



# Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Sociedad Peruana de Neurología. Versión Corta

## *Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy. Peruvian Neurology Society. Short Version*

Peggy Carol Martínez-Esteban <sup>1,2,a</sup>, Daniel Guillén-Pinto <sup>3,b</sup>, Alfredo Alfonso Duran Padrós <sup>2,4,c</sup>, Daniel Koc-Gonzales <sup>1,5,d</sup>, Julio Flores-Bravo <sup>1,c</sup>, Carlos Méndez-Dávalos <sup>1,5,d</sup>, Caroll Suyo-Suyo-Suyo <sup>1,d</sup>, Elizabeth R. Espíritu-Rojas <sup>6,d</sup>, Nathaly Caballero-Bedón <sup>1,e</sup>, Luis E. Celis-García <sup>1,e</sup>, Vilma Giulliana Chávez-Pasco <sup>1,e</sup>, Katia Granados-Guibovich <sup>7,f</sup>, Jessica Milagros Graña-Espinoza <sup>8,g</sup>, Carlos Alva-Díaz <sup>9,10,c</sup>

- <sup>1</sup> Instituto de Salud Del Niño, Lima Perú.
- <sup>2</sup> Sociedad Peruana de Neurología, Capítulo de Enfermedades Neuromusculares, Lima, Perú.
- <sup>3</sup> Hospital Nacional Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- <sup>4</sup> Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú.
- <sup>5</sup> Sociedad Peruana de Pediatría, Lima, Perú.
- <sup>6</sup> Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.
- <sup>7</sup> Escuela Nacional de Salud Pública del MINSA, Lima, Perú
- <sup>8</sup> Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas, MINSA, Lima, Perú.
- <sup>9</sup> Grupo de Investigación Neurociencia, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.
- <sup>10</sup> Servicio de Neurología, Hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- <sup>a</sup> Médico, Especialista en Neurología, Magister en Neurociencias.
- <sup>b</sup> Médico, Especialista en Neurología Pediátrica, Doctor.
- <sup>c</sup> Médico, Especialista en Neurología.
- <sup>d</sup> Médico, Especialista en Neurología Pediátrica.
- <sup>e</sup> Médico, Especialista en Genética Médica.
- <sup>f</sup> Médico, Magister en Gerencia en Servicios de Salud.
- <sup>g</sup> Obstetra, Magister en Administración de Servicios de Salud.

### Correspondencia

Peggy Martínez Esteban  
peggy.martinez.esteban@gmail.com

Recibido: 26/04/2022

Arbitrado por pares

Aprobado: 07/07/2022

*Citar como:* Martínez-Esteban PC, Guillén-Pinto D, Duran-Pandros AA, Koc-Gonzales D, Flores-Bravo J, Méndez-Dávalos C, Suyo-Suyo C, Espíritu-Rojas ER, Caballero-Bedón N, Celis-García LE, Chávez-Pasco VG, Granados-Guibovich K, Graña-Espinoza JM, Alva-Díaz C. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Sociedad Peruana de Neurología. Versión Corta. Acta Med Peru. 2022;39(2):205-15. <https://doi.org/10.35663/amp.2022.392.2376>

Este es un artículo Open Access publicado bajo la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (CC-BY 4.0)



### RESUMEN

**Objetivo:** Elaborar una guía de práctica clínica peruana para el diagnóstico y tratamiento de la Distrofia Muscular de Duchenne y Becker (DMD). **Materiales y métodos:** Se conformó un grupo elaborador de la guía (GEG) que incluyó médicos especialistas en neurología, neuropediatría, genética y metodología. El GEG formuló ocho preguntas para desarrollar las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica (GPC). Se realizó una búsqueda sistemática en Medline, Scopus y CCRT durante el periodo enero-abril 2021 para responder a las preguntas PICO. La certeza de la evidencia fue evaluada usando la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). **Resultados:** Las preguntas PICO, se orientaron para explorar el tamizaje, diagnóstico y tratamiento de la DMD. Se formularon 15 recomendaciones (10 fuertes, 5 condicionales) y 11 puntos de buena práctica clínica **Conclusión:** Se presenta la guía para el diagnóstico y tratamiento de la DMD, elaborada bajo una metodología basada en las evidencias actuales.

**Palabras clave:** Distrofia Muscular de Duchenne; Distrofias Musculares; Guía de Práctica Clínica; Enfoque GRADE; Medicina Basada en la Evidencia (Fuente: DeCS-BIREME).

## ABSTRACT

**Objective:** to provide evidence-based clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. **Methods:** a guideline development group (GEG) was formed that included specialized physicians in the fields of neurology, neuropsychiatry, genetics, and methodology. The GEG asked eight clinical questions to be answered by recommendations in this clinical practice guidelines (CPG). We conducted a systematic search and - when deemed relevant - primary studies in Medline, Scopus, and the Cochrane Controlled Register of Trials during 2021 were reviewed. Evidence was selected to answer each of the clinical questions posed. Certainty of the evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system. In periodic work meetings, the GEG used the GRADE methodology to review the evidence and formulate recommendations, points of good clinical practice, and a diagnosis and treatment flowchart. **Results:** this CPG addressed eight clinical questions, divided into three topics: screening, diagnosis, and treatment. Based on these questions, fifteen recommendations were formulated (10 strong, 5 conditional) and 11 points for good clinical practice. **Conclusion:** this paper summarizes the methodology and evidence-based conclusions of the CPG for the diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy.

**Key words:** Muscular Dystrophy, Duchenne; Muscular Dystrophies; Practice Guideline; GRADE Approach; Evidence-Based Medicine. (Source: MeSH-BIREME).

## INTRODUCCIÓN

La distrofia muscular de Duchenne y Becker (DMD/DMB) son enfermedades neuromusculares con herencia recesiva ligada al cromosoma X ocasionada por mutaciones en el gen de la distrofina. Estas mutaciones generan deficiencia de dicha proteína citoesquelética con la consecuente pérdida progresiva de la funcionalidad de las fibras musculares<sup>[1]</sup>. La sintomatología puede presentarse desde los 2 a 3 años, aunque pueden estar precedidos por retraso psicomotor. En el niño, clínicamente se caracteriza por debilidad progresiva, dificultad para ponerse de pie (signo de Gowers), dificultad para subir escaleras y caminar de puntas<sup>[2]</sup>. Mazzone y col., reportaron que un 3 % pierde la deambulación cada año. En estadios más avanzados se puede presentar escoliosis (3.9 % - 52.1 %), cardiomiopatía (21.2 % - 57.3 %), dificultad respiratoria de tipo ventilatorio que requiere apoyo asistido (0 % - 22 %) entre otras complicaciones<sup>[3,4]</sup>.

La DMD es la distrofia muscular más común afectando a 1 de cada 3800-6300 varones nacidos vivos<sup>[5]</sup>. Su prevalencia mundial es de aproximadamente 0.5 por cada 100 000 varones<sup>[6]</sup>. Pocos estudios han estudiado la prevalencia de DMD/DMB en la población masculina de todas las edades. Un estudio poblacional realizado en el norte del Reino Unido halló 124 casos confirmados con pruebas genéticas y biopsia muscular reportando una prevalencia puntual de 8,3 por cada 100.000 varones<sup>[7]</sup>. Además, la sobrevida de pacientes con DMD varía entre 24 a 26 años según estudios realizados en Italia, Francia y Alemania<sup>[3]</sup>. En el Perú, los datos acerca de la prevalencia de DMD son limitados, con un estudio reportando un porcentaje de 0.49 % en una muestra de 7829 en una población hospitalaria, siendo este valor ligeramente mayor a la prevalencia mundial<sup>[8]</sup>.

