

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y BECKER**

**UNA GUIA DE LA SOCIEDAD PEUANA DE
NEUROLOGIA**

-Versión Usuario Final-

**Lima – Perú
2021**

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Grupo elaborador

Líder

Martínez Esteban Peggy
Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja
Sociedad Peruana de Neurología, Capítulo de Enfermedades Neuromusculares

Expertos temáticos

- Duran Pandros Alfredo, Clínica Ricardo Palma, Sociedad Peruana de Neurología, Capítulo de Enfermedades Neuromusculares
- Koc Gonzales Daniel, Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja
- Guillén Pinto Daniel, Hospital Nacional Cayetano Heredia
- Flores Bravo Julio, Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña
- Méndez Dávalos Carlos, Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja
- Suyo Suyo-Suyo Caroll, Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja
- Espíritu Rojas Elizabeth, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Caballero Bedon Nathaly, Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja
- Celis García Luis, Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja
- Chávez Pasco Vilma Giulliana, Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja
- Granados Guibovich Katia, Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja
- Graña Espinoza Jessica Milagros, Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas, MINSA

Equipo metodológico

- Alva Diaz Carlos, Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)
- Malaga Julca Marco Moises, Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)
- Huerta Rosario Andreyly Cristina, Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)
- Pacheco Barrios Niels, Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)
- Rodriguez Calienes Aaron, Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)

Representantes de pacientes

- Rodriguez Berckermeyer María Lourdes, Federación Peruana de Enfermedades Raras (FEPER)
- Del Aguila Luis Miguel, Asociación de Distrofia Muscular del Perú (ADM-Perú)
- Guerrero Torres Georgina, Asociación de Distrofia Muscular del Perú (ADM-Perú)
- Townsend Diez-Canseco Anel, Asociación de Distrofia Muscular del Perú (ADM-Perú)
- Bejarano Massolo Maribel, Duchenne Parent Project Perú
- Zegarra Leon Rafael, Duchenne Parent Project Perú
- Grau Quinteros Alexandra, Fundación Ruedas Mágicas

Revisores Externos

Revisor Clínico

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.

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 MINSA - Perú.

Financiamiento

Esta guía ha sido financiada por la Sociedad Peruana de Neurología.

Citación

Este documento debe ser citado como: "Sociedad Peruana de Neurología. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Distrofia Muscular de Duchenne y Becker: Guía en Versión Usuario Final. Lima: SPN; 2021"

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Abanto Argomedo, Presidente de la Sociedad Peruana de Neurología y a toda la Junta Directiva por su apoyo para hacer posible la realización de esta guía.

Grupo de validación.

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

Aníbal Prentice De Lama, Clínica Angloamericana

Mario Cornejo Olivas, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Pilar Medina Alva, Instituto Nacional Materno Perinatal

Hugo Abarca Barriga, Instituto Nacional de Salud del Niño

Datos de contacto: Peggy Martínez Esteban

Correo electrónico: carolme2@hotmail.com

Teléfono: (+511) 999887130

ÍNDICE

I.FINALIDAD	3
II.OBJETIVOS	3
2.1. OBJETIVO GENERAL	3
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
III.ÁMBITO DE APLICACIÓN	3
IV.BASE LEGAL	3
V.NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR	4
5.1. NOMBRE Y CÓDIGO	4
VI.CONSIDERACIONES GENERALES	4
6.1. DEFINICIÓN	4
6.2. ETIOLOGÍA	5
6.3.FISIOPATOLOGÍA	5
6.4.ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	5
6.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	5
VII.CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	5
7.1. CUADRO CLINICO	5
7.1.1. SIGNOS Y SINTOMAS	5
7.2. TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO	6
7.2.1. TAMIZAJE	6
7.2.1. DIAGNÓSTICO	6
7.3. TRATAMIENTO	7
7.3.1.PACIENTES CON DMD y DMB	7
7.3.2.PACIENTES CON DMD CON MUTACIONES SIN SENTIDO	7
7.3.3.PACIENTES CON DMD SUSCEPTIBLES DE OMITIR EL EXÓN 51	7
7.3.4.PACIENTES CON DMD SUSCEPTIBLES DE OMITIR EL EXÓN 53	8
7.4.CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	8
7.5.FLUJOGRAMA	¡Error! Marcador no definido.
VIII.ANEXOS	9
IX.BIBLIOGRAFÍA*	9

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TAMIZAJE, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DISTROFIA MUSCULAR DE
DUCHENNE Y BECKER**

I. FINALIDAD

Contribuir a reducir la morbimortalidad en pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne y Becker mediante un diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz que pueda mejorar su supervivencia y calidad de vida.

II. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el diagnóstico y manejo multidisciplinario de la Distrofia Muscular de Duchenne y Becker (DMD y DMB)

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer las recomendaciones para el tamizaje y diagnóstico de pacientes con DMD y DMB
- Establecer recomendaciones para el tratamiento de pacientes con DMD y DMB.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente GPC está dirigida a los profesionales de la salud asistenciales vinculados con la atención de pacientes con DMD y DMB. El ámbito de aplicación de la GPC son establecimientos de salud públicos y privados que estén involucrados en el manejo de la patología.

El médico especialista tomará decisiones para la asistencia médica de dichos pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones contenidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

IV. BASE LEGAL

- Ley 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud.
- Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente la atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 004-2013-PCM, que aprueba la Política Nacional de Modernización de la Gestión Pública.
- Decreto Supremo N° 054-2018-PCM, que aprueba los Lineamientos de Organización del Estado, modificado por el Decreto Supremo N° 131-2018-PCM.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).

-
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
 - Decreto Supremo N° 027-2015-SA, Aprueban Reglamento de la Ley N° 29414, Ley que establece los Derechos de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud.
 - Decreto Supremo N° 004-2019-SA, Reglamento de la Ley N° 29698, Ley que declara de Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas.
 - Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA, que aprueba el documento denominado “Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud”.
 - Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
 - Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, aprobar la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 “Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales”.
 - Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA, modifican la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 “Normas Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales” aprobada por R.M. N° 540-2011/MINSA.
 - Resolución Jefatural N° 207-2017-SIS, aprobar la Directiva Administrativa N° 002-2017-SIS-GNF-V.01 “Directiva Administrativa que establece el Proceso de Valoración de las Prestaciones de Salud del Seguro Integral de Salud”.
 - Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA, incorporar el numeral 8.7 en el capítulo VIII de Disposiciones Complementarias Transitorias de la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID “Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios – SISMED” aprobada con Resolución Ministerial N°116-2018/MINSA.
 - Norma técnica para la elaboración y uso de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud. Norma técnica N° 117-Minsa/DGSP-V.01. Resolución Ministerial N° 302-2015/Minsa (14 de mayo de 2015).
 - Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica.

V. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

5.1. NOMBRE Y CÓDIGO

NOMBRE: DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y BECKER

CÓDIGO CIE-10: G71.0

VI. CONSIDERACIONES GENERALES

6.1. DEFINICIÓN

Las distrofias musculares de Duchenne y Becker (DMD/DMB) son enfermedades neuromusculares con herencia recesiva ligada al cromosoma X ocasionadas por mutaciones en el gen de la distrofina. (1)

6.2. ETIOLOGÍA

Las mutaciones más frecuentes son las deleciones encontrándose en el 60 al 65% en los pacientes con DMD y 65-70% en la DMB. (2)

6.3. FISIOPATOLOGÍA

La distrofina es una proteína que conforma un complejo oligomérico que dan soporte mecánico a la membrana plasmática de células musculares y evita que sea degradado por proteasas (3). Por ello, una deficiencia en su producción o su ausencia genera degeneración de las fibras musculares (4). Además, se ha planteado un posible daño al sarcolema que permitiría la entrada de calcio extracelular a las células y de óxido nítrico sintetasa inducible (ONSi) conllevando a una desregulación de dicho ión que, finalmente, promueve la proteólisis muscular (5)(6). Otra enzima involucrada en la fisiopatología es el óxido nítrico sintetasa neuronal (ONSn) que regula el flujo sanguíneo hacia el músculo y previene la fatiga muscular (7). Una deficiencia o ausencia de la distrofina se asocia a una pérdida de ONSn y podría explicar que los pacientes con DMD cursen con fatiga muscular inducida por el ejercicio (8).

