
**GUIA DE PRACTICA CLINICA
PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y BECKER**

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

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

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 Andrey 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.

Revisor Metodológico

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 Extensa. Lima: SPN; 2021”

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Abanto Argomado, 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, Breña.

Datos de contacto: Peggy Martínez Esteban

Correo electrónico: carolme2@hotmail.com

Teléfono: (+511) 999887130

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas	¡Error!	Marcador	no definido.
a.	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía			9
b.	Siglas y acrónimos.....			9
c.	Objetivo y población de la GPC			10
d.	Usuarios y ámbito de la GPC			10
II.	Métodos	¡Error!	Marcador	no definido.
a.	Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local.....			11
b.	Declaración de conflictos de interés y derechos de autor			13
c.	Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces			13
d.	Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO			14
i.	Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC:	¡Error!	Marcador	no definido.
ii.	Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:			16
iii.	Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:.....			16
e.	Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.			17
i.	Evaluación de riesgo de sesgo			17
ii.	Evaluación de la calidad de la evidencia.....			17
f.	Formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas.....			18
g.	Validación de la Guía de Práctica Clínica.			19
h.	Revisión externa.			20
III.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones			21
IV.	Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....			77
V.	Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica			77
VI.	Referencias Bibliográficas			79

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON
DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y BECKER (DMD-B)**

VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas

Enunciado	Tipo*	Fuerza y dirección**	Calidad de la evidencia**
TAMIZAJE: 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.	BPC		
Diagnóstico			
Pregunta 1: En paciente con sospecha clínica de Distrofia Muscular De Duchenne o Distrofia Muscular de Becker, ¿la prueba serica de creatina quinasa(CK) es útil para el tamizaje diagnóstico?			
En pacientes con sospecha clínica de DMD/DMB, se recomienda la medición sérica de CK como primera prueba de tamizaje.	R	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 screening para DMD.	R	Fuerte a favor	Certeza: Muy baja (⊕○○○)
En pacientes con DMD/DMB se debe considerar que los valores de CK van disminuyendo con la edad.	R	Fuerte a favor	Certeza: Muy baja (⊕○○○)
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.	BPC		
En familiares femeninos de casos sospechosos o confirmados de DMD/DMB considerar como criterio excluyente valores de CK en rangos de 2 a 10 veces el límite superior (2-10x) como criterio positivo para ser portadoras de DMD	BPC		
Pregunta 2: En 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?			
En pacientes con sospecha clínica y de laboratorio (CK) de DMD/DMB se sugiere realizar MLPA como primera prueba para confirmar el diagnóstico.	R	Condicional a favor	Certeza: Baja (⊕⊕○○)
Considerar los resultados de esta prueba para el asesoramiento genético de los familiares.	BPC		

Pregunta 3: En 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 secuenciación genética es útil para establecer en el diagnóstico de DMD/DMB?			
En pacientes con sospecha clínica y laboratorial (CK) pero con resultado de MLPA negativo se recomienda realizar secuenciación del gen de distrofina (DMD).	R	Fuerte a favor	Certeza: Baja (⊕⊕○○)
Entre los métodos de secuenciación del gen de distrofina (DMD) considerar NGS o Sanger.	BPC		
Considerar los resultados de esta prueba para el asesoramiento genético de los familiares.	BPC		
Las autoridades sanitarias deberían implementar la realización de estas pruebas (MLPA y secuenciación genética) en centros de referencia nacional.	Consideración de implementación		
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 genética.	R	Fuerte a favor	Certeza: Baja (⊕⊕○○)
Escenario Distrofia Muscular de Becker			
Estos criterios diagnósticos también son aplicables a pacientes con sospecha clínica de DMB.	BPC		
Tratamiento			
Pregunta 4. En pacientes con diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con corticoesteroides?			
En pacientes con diagnóstico de DMD se recomienda el uso de corticoides.	R	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.	R	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).	R	Fuerte a favor	Certeza: Baja (⊕⊕○○)
En pacientes con diagnóstico de DMD se sugiere seguir el esquema de dosis diaria de corticoides, prednisona o deflazacort .	R	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.	R	Condicional a favor	Certeza: Muy baja (⊕○○○)
Antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides se deben considerar las contraindicaciones y efectos adversos para población pediátrica (Anexo 11)	BPC		
Durante el tratamiento con glucocorticoides de sebe considerar realizar los controles necesario y la suplementación en pacientes con corticoterapia crónica (Anexo 11)	BPC		
Pregunta 5. 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?			

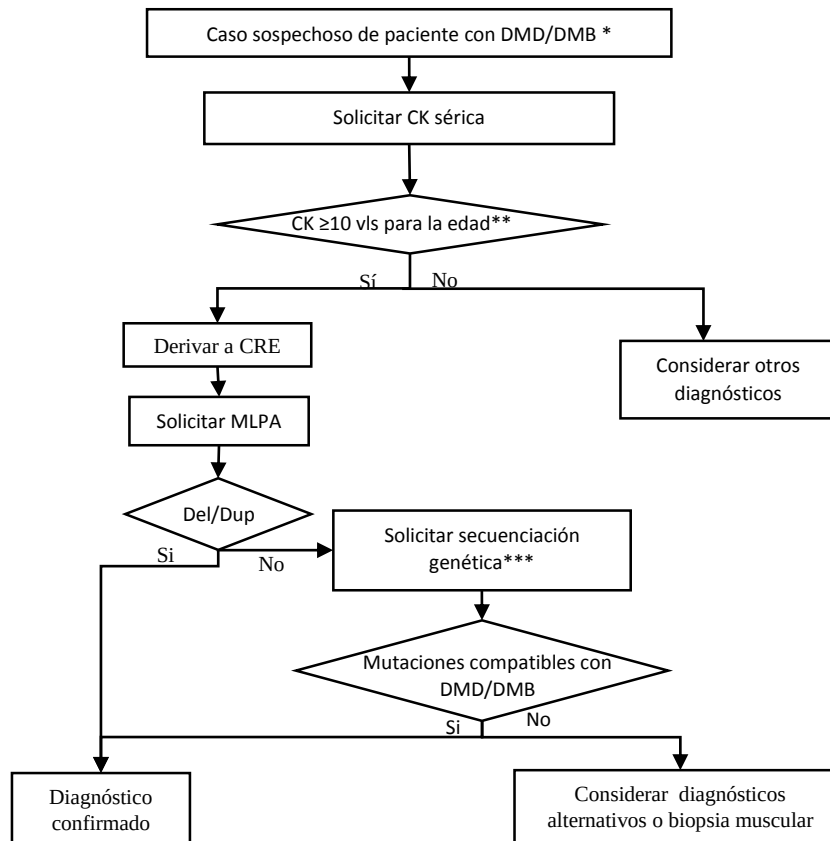
* Recomendación (R), punto de buenas prácticas clínicas (BPC) o Recomendación de implementación (RI)

Para pacientes con diagnóstico de DMD con mutaciones sin sentido, se sugiere utilizar Ataluren más corticoesteroides.	R	Condicional a favor	Baja (⊕⊕○○)
La decision del inicio de tratamiento oportuno debe estar a cargo de un comité de expertos	BPC		
Pregunta 6. En pacientes con Distrofia Muscular De Duchenne susceptibles de omitir el exon 51, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con eteplirsen mas corticoesteroides comparado con corticoesteroides?			
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 eteplirsen más corticoesteroides require una decision oportuna a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada.	BPC		
Pregunta 7. En pacientes con Distrofia Muscular De Duchenne susceptibles de omitir el exón 53, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con golodirsen mas corticoesteroides comparado con corticoesteroides?			
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 golodirsen más corticoesteroides require una decision oportuna a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada.	BPC		
Pregunta 8. En pacientes con Distrofia Muscular De Duchenne susceptibles de omitir el exón 53, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con vitolarsen mas corticoesteroides comparado con corticoesteroides?			
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 require una decision oportuna a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada.	BPC		

** La fuerza, dirección y calidad de la evidencia solo se establecen para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

II. Flujogramas de manejo

Flujograma Nº 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: 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)

III. Generalidades

a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

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 resultan en una ausencia o deficiencia de dicha proteína citoesquelética con la consecuente pérdida grave y progresiva de la funcionalidad de las fibras musculares (1). Los signos y síntomas musculares pueden presentarse desde los 2 a 3 años de edad, aunque pueden estar precedidos por retraso psicomotor. 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 deambulación cada año. En estadios más avanzados se puede presentar escoliosis (3.9% - 52.1%), cardiomiopatía (21.2% - 57.3%), necesidad de ventilación asistida (0% - 22%) entre otras complicaciones (3, 4).