Debido a que la DMD es una enfermedad de baja prevalencia, pero muy discapacitante, se ha considerado como una enfermedad poco frecuente por el "Genetic and Rare Diseases Information Center" del "National Institutes of Health" (NIH) y las terapias probables están dentro de la lista de medicamentos huérfanos de la "Food and Drug Administration" (FDA) de los EE. UU. En el Perú la Ley N.º 29698 reconoce y declara

de interés nacional el diagnóstico y tratamiento de este tipo de enfermedades<sup>[5]</sup>. Considerando la distrofia muscular de Duchenne como la distrofia muscular más prevalente a nivel mundial, la Sociedad Peruana de Neurología priorizó elaborar esta Guía de Práctica Clínica (GPC)

## OBJETIVO Y POBLACIÓN

Contribuir a la identificación temprana de pacientes con sospecha de DMD/DMB de todas las edades y brindar recomendaciones para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento de esta patología.

## USUARIOS Y ÁMBITO DE LA GPC

La presente GPC está dirigida a los profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con DMD y DMB. El ámbito de aplicación de la GPC son establecimientos de salud públicos y privados involucrados en el manejo de niños, adolescentes y adultos con enfermedades neuromusculares, según corresponda su nivel de complejidad, disponibilidad de profesionales de salud, técnicas diagnósticas y medicamentos.

## MÉTODOS

### Conformación del grupo elaborador de la guía local (GEG):

Se conformó un GEG que incluyó neurólogos, neuropsiquiatras, genetistas, metodólogos, expertos en calidad de servicios de salud y representantes de pacientes. Solo una integrante declaró potenciales conflictos de intereses que no fueron considerados relevantes para el desarrollo de la presente GPC por el GEG-Local. El resto de integrantes declaró no tenerlos.

**Formulación de preguntas:** El GEG-Local formuló un listado de preguntas clínicas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) (Tabla 1).

**Búsqueda, selección y síntesis de la evidencia:** Para cada pregunta PICO se realizó una búsqueda sistemática (BS) de GPC

**Tabla N° 1:** Preguntas clínicas para la GPC

Preguntas relacionadas al diagnóstico
<b>Pregunta 1:</b> En un paciente con sospecha clínica de Distrofia Muscular De Duchenne o Distrofia Muscular de Becker, ¿la prueba sérica de creatina quinasa (CK) es útil para el tamizaje diagnóstico?
<b>Pregunta 2:</b> En un paciente con sospecha clínica y de laboratorio (CK) de Distrofia Muscular de Duchenne o Distrofia Muscular de Becker, ¿la prueba molecular “MLPA” es útil para establecer el diagnóstico de DMD/DMB?
<b>Pregunta 3:</b> En un paciente con sospecha clínica y de laboratorio (CK) de Distrofia Muscular De Duchenne o Distrofia Muscular de Becker negativos en la prueba “MLPA”, ¿la prueba de secuenciamiento es útil para establecer en el diagnóstico de DMD/DMB?
Preguntas relacionadas al tratamiento
<b>Pregunta 4.</b> En pacientes con diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con corticoesteroides?
<b>Pregunta 5.</b> En pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne con mutaciones sin sentido, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con ataluren más corticoesteroides comparado con solo corticoesteroides?
<b>Pregunta 6.</b> En pacientes con Distrofia Muscular De Duchenne susceptibles de omitir el exón 51, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con eteplirsén más corticoesteroides comparado con corticoesteroides?
<b>Pregunta 7.</b> En pacientes con Distrofia Muscular De Duchenne susceptibles de omitir el exón 53, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con golodirsén más corticoesteroides comparado con corticoesteroides?
<b>Pregunta 8.</b> En pacientes con Distrofia Muscular De Duchenne susceptibles de omitir el exón 53, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con vitolarsén más corticoesteroides comparado con corticoesteroides?

basadas en revisiones sistemáticas (RSs) actualizadas (período 2015-2020), de no encontrarse se buscó y/o actualizaron RSs o estudios primarios de acuerdo con cada PICO. Se realizaron síntesis de evidencia numérica (metaanálisis, MA) o narrativa por desenlace para cada PICO (Figura 2).

**Evaluación de calidad:** Cada RS y estudio primario fue evaluada en calidad con su herramienta validada correspondiente, AMSTAR 2 para RS<sup>[9]</sup>, la herramienta Cochrane para los Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)<sup>[10]</sup>, Newcastle-Ottawa para estudios observacionales<sup>[11]</sup>, QUADAS-2 para estudios diagnósticos<sup>[12]</sup> y la herramienta propuesta por Murad y col. para estudios descriptivos que no evaluaron una intervención ni consideraron grupo comparador<sup>[13]</sup>.

**Evaluación de la certeza de la evidencia:** La certeza global de la evidencia para cada PICO pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja, según el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Esta se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confundidores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales)<sup>[14]</sup>.

**Formulación de las recomendaciones:** El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, y formuló recomendaciones fuertes o condicionales por consenso o por mayoría simple, usando el sistema GRADE<sup>[15]</sup>. Para ello, se tuvo en consideración: 1) beneficios y daños de las opciones, 2) valores y preferencias de los pacientes, 3) aceptabilidad por parte de los profesionales de salud, 4) factibilidad y aplicabilidad de las opciones, 5) impacto en la equidad y 6) uso de recursos. Asimismo, el GEG formuló puntos de buenas prácticas clínicas

(BPC) y consideraciones de implementación por consenso, cuando no se encontró evidencia suficiente para formular una recomendación.

**Revisión por expertos externos:** La presente GPC fue revisada por médicos especialistas representantes de otras instituciones y tomadores de decisiones. Asimismo, su versión in-externo fue enviada por vía electrónica a externos para su revisión temática y metodológica (mencionados en la sección de agradecimientos). El GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para realizar modificaciones y mejoras.

**Actualización de la GPC:** La presente GPC tiene una validez de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a realizar una RS de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión.

El resto de información de referencias, detalles metodológicos y resultados están descritos en la versión extensa de la guía, publicada en la web de la Sociedad Peruana de Neurología (<https://www.spneurologia.org.pe>)

## DESARROLLO DE RECOMENDACIONES

**El GEG consideró formular como punto de BPC la siguiente definición de casos de sospecha para pacientes con DMD/DMB:** Varón con debilidad muscular progresiva a predominio de miembros inferiores, con o sin antecedente familiar de DMD-DMB y alguno de los siguientes síntomas o signos: pseudohipertrofia de pantorrillas, retraso psicomotor, retraso en la adquisición de la marcha, dificultad para subir o bajar escaleras, incapacidad

para incorporarse desde el suelo, trepar sobre su cuerpo para incorporarse (Signo de Gowers), dificultad para caminar (marcha dandineante) o correr y caídas frecuentes.

### Pregunta 1. En paciente con sospecha clínica de DMD/DMB, ¿la prueba sérica de creatina quinasa (CK) es útil para el tamizaje diagnóstico?