6.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La DMD es la distrofia muscular más común con una prevalencia de 15.9 y 19.5 casos por cada 100 000 nacidos vivos varones en Estados Unidos y en Inglaterra, respectivamente (9)(10). 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(11). Además, la sobrevivencia de pacientes con DMD varía entre 24 a 26 años según estudios realizados en Italia, Francia y Alemania (12).

6.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Al ser una enfermedad genética hereditaria el factor de riesgo más importante es tener un antecedente familiar de distrofia muscular. (1)

VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

7.1. CUADRO CLINICO

7.1.1. SIGNOS Y SINTOMAS

Los signos y síntomas pueden presentarse desde los 2 a 3 años de edad. Clínicamente se caracteriza por debilidad, dificultad para ponerse de pie (signo de Gowers), dificultad para subir escaleras o caminar de puntas (2). Mazzone y col., reportó que debido al progreso de la enfermedad, aproximadamente un 3% pierde la deambulacion cada año. En estadios mas avanzados se puede presentar escoliosis (3.9% - 52.1%), cardiomiopatía (21.2% - 57.3%), necesidad de ventilación asistida (0% - 22%) entre otras complicaciones (12).

7.2. TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO

7.2.1. TAMIZAJE

Recomendaciones

- a) Caso sospechoso de paciente 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, dificultad para levantarse desde el suelo, dificultad para caminar o correr, caídas frecuentes y signo de Gowers. **[Punto de buena práctica clínica]**.
- b) En pacientes con sospecha clínica de DMD/DMB, se recomienda la medición sérica de CK como primera prueba de tamizaje. **[Nivel de certeza moderada ⊕⊕⊕○, recomendación fuerte a favor]**.
- c) 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 screening para DMD. **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación condicional a favor]**.
- d) En pacientes con DMD/DMB se debe considerar que los valores de CK van disminuyendo con la edad. **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación condicional a favor]**.
- e) 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. **[Punto de buena práctica clínica]**.
- f) En familiares femeninos de casos sospechosos o confirmados de DMD/DMB considerar valores de CK en rangos de 2 a 10 veces el límite superior (2-10x) como criterio positivo para ser portadoras de DMD. **[Punto de buena práctica clínica]**.

7.2.1. DIAGNÓSTICO

Recomendaciones

- a) En pacientes con sospecha clínica y de laboratorio (CK) de DMD/DMB se sugiere realizar MLPA como primera prueba para confirmar el diagnóstico **[Nivel de certeza baja ⊕⊕○○, recomendación condicional a favor]**.
- b) Considerar los resultados de esta prueba para el asesoramiento genético de los familiares. **[Punto de buena práctica clínica]**.
- c) En pacientes con sospecha clínica y laboratorial (CK) pero con resultado de MLPA negativo se recomienda realizar secuenciación del gen de distrofina (DMD). **[Nivel de certeza baja ⊕⊕○○, recomendación fuerte a favor]**.
- d) Entre los métodos de secuenciación del gen de distrofina (DMD) considerar NGS o Sanger. **[Punto de buena práctica clínica]**.
- e) Considerar los resultados de esta prueba para el asesoramiento genético de los familiares. **[Punto de buena práctica clínica]**.
- f) Las autoridades sanitarias deberían implementar la realización de estas pruebas (MLPA y secuenciación genética) en centros de referencia nacional. **[Consideraciones de implementación]**.

-
- g) En pacientes con sospecha clínica y de laboratorio (CK) se recomienda que la estrategia a seguir para la aplicación de las pruebas MLPA y secuenciación genética se realicen una a continuación de la otra, cuando el resultado de MLPA sea negativo se debe realizar secuenciación del gen DMD. **[Nivel de certeza baja ⊕⊕○○, recomendación fuerte a favor]**.
 - h) Estos criterios diagnósticos también son aplicables a pacientes con sospecha clínica de DMB. **[Punto de buena práctica clínica]**.

