendo de los servicios que pueden ofrecer a los pacientes, ya que en algunos hospitales pueden realizarse visitas multidisciplinares agendadas en el mismo día, lo que mejora la calidad asistencial ofrecida al paciente y a los acompañantes.

El diagnóstico temprano de la DMD es clave para asegurar un correcto manejo de los síntomas y el inicio de las

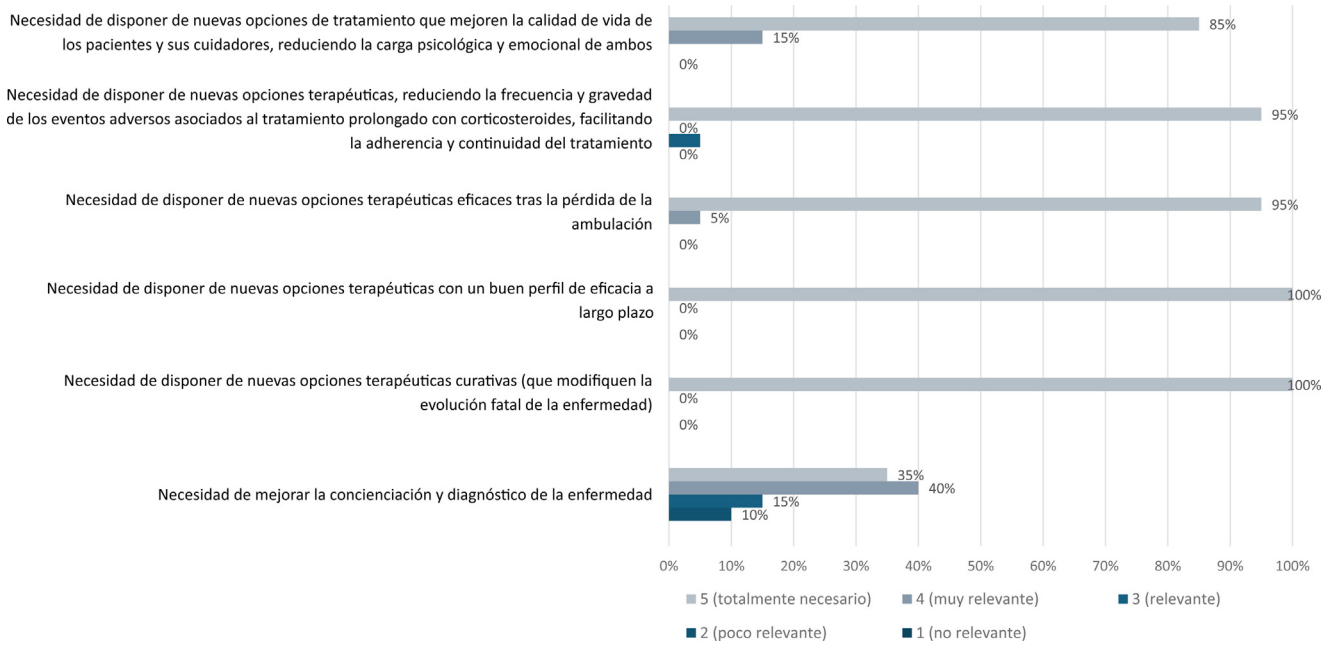

Figura 6 Porcentaje de expertos que considera relevantes las siguientes necesidades no cubiertas con respecto a la DMD en España.

intervenciones multisistémicas en los pacientes[27]. A nivel global, la edad media de diagnóstico de la DMD se situaba en torno a los 4,2 años en 2012[28]. Según los resultados reportados de este estudio, que reflejarían la práctica clínica más actualizada, la edad de diagnóstico en España se reduce hasta los 3 (RIC 3-3,9) años. De todos modos, y conforme a las recomendaciones terapéuticas actuales, el tratamiento con glucocorticoides tradicionales, prednisona y deflazacort, se inicia unos años más tarde, alrededor de los 5 años, justamente cuando se manifiestan los signos clínicos clásicos de debilidad de cinturas, tales como el signo de Gowers y dificultad para subir las escaleras sin apoyo[8,9]. Esta diferencia entre la edad de diagnóstico y la edad de inicio del tratamiento se debe especialmente a evitar en edades tempranas los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el metabolismo y el crecimiento de los pacientes[29,30].