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 (5, 6). 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 (7). Además, la sobrevivencia de pacientes con DMD varía entre 24 a 26 años según estudios realizados en Italia, Francia y Alemania (3).

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° 29698 reconoce y declara de interés nacional el diagnóstico y tratamiento de este tipo de enfermedades (5). Por todo ello, la Sociedad Peruana de Neurología priorizó establecer lineamientos basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales para el diagnóstico y tratamiento de la presente condición.

Esta GPC fue realizada por iniciativa del Capítulo De Enfermedades Neuromusculares de la Sociedad Peruana De Neurología.

b. Siglas y acrónimos

- **Bases de datos y buscadores:**
 - **CENTRAL:** The Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - **PUBMED:** Public Library of Medicine
- **Términos estadísticos**
 - **ABC:** Área Bajo la Curva
 - **DE:** Desviación estándar
 - **DME:** Diferencia de Media Estandarizada
 - **Esp:** Especificidad
 - **HR:** Hazard ratio
 - **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
 - **LR:** Likelihood ratio
 - **OR:** Odds Ratio

-
- **ORD:** Odds Ratio Diagnóstico
 - **RR:** Riesgo relativo
 - **RV:** Razón de Verosimilitud
 - **Sens:** Sensibilidad
 - **VPP:** Valor predictivo positivo
 - **VPN:** Valor predictivo negativo
 - **WMD:** Weighted mean difference
 - **Tipos de estudios:**
 - **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
 - **RS:** Revisión sistemática
 - **MA:** Metaanálisis
 - **EO:** Estudio Observacional
 - **Términos clínicos:**
 - **DMD:** Distrofia Muscular de Duchenne
 - **DMB:** Distrofia Muscular de Becker
 - **MRC:** Medical Research Council
 - **MMT:** Manual Muscle Testing Grading System
 - **EA:** Evento Adverso
 - **DMC:** Distrofia muscular de cinturas
 - **DMFE:** Distrofia muscular facioescapulohumeral
 - **DMC2B:** Distrofia muscular de cinturas 2B
 - **Instituciones:**
 - **MINSA:** Ministerio de Salud del Perú
 - **NICE:** The National Institute for Health and Care Excellence de Reino Unido
 - **WHO:** World Health Organization
 - **Otros:**
 - **AGREE:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
 - **AMSTAR:** A Measurement Tool to Assess systematic Reviews
 - **EsSalud:** Seguro Social de salud del Perú
 - **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC
 - **GEG-Local:** Grupo Elaborador de la GPC local
 - **GPC:** Guía de Práctica Clínica
 - **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
 - **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcome
 - **RCP-TI:** Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa

c. Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Contribuir a la identificación temprana de pacientes con sospecha de DMD/DMB
 - Brindar recomendaciones para el diagnóstico definitivo de DMD/DMB
 - Brindar recomendaciones sobre tratamientos efectivos para DMD/DMB
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes con sospecha o diagnóstico de DMD/DMB

d. Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**

- La GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con Distrofia Muscular de Duchenne o Distrofia Muscular de Becker
- Las recomendaciones serán aplicadas por médicos generales, pediatras, neurólogos, internistas, médicos de medicina física y rehabilitación, médicos residentes de las diversas especialidades, médicos gestores, enfermeros, tecnólogos médicos, nutricionistas y personal técnico, en todos los niveles de atención de MINSA, según corresponda. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.

- **Ámbito asistencial:**

- El ámbito asistencial incluye todos los servicios o unidades, en lo que corresponda a cada nivel de atención según su complejidad, disponibilidad de profesionales de salud, técnicas diagnósticas y medicamentos.

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local

El Capítulo De Enfermedades Neuromusculares De La Sociedad Peruana De Neurología conformaron el GEG-Local mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC, expertos clínicos en DMD/DMB y en calidad de servicios de salud.

La lista y el rol de los miembros del GEG-Local se detalla en la **Tabla N° 1**.

Tabla N° 1: Roles de los miembros del grupo elaborador de la GPC local

Nombre	Institución	Rol	Funciones
Martínez Esteban, Peggy	Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja	Líder del Equipo de Expertos	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Duran Pandros, Alfredo	Clínica Ricardo Palma	Experto Clínico	
Caballero Bedon, Nathaly	Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja	Experto Clínico	
Celis García, Luis	Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja	Experto Clínico	
Chávez Pasco, Vilma	Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja	Experto Clínico	
Espíritu Rojas, Elizabeth	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico	
Flores Bravo, Julio	Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña	Experto Clínico	
Granados Guibovich, Katia	Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja	Experto Clínico	
Graña Espinoza, Jessica Milagros	Dirección de Prevención y Control de Enfermedades	Experto Clínico	

Nombre	Institución	Rol	Funciones
	No Transmisibles, Raras y Huérfanas, MINSA		
Guillén Pinto, Daniel	Hospital Nacional Cayetano Heredia	Experto Clínico	
Koc Gonzales, Daniel	Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja	Experto Clínico	
Méndez Dávalos, Carlos	Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja	Experto Clínico	
Suyo Suyo-Suyo, Caroll	Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja	Experto Clínico	
Alva Díaz, Carlos Alexander	Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)	Líder del Equipo Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección y evaluación y síntesis de la evidencia, construcción de tablas de perfil de evidencias de GRADE, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, y redacción de la GPC.
Malaga Julca, Marco Moises	Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)	Equipo Metodólogo	
Huerta Rosario, Andrey Cristina	Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)	Equipo Metodólogo	
Pacheco Barrios, Niels	Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)	Equipo Metodólogo	
Rodriguez Calienes, Aaron	Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)	Equipo Metodólogo	
Rodriguez Berckermeyer, María Lourdes	Federación Peruana de Enfermedades Raras (FEPER)	Representante de pacientes	Evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones.
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		

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG-Local firmaron una declaración de conflictos de interés:

- Afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, y no tener ningún tipo de relación financiera y/o laboral con alguna institución/empresa o haber recibido financiación alguna por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la GPC en los últimos 24 meses a la elaboración de la GPC. **Ver Anexo 1**

Este documento técnico ha sido financiado por la SPN

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG-Local formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas, intentando que estas preguntas aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC. El listado de estas preguntas clínicas se muestra en la **Tabla N° 2**.

Tabla N° 2: Preguntas clínicas para la GPC

Tema	Preguntas clínicas
Diagnóstico	Pregunta 1: En paciente con sospecha clínica de Distrofia Muscular De Duchenne o Distrofia Muscular de Becker, ¿la prueba serica de creatina quinasa(CK) es útil para el tamizaje diagnóstico?
	Pregunta 2: En 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?
	Pregunta 3: En 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 secuenciación genética es útil para establecer en el diagnóstico de DMD/DMB?
Tratamiento	Pregunta 4. En pacientes con diagnostico de Distrofia Muscular de Duchenne, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con corticoesteroides?
	Pregunta 5. 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?
	Pregunta 6. En pacientes con Distrofia Muscular De Duchenne susceptibles de omitir el exon 51, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con eteplirsén mas corticoesteroides comparado con corticoesteroides?
	Pregunta 7. En pacientes con Distrofia Muscular De Duchenne susceptibles de omitir el exón 53, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con golodirsén mas corticoesteroides comparado con corticoesteroides?
	Pregunta 8. En pacientes con Distrofia Muscular De Duchenne susceptibles de omitir el exón 53, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con vitolarsén mas corticoesteroides comparado con corticoesteroides?

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar a una o más preguntas PICO, y que cada

pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas, aunque podía tener más de un desenlace (*outcome*).

Finalmente, el GEG-Local, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG-Local usando un puntaje de 1 a 9, y fueron categorizados en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

Ver Anexo 3

Los representantes de los pacientes participaron durante el proceso de formulación de las preguntas clínicas, elaboración de las preguntas PICO, e identificación y calificación de los desenlaces (Ver Tabla N° 3).

