

Uso de glucocorticoides en pacientes con distrofia muscular de Duchenne

Use of Glucocorticoids in Duchenne Muscular Dystrophy Patients

Uso de glicocorticoides em pacientes com distrofia muscular de Duchenne

Edna Julieth Bobadilla-Quesada^{1*}

Juan David Lasprilla-Tovar²

Norma Carolina Barajas-Viracachá³

Paulo César Becerra-Ortiz⁴

Carlos Ernesto Bolaños-Almeida⁵

José Manuel Cañón-Zambrano⁶

Sandra Milena Castellar-Leones⁷

Manuel Huertas-Quiñones⁸

¹ Departamento Neurología Infantil, Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá, Colombia). Unidad de Neuropediatría, Junta de Enfermedades Neuromusculares, Fundación HOMI-Hospital Pediátrico La Misericordia (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5023-4644>

² Endocrinólogo pediatra, HOMI-Fundación Hospital pediátrico La Misericordia (Bogotá, Colombia)-Clínica Marly Jorge Cavelier Gaviria (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-0057>

³ Neuróloga infantil, Fundación Cardiovascular de Colombia-Hospital Internacional de Colombia (Piedecuesta, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-2618>

⁴ Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Somefyr SAS (Cúcuta, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0599-5633>

⁵ Coordinador Laboratorio de Sueño, Unidad de Neuropediatría, Fundación HOMI (Hospital pediátrico La Misericordia) (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0064-723X>

⁶ Neurólogo pediatra, Instituto Neurológico de Colombia (Medellín, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3709-0500>

⁷ Miembro de la Junta de Enfermedades Neuromusculares de Biotecgen. Profesor del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Proceso de Rehabilitación del Hospital Universitario Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4559-2965>

⁸ Departamento de Cardiología Pediátrica. Coordinador de Clínica de Falla Cardiaca y Trasplante Cardiaco Pediátrico, Instituto de Cardiopatías Congénitas, Fundación CardioInfantil-Instituto de Cardiología (Bogotá, Colombia). Profesor titular, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2552-9870>

Jenny Libeth Jurado-Hernández⁹
Nicolás J. Laza-Gutiérrez¹⁰
Isabel C. Londoño Ossa¹¹
Blair Ortiz-Giraldo¹²
Fernando Ortiz-Corredor¹³
Sandra Janeth Ospina-Lagos¹⁴
Juan Carlos Prieto¹⁵
Carolina Rivera-Nieto¹⁶
Edicson Ruiz-Ospina¹⁷
Felipe Ruiz-Botero¹⁸
María Claudia Salcedo-Maldonado¹⁹

-
- ⁹ Subdirectora de Docencia e Investigación Científica, Hospital Militar Central (Bogotá, Colombia). Neumóloga pediatra. Especialista en Docencia Universitaria (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6610-9207>
- ¹⁰ Departamento Neurología Infantil, NeuroXtimular SAS IPS (Barranquilla, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1255-8553>
- ¹¹ Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Docente de Rehabilitación Pediátrica, Universidad del Valle (Cali, Colombia). Miembro de la Junta de Enfermedades Neuromusculares de la Fundación Clínica Infantil Club Noel (Cali, Colombia). Miembro de la Junta de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Universitario del Valle (Cali, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9902-3514>
- ¹² Departamento Neurología Infantil, Hospital San Vicente Fundación Medellín (Medellín, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9165-4004>
- ¹³ Profesor de la Universidad Nacional de Colombia. Jefe del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7427-3576>
- ¹⁴ Genetista. Profesora asistente, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0397-0910>
- ¹⁵ Profesor asistente, Instituto de Genética Humana Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8706-0775>
- ¹⁶ Jefe del servicio de Genética Médica, Hospital Pediátrico, Fundación CardioInfantil (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8853-6509>
- ¹⁷ Profesor de Medicina Física y Rehabilitación, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia). Medico fisiatra, Fundación Hospital de la Misericordia (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3664-4903>
- ¹⁸ Profesor Facultad de Ciencias de la Salud, Investigador Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (Ciacer), Universidad Icesi (Cali, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-7080>
- ¹⁹ Fisiatra. Miembro de la Junta de Enfermedades Neuromusculares del Instituto Roosevelt (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3207-4701>

Diana Pilar Soto-Peña²⁰

Fernando Suárez-Obando²¹

Lina Marcela Tavera-Saldaña²²

María Julia Torres-Nieto²³

Diana Carolina Sánchez-Peñaarete²⁴

Recibido: 22 de agosto de 2023 • **Aprobado:** 16 de enero de 2025

Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.13612>

Para citar este artículo: Bobadilla-Quesada EJ, Lasprilla-Tovar JD, Barajas-Viracachá NC, Becerra-Ortiz PC, Bolaños-Almeida CE, Cañón-Zambrano JM, Castellar-Leones SM, Huertas-Quiñones M, Jurado-Hernández JL, Laza-Gutiérrez NJ, Londoño Ossa IC, Ortiz-Giraldo B, Ortiz-Corredor F, Ospina-Lagos SJ, Prieto JC, Rivera-Nieto C, Ruiz-Ospina E, Ruiz-Botero F, Salcedo-Maldonado MC, Soto-Peña DP, Suárez-Obando F, Tavera-Saldaña LM, Torres-Nieto MJ, Sánchez-Peñaarete DC. Uso de glucocorticoides en pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Rev Cienc Salud. 2025;23(especial):1-18. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.13612>

Resumen

La distrofia muscular de Duchenne es una grave condición y debilitante que lleva a dificultades en la marcha, el movimiento y, eventualmente, a la necesidad de ventilación mecánica y a muerte prematura. Sin embargo, su historia natural ha evolucionado de la mano con la aparición de nuevas intervenciones que han demostrado tener un efecto positivo en la enfermedad. La terapia farmacológica con glucocorticoides es uno de los estándares de cuidado en pacientes con distrofia muscular de Duchenne, cuyos efectos están relacionados con la prolongación del tiempo de pérdida de marcha, una menor disminución en el puntaje de las pruebas funcionales y la preservación de la función mano-boca, así como de la función de la mano para el agarre de objetos. El beneficio de los glucocorticoides está establecido en aquellas personas con distrofia muscular de Duchenne, porque repercute en su función pulmonar, independiente del estadio de ambulación. Sin embargo, es importante tener claros los efectos secundarios derivados del tratamiento. El artículo busca proveer una síntesis sobre el uso adecuado de los glucocorticoides y el seguimiento de la terapia en pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

Palabras clave: distrofia muscular de Duchenne; glucocorticoides; terapéutica.