La degeneración de fibras musculares ocasiona liberación de enzimas intracelulares como la creatina quinasa (CK) en las DMD/DMB que puedan ser detectadas como biomarcadores séricos de lesión muscular [16,17]. Sin embargo, también puede estar elevada en otras DM [18] y está influenciado por factores como el nivel de actividad y masa muscular [19]. El GEG consideró importante determinar la utilidad del CK para el tamizaje (sensibilidad) de DMD/DMB [1,20].

#### Lista de recomendaciones y BPC

- En pacientes con sospecha clínica de DMD/DMB, se recomienda la medición sérica de CK como primera prueba de tamizaje.  
*Recomendación Fuerte a favor. Certeza: Moderada* (⊕⊕⊕○)
- En pacientes con sospecha de DMD/DMB en estadios iniciales se debe considerar los valores de CK mayores a 10 veces el límite superior (10x) para la edad, como criterio positivo de tamizaje para DMD.  
*Recomendación Fuerte a favor. Certeza: Muy baja* (⊕○○○)
- En pacientes con DMD/DMB se debe considerar que los valores de CK van disminuyendo con la edad.  
*Recomendación Fuerte a favor. Certeza: Muy baja* (⊕○○○)

#### Puntos de buena práctica clínica (BPC):

- En pacientes con sospecha clínica y valores de CK en rangos para DMD/DMB derivar inmediatamente a centros de referencia especializada para su confirmación diagnóstica y tratamiento oportuno.
- En familiares femeninos de casos sospechosos o confirmados de DMD/DMB considerar como criterio no excluyente valores de CK en rangos de 2 a 10 veces el límite superior (2-10x) como criterio positivo para ser portadoras de DMD.

### De la evidencia a la decisión:

Para determinar el rendimiento de la prueba sérica de CK se incluyeron 9 estudios. Dos de ellos, con un diseño de prueba diagnóstica y 7 de ellos con un diseño tipo caso-control. El meta-análisis (MA) de los 9 estudios observacionales (n=1745) estimó una alta sensibilidad 98 % (IC95 %: 95 % a 99 %) y especificidad 82 % (IC95%: 33 % a 98 %) con elevada heterogeneidad, I2 de

99.03 % (IC95 %: 98.81-99.24) y 98.88 % (IC95 % (98.62-99.14) respectivamente. El área Bajo la Curva (ABC) fue de 0.99 (IC95 %: 0.97 a 0.99).

El conjunto de evidencia presentó elevado riesgo de sesgo e inconsistencia, **certeza global moderada a muy baja**. Sin embargo, el GEG formuló una **recomendación fuerte a favor** del CK para el tamizaje de pacientes con DMD, por tener alta sensibilidad, ser aceptable y aplicable, además de factible y de bajo costo.

### Pregunta 2: En paciente con sospecha clínica y de laboratorio (CK) de DMD/DMB, ¿la prueba molecular "MLPA" es útil para establecer el diagnóstico de DMD/DMB?

El MLPA es una técnica basada en sondas genéticas para la detección de la delección y duplicación de genes, especialmente para aquellas delecciones de tamaño mediano que no pueden ser detectadas por el PCR o las técnicas citogenéticas [21] y que son aplicadas para algunas enfermedades como las delecciones BRCA1 y BRCA2 asociadas al cáncer de mama familiar [22] o para el gen DMD asociado a la distrofia muscular de Duchenne. Algunas limitaciones son su baja capacidad de detección en delecciones con polimorfismos o mutaciones de una sola base [21]. El GEG consideró determinar su exactitud para establecer el diagnóstico de DMD/DMB.

### De la evidencia a la decisión:

Se encontraron 10 estudios observacionales, de diseño transversal y de cohorte. El MA fue de 10 estudios observacionales (n=3535) estimó una sensibilidad de 0.80 (IC-95 %: 0.76-0.84), con alta heterogeneidad (I<sup>2</sup>: 86.48); y especificidad de 0.93 (IC-95 %: 0.87-0.96). con baja heterogeneidad (I<sup>2</sup>: 47.27). El ABC fue de 0.94 (IC-95 %: 0.92-0.96).

El conjunto de evidencia presentó, con elevada inconsistencia, **certeza global de moderada a baja**. Sin embargo, tiene buena sensibilidad y alta especificidad, es aceptable, aplicable y factible, por lo cual el GEG formuló una **recomendación condicional a favor** del uso de la prueba de MLPA para el diagnóstico de pacientes con DMD.

#### Lista de recomendaciones y BPC

- En pacientes con sospecha clínica y de laboratorio (CK) de DMD/DMB se sugiere realizar MLPA como primera prueba para confirmar el diagnóstico.  
*Recomendación condicional a favor. Certeza: Baja* (⊕⊕○○)

#### Puntos de buena práctica clínica (BPC):

- Considerar los resultados de esta prueba para el asesoramiento genético de los familiares.

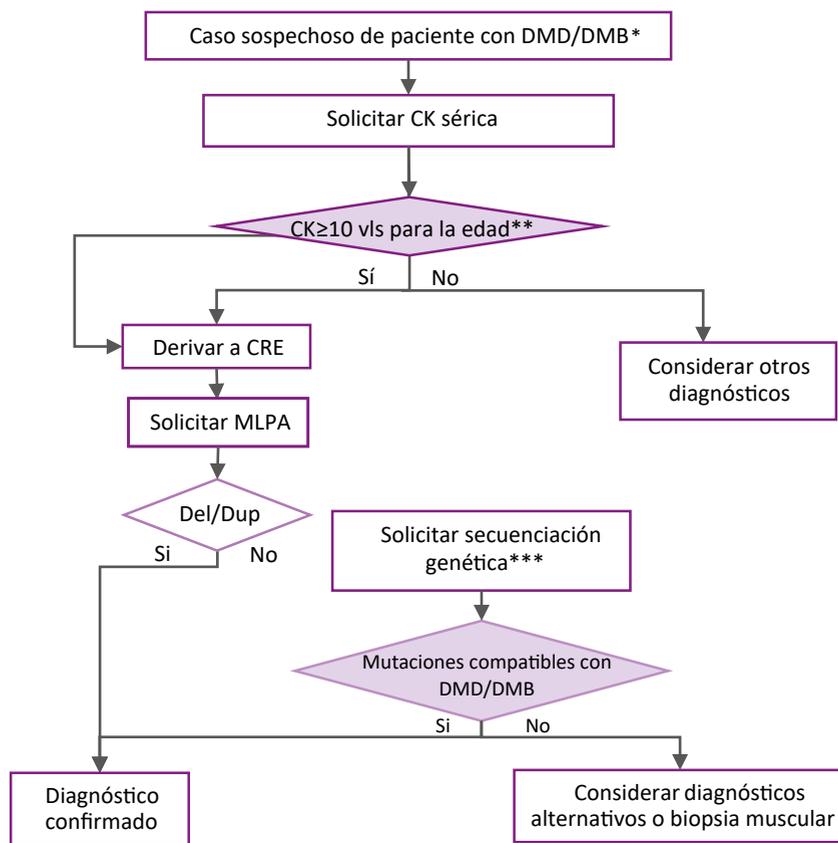
**Pregunta 3:** En paciente con sospecha clínica y de laboratorio (CK) de DMD negativos en la prueba “MLPA”, ¿la prueba de secuenciamiento es útil para establecer en el diagnóstico de DMD/DMB?