Tabla N° 3: Listado de los representantes de los pacientes

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

d. Búsqueda de GPCs para adaptar/adoptar

Se realizó una búsqueda sistemática durante octubre del 2020 con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 5 años (periodo 2015- 2020), que usen el sistema GRADE para evaluar la certeza de la evidencia y que respondan las preguntas planteadas para la GPC local con la posibilidad de adopción. Esta búsqueda se realizó en las bases de datos básicas como MEDLINE mediante PubMed, Google Scholar y Epistemonikos GRADE guidelines repository. Además, se realizó una búsqueda en bases de datos de organismos recopiladores y elaboradores de GPC.

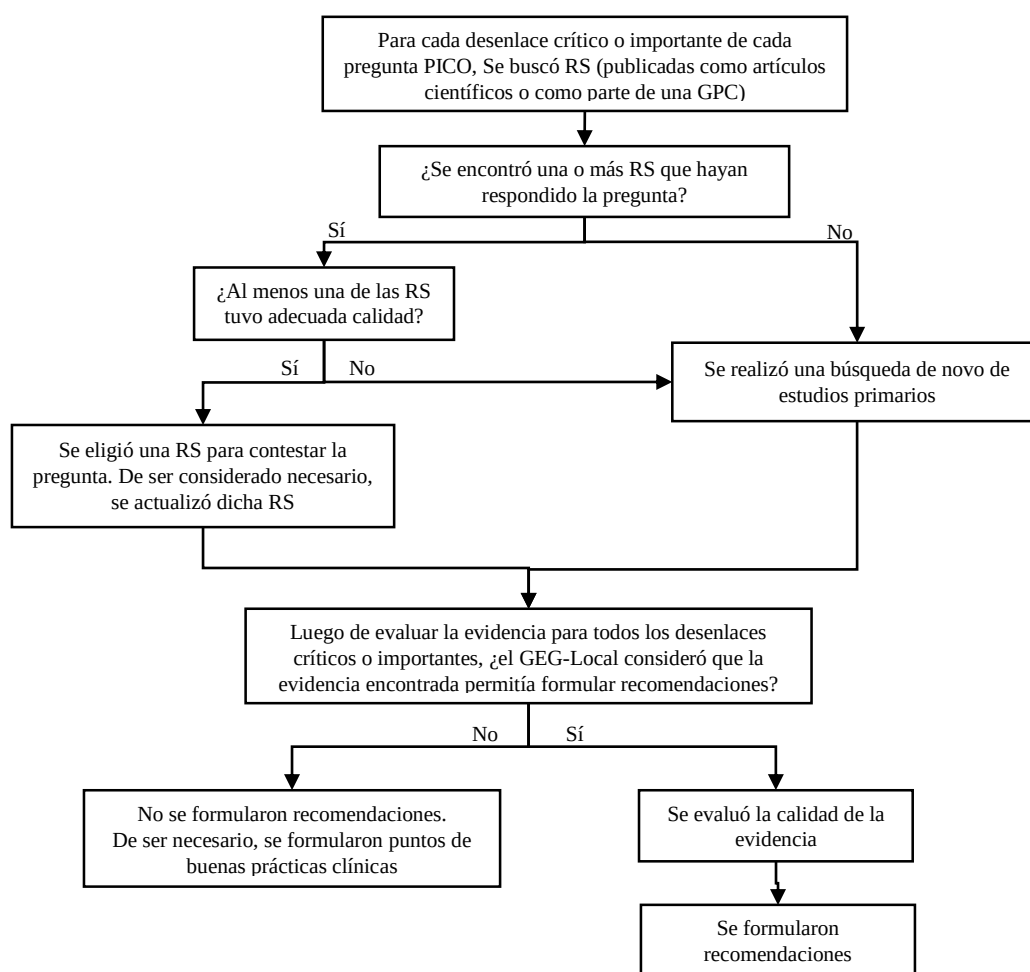
En el **Anexo N° 5** se exponen las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos. Se seleccionaron 30 documentos para ser evaluados a texto completo. La mayoría de estos estudios fueron consensos o evaluaciones de tecnología sanitaria sobre tratamientos específicos. No se identificó ninguna GPC que abarque el diagnóstico y tratamiento de la DMD que use el sistema GRADE y pueda adaptarse/adoptarse. Además, se expone la lista de GPC excluidas a texto completo.

e. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos:

- Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC.
- Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.
- Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se escogió una RS, la cual pudo o no ser actualizada de acuerdo a criterio del GEG-Local.
- Este proceso se muestra en la **Figura N° 1**.

Figura N° 1: Flujograma de selección de la evidencia para la formulación de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas



A continuación se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC

Se realizó una búsqueda sistemática durante octubre del 2020 con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 5 años (periodo 2015- 2020), que hayan realizado RS y respondan las preguntas planteadas para la GPC local. Esta búsqueda se realizó en tres bases de datos: MEDLINE mediante PubMed, SCOPUS y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL).

Se exponen las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos para cada PICO. Además, se presenta la lista de estudios excluidos a texto completo.

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas en la GPC local, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos MEDLINE y CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Se exponen también los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO en las secciones correspondientes.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda sistemática de novo de estudios primarios en MEDLINE mediante PubMed, SCOPUS y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL). Se detallan en cada sección de las PICOS los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas. Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se seleccionó una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con AMSTAR-II (8), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG-Local decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La precisión o calidad de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieran una baja calidad de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en MEDLINE, SCOPUS y CENTRAL, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un meta-análisis, que a consideración del GEG-Local haya sido correctamente realizado, se usó dicho meta-análisis.

- Si la RS seleccionada no realizó un meta-análisis o realizó un meta-análisis que a consideración del GEG-Local no haya sido correctamente realizado, se realizó un meta-análisis siempre que sea posible realizarlo con los estudios recolectados, y siempre que fue considerado útil contar con un meta-análisis. De no ser posible o metodológicamente correcto realizar meta-análisis de la evidencias seleccionadas se realizó un resumen narrativo por desenlaces.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un meta-análisis, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG-Local determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (9)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (10)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (11)
- Los estudios descriptivos, que no evaluaron una intervención ni consideraron grupo comparador fueron evaluados por la herramienta propuesta por Murad y col. (12)

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza global de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad de la evidencia según esta metodología 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 confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (13). Finalmente, la certeza para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja (**Tabla N°4**).

Tabla N° 4: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Certeza de la evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Tenemos alta confianza en que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕○)	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.
Baja (⊕⊕○○)	Tenemos confianza limitada en la estimación del efecto: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias (SoF, Summaty of Finding) para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de calidad para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de los desenlaces críticos.

g. Formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG-Local evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas en reuniones periódicas.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (12). Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación. Asimismo, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (13) (Ver **Tabla N° 5**).

Tabla N° 5: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
Recomendación fuerte	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”
Recomendación condicional	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”
Dirección de la recomendación:	
• A favor	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
• En contra	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG-Local emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG-Local, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con expertos y tomadores de decisión

En esta etapa se realizó una reunión con expertos y tomadores de decisión donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y los flujogramas de la GPC. Se realizó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos en relación a las recomendaciones, los puntos de BPC y los flujogramas (**Anexo N° 4**).

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen en la **Tabla N°6**.

Tabla N°6 : Asistentes a la reunión de validación de expertos

	Nombre	Institución	Profesión/cargo
1	Dr. Pilar Medina Alva	Instituto Materno Perinatal	Médico neuropediatra
2	Anibal Prentice de Lama	Clínica Anglo Americana	Médico neurólogo
3	Marios Cornejo Olivas	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas	Médico neurólogo
4	Dr. Ricardo M Fujita Alarcón	Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina USMP	Director
5	Hugo Abarca Barriga	Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña	Médico genetista

Validación con pacientes

En esta etapa se realizó una reunión con familiares y cuidadores de pacientes de DMD/DMB. En primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas PICO y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar una discusión con preguntas y observaciones de los pacientes. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo expositor. Como último paso se procedió a sintetizar las

observaciones que se tomaron en cuenta. Los asistentes a la validación de pacientes se presentan en la siguiente tabla.

Los asistentes a la reunión de validación con pacientes fue la siguiente:

Tabla N°7 : Asistentes a la reunión de validación con pacientes

Nombre	Institución
Rodríguez 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

i. Revisión externa.

En esta etapa se realizó el envío de la versión final de GPC para su revisión en su totalidad. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones.