²⁰ Coordinadora del Departamento de Fisioterapia, Instituto Roosevelt (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0401-1404>

²¹ El Dr. Suárez falleció posteriormente a su participación como autor de este artículo. En ese momento era el director del Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Perteneció al Departamento de Genética, Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6336-5347>

²² Neuróloga pediatra. Directora científica Neuroconexion IPS (Armenia, Colombia). Profesora titular, Universidad del Quindío (Armenia, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6589-0249>

²³ Neurología infantil, Consultorio particular (Valledupar, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1567-3451>

²⁴ Junta de Enfermedades Neuromusculares del Instituto Roosevelt (Bogotá, Colombia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4612-3324>

* Autora de correspondencia: ednajbq54@gmail.com

Abstract

Duchenne muscular dystrophy is a severe and debilitating condition that leads to difficulties in gait, and movement and eventually to the need for mechanical ventilation and premature death. However, its natural history has evolved hand in hand with the emergence of new interventions, that have been shown to have a positive effect on the disease. Glucocorticoid drug therapy is one of the standards of care in patients with Duchenne muscular dystrophy; its effects are related to prolongation of gait loss time, less decrease in functional test scores, and preservation of hand-mouth function and hand function for grasping objects. The benefit of glucocorticoid use is established in patients with and without ambulation by having an impact on pulmonary function. However, it is important to be clear about the side effects of treatment. The present paper aims to provide a synthesis on the appropriate use of glucocorticoids and follow-up therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; glucocorticoids: therapeutics.

Resumo

A distrofia muscular de Duchenne é uma condição grave e debilitante que leva a dificuldades de locomoção, movimento e, eventualmente, a necessidade de ventilação mecânica e morte prematura. No entanto, sua história natural evolui juntamente com o surgimento de novas intervenções que demonstraram ter um efeito positivo sobre a doença. A terapia farmacológica com glicocorticoides é um dos padrões de atendimento em pacientes com distrofia muscular de Duchenne, cujo efeito está relacionado ao prolongamento do tempo de perda da marcha, menor diminuição da pontuação dos testes funcionais e preservação da função mão-boca, bem como da função da mão para agarrar objetos. O benefício do uso de glicocorticoides está estabelecido em pacientes com distrofia muscular de Duchenne, pois tem impacto na função pulmonar independente do estágio de deambulação. No entanto, é importante conhecer bem os efeitos colaterais do tratamento. Este artigo busca fornecer uma síntese sobre o uso adequado de glicocorticoides e o acompanhamento da terapia em pacientes com distrofia muscular de Duchenne.

Palavras-chave: distrofia muscular de Duchenne; glicocorticoides; terapêutica.

Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una grave enfermedad genética que causa debilidad muscular generalizada y aumenta con la edad. Dicha debilidad muscular afecta el movimiento, el sistema digestivo, la respiración y el corazón, y afecta también los músculos axiales y proximales de la cintura escapular y la cintura pélvica. Si no se trata, la DMD conduce a la muerte al final de la adolescencia por complicaciones respiratorias o cardíacas (1,2).

A la fecha, no existe un tratamiento curativo para la DMD; sin embargo, el tratamiento con glucocorticoides, considerado uno de los estándares para su manejo, retrasa el daño muscular, prolonga el tiempo de la pérdida de la marcha y permite conservar durante más tiempo la capacidad de levantarse de decúbito supino, subir escaleras, la función mano-boca y la función de agarrar objetos pequeños (1). Adicionalmente, el beneficio de los glucocorticoides está establecido en pacientes con y sin deambulación, porque ayudan a la función pulmonar, la función cardíaca y el retraso en la aparición de escoliosis, incluso en aquellas personas con pérdida de

la marcha (1). A pesar de la evidencia disponible, es importante considerar los efectos secundarios derivados del tratamiento, entre ellos la baja densidad mineral ósea, la osteoporosis y el aumento de riesgo de fracturas vertebrales por fragilidad (1).

El artículo busca sintetizar información sobre el uso adecuado de los glucocorticoides en pacientes con DMD, con el fin de que cuando se desee usarlos, se consiga el máximo beneficio de estos medicamentos y la mayor seguridad para los pacientes.

Historia natural de la distrofia muscular de Duchenne

La DMD es una afección hereditaria que afecta entre 1/3500 y 1/6000 niños recién nacidos (3). En 1879, el neurólogo británico *sir William Richard Gowers* publicó en la revista *Lancet* su percepción sobre la DMD, parte de la cual dice (4): “Esta enfermedad es una de las más interesantes y al mismo tiempo una de las más tristes de todas aquellas a las que hemos debido enfrentarnos; interesante, por sus características peculiares y su naturaleza misteriosa; triste por nuestra impotencia para influir en su evolución”. En esta frase se ve reflejado el carácter degenerativo y el poco efecto que en aquellos momentos se tenía sobre la evolución de la enfermedad (4).

Los síntomas en los niños con DMD aparecen en los primeros 2 a 3 años de edad, e inician con retraso en el desarrollo motor o del lenguaje, e hipertrofia de los gastrocnemios; posteriormente, se manifiesta con debilidad muscular y signo de Gowers positivo que progresó hacia la pérdida de la marcha a los 10-12 años, con deterioro de la función respiratoria, que se incrementa con el paso de los años, hasta requerir ventilación mecánica (4-6). En general, la sobrevida es de 20 años y la muerte puede ser causada por falla cardiaca o ventilatoria (5).

Pese a lo anterior, la historia natural de la enfermedad se ha modificado con el desarrollo de intervenciones como cirugía espinal, inicio de ventilación y, a partir de 1989, el efecto positivo de los glucocorticoides (figura 1) (7). Este manejo hace de la DMD una enfermedad que evoluciona de la mano del progreso de las terapias e intervenciones disponibles (8-10).