7.3. TRATAMIENTO

7.3.1. PACIENTES CON DMD y DMB

Recomendaciones

- a) En pacientes con diagnóstico de DMD se recomienda el uso de corticoides. **[Nivel de certeza baja ⊕⊕○○, recomendación fuerte a favor]**.
- b) En pacientes con diagnóstico de DMD se recomienda el uso de fluzacort (0.9 mg/kg/día) como primera elección de tratamiento entre los corticoides.. **[Nivel de certeza baja ⊕⊕○○, recomendación fuerte a favor]**.
- c) En pacientes con diagnóstico de DMD se recomienda como segunda elección de tratamiento entre los corticoides a la prednisona (0.75 mg/Kg/día). **[Nivel de certeza baja ⊕⊕○○, recomendación fuerte a favor]**.
- d) En pacientes con diagnóstico de DMD se sugiere seguir el esquema de dosis diaria de corticoides, prednisona o fluzacort . **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación condicional a favor]**.
- e) Para pacientes con diagnóstico de DMD podrían ser utilizados otros esquemas de tratamiento como los de días alternos o de fines de semana. **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación condicional a favor]**.
- f) Antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides se deben considerar las contraindicaciones y efectos adversos para población pediátrica (ver Anexo 10, literal a, sección A y C). **[Punto de buena práctica clínica]**.
- g) Durante el tratamiento con glucocorticoides se debe considerar realizar los controles necesarios y la suplementación en pacientes con corticoterapia crónica (ver Anexo 10, literal a, sección B y C). **[Punto de buena práctica clínica]**.

7.3.2. PACIENTES CON DMD CON MUTACIONES SIN SENTIDO

Recomendaciones

- a) Para pacientes con diagnóstico de DMD con mutaciones sin sentido, se sugiere utilizar ataluren más corticoesteroides (ver Anexo 10 literal b). **[Nivel de certeza baja ⊕⊕○○, recomendación condicional a favor]**.
- b) La decisión del inicio de tratamiento oportuno debe estar a cargo de un comité de expertos. **[Punto de buena práctica clínica]**.

7.3.3. PACIENTES CON DMD SUSCEPTIBLES DE OMITIR EL EXÓN 51

Recomendaciones

- a) 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.
[Punto de buena práctica clínica].

7.3.4. PACIENTES CON DMD SUSCEPTIBLES DE OMITIR EL EXÓN 53

Recomendaciones

- a) 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.
[Punto de buena práctica clínica].
- b) 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 vitolarsén más corticoesteroides requiere una decisión oportuna a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada.
[Punto de buena práctica clínica].

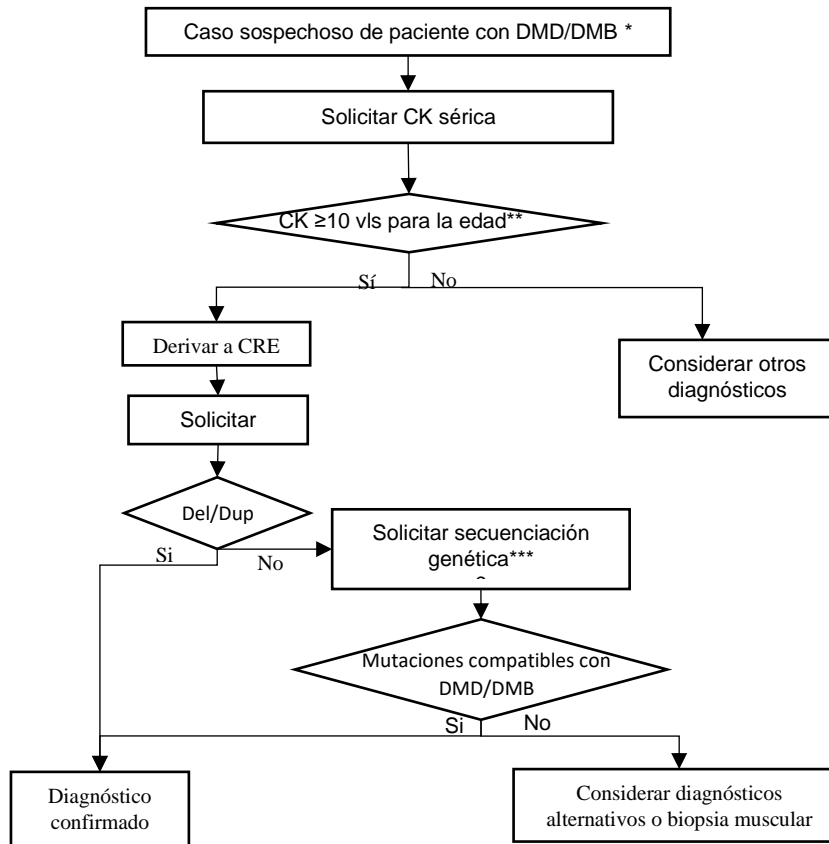
7.4 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Los pacientes con sospecha de DMD deben ser referidos a centros con capacidad resolutoria, donde se encuentre un equipo multidisciplinario y recursos tecnológicos para brindar atención de calidad según los más altos estándares.