El GEG-Local decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

Tabla N°8 : Expertos convocados para la revisión externa

Nombre	Institución
Dr Alberto L. Dubrovsky Profesor	Director del Departamento de Neurología y Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Instituto de Neurociencias Fundación Favaloro, Argentina Profesor Titular de Neurociencias, Universidad Favaloro, Argentina Profesor Adjunto de Neurología - Universidad de Buenos Aires, Argentina
Dr Carlos Ignacio Ortiz Gonzáles	Unidad de Patología, Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital San Joan de Deu, Barcelona España.

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

a. Diagnóstico de sospecha

- i. Pregunta 1. En 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?**

Conceptos Previos

Las distrofias musculares de Duchenne y Becker son enfermedades ocasionadas por mutaciones en el gen de la distrofina heredados como rasgos recesivos ligados al cromosoma X. La mutaciones más frecuentes son las deleciones encontrándose en el 60 al 65% en los pacientes con DMD y 65-70% en la DMB (14). Dicho gen codifica la distrofina, 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 (15). Por ello, una deficiencia en su producción o su ausencia genera degeneración de las fibras musculares (16).

Además el daño al sarcolema podría permitir 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 (17, 18). Además, el defecto de una de las 10 proteínas asociada a la distrofina podría también formar parte de la patogenia de las distrofinopatías. La enzima óxido nítrico sintetasa neuronal (ONSn) regula el flujo sanguíneo hacia el músculo y previene la fatiga muscular (19). 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 (20).

La generación activa de las fibras musculares y la permeabilidad de la membrana ocasiona liberación de enzimas intracelulares como la creatina quinasa que puedan ser detectadas como biomarcadores séricos de lesión muscular (21, 22). Sin embargo, esta proteína esta elevada en otras distrofias musculares (23). Además su elevación en sangre esta influenciado por factores como el nivel de actividad muscular y la masa muscular (24). Por ello, esta pregunta PICO tiene como objetivo determinar el valor diagnostico del CK en la DMD y la DMB.

Justificación de la pregunta

- Si los pacientes presentan clínica compatible de Distrofia Muscular de Duchenne o de Becker es necesario saber si la determinación de la creatina quinasa sérica sería la mejor en términos de precisión diagnóstica y sobretodo capacidad de cribado (sensibilidad) que se podría utilizar para definir el diagnóstico de sospecha de DMD o DMB y posteriormente poder aplicar las pruebas diagnósticas definitivas que permitan establecer un diagnóstico definitivo y recibir una atención multidisciplinaria oportuna; con lo cual esta demostrado que podriamos ofrecer una mejor sobrevida y pronóstico a los pacientes con DMD (1, 25).
- El valor sérico de CK puede estar elevada en otras distrofinopatías aunque no al mismo nivel. Establecer un valor por encima de lo normal para la DMD/DMB podría orientar la sospecha diagnóstica.

Por todo lo anterior, el GEG decidió formular esta pregunta clínica.

Búsqueda de revisiones sistemáticas y/o estudios primarios

Se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS, y de RS publicadas como artículos científicos. Los terminos de la búsqueda sistemática realizada en tres bases de datos se explican en el **Anexo N° 6**. No se encontraron guías clínicas basadas en evidencia que respondan a la pregunta clínica planteada.

Se realizó un busqueda de estudios primarios. La estrategia de la búsqueda sistemática, el flujograma y la lista de estudios excluidos a texto completo se detalla en el **Anexo N° 6**. Los estudios seleccionados luego de la evaluación a texto completo fueron 25. De los cuales, se extrajeron recomendaciones cuantitativas y narrativas sobre los niveles de CK y su evolución según la edad y estadio de la enfermedad . Las características de los estudios incluidos se detallan a continuación.

Estudio	Metodología/ Número de pacientes	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados	Observaciones
Dey, 2015	• Descriptivo • 100 pacientes con DMD	• Rango de la elevación del CK	• Incluido en el análisis cualitativo
Shukla, 2004	• Estudio de prueba diagnóstica • 100 pacientes con enfermedades neuromusculares: DMB, DMC, DMFE, DMD (74) y con miopatía congénita o desorden mitocondrial	• Rango de la elevación del CK • Sensibilidad, especificidad	• Incluido en el análisis cualitativo y cuantitativo
Hamida, 1992	• Descriptivo • 77 pacientes con DMD	• Rango de la elevación del CK • Variación del CK según edad	• Incluido en el análisis cualitativo
Magri, 2011	• Estudio de prueba diagnóstica • 320 pacientes con enfermedades neuromusculares (205 DMD y 115 DMB)	• Rango de la elevación del CK • Variación del CK según edad	• Incluido en el análisis cualitativo
Young, 2017	• Descriptivo • 202 pacientes con DMD	• Rango de la elevación del CK • Variación del CK según edad	• Incluido en el análisis cualitativo
Zhang, 2012	• Descriptivo • 530 pacientes con enfermedades neuromusculares : DMB, DMC, DMFE y DMD (142)	• Rango de la elevación del CK	• Incluido en el análisis cualitativo
Burch, 2015	• Analítico tipo caso-control	• Rango de la elevación del CK	• Incluido en el análisis cualitativo y cuantitativo

	• 161 pacientes con enfermedades neuromusculares DMB, DMC2B y DMD (74) y 32 controles	• Variación del CK según edad • Sensibilidad, especificidad	
Al-Ghamdi , 2018	• Descriptivo • 265 pacientes con enfermedades neuromusculares incluida DMD (62)	• Rango de la elevación del CK	• Incluido en el análisis cualitativo
Alvarez-Leal, 1994	• Descriptivo • 38 pacientes con enfermedades neuromusculares incluida DMD (22)	• Variación del CK según edad	• Incluido en el análisis cualitativo
Konagaya, 1986	• Descriptivo • 28 pacientes con DMD	• Variación del CK según edad	• Incluido en el análisis cualitativo
McMillan, 2010	• Descriptivo • 55 pacientes con enfermedades neuromusculares incluida DMD (46)	• Variación del CK según edad	• Incluido en el análisis cualitativo
Rodríguez-Cruz, 2020	• Descriptivo • 110 pacientes con DMD	• Variación del CK según edad	• Incluido en el análisis cualitativo
Shaw, 1967	• Analítico tipo caso-control • 104 personas con DMD	• Variación del CK según edad • Sensibilidad, especificidad	• Incluido en el análisis cualitativo y cuantitativo
Zatz, 1978	• Analítico tipo caso-control • 96 personas con DMD	• Sensibilidad, especificidad • Rango de la elevación del CK	• Incluido en el análisis cualitativo y cuantitativo
Zatz, 1991	• Analítico tipo caso-control • 536 pacientes con enfermedades neuromusculares incluida DMD (456) y DMB (80) más 100 controles	• Sensibilidad, especificidad • Rango de la elevación del CK • Variación del CK según edad	• Incluido en el análisis cualitativo y cuantitativo
Zhu, 2015	• Estudio de prueba diagnóstica • 122 pacientes con DMD y 108 con DMB, DMFE, DMC.	• Sensibilidad, especificidad	• Incluido en el análisis cuantitativo
Hashim, 2011	• Analítico tipo caso-control • 8 pacientes con DMD y 11 controles sanos	• Sensibilidad, especificidad	• Incluido en el análisis cuantitativo

Rao, 2014	• Analítico tipo caso-control • 88 personas y 50 controles	• Sensibilidad, especificidad	• Incluido en el análisis cuantitativo
Didem, 2019	• Descriptivo • 43 pacientes con DMD	• Motivos de ingreso de pacientes sospechosos de DMD	• Brinda información sobre el motivo de ingreso y síntomas/signos de presentación de pacientes sospechosos de DMD que incluye elevación asintomática de CK.
D'Amico, 2017	• Descriptivo • 384 pacientes con DMD	• Motivos de ingreso de pacientes sospechosos de DMD	• Brinda motivos de ingreso de pacientes sospechosos de DMD que incluye elevación asintomática de CK
Tsakamoto, 1991	• Descriptivo • 28 pacientes con DMD y DMB	• Motivos de ingreso de pacientes sospechosos de DMD	• Brinda motivos de ingreso de pacientes sospechosos de DMD que incluye elevación asintomática de CK
Thuriot, 2020	• Descriptivo • 1236 pacientes sospechosos	• Motivos de ingreso de pacientes sospechosos de DMD	• Brinda motivos de ingreso de pacientes sospechosos de DMD que incluye elevación asintomática de CK
A van Ruiten, 2014	• Descriptivo • 20 pacientes con DMD	• Motivos de ingreso de pacientes sospechosos de DMD	• Brinda información sobre el retraso del diagnóstico de DMD. La mayor parte de este retraso se debe a un retraso en la obtención de una prueba de CK.
Zellweger, 1972	• Analítico tipo caso-control • 150 pacientes con DMD y 107 controles	• Sensibilidad, especificidad • Rango de la elevación del CK • Variación del CK según edad	• Incluido en el análisis cualitativo y cuantitativo