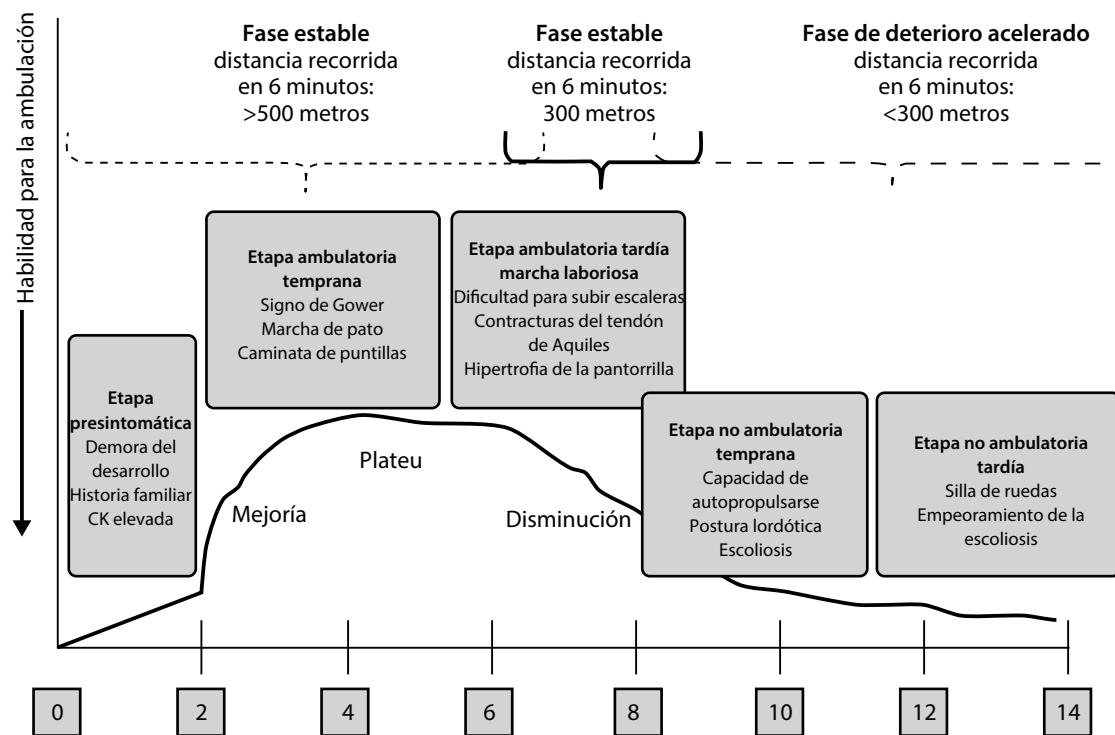


Figura 1. Declive motor de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne

Fuente: tomado y adaptado de Bello L, Pegoraro E. The “usual suspects”: genes for inflammation, fibrosis, regeneration, and muscle strength modify Duchenne muscular dystrophy. J Clin Med. 2019;8. <https://doi.org/10.3390/jcm8050649>.

La deficiencia de distrofina, secundaria a las mutaciones en la *DMD* (gen de la distrofina), modifica el ensamblaje del complejo de proteínas asociadas a la distrofina y la pérdida de la interacción entre la actina-F y la matriz extracelular (11,12). El daño inducido por las alteraciones en el complejo de las proteínas asociadas a la distrofina implica cambios en el sarcolema, lesión isquémica y estrés oxidativo, con la activación aberrante de la proteasa dependiente de calcio y la fosfolipasa. Estas últimas producen componentes celulares alterados en un músculo distrófico, que son usualmente eliminados por la autofagia (13). Sin embargo, la autofagia está afectada en los pacientes con DMD, por la activación de la vía de señalización PI3K/Akt, con la subsecuente acumulación de proteínas disfuncionales, organelos defectuosos y degeneración de las células musculares, con activación de mecanismos inflamatorios que generan infiltrados de células inflamatorias y necrosis (14-16).

Lo anterior explica el patrón histológico distrófico evidente en la DMD, que consiste en necrosis, proliferación de células inflamatorias e infiltración de tejido graso y de tejido conectivo. En pacientes sanos, la regeneración muscular está dada por divisiones de las células satélites e interacciones con el complejo de las proteínas asociadas a la distrofina (17,18). Las alteraciones del complejo de proteínas asociadas a la distrofina, secundarias a las mutaciones en *DMD*, afectan la regeneración de las células satélite, lo que se adiciona a los cambios en el microambiente previamente descritos, reestructuración de la matriz, cambios epigenéticos e inflamación

crónica (19,20). En estos pacientes, la utrofina estimula las células satélites para convertirse en fibras de regeneración e intentan contrarrestar la lesión celular de los miocitos (21).

En respuesta a los eventos descritos, los macrófagos se transforman en dos subtipos: tipo M1 y tipo M2, con una reducción de la población M1 y generación de M2c. Entonces, los factores de crecimiento estimulan las células satélite para regenerar el músculo con una fase de regeneración compensatoria, lo que se traduce inicialmente en síntomas mínimos en los pacientes (15,22). Sin embargo, luego de la regeneración, hay una fase de destrucción que se manifiesta en músculos distróficos, con cambios en el tamaño de las fibras, infiltración de tejido graso y mayor fibrosis, que al final se presenta como debilidad muscular (15,22).

Durante esta última fase, el macrófago M0 se transforma en M1, por acción de factores como el factor de necrosis tumoral y el interferón-γ, liberando así óxido nítrico, que facilita la lisis celular de los miocitos. También puede convertirse en M2A, que libera argininas, la que compite con el óxido nítrico y reduce su citotoxicidad (15,22).