Se puede realizar la contrarreferencia a su centro de origen para continuar los controles de salud y deberán regresar al centro de referencia altamente especializado, cada 6 meses para controles a cargo del equipo multidisciplinario.

7.5 FLUJOGRAMA

Flujograma N° 01:



CK: Creatina quinasa; MLPA: Amplificación Multiplex con probandos dependientes de ligando; vls: Valores del límite superior; CRE: Centro de Referencia Especializada; Del/Dup: Deleciones 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 : De Sanger o Secuenciación de Nueva Generación (NGS)

VIII. ANEXOS

- Para revisar la lista completa de anexos consultar la versión extensa y sus anexos.

IX. BIBLIOGRAFÍA*

1. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* marzo de 2018;17(3):251-67.

-
2. Leigh F, Ferlini A, Biggar D, Bushby K, Finkel R, Morgenroth LP, et al. Neurology Care, Diagnostics, and Emerging Therapies of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 1 de octubre de 2018;142(Supplement 2):S5.
 3. Gao QQ, McNally EM. The Dystrophin Complex: Structure, Function, and Implications for Therapy. En: *Comprehensive Physiology* [Internet]. American Cancer Society; 2015. p. 1223-39. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphy.c140048>
 4. Ervasti JM, Ohlendieck K, Kahl SD, Gaver MG, Campbell KP. Deficiency of a glycoprotein component of the dystrophin complex in dystrophic muscle. *Nature*. 1 de mayo de 1990;345(6273):315-9.
 5. Spencer MJ, Croall DE, Tidball JG. Calpains Are Activated in Necrotic Fibers from mdx Dystrophic Mice *. *Journal of Biological Chemistry*. 5 de mayo de 1995;270(18):10909-14.
 6. Bellinger AM, Reiken S, Carlson C, Mongillo M, Liu X, Rothman L, et al. Hypernitrosylated ryanodine receptor calcium release channels are leaky in dystrophic muscle. *Nature Medicine*. 1 de marzo de 2009;15(3):325-30.
 7. Lai Y, Thomas GD, Yue Y, Yang HT, Li D, Long C, et al. Dystrophins carrying spectrin-like repeats 16 and 17 anchor nNOS to the sarcolemma and enhance exercise performance in a mouse model of muscular dystrophy. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(3):624-35.
 8. Percival JM, Anderson KNE, Gregorevic P, Chamberlain JS, Froehner SC. Functional Deficits in nNOS μ -Deficient Skeletal Muscle: Myopathy in nNOS Knockout Mice. *PLOS ONE*. 2008;3(10):1-7.
 9. Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. marzo de 2012;71(3):304-13.
 10. Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet*. octubre de 2013;21(10):1049-53.
 11. Norwood FLM, 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*. noviembre de 2009;132(Pt 11):3175-86.
 12. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, de Kock S, Butt T, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis*. 26 de abril de 2017;12(1):79.

* Para revisar la lista completa de las referencias bibliográficas que se utilizaron en la elaboración de esta guía de práctica clínica revisar la versión extensa.