Almeida, 2020	• Descriptivo • 24 pacientes		• Brinda información sobre el daño oxidativo y los marcadores antioxidantes están asociados con el daño muscular en la DMD.
---------------	---	--	---

En tanto a la calidad, la evaluación de riesgo de sesgos de estudios incluidos en el análisis cuantitativo fue realizado mediante el instrumento QUADAS-2. Revisar **Anexo N° 7**. La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios descriptivos fue realizado mediante el instrumento elaborado por Murad et al (12) como se describe la sección de métodos.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1.1	Pacientes con sospecha clínica de DMD/DMB	• Prueba sérica de CK	• Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR- para diagnóstico de DMD/DMB
1.2	Pacientes con sospecha clínica de DMD/DMB	• Prueba sérica de CK	• Rango de elevación de CK y diferencia con otro tipo de distrofias musculares, variación según la edad y estadio

Resumen de la evidencia

Para la presente pregunta se planteo un desenlace crítico para los resultados de Sens, Esp, RV+, RV-, ORD y ABC. Se hicieron recomendaciones narrativas sobre el nivel de elevación de la CK en las distrofias musculares y el el valor de CK según edad y evolución de enfermedad.

Interpretación de resultados de precisión diagnóstica:

Para la interpretación de resultados de los indicadores de precisión diagnóstica el GEG local acordó que se usaran los siguientes valores:

- Para sensibilidad y especificidad, valores superiores a 0,9 como "excelentes", de 0,7 a 0,9 como "buenos", de 0,5 a 0,7 como "moderados", de 0,3 a 0,5 como "bajos" y de menos de 0,3 como 'pobre' (26).
- El Area Bajo la Curva (ABC) permite valorar la exactitud de la prueba o escala, para valores superiores a 0,9 como "alta exactitud", de 0,7 a 0,9 como "moderada exactitud", de 0,5 a 0,7 como "baja exactitud" (27).

PICO 1.1. Rendimiento de la prueba sérica de CK

- La tabla SOF se describe en el **Anexo N° 8**.

- Para este desenlace se decidió incluir 9 estudios. Dos de ellos, con un diseño de prueba diagnóstica y 7 de ellos con un diseño tipo caso-control.
- Se decidió realizar un MA de los 9 estudios observacionales de los cuales se tomaron los estimados globales de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva.
- Resumen de la evidencia:
 - Se realizó un MA de 9 estudios observacionales (n=1745), donde se estimó sensibilidad 98% (IC95%: 95% a 99%) y Especificidad 82% (IC95%: 33% a 98%). (ver Figura 2)
 - El ABC fue de 0.99 (IC95%: 0.97 a 0.99).
 - Se observó elevada heterogeneidad entre los estudios incluidos para la sensibilidad y especificidad con un índice de 99.03% IC95%: 98.81-99.24 y I² 98.88% IC95% (98.62-99.14) respectivamente.

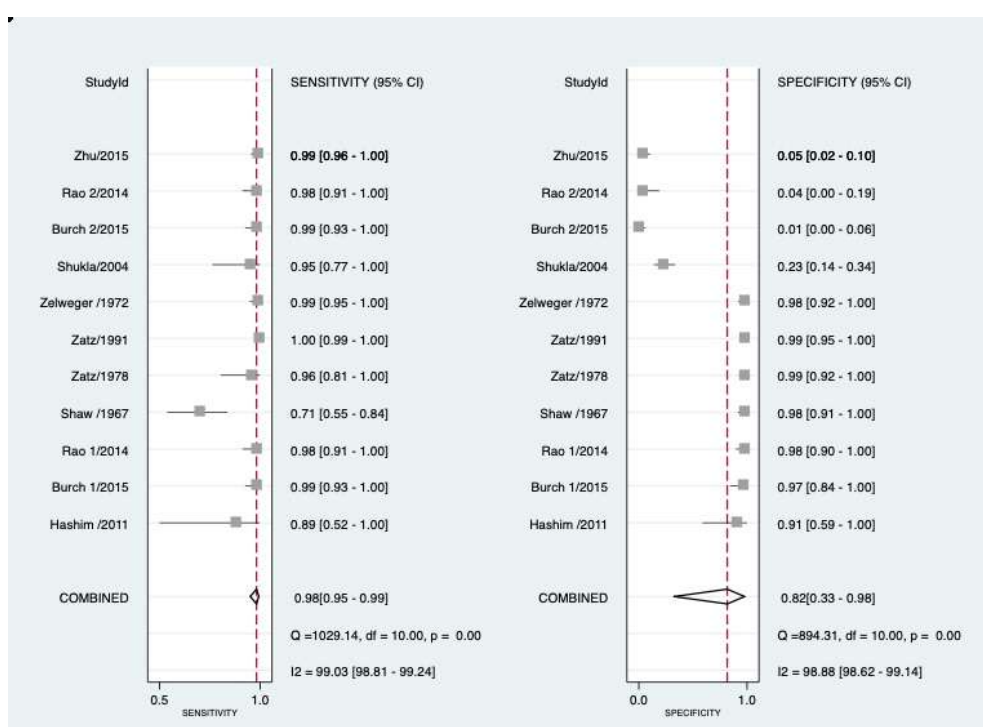


Figura 2. Meta-análisis de las características diagnósticas de la prueba de Creatina Kinasa (CK) para el diagnóstico de DMD en pacientes con sospecha clínica. Elaboración propia.

Se observó elevada heterogeneidad entre los estudios incluidos para la sensibilidad y especificidad con un índice de 99.03% IC95%: 98.81-99.24 y I² 98.88% IC95% (98.62-99.14) respectivamente. Por ello, se realizó un análisis por subgrupos considerando el tipo de control que podrían ser pacientes sanos o pacientes con otra enfermedad neuromuscular. (Ver **figura 3 y 4**). En el segundo grupo, no todos los estudios incluyeron a las mismas enfermedades neuromusculares, pero se decidió realizar el meta-análisis por ser la única evidencia disponible. Los estudios de Rao2014 (28) y Burch2015(29) se separaron en dos estudios cada uno para el meta-análisis según el tipo de grupo control.

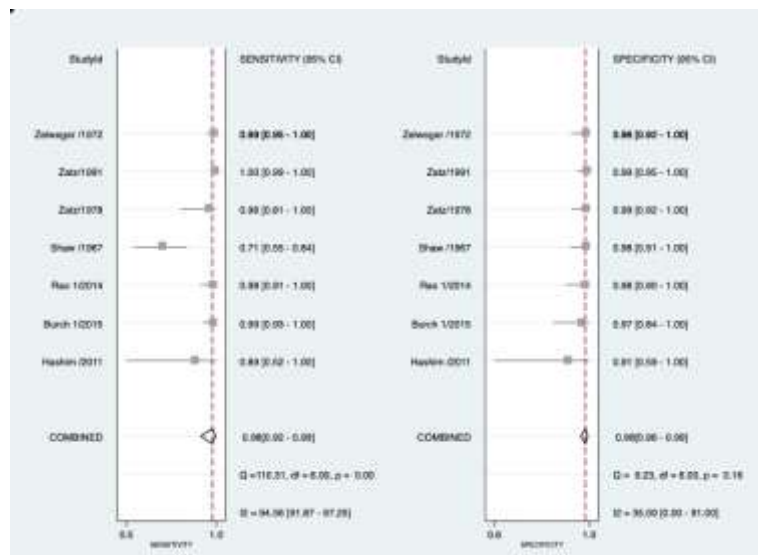


Figura 3. Meta-análisis del subgrupo de estudios que incluyeron como grupo control a personas sanas. Elaboración propia.