Hoy en día, la prednisona y el deflazacort son el tratamiento estándar para la DMD, asociados a un retraso en la progresión de la enfermedad gracias a sus efectos antiinflamatorios[8,9]. En la práctica clínica habitual en España, los expertos eligen iniciar el tratamiento con deflazacort, siguiendo una pauta continua con una dosis, mayoritariamente, de 0,9 mg/kg/día, de acuerdo con las dosis recomendadas en las guías clínicas[1]. Aun así, casi la mitad de los expertos (un 40%) tiene también una pequeña proporción de pacientes tratados con prednisona, que comenzaron su tratamiento hace tiempo o que provienen de otros centros/países. Estos datos nos indican que existe cierta estandarización en cuanto al tratamiento de la DMD en España[1,8,9,31]. Un 75% de los expertos utilizan como referencia de práctica clínica el consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con DMD desarrollado por un grupo multidisciplinar español[1].

Los efectos adversos a largo plazo debidos al tratamiento con glucocorticoides tradicionales continúan siendo un reto clínico[10–13]. Los expertos señalaron que los principales efectos adversos que se encontraban en su práctica clínica, presentados por los pacientes con DMD, son el retraso en el crecimiento, el incremento del peso y el desarrollo de obesidad, los problemas del metabolismo óseo y fracturas, y el aspecto cushingoide, en consonancia con los datos proporcionados por diferentes estudios[32,33]. Para el manejo de estos efectos adversos, optan principalmente por la reducción de la dosis de glucocorticoides, siguiendo las recomendaciones de las guías de diagnóstico de Duchenne[34]. Actualmente, entre los expertos participantes del estudio Delphi, se encuentran en reducción de dosis un 19% (± 18%) de sus pacientes, mientras que solo a un 4% (± 6%) de los pacientes se les ha retirado totalmente el tratamiento con glucocorticoides. La retirada del tratamiento no es una estrategia terapéutica muy común en la práctica clínica de los neuropediatras, ya que es el único tratamiento sintomático disponible actualmente para la DMD y su uso está relacionado con una mejora en la progresión de la enfermedad, por lo que los expertos prefieren mantenerlo pese a la aparición de los efectos adversos considerando el perfil riesgo/beneficio. Cabe señalar que el porcentaje de retirada de tratamiento en los pacientes mayores de 18 años aumenta considerablemente, según indicaciones de los expertos, pudiendo alcanzar hasta un 80% de los casos. Sería importante conocer la causa de la retirada, y seguramente la heterogeneidad que existe entre los centros de adultos, que sería diferente a lo que se describe en las siguientes líneas, ya que no se correlaciona con la aparición de las causas descritas, ambas en edad pediátrica. Los principales efectos adversos que los lleva a reducir la dosis del tratamiento con glucocorticoides son el incremento de peso de manera importante/obesidad, que suele aparecer alrededor de los 8 a 11 años de edad. La aparición de fracturas patológicas de los cuerpos vertebrales o de los huesos largos, en

torno a los 13-14 años, sería el principal efecto adverso para la retirada del tratamiento con glucocorticoides.

Si bien es cierto que se han realizado avances en el diagnóstico y manejo temprano de los síntomas y complicaciones asociados a la DMD, todos los expertos participantes del estudio consideraron que continúan existiendo necesidades no cubiertas relacionadas con la disponibilidad de una nueva terapia que no solo sea eficaz a largo plazo y tras la pérdida de la ambulación, sino que reduzca la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos, así como que sea capaz de modificar el curso de la enfermedad[35].