Uso de los glucocorticoides en la distrofia muscular de Duchenne

A pesar de que la DMD no es una enfermedad inmunomediada, hay una activación de las respuestas humorales y celulares que contribuyen al proceso patológico (20,22). Existe evidencia disponible de un mecanismo prorregenerativo de los glucocorticoides, con un efecto sobre los cambios en la DMD, posiblemente derivados de la inmunomodulación (23-27). En el plano histológico, se ha descrito que los glucocorticoides fomentan la proliferación de mioblastos y la regeneración por medio de (28-30):

- Favorecimiento de la activación de los macrófagos M2.
- Inducción de la producción de interleucina (IL-4) y el factor de regeneración muscular.
- Inhibición del interferón γ.
- Inhibición del factor de necrosis tumoral.
- Promoción de la proliferación del mioblasto y la reparación.

Debido a su efecto en la regulación de las señales de transducción nuclear y en la activación de la vía calcineurina/Nf-AT (31), Angelini y Peterle (32) crearon la hipótesis de que los glucocorticoides modulan la inflamación por medio de una reducción en la necrosis e inflamación.

La pérdida de la marcha es uno de los eventos más devastadores en los pacientes con DMD, en términos de independencia y capacidad funcional. Los glucocorticoides han demostrado *prolongar el tiempo hasta la pérdida de la marcha*. En algunos estudios clínicos iniciales hubo un retraso en la pérdida de la marcha con efecto a los 6 meses de tratamiento de 12.7 ± 9 meses (33). Por otro lado, estudios de la vida real mostraron que los pacientes en tratamiento con

cualquier régimen de esteroides durante más de 6 meses ambulan por 11 meses más que aquellos sin tratamiento (34). En otro estudio se reportó una prolongación de 2 años hasta la pérdida de la marcha, con un riesgo anual de pérdida de la marcha reducido en un 82 %, hasta los 11 años (35).

Por otra parte, el estudio realizado en el grupo CINRG evaluó la edad de la pérdida de deambulación en niños que no habían recibido glucocorticoides o tenían menos de un mes de uso frente a los que sí habían recibido glucocorticoides durante más de un año. Se encontró una prolongación de aproximadamente 3 años y medio en la pérdida de la marcha: 10 años en el primer grupo frente a 13 años y medio en los niños que habían recibido glucocorticoides por más de un año (36). Además, en los pacientes que se encuentran en manejo con glucocorticoides se ha evidenciado una mejoría en la fuerza muscular a los 6 y los 12 meses (37-40).

El uso de glucocorticoides también se ha asociado con un mejoría estadísticamente significativa en las pruebas funcionales en pacientes con deambulación presente, pruebas que incluyen las cronometradas, como tiempo para levantarse del suelo, subir/bajar 4 escalones y caminar/correr 10 metros, e involucra otros parámetros como el North Star Assessment, el test de marcha en 6 minutos, la función mano-boca y la función de manos para agarrar objetos pequeños (41). McDonald et al. (36) demostraron una prolongación de aproximadamente año y medio (mediana de edad en el primer grupo de 9 años y medio y en el segundo de 11 años) para levantarse del suelo, y de forma adicional describieron una modificación en aproximadamente 3 años en el tiempo para subir 4 escalones. Por otro lado, en este mismo estudio, la función mano-boca se vio conservada con el uso de glucocorticoides hasta los 20 años frente a los 15 años en pacientes no tratados, y la función de las manos para agarrar objetos pequeños se preservó hasta los 31 años. Estos hallazgos se refuerzan con los resultados de un metaanálisis de Cochrane, en el que se evidencia el efecto compuesto positivo sobre el uso de glucocorticoides y la mejoría funcional (1).

La presencia de una capacidad vital forzada ≤ 1 litro se observa aproximadamente a los 18 años en niños con pérdida de la deambulación a los 10 años, y se convierte en un factor de riesgo para insuficiencia respiratoria. El uso de glucocorticoides se ha asociado con una mejoría en la capacidad vital forzada a los 6 meses de tratamiento y una prolongación del tiempo de caída de sus valores de hasta 24 meses (42,43), así como con un retraso en el porcentaje anormal de la capacidad vital forzada prevista en pacientes no ambulantes en tratamiento durante más de un año (44).

Otros estudios han demostrado el impacto de los glucocorticoides en la *aparición de la escoliosis*. Es menor en pacientes tratados frente a los no tratados (78 % vs. 8.3 %) (45,46). Sin embargo, en este estudio, el porcentaje de fracturas vertebrales fue mayor en los pacientes tratados con glucocorticoides (45,46).

Finalmente, se ha demostrado que el inicio de glucocorticoides retrasa el desarrollo de disfunción ventricular (47).

Inicio del tratamiento con glucocorticoides en la distrofia muscular de Duchenne

Se recomienda el inicio de los glucocorticoides cuando se presenta una meseta en las habilidades motoras del niño (usualmente a los 4-6 años), antes de que se inicie el declive funcional (usualmente a los 7-8 años) o cuando la fase de regeneración está activa (se determina cuando se evidencia un declive en el test de marcha, usualmente a los 7 años) (2,48). A la fecha no se cuenta con evidencia sobre el valor de iniciar la administración de los glucocorticoides de forma precoz (niños menores de 2 años) (11).

Seguimiento del tratamiento con glucocorticoides en distrofia muscular de Duchenne

El impacto de los glucocorticoides debe evaluarse de acuerdo con el declive motor de estos pacientes, a lo largo de la historia natural de la enfermedad (2,10,49-51).

Los pacientes con DMD deben seguirse mediante escalas funcionales, como las mencionadas. Sin embargo, también es posible usar medidas cuantitativas de otros estudios (como la dinamometría) y que se encuentran validadas en pacientes con DMD (32,52). Adicionalmente, en el ámbito clínico se pueden realizar pruebas que determinen la progresión de la enfermedad, como es el índice de puntuación en la escala MELS (Marcha, Escaleras, Levantarse, Silla) o en inglés GSGC (Gait, Stairs, Gowers, Chair), con medidas cuantitativas empleadas en diferentes estudios (como son la miometría y la dinanometría) y que se encuentran validadas en pacientes con DMD (53,54).