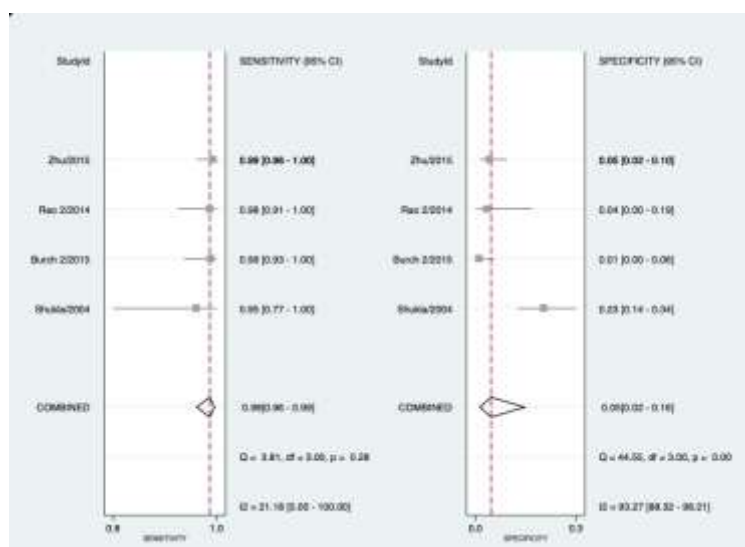


Figura 4. Meta-análisis del subgrupo de estudios que incluyeron como grupo control a pacientes con otras enfermedades neuromusculares. Elaboración propia.

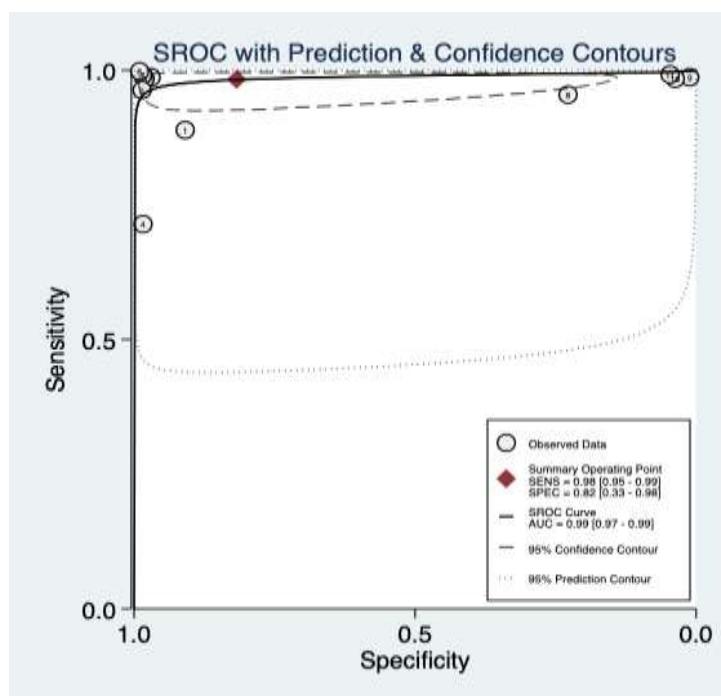


Figura 5. Curva Operador-Receptor (ROC) para la prueba CK en el diagnóstico de DMD/DMB. Elaboración propia.

De la evidencia a la decision:

La matriz EtD para las recomendaciones cuantitativas se colocan en el **Anexo N° 9**.

Prioridad:

El GEG-Local consideró que el mecanismo de la DMD incrementa el CK (21, 22), por lo que se podría plantear dosar a todo paciente con DMD dicha proteína en sangre para mejorar la sospecha clínica.

Conclusión: El GEG-local consideró que el problema es una prioridad.

Precisión de la prueba: El GEG-Local consideró que:

Se identificó una sensibilidad: 98% (IC95%: 95% a 99%), una especificidad: 82% (IC95%: 33% a 98%) globales y AUROC = 0.99 (IC95%: 0.97 a 0.99).

Conclusión: El GEG-local consideró que la prueba es muy sensible y moderadamente precisa como una prueba inicial en pacientes con sospecha clínica de DMD/DMB. **(Calidad de la evidencia: Moderada).**

Efectos deseables: El GEG-local consideró que los efectos deseados anticipados eran grandes.

Efectos no deseables: El GEG-local consideró los EA son los propios de la realización de una prueba laboratorial. Ninguno considerado EA serio. Los efectos no deseables fueron bajos FP + FN = 60 de 1000 (6%)

Conclusión: El GEG-local consideró los efectos no deseados anticipados, en este caso los falsos positivos y negativos, fueron pequeños.

Certeza de la evidencia: El GEG-local consideró que la certeza fue moderada.

Certeza de la evidencia sobre los efectos de la prueba: El GEG-local consideró que la certeza fue moderada.

Certeza de la evidencia sobre los efectos de manejo: El GEG-local consideró que la certeza fue moderada.

Certeza de la evidencia sobre los resultados/manejo de la prueba: El GEG-local consideró que la certeza fue moderada.

Certeza de efectos: El GEG-local consideró que la certeza fue moderada. Aunque considera que los indicadores de precisión diagnóstica (Sens, Esp, VP, RV u otros) son desenlaces subrogados a diferencia de otros como mortalidad, precisión diagnóstica o complicaciones por demora en el diagnóstico serían importantes para conocer la utilidad de la prueba sérica de CK como prueba inicial para establecer el diagnóstico.

Valores: El GEG-local consideró que no existió incertidumbre importante o variabilidad en cuanto a la valoración de los resultados principales. La mayoría de pacientes aceptaría la realización de esta prueba. Además, su realización ya es de rutina dado que es una prueba de sangre de sencilla aplicación.

Balance de efectos: El GEG-Local consideró que el balance de efectos deseables y no deseables favorece la intervención.

Recursos requeridos: El GEG-Local consideró que la prueba de CK es una prueba de bajo costo y esta disponible en la mayoría de laboratorios públicos y privados. Sin embargo, podría existir alguna dificultad en su adquisición en el interior del país por problemas de acceso.

Conclusión: El GEG-local consideró que, para implementar esta prueba, los requisitos de recursos (costos) implican ahorros moderados.

Certeza de la evidencia de los recursos necesarios:

No se incluyeron estudios

Análisis costo-efectividad

El GEG-Local consideró que se trataría de una intervención dominante: barata y con buenos beneficios), por lo cual se consideraría costobeneficiosa sin necesidad de buscar resultados en estudios de costoefectividad.

Equidad:

El GEG-Local consideró que la dosaje sérico de CK está disponible en la mayoría de laboratorios públicos y privados. Podría existir alguna dificultad en su adquisición en el interior del país por problemas de acceso. Lo cual debería ser resuelto por las autoridades para mejorar su implementación.

Conclusión: Incrementaría la equidad sanitaria

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad usar esta prueba pues ya la usan rutinariamente y es parte de los exámenes disponibles en laboratorios públicos y privados.

Conclusión: La intervención es aceptable por los principales responsables

Factibilidad: El GEG-Local consideró que esta prueba esta disponible en la mayoría de laborarotorios públicos y privados.

Conclusión: La intervención es factible.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la prueba de CK es útil para el cribado de pacientes con DMD por tener alta sensibilidad y moderada precisión diagnóstica, ser aceptable y aplicable, además de factible y de bajo costo. Por ello, el GEG-Local decidió formular una primera **recomendación a favor** del uso de de dicho examen para la identificación y planteamiento de sospecha del diagnóstico de DMD.
- **Fuerza de la recomendación (certeza):**
A pesar que la mayoría de los estudios incluidos tuvieron un diseño tipo caso-control, no se consideró una muestra aleatoria y/o hubo riesgo en la prueba de referencia/índice, el comité decidió calificar el riesgo de sesgo general como no serio para el tipo de enfermedad, pues al ser de muy baja prevalencia se justificaría la ruta metodológica seguida por los estudios (30, 31), además es una prueba aceptable y aplicable, además de factible y de bajo costo. Por ello, el GEG-Local decidió formular una **recomendación fuerte** sobre el uso de la prueba sérica de CK.