El NGS corresponde a un conjunto de técnicas con capacidad de evaluar millones de cadenas modelo en paralelo, gracias a su distribución espacial [23]. Su aparición hace poco más de 10 años significó una reducción drástica en tiempo y costo, y simplificó el flujo diagnóstico en enfermedades raras, incluyendo neuromusculares como la DMD [24]. Esta es capaz de detectar tanto mutaciones grandes como pequeñas. Sin embargo, debido a su costo, su uso se ha limitado principalmente a estas últimas [25]. Debido a la presencia de polimorfismos en DMD, es necesario añadir una técnica que pueda superar la baja tasa de detección de estos por MLPA. El GEG consideró que determinar la utilidad de esta prueba para el diagnóstico de DMD es un complemento importante.

**De la evidencia a la decisión:**

Para responder a esta pregunta PICO se utilizó la tasa de detección (TD) del NGS, definida como número de casos donde se obtuvo el diagnóstico de DMD/DMB sobre el número de casos evaluados. De los 14 estudios observacionales seleccionados, de diseño transversal y de cohorte, el MA (n=881) de la tasa de detección fue de 73.17 (IC95 %: 60.46 – 85.88) con alta heterogeneidad (I<sup>2</sup>:95.96%). Finalmente se evaluó la TD del algoritmo combinado de MLPA-NGS. Se seleccionaron 10 estudios observacionales, de diseño transversal y de cohorte, su MA (n= 3958) estimó una tasa de detección de 94.73 (IC95 %: 92.34 – 97.11) con alta heterogeneidad (I<sup>2</sup>: 95.41 %).

El conjunto de evidencia presentó, con elevada inconsistencia, **certeza global baja**. Sin embargo, genera de regular a alta tasa de detección, es aceptable, aplicable y factible, por lo cual el GEG formuló una **recomendación fuerte a favor** del uso de secuenciamiento y del algoritmo MLPA/NGS para el diagnóstico de pacientes con DMD/DMB



**Figura 1. Flujograma N° 01:**

CK: Creatina quinasa; MLPA: Amplificación Multiplex con probandos dependientes de ligando (MLPA); vls: Valores del límite superior; CRE: Centro de Referencia Especializada Del/Dup: Delecciones y Duplicaciones.

\* Varón con debilidad muscular progresiva a predominio de miembros inferiores, con o sin antecedente familiar de DMD/DMB con signos y síntomas de sospecha: Pseudohipertrofia de pantorrillas, retraso en la adquisición de la marcha, dificultad para subir o bajar escaleras, dificultad para levantarse desde el suelo, dificultad para caminar o correr, caídas frecuentes y signo de Gowers.

\*\* En DMB pueden considerarse valores entre 2 y 10 veces el valor del límite superior normal para la edad.

\*\*\* Secuenciación del gen DMD: De Sanger o Secuenciación de Nueva Generación (NGS)

### Lista de recomendaciones y BPC

- En pacientes con sospecha clínica y de laboratorio (CK) pero con resultado de MLPA negativo se recomienda realizar secuenciación del gen de la distrofina (DMD).  
*Recomendación fuerte a favor. Certeza: Baja (⊕⊕○○)*

### Puntos de buena práctica clínica (BPC):

- Entre los métodos de secuenciación del gen de distrofina (DMD) considerar NGS o Sanger.
- Considerar los resultados de esta prueba para el asesoramiento genético de los familiares.  
Consideraciones de implementación: Las autoridades sanitarias deberían implementar la realización de estas pruebas (MLPA y secuenciamiento) en centros de referencia nacional.
- En pacientes con sospecha clínica y de laboratorio (CK) se recomienda que la estrategia a seguir para la aplicación de las pruebas MLPA y secuenciamiento se realicen una a continuación de la otra, cuando el resultado de MLPA sea negativo se debe realizar secuenciamiento.  
*Recomendación fuerte a favor. Certeza: Baja (⊕⊕○○)*

#### Pregunta 4: En pacientes con diagnóstico de DMD, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con glucocorticoides?

Hasta la actualidad, la fisioterapia y el tratamiento con glucocorticoides siguen siendo los pilares del tratamiento de la DMD/DMB. Se ha demostrado que el uso de glucocorticoides ralentiza la progresión de la escoliosis y la pérdida de la deambulación [26]. Respecto a la función motora, se ha sugerido que mejoran la fuerza muscular y las pruebas de función cronometradas estandarizadas [27,28]. Algunos estudios sugieren que su uso mejoraría la supervivencia y retrasaría la aparición de la miocardiopatía [26]. Debido a estos beneficios el uso de esta terapia es una necesidad en estos pacientes. Sin embargo, en el uso prolongado es importante lograr un mayor beneficio posible. Ante ello, es necesario evaluar la eficacia y seguridad del uso de los glucocorticoides.

#### De la evidencia a la decisión:

Seleccionamos tres RSs que reportan mayor fuerza muscular para el grupo tratado con prednisona a dosis de 0,75/kg/día comparado con el placebo; siendo la fuerza muscular medida con la escala desarrollada por el Consejo de Investigación Médica de Reino Unido (MRC, por sus siglas en inglés), tiempo de marcha de 9 metros, tiempo de marcha de 10 metros y tiempo para subir cuatro escaleras. De la misma manera, los desenlaces de funcionalidad, que incluyen la capacidad vital forzada (CVF), y de calidad de vida se mostraron favorables para la prednisona. Los principales eventos adversos (EA) fueron el cambio de peso corporal y los cambios de comportamiento, encontrando una diferencia de medias (DM) de 1.74 (IC95 % -0.33 a 3.81) y un RR 1.39 (IC95 % 0.94 a 2.06) mayor en el grupo con prednisona,

respectivamente. Además, al comparar los efectos de la prednisona diaria con una vez cada fin de semana, los resultados fueron a favor de prednisona cada fin de semana. Finalmente, al medir los efectos de prednisona 0,75/kg/día contra deflazacort 2 mg/kg/día, los desenlaces de fuerza muscular y de seguridad se mostraron a favor del deflazacort.

El conjunto de evidencia presentó elevado riesgo de sesgo y una imprecisión elevada, resultando en una **certeza global muy baja a moderada**. Sin embargo, por ser aceptable, factible y aplicable el GEG formuló una **recomendación fuerte a favor** del uso de glucocorticoides en el tratamiento de DMD.

### Lista de recomendaciones y BPC

- En pacientes con diagnóstico de DMD se recomienda el uso de corticoides.**  
*Recomendación fuerte a favor. Certeza: Baja (⊕⊕○○)*
- En pacientes con diagnóstico de DMD se recomienda el uso de deflazacort (0.9 mg/kg/día) como primera elección de tratamiento entre los corticoides.**  
*Recomendación fuerte a favor. Certeza: Baja (⊕⊕○○)*
- En pacientes con diagnóstico de DMD se recomienda como segunda elección de tratamiento entre los corticoides a la prednisona (0.75 mg/Kg/día).**  
*Recomendación fuerte a favor. Certeza: Baja (⊕⊕○○)*
- En pacientes con diagnóstico de DMD se sugiere seguir el esquema de dosis diaria de corticoides, prednisona o deflazacort.**  
*Recomendación condicional a favor. Certeza: Muy baja (⊕○○○)*
- Para pacientes con diagnóstico de DMD podrían ser utilizados otros esquemas de tratamiento como los de días alternos o de fines de semana.**  
*Recomendación condicional a favor. Certeza: Muy baja (⊕○○○)*

### Puntos de buena práctica clínica (BPC):

- Antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides se deben considerar las contraindicaciones y efectos adversos para población pediátrica (Anexo 11 de versión extensa de la guía)
- Durante el tratamiento con glucocorticoides se debe considerar realizar los controles necesarios y la suplementación en pacientes con corticoterapia crónica (Anexo 11 de versión extensa de la guía)

#### Pregunta 5: En pacientes con DMD con mutaciones sin sentido, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con ataluren más corticoesteroides comparado con solo corticoesteroides?