Elección de los glucocorticoides

Entre los glucocorticoides disponibles en el mercado se recomienda el uso de deflazacort y prednisolona (1,2,48,51,53). En la literatura científica, ambas moléculas se asocian con mejoría en la fuerza muscular, al ser comparadas con placebo (53-56). Sin embargo, el deflazacort presenta una menor disminución en escalas; ha mostrado una menor disminución en los puntajes de las escalas funcionales, como el test de marcha en 6 minutos, el North Star Assesment y el puntaje de pruebas cronometradas, como subir 4 escalones, cuando se evaluó a las 48 semanas de tratamiento, con un mayor tiempo hasta la pérdida de la marcha, una mejor función pulmonar, cardíaca y motora, y un menor riesgo de escoliosis (57,58). A pesar de su asociación con efectos adversos —como cataratas y talla baja—, algunos artículos han mostrado un menor incremento de peso tras el consumo de deflazacort, en comparación con lo encontrado en pacientes en manejo con prednisolona (28,34,59-64).

Otras moléculas de última generación, como la vamorolona (VBP-15), un análogo esteroide, se encuentran en estudio en busca de sustituir los glucocorticoides tradicionales (65). Resultados de un ensayo clínico en pacientes con DMD que recibieron vamorolona durante

24 semanas mostraron mejoría en patrones motores con una adecuada tolerabilidad y unos efectos secundarios menores a los de los glucocorticoides tradicionales (66). En el seguimiento extendido de estos pacientes (otras 24 semanas) hubo mejoría en el tiempo para levantarse del suelo, tiempo para correr/caminar 10 metros y en la prueba de la marcha de 6 minutos, frente al placebo (59).

Efectos colaterales de los glucocorticoides

Se han encontrado múltiples eventos adversos asociados con el uso de glucocorticoides en pacientes con DMD (60). Entre los más importantes se encuentran:

- Aumento de peso (23,37,38,61).
- Apariencia cushinoide (37,38).
- Retraso del crecimiento, talla baja (60).
- Hirsutismo (37,38).
- Cefalea.
- Acné (25).
- Pubertad retrasada (62).
- Cambios de comportamiento (63).
- Cataratas (24,25,57,58).
- Disminución de la densidad ósea (64).
- Aumento del riesgo de facturas (24,25,57,58,67).

La apariencia cushinoide, el eritema, el hirsutismo, la cefalea y el aumento de peso son los efectos colaterales más frecuentes en asociación con el uso de glucocorticoides (68,69). Cabe resaltar que, al comparar las dos moléculas (prednisolona y deflazacort), los estudios reportan una mayor frecuencia de obesidad central, aumento de peso y aumento de apetito en pacientes con prednisolona, y un menor aumento de peso en pacientes tratados con deflazacort (68,69).

Esquema de administración de los glucocorticoides

Los resultados del FOR-DMD, un estudio multicéntrico, doble ciego, con duración entre 30 y 60 meses, en niños de 4 a 6 años (n = 196), se compararon con los 3 regímenes de glucocorticoides más usados en DMD: 1) prednisona día (0.75 mg/kg al día), 2) prednisona intermitente (0.75 mg/kg al día, 10 días sí y 10 días no) y 3) deflazacort día (0.9 mg/kg al día), con la hipótesis de que el régimen diario de glucocorticoides sería más beneficioso que el esquema de mantenimiento en

terminos de función y satisfacción (55). En este estudio se demostró la superioridad de los esquemas continuos de prednisolona o deflazacort en cuanto a la prueba “tiempo para levantarse del suelo”, la capacidad vital forzada y la satisfacción global del tratamiento en 3 años. Tales datos se sustentan con una prolongación en la media de tiempo hasta la pérdida de la deambulación (previamente reportada) en pacientes con esquemas continuos (37,70).

Seguimiento del tratamiento con glucocorticoides

Exámenes de seguimiento

En los pacientes con DMD bajo tratamiento con glucocorticoides está recomendado hacer un control periódico de sus efectos. De ahí que sea importante realizar el perfil de exámenes paraclínicos y las evaluaciones descritas en la tabla 1 (71,72).

Tabla 1. Seguimiento de pacientes con distrofia muscular de Duchenne en tratamiento con glucocorticoides

Previamente al inicio del tratamiento con glucocorticoides	Anualmente solicitar
<ul style="list-style-type: none"> Evaluación clínica y funcional Radiografía de mano y muñeca izquierdas para evaluar edad ósea Hemograma, glucemia, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL, calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, paratohormona, niveles de 25 OH y vitamina D Controlar carné de vacunas Prueba de reacción de tuberculina y radiografía de tórax Densitometría Radiografía lateral toracolumbar 	<ul style="list-style-type: none"> Concentraciones de calcio Concentraciones de 25-hidroxivitamina D3 Radiografía lateral toracolumbar (cada 1-2 años) Densitometría Seguimiento metabólico con perfil lipídico, glucosa en ayunas y valoración por oftalmología

Indicaciones a la familia

Con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento y sus resultados, es importante motivar a la familia para que apoye al paciente, con especial interés en que haya un estricto cumplimiento de la terapia, así como el seguimiento de las medidas generales de manejo relacionadas con actividad física y el plan de alimentación (restringido en sodio y con un aporte adecuado de calcio y vitamina D).

Dosis antiestrés

Los pacientes que reciben terapia crónica con glucocorticoides pueden requerir dosis antiestrés. Las indicaciones para estas dosis se establecen en la tabla 2 (2,73).

Tabla 2. Indicaciones para dosis antiestrés

Nivel de estrés	Estrés leve	Estrés grave	Cirugía programada
Situaciones especiales	Fiebre, dolor, procedimientos dentales (extracción molar), infecciones leves, sin vómito	Vómito, cirugías, infecciones graves, crisis adrenal (mal estado general)	Profilaxis quirúrgica
Dosis antiestrés	Hidrocortisona por vía oral (dosis: 20 mg/m ²), durante la duración del proceso	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrocortisona: bolos endovenosos de 60 mg/m² • Continuar con hidrocortisona, 60 mg/m² al día, cada 4-6 h, o en goteo continuo durante 48 horas • Manejo como estrés leve por 48 h, antes de volver a la dosis habitual 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrocortisona 60 mg/m² por dosis, una hora antes del procedimiento + 60 mg/m² por dosis, durante el procedimiento • Continuar durante 24-48 h con dosis de 60 mg/m² al y, según el caso, disminuir la dosis progresivamente

Manejo de los eventos adversos de los glucocorticoides

En aquellos pacientes en quienes se presenten uno o más efectos secundarios que sean incontrolables o intolerables, es necesario cambiar el régimen de glucocorticoides de la siguiente forma (2): reducir la dosis diaria entre un 25 % y un 33 % y evaluar de nuevo después de un mes. Si al finalizar este periodo los efectos secundarios continúan siendo incontrolables e intolerables, se recomienda bajar la dosis un 25 % adicional en el régimen diario. Se puede reducir la dosis por kilogramo de peso en el régimen diario hasta 0.3-0.6 mg/kg para prednisolona o deflazacort, dosis que aún conducen a un beneficio sustancial.