Consideraciones de implementación:

El panel de expertos considera que podría existir alguna dificultad en la utilización de esta prueba por problemas de acceso. El GPC-Local recalca que ello debería ser resuelto por las autoridades para mejorar su implementación en todas las regiones al interior del país.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:
• En pacientes con sospecha clínica de DMD, se recomienda la medición sérica de CK como primera prueba de tamizaje. (Certeza: Moderada. Fuerza y dirección: fuerte a favor)

PICO 1.2. Valor de la prueba sérica de CK según edad, estadio y diferencia con otro tipo de distrofia muscular

- La tabla SOF se coloca en el **Anexo N° 8**.
- Para este desenlace se contó con 19 estudios que fueron incluidos.
- El GEG-local no consideró factible realizar un MA de los resultados de los estudios por razones metodológicas, dado que los desenlaces tuvieron diferentes tipo de medición,
- Resumen de la evidencia:

- Se debe considerar que los estudios no incluyeron el mismo tipo de distrofias musculares y no tuvieron el mismo punto de corte para establecer positividad o negatividad de la prueba.
- Respecto al valor sérico del CK en los distintos tipos de distrofias musculares, se encontró que los valores de dicha proteína en pacientes con DMD variaron entre 388 UI/L y 40 000 UI/L (32, 33) lo cual corresponde a una elevación de 5 a 68 veces por encima del valor normal (29, 32-37). En pacientes con DMB se observó elevación de hasta 28 veces aunque cada estudio estableció sus propios límites normales según el método usado (29). En comparación con otras distrofias musculares, la DMD cursó con mayor elevación estableciéndose una relación ascendente de DMD>DMB>DMC>DMFE, y DMD>DMC2B>DMB (29, 38-40).
- Respecto al valor de CK según la edad y evolución de la enfermedad se encontró q Los valores de CK fueron más altos en estadios iniciales de le enfermedad y fueron disminuyendo con la edad a razón de 10-20% al año respecto al valor del diagnóstico inicial (29, 36, 39, 41).
- Además, se halló una correlación negativa ($P < 0.05$) (33, 34, 42-45).

De la evidencia a la decisión

La matriz EtD para las recomendaciones narrativas se colocan en el **Anexo N° 9**

Prioridad: El GEG-Local consideró que :

- El mecanismo de la DMD incrementa el CK (21, 22), por lo que se podría plantear dosar a todo paciente con DMD dicha proteína en sangre para mejorar la sospecha clínica
- **Conclusión:** El GEG-local consideró que el problema es una **prioridad**

Efectos deseables: El GEG-local consideró que los efectos deseados anticipados eran grandes.

Efectos no deseables: El GEG-local consideró que los efectos no deseados fueron pequeños

Certeza de la evidencia: El GEG-local consideró la certeza de la evidencia como **muy baja** debido al resgo de sesgo de los estudios y a la imprecisión pues el valor de CK fue ampliamente diferentes entre los estudios. Sin embargo, al ser una enfermedad de muy baja prevalencia se justificaría la ruta seguida por los estudios (30, 31).

Valores: El GEG-local consideró que no existió incertidumbre importante o variabilidad en cuanto a cuánto valora la gente los resultados principales. La mayoría de pacientes acepta la realización de esta prueba. Su realización es de rutina dado que es una prueba de sangre de sencilla aplicación.

Balance de efectos : El GEG-Local consideró que el balance de efectos deseables y no deseables favorece la intervención.

Recursos requeridos:

El GEG-local consideró que, para implementar esta prueba, los requisitos de recursos (costos) implican ahorros moderados.

Certeza de la evidencia de los recursos necesarios:

No se incluyeron estudios

Análisis costo-efectividad

El GEG-Local consideró que se trataría de una intervención dominante: barata y con buenos beneficios), por lo cual se consideraría costobeneficiosa sin necesidad de buscar resultados en estudios de costoefectividad.

Equidad: El GEG-Local consideró que la dosaje sérico de CK está disponible en la mayoría de laboratorios públicos y privados. Podría existir alguna dificultad en su adquisición en el interior del país por problemas de acceso. Lo cual debería ser resuelto por las autoridades para mejorar su implementación.

Conclusión: Incrementaría la equidad sanitaria

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad usar esta prueba pues ya la usan rutinariamente y es parte de los exámenes disponibles en laboratorios públicos y privados.

Conclusión: La intervención es aceptable por los principales responsables

Factibilidad: El GEG-Local consideró que esta prueba está disponible en la mayoría de laboratorios públicos y privados.

Conclusión: La intervención es factible.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la prueba de CK es útil para el cribado de pacientes con DMD por tener alta sensibilidad y buena precisión diagnóstica, ser aceptable y aplicable, además de factible y de bajo costo. Por ello, el GEG-Local decidió formular una primera **recomendación a favor**.
- **Fuerza de la recomendación (certeza):**
La certeza de la evidencia se calificó como muy baja debido a que los estudios presentaron serio riesgo de sesgo e imprecisión, pero se trataría de una intervención aceptable y aplicable, además de factible y de bajo costo. Por lo tanto, el comité decidió realizar una **recomendación fuerte** sobre la utilidad del valor del CK para diferenciarla de otro tipo de distrofias musculares y para establecer una tendencia según la edad y estadio de la enfermedad.

Justificación de puntos de buena práctica clínica:

- Un tratamiento multidisciplinario y oportuno de un paciente con sospecha de DMD podría mejorar su supervivencia (46). Por ello, la identificación clínica inicial es importante para que pueda ser derivado a un centro especializado. Establecer un punto de corte de elevación del valor sérico de CK para considerar la sospecha diagnóstica, podría ser de utilidad en la práctica clínica. Se ha establecido que los niveles de CK se consideran positivos cuando se elevan 10 veces el valor normal (10X) para DMD y 5 veces el valor normal (5X) en DMB para pacientes varones (21, 37). En una mujer portadora se considera positivo cuando se eleva de 2 a 10 veces (2-10X) en DMD y DMB (39, 40).

Por ello, se decidió establecer como punto de buena práctica clínica que:

- En pacientes con sospecha clínica y valores de CK en rangos para DMD, se debe derivar inmediatamente a centros de referencia especializada para su confirmación diagnóstica y tratamiento oportuno.
En familiares femeninos de casos sospechosos o confirmados de DMD, se debe considerar valores de CK en rangos de 2 a 10 veces el límite superior (2-10x) como criterio positivo para ser portadoras de DMD

Recomendación y Puntos de buena práctica clínica

Recomendación:
• En pacientes con sospecha de DMD 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/DMB. (Certeza: Muy baja. Fuerte a favor) • En pacientes con DMD/DMB se debe considerar que los valores de CK van disminuyendo con la edad o estadio. (Certeza: Muy baja. Fuerte a favor)
Punto de buena práctica clínica:
• 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 excluyente valores de CK en rangos de 2 a 10 veces el límite superior (2-10x) como criterio positivo para ser portadoras de DMD
Consideraciones de implementación:
• El panel de expertos considera que podría existir alguna dificultad en la utilización de esta prueba por problemas de acceso. El GPC-Local recalca que ello debería ser resuelto por las autoridades para mejorar su implementación en todas las regiones al interior del país.

b. Diagnóstico Confirmatorio

- ii. **Pregunta 2: En 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?**

Conceptos Previos

La DMD es causada por alteraciones en el gen de la distrofina, que codifica la proteína del mismo nombre. Estas pueden clasificarse en mutaciones grandes, donde el número de exones aumenta (duplicación) o disminuye (deleción), o variaciones pequeñas dadas por mutaciones puntuales (47). Para identificarlas, se cuenta con métodos como la PCR multiplex, la Amplificación Multiplex con probandos dependientes de ligando (MLPA), y el secuenciamiento Sanger o de Nueva Generación (NGS) (48).

La prueba de MLPA es una técnica para la detección de deleción y duplicación de genes, especialmente para aquellas deleciones de tamaño mediano que no pueden ser detectadas por el PCR o las técnicas citogenéticas. Debido a que usa sondas genéticas, estas pueden ser pre-fabricadas y comercializadas, facilitando el proceso diagnóstico de varias enfermedades ya

conocidas (49). Por ejemplo, existen kits de MLPA para algunas enfermedades como las deleciones BRCA1 y BRCA2 asociadas al cáncer de mama familiar (50) o para el gen DMD asociado a la distrofia muscular de Duchenne. Algunas de las limitaciones del MLPA es su baja capacidad de detección en deleciones con polimorfismos o mutaciones de una sola base (49).

Justificación de la pregunta

- La MLPA es utilizada de forma frecuente en países de altos ingresos y ya se usa en nuestro país. Determinar la exactitud en el diagnóstico de DMD es importante para tomar decisiones de tratamiento que sean efectivas y estén basadas en evidencias científicas.

Búsqueda de revisiones sistemáticas y/o estudios primarios

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS y de RS publicadas como artículos científicos, como se detalla en la sección de métodos. Se identificó un estudio para su evaluación a texto completo, que no fue incluido por responder a una pregunta diferente (**Anexo N° 6**).