Ataluren es un medicamento aprobado en varios países, incluyendo todos aquellos asociados a la Unión Europea, para el tratamiento de mutaciones sin sentido en pacientes con DMD

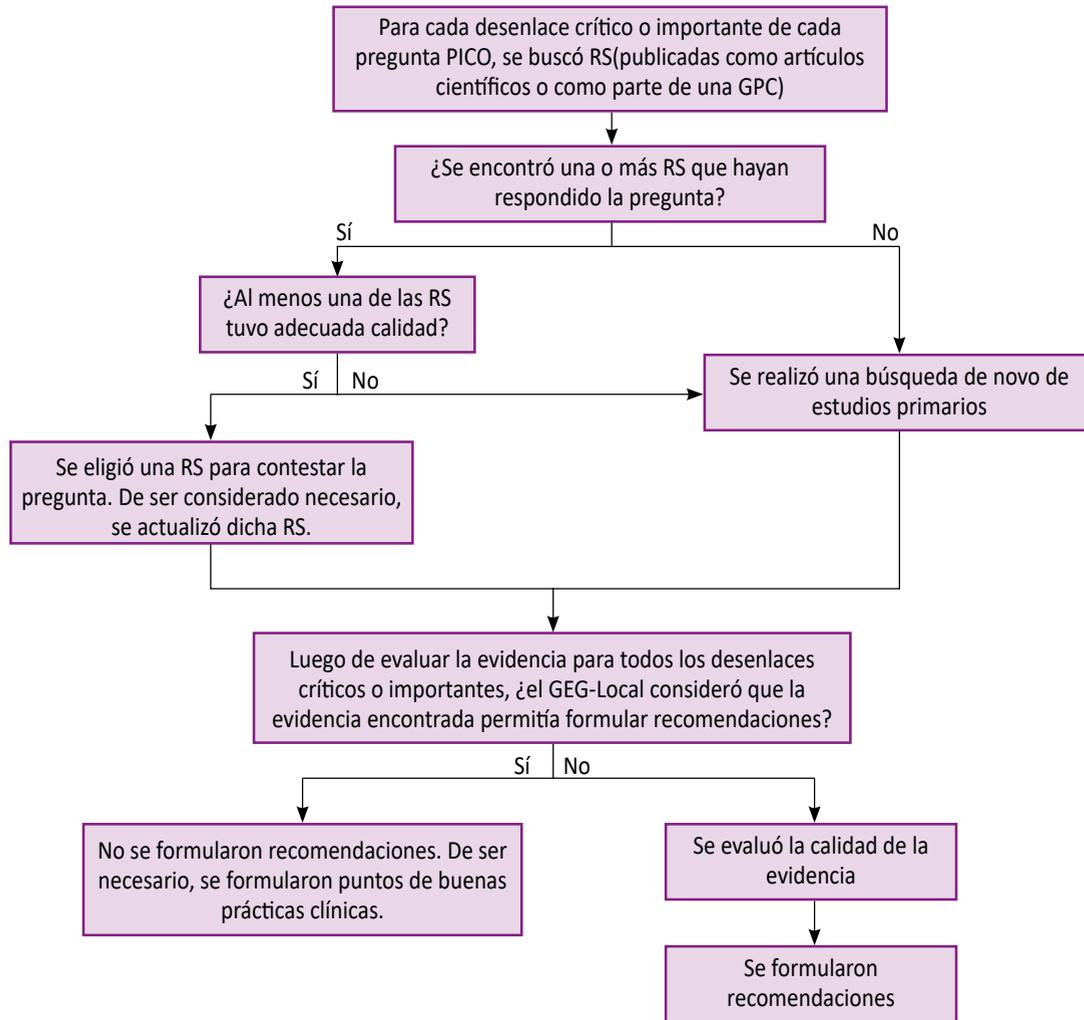


Figura 2. Flujograma de selección de la evidencia para la formulación de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas

(DMDss) [29]. Es administrada por vía oral. Su mecanismo de acción se basa en la promoción de la lectura ribosomal, evitando la detención prematura de traducción genética. De esta forma, permite producción de la proteína de distrofina [30, 31]. EL GEG consideró importante determinar su utilidad en términos de eficacia y seguridad es de importancia para que posteriormente se puedan establecer estrategias de financiamiento para los pacientes que la requieran.

**De la evidencia a la decisión:**

En 2 estudios seleccionados, se reportó para ataluren una mayor distancia recorrida en la prueba funcional de 6 minutos, con DM de 17.2 metros más (IC95 %: 0.2-34.1). En la prueba funcional de 10 metros, una DM de 1.1 segundos menos (IC95 %: 2.2-0.1) en el tiempo de caminata. En las pruebas de pronóstico, que incluyeron el riesgo de empeoramiento del 10 % en la caminata de 6 minutos y pérdida de deambulación, fueron favorables para Ataluren con HR de 0.68 (IC95 %: 0.48 a 0.94) y 0.28 (IC95 %: 0.19-0.42) respectivamente. Los EA reportaron una frecuencia de 45.6 % y 33.9 % de eventos adversos atribuibles al Ataluren, sin embargo, ninguno de ellos fue severo.

El conjunto de evidencia, con imprecisión elevada, presentó **certeza global moderada**. Aunque, su principal barrera es su alto costo, tiene un balance a favor del beneficio, es aceptable y aplicable, por lo cual el GEG formuló una **recomendación condicional a favor** del uso de ataluren en el tratamiento de DMD.

Lista de recomendaciones y BPC
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Para pacientes con diagnóstico de DMD con mutaciones sin sentido, se sugiere utilizar Ataluren más corticoesteroides. Recomendación condicional a favor. Baja (⊕⊕○○)</b></li> </ul>
Puntos de buena práctica clínica (BPC):
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La decisión del inicio de tratamiento oportuno debe estar a cargo de un comité de expertos.</li> </ul>

**Pregunta 6:** En pacientes con Distrofia Muscular De Duchenne susceptibles de omitir el exón 51 ¿es eficaz y seguro el tratamiento con eteplirsen más corticoesteroides comparado con corticoesteroides?