Adicionalmente, si el aumento de peso o los cambios de comportamiento son los problemas principales, se debe considerar un cambio los fines de semana a un esquema de altas dosis de 10 mg/kg para administrar 5 mg/kg el viernes y 5 mg el sábado, o esquemas alternativos (2). Finalmente, si el paciente o su familia desean abandonar el tratamiento, es preciso considerar un programa intermitente de 10 días con tratamiento y 10 días sin tratamiento (10/10) o 10 días con tratamiento y 20 días sin tratamiento (10/20) (2,56).

Uso de los glucocorticoides después de la pérdida de las funciones ambulatorias

Se ha establecido que se debe continuar con el uso de los glucocorticoides, a pesar de perder la función ambulatoria, con el fin de preservar la fuerza en los miembros superiores, reducir la progresión de la escoliosis, retardar el deterioro cardiopulmonar y permitir una estabilidad pulmonar a corto plazo, en aquellos pacientes que recientemente hayan perdido la función deambulatoria (2). Cabe resaltar que los pacientes mayores que no han iniciado glucocorticoides podrían beneficiarse de su administración (74); sin embargo, es importante

en esta y todas las circunstancias descritas evaluar los efectos colaterales y el riesgo por factores individuales de cada paciente.

El uso de glucocorticoides es cuestionable en pacientes con pérdida de la fuerza en los miembros superiores, cardiopatías avanzadas, capacidad vital forzada <60% y problemas respiratorios (2).

Conclusiones

La historia natural de la DMD ha evolucionado por el desarrollo de intervenciones, como la cirugía espinal, el inicio de ventilación y la demostración del efecto positivo de los glucocorticoides sobre el desarrollo de la enfermedad. Hay demostraciones histológicas de un mecanismo prorregenerativo de los glucocorticoides, con un efecto positivo sobre los cambios de la DMD.

En el ámbito clínico, el mayor impacto del tratamiento con glucocorticoides en el curso de la enfermedad se ve reflejado en la prolongación de la edad de pérdida de la marcha. También tiene efectos favorables en la aparición de la escoliosis y se han demostrado beneficios cardiopulmonares, al retrasar no solo la aparición de disfunción ventricular sino, además, el declive de la capacidad vital forzada.

La preservación de la marcha repercute en la calidad de vida, al igual que la función pulmonar, por lo que la administración de los glucocorticoides debe continuarse incluso después de la pérdida de las funciones ambulatorias.

Se recomienda hacer un control periódico de los efectos del tratamiento con glucocorticoides, solicitando los exámenes sugeridos. Además, el apoyo de la familia es fundamental para garantizar la adherencia y los buenos resultados de la terapia.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la concepción, el diseño, la interpretación de la información, la planeación del artículo, su revisión y aprobaron la versión final del manuscrito.

Coordinación editorial

Integralis HGS (Daniel Rodríguez, MD. y María Stella Salazar, MD.)

Financiación

PTC Therapeutics ha financiado el servicio de *medical writing* para este artículo.

Conflicto de intereses

NCBV, CEBA, ILO, FRB, MS-M y LT han recibido honorarios de PTC Therapeutics. JCP han sido conferencistas y ha recibido honorarios para PTC Therapeutics. SMC-L ha sido *speaker* para PTC Therapeutics y Valentech Pharma. FRC ha recibido pagos por asesorías para PTC Therapeutics. SYOL ha sido conferencista sobre distrofia muscular de Duchenne para PTC Therapeutics, Valantech y Sarepta. JDLT ha sido conferencista para PTC, Novo Nordisk, Ultragenix y Amryl. DCSP trabaja en PTC Therapeutics como Medical Science Liaison desde el 10 de abril del 2023. Sin embargo, la elaboración de este artículo se inició en el 2022, cuando era parte de la Junta de Enfermedades Neuromusculares del Instituto Roosevelt. SN ha sido conferencista para PTC Therapeutics. ER y MH-Q han sido *speakers* para PTC Therapeutics en el tema de distrofia muscular de Duchenne. IL-O ha recibido honorarios por parte de PTC Therapeutics. ERO ha sido *speaker* y *advisory* de Sanofi, BIIB Colombia y PTC Therapeutics.

Referencias

1. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003725.pub4>
2. 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. 2018;17:251-67. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
3. Emery AEH. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—A world survey. Neuromuscul Disord. 1991;1:19-29. [https://doi.org/10.1016/0960-8966\(91\)90039-U](https://doi.org/10.1016/0960-8966(91)90039-U)
4. Gowers W. Pseudo-hypertrophic muscular paralysis. Churchill, Lond; 1879.
5. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet. 2019;394:2025-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32910-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32910-1)
6. Dongsheng D, Goemans N, Shinichi T, Eugenio M, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):13. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>