El estudio tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, la rareza de la enfermedad, que implica un bajo número de pacientes en algunos hospitales, lo que dificulta algunas de las estimaciones por parte de los expertos. Por otro lado, el número de participantes en el estudio se podría considerar pequeño, aunque teniendo en cuenta la rareza de la enfermedad y las recomendaciones metodológicas (entre 10 y 30 expertos)[14,36,37], la muestra se podría considerar representativa y adecuada. Cabe señalar también como limitación la diferencia entre los hospitales participantes del estudio, ya que integra tanto CSUR como hospitales que cubren un área poblacional más pequeña. Además, se observa variabilidad en la transición del paciente de pediatría a adulto, que en algunas comunidades autónomas ocurre a los 14 años y en otras a los 18. Los expertos coinciden en que sería importante unificar este criterio, ya que a los 14 años, con la reciente pérdida de la capacidad de caminar, no se considera el momento idóneo para cambiar al equipo médico que realiza el seguimiento del paciente. De todos modos, tanto la práctica clínica como los datos epidemiológicos se han considerado representativos por todos los expertos participantes. Otra característica de la muestra del estudio que cabe resaltar es que los hospitales seleccionados cubren gran parte del territorio español, alcanzando 14 de las 17 regiones, lo que ofrece una muestra amplia del manejo de la DMD en España.

El presente estudio proporciona datos actualizados sobre la epidemiología, el manejo y la carga asociada al tratamiento en la práctica clínica de la DMD en España. Por otro lado, queda reflejada la importancia de un diagnóstico temprano, un manejo multidisciplinar y la necesidad de una nueva terapia que mejore el perfil de seguridad de los glucocorticoides tradicionales para proporcionar una mayor calidad de vida a los pacientes con DMD.

Financiación

El estudio ha sido financiado por Santhera Pharmaceuticals.

Conflicto de intereses

IP-C, CO-G, AN-O, PAL, MBB, AC-S, OG-C, MG-J, MG-R, DG-A, MG-C, AH-F, IM-D, MM-G, IM-C, LM-V, MM-G, JR-F, RS-CA, SV-M recibieron honorarios de Santhera por participar en el estudio. AG-P es empleado de Omakase Consulting. Omakase Consulting recibió financiación de Santhera para desarrollar el estudio.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en https://doi.org/10.1016/j.nrl.2025.502007.

Bibliografía

1. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. Neurologia [Internet]. 2019;34:469—81 https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-consenso-el-diagnostico-tratamiento-seguimiento-S0213485 31830015X.
2. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: An updated systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2020;15:141.
3. Wahlgren L, Kroksmark AK, Tulinius M, Sofou K. One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure. Eur J Epidemiol. 2022;37:147—56.
4. Mayer OH, Aliverti A, Meier T. Breathe Duchenne: What natural history studies tell us about the progression of pulmonary morbidity in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2018;28:910—3.
5. Thangarajh M, Hendriksen J, McDermott MP, Martens W, Hart KA, Griggs RC. Relationships between *DMD* mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. Neurology. 2019;93:e1597—604.
6. Landfeldt E, Edström J, Buccella F, Kirschner J, Lochmüller H. Duchenne muscular dystrophy and caregiver burden: A systematic review. Dev Med Child Neurol. 2018;60:987—96.
7. Di Filippo T, Parisi L, Roccella M. Psychological aspects in children affected by duchenne de boulogne muscular dystrophy. Ment Illn. 2012;4:e5.
8. Chadwick JA, Hauck JS, Gomez-Sanchez CE, Gomez-Sanchez EP, Rafael-Fortney JA. Gene expression effects of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor agonists and antagonists on normal human skeletal muscle. Physiol Genomics. 2017;49:277—86.
9. Morrison-Nozik A, Anand P, Zhu H, Duan Q, Sabeh M, Prosdocimo DA, et al. Glucocorticoids enhance muscle endurance and ameliorate Duchenne muscular dystrophy through a defined metabolic program. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112:E6780—9.
10. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010;9:77—93.
11. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: Respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol. 2018;17:347—61.
12. Rice ML, Wong B, Horn PS, Yang MB. Cataract development associated with long-term glucocorticoid therapy in Duchenne muscular dystrophy patients. J AAPOS. 2018;22:192—6.
13. Sheehan DW, Birnkrant DJ, Benditt JO, Eagle M, Finder JD, Kissel J, et al. Respiratory management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics. 2018;142(Suppl 2):S62—71.
14. McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. Int J Clin Pharm. 2016;38:655—62.
15. Avella J. Delphi panels: Research design, procedures, advantages, and challenges. Int J Dr Stud. 2016;11:305—21.

16. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: Primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurol. 2018;17:445—55.
17. Allen DG, Whitehead NP, Froehner SC. Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: Roles of Ca2+, reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy. Physiol Rev. 2016;96:253—305.
18. Camela F, Gallucci M, Ricci G. Cough and airway clearance in Duchenne muscular dystrophy. Paediatr Respir Rev. 2019;31:35—9.
19. D'Amario D, Amodeo A, Adorisio R, Tiziano FD, Leone AM, Perri G, et al. A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. Heart. 2017;103:1770—9.
20. Shirokova N, Niggli E. Cardiac phenotype of Duchenne muscular dystrophy: Insights from cellular studies. J Mol Cell Cardiol. 2013;58:217—24.
21. Wallace GQ, McNally EM. Mechanisms of muscle degeneration, regeneration, and repair in the muscular dystrophies. Annu Rev Physiol. 2009;71:37—57.
22. Battini R, Chieffo D, Bulgheroni S, Piccini G, Pecini C, Lucibello S, et al. Cognitive profile in Duchenne muscular dystrophy boys without intellectual disability: The role of executive functions. Neuromuscul Disord. 2018;28:122—8.
23. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, Canter CE, Cripe LH, Duan D, 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;131:1590—8.
24. Finsterer J, Cripe L. Treatment of dystrophin cardiomyopathies. Nat Rev Cardiol. 2014;11:168—79.
25. Buddhe S, Cripe L, Friedland-Little J, Kertesz N, Eghtesady P, Finder J, et al. Cardiac management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics. 2018;142:72—81.
26. Buddhe S, Lewin M, Olson A, Ferguson M, Soriano BD. Comparison of left ventricular function assessment between echocardiography and MRI in Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Radiol. 2016;46:1399—408.
27. Cavazza M, Kodra Y, Armeni P, de Santis M, López-Bastida J, Linertová R, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy in Europe. Eur J Health Econ. 2016;17(Suppl 1):19—29.
28. Rangel V, Martin AS, Peay HL. DuchenneConnect registry report. PLoS Curr. 2012;4:RRN1309.
29. Kourakis S, Timpani CA, Campelj DG, Hafner P, Gueven N, Fischer D, et al. Standard of care versus new-wave corticosteroids in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: Can we do better? Orphanet J Rare Dis. 2021;16:117.
30. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2004:CD003725.
31. Biggar WD, Skalsky A, McDonald CM. Comparing deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy. J Neuromuscul Dis. 2022;9:463—76.
32. Bello L, Gordish-Dressman H, Morgenroth LP, Henricson EK, Duong T, Hoffman EP, et al. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. Neurology. 2015;85:1048—55.
33. Wong BL, Rybalsky I, Shellenbarger KC, Tian C, McMahon MA, Rutter MM, et al. Long-term outcome of interdisciplinary management of patients with Duchenne muscular dystrophy receiving daily glucocorticoid treatment. J Pediatr. 2017;182:296—303.e1.
34. Bushby K. Diagnóstico y manejo de la distrofia muscular Duchenne, una guía para familias. Lancet Neurology [Internet]. 2012;9:177—89. Disponible en: https://duchenne-spain.org/wp-content/uploads/2019/05/Gu%C3%ADa-para-familias-Diagn%C3%B3stico-y-manejo-DMD.pdf.
35. GlobalData. Unmet needs in Duchenne muscular dystrophy will be partially met by the pipeline, says GlobalData [Internet]. 2022. [cited 24 Dic 2024]. Disponible en: https://www.globaldata.com/media/pharma/unmet-needs-duchenne-muscular-dystrophy-will-partially-met-pipeline-says-globaldata/.
36. Ruiz de Olabuenaga JI, Ispizua MA. La descodificación de la vida cotidiana. Métodos de investigación cualitativa. Bilbao: Universidad de Deusto; 1989.
37. Landeta J. El método Delphi: una técnica de previsión para la incertidumbre. Barcelona: Ariel; 1999.