**Tabla 2.** Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Certeza de la evidencia	Significado
<b>Alta</b> (⊕⊕⊕⊕)	Tenemos alta confianza en que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
<b>Moderada</b> (⊕⊕⊕○)	Tenemos confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
<b>Baja</b> (⊕⊕○○)	Tenemos confianza limitada en la estimación del efecto: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
<b>Muy baja</b> (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Eteplirsén es un medicamento aprobado en la Unión Europea y Estados Unidos usado para el tratamiento de DMD [32]. Es administrado por vía endovenosa. Los oligonucleótidos sintéticos antisentido, en pacientes con determinadas deleciones, candidatas a esta intervención, permiten la omisión del exón objetivo, salto de exón, o “exon skipping” en inglés, alrededor de la deleción heredada en el pre-ARN mensajero y restaura el marco de lectura; el eteplirsén se une al exón 51 del pre-ARN mensajero, provoca la omisión de este exón en el transcrito final y restaura el marco de lectura, aumentando así la producción de distrofina, troncada pero funcional [33]. El GEG consideró importante determinar su utilidad para los pacientes que la requieran.

### De la evidencia a la decisión:

Se seleccionaron 5 estudios que mostraron resultados funcionales favorables para el uso eteplirsén con una diferencia media de 67.3 m [27.32 – 107.28] en la distancia de caminata de 6-minutos, un mayor porcentaje de expresión de distrofinas y un ligero incremento anual de 3.37 % [1.93 – 4.8] de la CVF. Los EA fueron principalmente respiratorios (25 %) y procedimentales (20 %), siendo leves.

El conjunto de evidencia mostró, con alto riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión, **certeza global muy baja**. Aunque su principal barrera es su alto costo, presentó un balance a favor del beneficio, es aceptable y aplicable, por lo cual el GEG formuló una **recomendación condicional** del uso de eteplirsén en el tratamiento de DMD.

#### Lista de recomendaciones y BPC

- Las investigaciones de fase I y II, con resultados de seguridad, han sido utilizados para su aprobación temprana en otros países. Para pacientes con DMD, con la evidencia actual, una recomendación a favor o en contra del uso de Eteplirsén más corticoesteroides requiere una decisión oportuna a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada.

**Pregunta 7:** En pacientes con DMD susceptibles de omitir el exón 53, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con Golodirsén más Corticoesteroides comparado con Corticoesteroides?

El golodirsén (Exón 53 PMO, SRP 4053 o Vyondys 53) es un oligonucleótido antisentido de la subclase oligómero de morfolino fosforodiamidato (PMO) diseñado para omitir específicamente el exón 53. Los pacientes con mutaciones del gen de distrofina susceptibles a la omisión de dicho exón representan aproximadamente el 8-10 % de todos los pacientes con DMD [34-36]. Hasta el momento de la elaboración de la GPC, un ensayo fase I/II ha reportado que estas terapias aumentan la expresión de distrofina en laboratorio pero no se ha demostrado aún beneficios clínico [37]. La omisión de exones como terapias génicas parece ser una opción beneficiosa en pacientes con DMD susceptibles a la omisión del exón 53 aunque sus resultados aún son primarios biológicos [38]. Su aplicabilidad puede ser un desafío, sobre todo, en países de bajos ingresos. El GEG consideró importante determinar su utilidad para los pacientes con DMD susceptibles.

### De la evidencia a la decisión:

Se seleccionó un estudio que reportó una media de aumento de 16 veces de la expresión de distrofina, una media de aumento de 13.46 veces (DE=11.91, rango: 1.88 a 49.67) (p < 0.001) en el porcentaje de fibras musculares positivas para distrofina y un aumento de 28.89 veces (DE=39.67, rango de 2.59 % a 150.36 %) en el porcentaje de omisión del exón 53. Sin resultados en desenlaces funcionales. Todos los pacientes presentaron al menos un efecto adverso leve.

El conjunto de evidencia presentó, con alto riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta, **certeza global muy baja a baja**. Aunque su principal barrera es su alto costo, presenta beneficios biológicos, es aceptables y aplicable, por lo cual el GEG formuló una **recomendación condicional** del uso de golodirsén en el tratamiento de DMD.

#### Lista de recomendaciones y BPC

- Las investigaciones de fase I y II, con resultados de seguridad, han sido utilizados para su aprobación temprana en otros países. Para pacientes con DMD, con la evidencia actual, una recomendación a favor o en contra del uso de Golodirsén más corticoesteroides requiere una decisión oportuna a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada.

**Pregunta 8:** En pacientes con DMD susceptibles de omitir el exón 53, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con Vitolarsen más Corticoesteroides comparado con Corticoesteroides?

El viltolarsen (NCNP-01; NS 065; NS-065 / NCNP-01 o VILTEPSO®) es un oligonucleótido antisentido de la subclase oligómero de morfolino fosforodiamidato (PMO) diseñado para omitir específicamente el exón 53. A diferencia del golodirsén, el viltolarsen es un oligonucleótido de 21 nucleótidos, mientras que golodirsén posee 25 [39]. Su uso ha sido aprobado en USA y Canadá [40]. Sin embargo, su aplicabilidad puede ser un desafío, sobre todo, en países de bajos ingresos. El GEG consideró importante determinar su utilidad para los pacientes con DMD susceptibles.

**De la evidencia a la decisión:**

Se seleccionaron 3 estudios que mostraron un incremento en el nivel de la expresión de distrofina de 5,7 % (DE:2.4 %) en la cohorte de 40mg/kg y del 5,9 % (DE 4.5 %) en la cohorte de 80 mg/kg, sin declarar una diferencia estadísticamente significativa. De la misma manera, hubo un aumento en el porcentaje de miofibras positivas para distrofina de 14.3 % (DE 7.8 %) en el grupo de 40mg/kg y 34.8 % (DE 20.4 %) en el grupo de 80mg/kg. Con respecto al nivel de omisión del exón 53 se reportó un aumento para la dosis de 40 mg/kg (de 17.4 % a 28 %) y para 80mg/kg (de 43.9 % a 49.7 %). Los desenlaces funcionales, medidos con la prueba de caminata de 6 minutos y el tiempo para caminata/correr de 10 metros, fueron favorables para el vitolarsen, sin embargo, no reportaron una significancia estadística. Finalmente, 80-100 % de participantes presentaron EA leves.

El conjunto de evidencia presentó, con alto riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta, **certeza global muy baja a baja**. Aunque su principal barrera es su alto costo, presenta beneficios biológicos, es aceptables y aplicable por lo cual el GEG formuló una **recomendación condicional** del uso de golodirsén en el tratamiento de DMD.

**Tabla 3.** Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
<b>Fuerza de la recomendación:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Recomendación fuerte:</b> El GEG-Local cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”.</li> <li><b>Recomendación condicional:</b> El GEG-Local cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”.</li> </ul>	
<b>Dirección de la recomendación:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>A favor:</b> Se recomienda a favor de realizar cierta acción.</li> <li><b>En contra:</b> Se recomienda en contra de realizar cierta acción.</li> </ul>	

**Lista de recomendaciones y BPC**

- Las investigaciones de fase I y II, con resultados de seguridad, han sido utilizados para su aprobación temprana en otros países. Para pacientes con DMD, con la evidencia actual, una recomendación a favor o en contra del uso de Vitolarsen más corticoesteroides requiere una decisión oportuna a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada.

**Agradecimientos**

**Agradecimientos:** A la Sociedad Peruana de Neurología, por el financiamiento de la presente guía.

**Representantes de pacientes:** María Rodríguez Berckermeyer, Federación Peruana de Enfermedades Raras (FEFER); Luis Miguel Del Águila, Georgina Guerrero Torres, Anel Townsend Diez-Canseco, Maribel Bejarano Massolo, Asociación de Distrofia Muscular del Perú (ADM-Perú); Rafael Zegarra León, Duchenne Parent Project Perú; Alexandra Grau Quinteros, Fundación Ruedas Mágicas.