7. Drachman DB, Toyka K V., Myer E. Prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet*. 1974;304:1409-12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)90071-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)90071-3)
8. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:698-705. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303902>
9. Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, Aoyagi T, Ogata H, Hamada S, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscul Disord*. 2011;21:47-51. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.09.006>
10. Bushby K, Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. Bushby K, Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin Investig (Lond)*. 2011 Sep;1(9):1217-1235. doi:10.4155/cli.11.113. PMID: 22639722; PMCID: PMC3357954. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3357954/pdf/nihms356627.pdf>
11. Verma S, Anziska Y, Cracco J. Review of duchenne muscular dystrophy (Dmd) for the pediatricians in the community. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49:1011-7. <https://doi.org/10.1177/0009922810378738>
12. Vitacca M. Weaning strategies and protocols. *Non-Invasive Vent Weaning Princ Pract*. 2010;7:543-9. <https://doi.org/10.1201/b13434>
13. Sandri M, Coletto L, Grumati P, Bonaldo P. Misregulation of autophagy and protein degradation systems in myopathies and muscular dystrophies. *J Cell Sci*. 2013;126:5325-33. <https://doi.org/10.1242/jcs.114041>
14. De Palma C, Perrotta C, Pellegrino P, Clementi E, Cervia D. Skeletal muscle homeostasis in Duchenne muscular dystrophy: modulating autophagy as a promising therapeutic strategy. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:188. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00188>
15. Evans NP, Misjak SA, Robertson JL, Bassaganya-Riera J, Grange RW. Immune-mediated mechanisms potentially regulate the disease time-course of Duchenne muscular dystrophy and provide targets for therapeutic intervention. *PM&R*. 2009;1(8):755-68. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2009.04.010>
16. Tidball JG, Welc SS, Wehling-Henricks M. Immunobiology of inherited muscular dystrophies. *Compr Physiol*. 2018;8:1313-56. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170052>
17. Chang NC, Sincennes MC, Chevalier FP, Brun CE, Lacaria M, Segalés J, et al. The Dystrophin glycoprotein complex regulates the epigenetic activation of muscle stem cell commitment. *Cell Stem Cell*. 2018;22:755-768.e6. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.022>
18. Lumeng C, Phelps S, Crawford GE, Walden PD, Barald K, Chamberlain JS. Interactions between β 2-syntrophin and a family of microtubule- associated serine/threonine kinases. *Nat Neurosci*. 1999;2:611-7. <https://doi.org/10.1038/10165>
19. Bello L, Pegoraro E. The “usual suspects”: genes for inflammation, fibrosis, regeneration, and muscle strength modify Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Med*. 2019;8. <https://doi.org/10.3390/jcm8050649>
20. Grounds MD. Two-tiered hypotheses for Duchenne muscular dystrophy. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65:1621-5. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7574-8>

21. Gramolini AO, Jasmin Bernard BJ. Duchenne muscular dystrophy and the neuromuscular junction: the utrophin link. *BioEssays*. 1997;19:747-50. <https://doi.org/10.1002/bies.950190903>
22. Tripodi L, Villa C, Molinaro D, Torrente Y, Farini A. The immune system in Duchenne muscular dystrophy pathogenesis. *Biomedicines*. 2021;9. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101447>
23. Bäckman E, Henriksson KG. Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 1995;5:233-41. [https://doi.org/10.1016/0960-8966\(94\)00048-E](https://doi.org/10.1016/0960-8966(94)00048-E)
24. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr*. 2001;138:45-50. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.109601>
25. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, Berardinelli A, Gorni K, Orcesi S, Lanzi G, Angelini C. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, Berardinelli A, Gorni K, Orcesi S, Lanzi G, Angelini C. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2000 Sep;23(9):1344-7. doi:10.1002/1097-4598(200009)23:9<1344::AID-MUS4>3.0.CO;2-F. PMID: 10951436. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4598\(200009\)23:9%3C1344::AID-MUS4%3E3.0.CO;2-F](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4598(200009)23:9%3C1344::AID-MUS4%3E3.0.CO;2-F)
26. Dubowitz V, Kinali M, Main M, Mercuri E, Muntoni F. Remission of clinical signs in early Duchenne muscular dystrophy on intermittent low-dosage prednisolone therapy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002;6:153-9. <https://doi.org/10.1053/ejpn.2002.0583>
27. Fenichel GM, Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Miller JP, et al. A Comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Neurol*. 1991;48:575-9. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530180027012>
28. Villalta SA, Nguyen HX, Deng B, Gotoh T, Tidball JG. Shifts in macrophage phenotypes and macrophage competition for arginine metabolism affect the severity of muscle pathology in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet*. 2009;18:482-96. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn376>
29. Jensen L, Petersson SJ, Illum NO, Laugaard-Jacobsen HC, Thelle T, Jørgensen LH, et al. Muscular response to the first three months of deflazacort treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2017;17:8-18
30. Zhang T, Kong X. Recent advances of glucocorticoids in the treatment of Duchenne muscular dystrophy (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21:447. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9875>
31. St-Pierre SJG, Chakkalakal JV, Kolodziejczyk SM, Knudson JC, Jasmin BJ, Megeney LA. Glucocorticoid treatment alleviates dystrophic myofiber pathology by activation of the calcineurin/NF-AT pathway. *FASEB J*. 2004;18:1937-9. <https://doi.org/10.1096/fj.04-1859fje>
32. Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*. 2012;31:9-15
33. Angelini C, Pegoraro E, Turella E, Intino MT, Pini A, Costa C. Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. *Muscle Nerve*. 1994;17:386-91. <https://doi.org/10.1002/mus.880170405>
34. Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, Shimizu R, Komaki H, Mori-Yoshimura M, et al. Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients. *J Neurol*. 2013;260:3023-9. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7104-y>