**Revisores Metodológicos:** Dra. Isabel Pinedo Torres. Médico especialista en Endocrinología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Master en Epidemiología Clínica. Docente investigador de la Universidad Científica del Sur. Dr. Wilfor Aguirre Quispe. Master en Epidemiología Clínica. Past – Médico evaluador y supervisor de ensayos clínicos de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS) del MINSU - Perú. Malaga Julca Marco Moises, Huerta Rosario Andrely Cristina, Pacheco Barrios Niels y Rodríguez Calienes Aaron, miembros de la Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)

**Revisores Externos:** Dr. Alberto L. Dubrovsky. Profesor Titular de Neurociencias - Universidad Favaloro. Profesor Adjunto de Neurología - Universidad de Buenos Aires. Director del Departamento de Neurología y Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Instituto de Neurociencias Fundación Favaloro. Dr. Carlos Ignacio Ortez Gonzáles. Médico Neurólogo Pediatra, especialista en enfermedades neuromusculares, Hospital Sant Joan de Déu , Barcelona España.

### Grupo de validación.

Ricardo Fujita Alarcón, Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.

Aníbal Prentice De Lama, Clínica Angloamericana, Lima, Perú.

Mario Cornejo Olivas, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú.

Pilar Medina Alva, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú.

Hugo Abarca Barriga, Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú.

### Contribuciones de autoría

PME fue la generadora de esta iniciativa desde el capítulo de enfermedades neuromusculares de la sociedad Peruana de Neurología, responsable de la concepción del proyecto, diseño del manuscrito, análisis de los datos, redacción y revisión crítica importante del contenido del manuscrito, aprobación final de la versión que se publicará y asumir la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito, garantizando asuntos relativos a la exactitud o integridad de cualquier parte de esta guía.

DGP, AADP, DKG, JFB, CMD, CSS, ERER, NCB, LECG, VGCP, KGG, JMGE han participado en el análisis o interpretación de los datos, revisión crítica importante del contenido del manuscrito, la aprobación final de la versión que se publicará y asumen la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito, para garantizar que los asuntos relativos a la exactitud o integridad de cualquier parte de este serán adecuadamente investigados y resueltos.

CAD ha contribuido en diseño del manuscrito, recolección, análisis e interpretación de los datos, redacción y revisión crítica del contenido del manuscrito, la aprobación final de la versión que se publicará y asumir la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito, para garantizar que los asuntos relativos a la exactitud o integridad de cualquier parte de este serán adecuadamente investigados y resueltos.

Fuente de financiamiento: La Sociedad Peruana de Neurología financió esta guía de práctica clínica.

Declaración de potenciales conflictos de interés: todos los autores han presentado su declaración de conflictos de interés (formulario COI).

### ORCID

Peggy Carol Martínez-Esteban, <https://orcid.org/0000-0002-2513-5839>

Daniel Guillén-Pinto, <https://orcid.org/0000-0003-0412-3350>

Alfredo Alfonso Duran-Pandros, <https://orcid.org/0000-0003-2531-9248>

Daniel Koc-Gonzales, <https://orcid.org/0000-0002-7384-6205>

Julio Flores-Bravo, <https://orcid.org/0000-0001-7771-0500>

Carlos Méndez-Dávalos, <https://orcid.org/0000-0002-8456-3542>

Caroll Suyo Suyo-Suyo, <https://orcid.org/0000-0003-3834-7774>

Elizabeth R. Espíritu-Rojas, <https://orcid.org/0000-0001-6321-9454>

Nathaly Caballero-Bedón, <https://orcid.org/0000-0002-336-6396>

Luis E. Celis-García, <https://orcid.org/0000-0002-6590-3732>

Vilma Giulliana Chávez-Pasco, <https://orcid.org/0000-0002-6644-702X>

Katia Granados-Guibovich, <https://orcid.org/0000-0002-7820-5108>  
Jessica Milagros Graña-Espinoza, <https://orcid.org/0000-0003-0668-9411>

Carlos Alva-Díaz, <https://orcid.org/0000-0003-3584-7298>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N, Tomezsko J, Wagner KR, Ward LM, Weber DR; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018 Mar;17(3):251-267. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
- Leigh F, Ferlini A, Biggar D, Bushby K, Finkel R, Morgenroth LP, Wagner KR. Neurology Care, Diagnostics, and Emerging Therapies of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics.* 2018 Oct;142(Suppl 2):S5-S16. doi: 10.1542/peds.2018-0333C.
- Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, de Kock S, Butt T, Jain M, Kleijnen J. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Apr 26;12(1):79. doi: 10.1186/s13023-017-0631-3.
- Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, Torrente Y, D'Amico A, Doglio L, Viggiano E, D'Ambrosio P, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, De Sanctis R, Rolle E, Bianco F, Magri F, Rossi F, Vasco G, Vita G, Motta MC, Donati MA, Sacchini M, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Previtelli S, Napolitano S, Bruno C, Politano L, Comi GP, Bertini E, Mercuri E. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2013;8(1):e52512. doi: 10.1371/journal.pone.0052512. Epub 2013 Jan 11. Erratum in: *PLoS One.* 2013;8(11). doi:10.1371/annotation/cbe611fe-cda9-4d98-9574-0ac18e109daa.
- Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J, Kneile K, Dunn DM, Duval B, Aoyagi A, Hamil C, Mahmoud M, Roush K, Bird L, Rankin C, Lilly H, Street N, Chandrasekar R, Weiss RB. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2012 Mar;71(3):304-13. doi: 10.1002/ana.23528.
- Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014 Jun;24(6):482-91. doi: 10.1016/j.nmd.2014.03.008.
- Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain.* 2009 Nov;132(Pt 11):3175-86. doi: 10.1093/brain/awp236.
- Guio H, Poterico JA, Levano KS, Cornejo-Olivas M, Mazzetti P, Manassero-Morales G, Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Dueñas-Roque M, Piscoya A, Fujita R, Sanchez C, Casavilca-Zambrano S, Jaramillo-Valverde L, Sulcahuaman-Allende Y, Iglesias-Pedraz JM, Abarca-Barriga H. Genetics and genomics in Peru: Clinical and research perspective. *Mol Genet Genomic Med.* 2018 Nov;6(6):873-86. doi: 10.1002/mgg3.533.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
- Wells, G.A., Wells, G., Shea, B., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, Losos, M., Tugwell, P., Ga, S.W., Zello, G.A., & Petersen, J.A. (2014). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. 2014.

12. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
13. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med.* 2018 Apr;23(2):60-3. doi: 10.1136/bmjebm-2017-110853.
14. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, Rind D, Montori VM, Brito JP, Norris S, Elbarbary M, Post P, Nasser M, Shukla V, Jaeschke R, Brozek J, Djulbegovic B, Guyatt G. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jul;66(7):726-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
15. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, Nasser M, Meerpohl J, Post PN, Kunz R, Brozek J, Vist G, Rind D, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jul;66(7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.
16. Houang EM, Sham YY, Bates FS, Metzger JM. Muscle membrane integrity in Duchenne muscular dystrophy: recent advances in copolymer-based muscle membrane stabilizers. *Skelet Muscle.* 2018 Oct 10;8(1):31. doi: 10.1186/s13395-018-0177-7.
17. Ozawa E, Hagiwara Y, Yoshida M. Creatine kinase, cell membrane and Duchenne muscular dystrophy. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 1999;190(1):143-51.
18. Strandberg K, Ayoglu B, Roos A, Reza M, Niks E, Signorelli M, Fasterius E, Pontén F, Lochmüller H, Domingos J, Ala P, Muntoni F, Aartsma-Rus A, Spitali P, Nilsson P, Szigyarto CA. Blood-derived biomarkers correlate with clinical progression in Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(3):231-246. doi: 10.3233/JND-190454.
19. Govoni A, Magri F, Brajkovic S, Zanetta C, Faravelli I, Corti S, Bresolin N, Comi GP. Ongoing therapeutic trials and outcome measures for Duchenne muscular dystrophy. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Dec;70(23):4585-602. doi: 10.1007/s00018-013-1396-z.
20. Saito T, Kawai M, Kimura E, Ogata K, Takahashi T, Kobayashi M, Takada H, Kuru S, Mikata T, Matsumura T, Yonemoto N, Fujimura H, Sakoda S. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscul Disord.* 2017 Feb;27(2):107-14. doi: 10.1016/j.nmd.2016.11.012.
21. Sellner LN, Taylor GR. MLPA and MAPH: new techniques for detection of gene deletions. *Hum Mutat.* 2004 May;23(5):413-9. doi: 10.1002/humu.20035.
22. Favis R, Day JP, Gerry NP, Phelan C, Narod S, Barany F. Universal DNA array detection of small insertions and deletions in BRCA1 and BRCA2. *Nat Biotechnol.* 2000 May;18(5):561-4. doi: 10.1038/75452.
23. Muzzey D, Evans EA, Lieber C. Understanding the Basics of NGS: From Mechanism to Variant Calling. *Curr Genet Med Rep.* 2015;3(4):158-165. doi: 10.1007/s40142-015-0076-8.
24. Fernandez-Marmiesse A, Gouveia S, Couce ML. NGS Technologies as a Turning Point in Rare Disease Research, Diagnosis and Treatment. *Curr Med Chem.* 2018 Jan 30;25(3):404-32. doi: 10.2174/0929867324666170718101946.
25. Zhang K, Yang X, Lin G, Han Y, Li J. Molecular genetic testing and diagnosis strategies for dystrophinopathies in the era of next generation sequencing. *Clin Chim Acta.* 2019 Apr;491:66-73. doi: 10.1016/j.cca.2019.01.014.
26. Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Jun 19;95(12):1057-61. doi: 10.2106/JBJS.L.01577.
27. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, Miller JP. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Arch Neurol.* 1991 Apr;48(4):383-8. doi: 10.1001/archneur.1991.00530160047012.
28. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, King W, Signore L, Pandya S, Florence J, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med.* 1989 Jun 15;320(24):1592-7. doi: 10.1056/NEJM198906153202405.
29. Therapeutics P. DMD-Ataluren (Translarna™), for Genetic Disorders 2020 [Available from: <https://www.ptcbio.com/our-pipeline/areas-of-interest/ataluren/#:~:text=Ataluren%20is%20approved%20within%20the,the%20underlying%20cause%20of%20DMD>].
30. Campbell C, Barohn RJ, Bertini E, Chabrol B, Comi GP, Darras BT, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, Iannaccone ST, Jones KJ, Kirschner J, Mah JK, Mathews KD, McDonald CM, Mercuri E, Nevo Y, Péron Y, Renfroe JB, Ryan MM, Sampson JB, Schara U, Sejersen T, Selby K, Tulinius M, Vilchez JJ, Voit T, Wei LJ, Wong BL, Elfring G, Souza M, McIntosh J, Trifillis P, Peltz SW, Muntoni F; PTC124-GD-007-DMD Study Group; ACT DMD Study Group; Clinical Evaluator Training Groups. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res.* 2020 Oct;9(14):973-84. doi: 10.2217/ceer-2020-0095.
31. Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tulinius M, Buccella F, Morgenroth LP, Gordish-Dressman H, Jiang J, Trifillis P, Zhu J, Kristensen A, Santos CL, Henricson EK, McDonald CM, Desguerre J; STRIDE; CINRG Duchenne Natural History Investigators. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res.* 2020 Apr;9(5):341-60. doi: 10.2217/ceer-2019-0171.
32. Aartsma-Rus A, Krieg AM. FDA Approves Eteplirsen for Duchenne Muscular Dystrophy: The Next Chapter in the Eteplirsen Saga. *Nucleic Acid Ther.* 2017 Feb;27(1):1-3. doi: 10.1089/nat.2016.0657.
33. Lim KR, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Feb 28;11:533-45. doi: 10.2147/DDDT.S97635.
34. Heo YA. Golodirsén: First Approval. *Drugs.* 2020 Feb;80(3):329-33. doi: 10.1007/s40265-020-01267-2.
35. Sarepta Therapeutics Announces FDA Approval of VYONDYS 53™ (golodirsén) Injection for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) in Patients Amenable to Skipping Exon 53. 2019. <https://investorrelations.sarepta.com/static-files/15f0244f-6c99-42de-9919-30e801049ee0>
36. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, Dawkins H, Lamont L, Roy AJ, Chamova T, Guergueltcheva V, Chan S, Korngut L, Campbell C, Dai Y, Wang J, Barišić N, Brabec P, Lahdetie J, Walter MC, Schreiber-Katz O, Karcagi V, Garami M, Viswanathan V, Bayat F, Buccella F, Kimura E, Koeks Z, van den Bergen JC, Rodrigues M, Roxburgh R, Lusakowska A, Kostera-Pruszczyk A, Zimowski J, Santos R, Neagu E, Artemieva S, Rasic VM, Vojinovic D, Posada M, Bloetzer C, Jeannot PY, Joncourt F, Diaz-Manera J, Gallardo E, Karaduman AA, Topaloğlu H, El Sherif R, Stringer A, Shatillo AV, Martin AS, Peay HL, Belgard MI, Kirschner J, Flanigan KM, Straub V, Bushby K, Verschuuren J, Aartsma-Rus A, Bérout C, Lochmüller H. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat.* 2015 Apr;36(4):395-402. doi: 10.1002/humu.22758.
37. Frank DE, Schnell FJ, Akana C, El-Husayni SH, Desjardins CA, Morgan J, Charleston JS, Sardone V, Domingos J, Dickson G, Straub V, Guglieri M, Mercuri E, Servais L, Muntoni F; SKIP-NMD Study Group. Increased dystrophin production with golodirsén in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2020 May 26;94(21):e2270-e82. doi: 10.1212/WNL.0000000000009233.
38. Anwar S, Yokota T. Golodirsén for Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today (Barc).* 2020 Aug;56(8):491-504. doi: 10.1358/dot.2020.56.8.3159186.
39. Sun C, Shen L, Zhang Z, Xie X. Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: An Update. *Genes (Basel).* 2020 Jul 23;11(8):837. doi: 10.3390/genes11080837.
40. FDA. FDA Approves Targeted Treatment for Rare Duchenne Muscular Dystrophy Mutation 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>].