35. Kim S, Campbell KA, Fox DJ, Matthews DJ, Valdez R. Corticosteroid treatments in males with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol*. 2015;30:1275-80. <https://doi.org/10.1177/0883073814558120>
36. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391:451-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32160-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32160-8)
37. Griggs RC, Moxley RT, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy: a randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Arch Neurol*. 1991;48:383-8. <https://doi.org/10.1001/arch-neur.1991.00530160047012>
38. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 1989;320:1592-7. <https://doi.org/10.1056/nejm198906153202405>
39. Hu J, Ye Y, Kong M, Hong S, Cheng L, Wang Q, et al. Daily prednisone treatment in duchenne muscular dystrophy in southwest china. *Muscle Nerve*. 2015;52:1001-7. <https://doi.org/10.1002/mus.24665>
40. Schara U, Mortier J, Mortier W. Long-term steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy - positive results versus side Effects. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2001;2:179-83. <https://doi.org/10.1097/00131402-200106000-00002>
41. McDonald CM, Marden JR, Shieh PB, Wong BL, Lane H, Zhang A, et al. Disease progression rates in ambulatory Duchenne muscular dystrophy by steroid type, patient age and functional status. *J Comp Eff Res*. 2023;12:e220190. <https://doi.org/10.57264/cer-2022-0190>
42. Machado DL, Silva EC, Resende MBD, Carvalho CRF, Zanoteli E, Reed UC. Lung function monitoring in patients with Duchenne muscular dystrophy on steroid therapy. *BMC Res Notes*. 2012;5:435. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-435>
43. McDonald CM, Gordish-Dressman H, Henricson EK, Duong T, Joyce NC, Jhawar S, et al. Longitudinal pulmonary function testing outcome measures in Duchenne muscular dystrophy: Long-term natural history with and without glucocorticoids. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:897-909. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.07.004>
44. Butterfield RJ, Kirkov S, Conway KM, Johnson N, Matthews D, Phan H, et al. Evaluation of effects of continued corticosteroid treatment on cardiac and pulmonary function in non-ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy from MD STARnet. *Muscle Nerve*. 2022;66:15-23. <https://doi.org/10.1002/mus.27490>
45. 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 Jt Surg*. 2013;95:1057-61. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01577>
46. King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, Matkovic V, Landoll J, Hoyle C, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2007;68:1607-13. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260974.41514.83>
47. Markham LW, Kinnett K, Wong BL, Woodrow Benson D, Cripe LH. Corticosteroid treatment retards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:365-70. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2008.03.002>

48. Cowen L, Mancini M, Martin A, Lucas A, Donovan JM. Variability and trends in corticosteroid use by male United States participants with Duchenne muscular dystrophy in the Duchenne Registry. *BMC Neurol.* 2019;19:1-10. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1304-8>
49. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Miller JP, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the “power” of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve.* 1983;6:91-103. <https://doi.org/10.1002/mus.880060204>
50. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia.* 2019;34:469-81. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.01.001>
51. Hoffman EP, Reeves E, Damsker J, Nagaraju K, McCall JM, Connor EM, et al. Novel approaches to corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012;23:821-8. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2012.08.003>
52. Mayhew JE, Florence JM, Mayhew TP, Henricson EK, Leshner RT, McCarter RJ, et al. Reliable surrogate outcome measures in multicenter clinical trials of Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2007;35:36-42. <https://doi.org/10.1002/mus.20654>
53. 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;16:1-9. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01758-9>
54. Biggar WD, Skalsky A, McDonald CM. Comparing deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2022;9:463-76. <https://doi.org/10.3233/JND-210776>
55. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, Hart KA, Tawil R, Martens WB, et al. Effect of different corticosteroid dosing regimens on clinical outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized clinical trial. *Jama.* 2022;327:1456-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4315>
56. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline for clinicians practice guideline update: corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy. 2016;86(5):465-72. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002337>
57. Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy long-term effect. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84:843-50. <https://doi.org/10.1097/01.phm.0000184156.98671.d0>
58. Marden JR, Freimark J, Yao Z, Signorovitch J, Tian C, Wong BL. Real-world outcomes of long-term prednisone and deflazacort use in patients with Duchenne muscular dystrophy: experience at a single, large care center. *J Comp Eff Res.* 2020;9:177-89. <https://doi.org/10.2217/cer-2019-0170>
59. Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, Smith EC, Horrocks I, Finkel RS, et al. Efficacy and safety of Vamorolone vs placebo and prednisone among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Jama Neurol.* 2022. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2480>
60. Griggs RC, Moxley RT, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, et al. Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). *Neurology.* 1993;43:520-7. https://doi.org/10.1212/wnl.43.3_part_1.520

61. Beenakker EAC, Fock JM, Van Tol MJ, Maurits NM, Koopman HM, Brouwer OF, et al. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2005;62:128-32. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.1.128>
62. Wood CL, Straub V, Guglieri M, Bushby K, Cheetham T. Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* 2016;101:101-6. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308654>
63. Sienko S, Buckon C, Fowler E, Bagley A, Staudt L, Sison-Williamson M, et al. Prednisone and deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: Do they play a different role in child behavior and perceived quality of life? *PLoS Curr.* 2016;8. <https://doi.org/10.1371/currents.md.7628d9c014bfa29f821a5cd19723bbaa>
64. Barzegar M, Niknam E, Habibi P, Shiva S, Tahmasebi S. Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Iran J Child Neurol.* 2018 Winter;12(1):77-83. PMID: 29379565; PMCID: PMC5760676. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5760676/pdf/ijcn-12-077.pdf>
65. Li X, Conklin LS, van den Anker J, Hoffman EP, Clemens PR, Jusko WJ. Exposure-response analysis of vamorolone (VBP15) in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Pharmacol.* 2020;60:1385-96. <https://doi.org/10.1002/jcph.1632>
66. Smith EC, Conklin LS, Hoffman EP, Clemens PR, Mah JK, Finkel RS, et al. Efficacy and safety of Vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: an 18-month interim analysis of a non-randomized open-label extension study. *PLoS Med.* 2020;17:e1003222. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003222>
67. Bothwell JE, Gordon KE, Dooley JM, MacSween J, Cummings EA, Salisbury S. Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Pediatr (Phila).* 2003;42:353-6. <https://doi.org/10.1177/000992280304200408>
68. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, Fehlings DL, Pestronk A, Mendell JR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2016;87:2123-31. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003217>
69. 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001950>
70. Lynn S, Aartsma-Rus A, Bushby K, Furlong P, Goemans N, De Luca A, et al. Measuring clinical effectiveness of medicinal products for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015;25:96-105. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.09.003>
71. Ministerio de Salud de Argentina. Manejo de la distrofia muscular de Duchenne: guías de atención pediátrica. Buenos Aires: Hospital de Pediatría Garrahan; s. f.
72. Griggs RC, Bushby K. Finding the optimum regimen for Duchenne muscular dystrophy (FOR-DMD). *Clin Gov Bethesda MD Natl Libr Med.* 2000. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01603407>
73. Comité Nacional de Endocrinología. Consideraciones para una corticoterapia segura. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116 Supl 3:S71-6.
74. Eagle M, McCallum M, Guglieri M, Straub V, Bushby K. G.P.1.01 long term steroid use in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:772. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2007.06.041>