Se decidió buscar estudios primarios con la población e intervención propuestas para esta PICO. La estrategia de búsqueda se detalla en el **Anexo N° 6**. Se identificaron 107 estudios para su evaluación a texto completo, de los cuales 10 fueron incluidos. A continuación, se resumen las características de los estudios seleccionados. Se evaluó su calidad usando la herramienta QUADAS-II (**Anexo N° 7**).

Tabla N° 10 : Estudios incluidos sobre el uso de MLPA en pacientes con sospecha clínica de DMD/DMB

Estudio	Metodología/ Número de pacientes	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados	Observaciones
Cho A, 2017	Cohorte, 507	• Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• Se uso como prueba de oro al secuenciamiento de Sanger • Solo se aplicó a pacientes con MLPA (-)
Garcia-Acero, 2018	Transversal, 62	• Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• Se uso como prueba de oro al secuenciamiento por NGS • Solo se aplicó a pacientes con MLPA (-)
Guo R, 2015	Transversal, 613	• Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• Se uso como prueba de oro al secuenciamiento de Sanger • Solo se aplicó a pacientes con MLPA (-) • Se incluyo a pacientes portadores en la población de estudio
Kong X, 2019	Cohorte, 1051	• Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• Se uso como prueba de oro al secuenciamiento de Sanger o por NGS • Solo se aplicó a pacientes con MLPA (-) • Se incluyo a pacientes portadores en la población de estudio

Polavarapu K, 2019	Transversal, 804	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	- Se uso como prueba de oro al secuenciamiento por NGS - Solo se aplicó a pacientes con MLPA (-)
Wang DN, 2019	Transversal, 70	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	- Se uso como prueba de oro al secuenciamiento por NGS - Solo se aplicó a pacientes con MLPA (-) - Se incluyo a pacientes portadores en la población de estudio
Wang DN, 2017	Cohorte, 128	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	- Se uso como prueba de oro al PCR - Solo se aplicó a pacientes con MLPA (-)
Zamani G, 2020	Cohorte, 314	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	- Se uso como prueba de oro al secuenciamiento por NGS - Solo se aplicó a pacientes con MLPA (-)
Zhong J, 2016	Transversal, 92	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	- Se uso como prueba de oro al secuenciamiento por NGS - Solo se aplicó a pacientes con MLPA (-)
Tomar S, 2019	Transversal, 145	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	- Se uso como prueba de oro al secuenciamiento por NGS - Solo se aplicó a pacientes con MLPA (-)

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
2.1	Pacientes con sospecha clínica y laboratorial de DMD/DMB	I: Amplificación por Sondas Múltiples Dependientes del Ligando (MLPA) C: Secuenciamiento por Sanger o NGS; PCR multiplex	Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR- para diagnóstico de DMD/DMB

Resumen de la evidencia

PICO2.1:

- Sensibilidad y especificidad
 - Se encontraron 10 estudios observacionales, de diseño transversal y de cohorte.
 - Se decidió realizar un MA de estos 10 estudios de los cuales se tomaron los estimados globales

- Para realizar el MA, se usó como standard-de-oro para pruebas positivas a la prueba índice, MLPA, y como estándar de oro para pruebas negativas al secuenciamiento o la biopsia.
- Resumen de la evidencia:
 - Se realizó un MA de 10 Estudios Observacionales (n=3535) Para la sensibilidad, determinamos un valor de 0.80 (IC-95%: 0.76-0.84), con heterogeneidad (I-cuadrado de 86.48). Mientras que la especificidad se ubicó en 0.93 (IC-95%: 0.87-0.96). con heterogeneidad (I-cuadrado) de 47.27. El ABC fue de 0.94 (IC-95%: 0.92-0.96).

La Tabla SOF Se coloca en el **Anexo N° 8**.

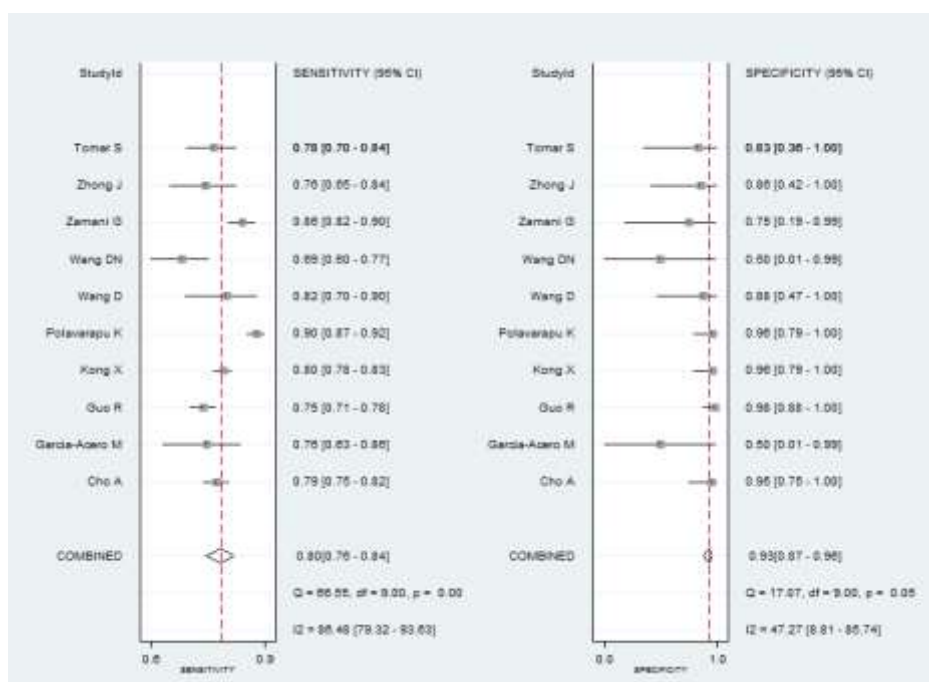


Figura 6. Meta-análisis de las características diagnósticas de la Amplificación con Sondas Múltiples Dependientes del Ligando (MLPA), para el diagnóstico de DMD en pacientes con sospecha clínica. Elaboración propia.

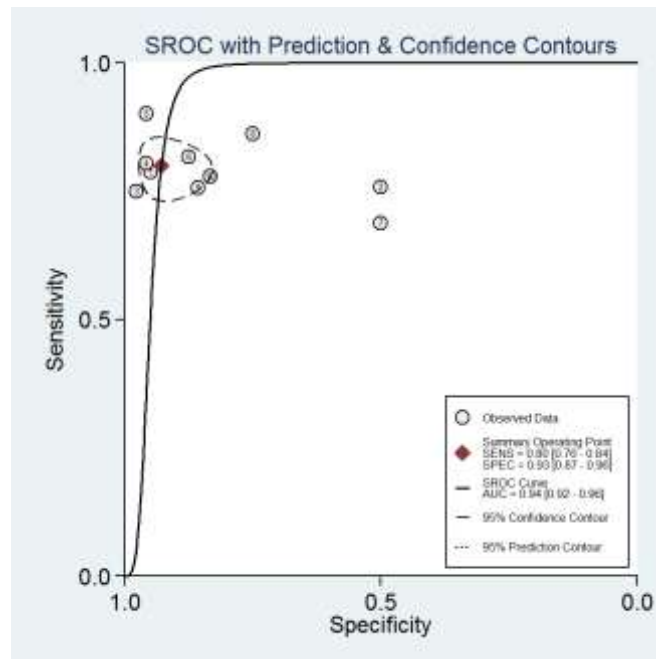


Figura 7. Curva Operador-Receptor (ROC) para la prueba (MLPA) en el diagnóstico de DMD en pacientes con sospecha clínica. Elaboración propia.

De la evidencia a la decisión

La matriz se coloca en el **Anexo N° 9**.

Prioridad del problema: El GEG-local consideró que el problema es una prioridad.

Precisión de la prueba: El GEG-Local consideró que:

- Se identificó una sensibilidad de 0.80 (95% CI: 0.76 a 0.84), especificidad: 0.93 (95% CI: 0.87 a 0.96) y AUC de 0.94 (95%CI: 0.92 - 0.96).
- **Conclusión:** en los pacientes con sospecha clínica de DMD, la prueba MLPA tiene una buena sensibilidad y alta especificidad, considerandose precisa para establecer el diagnóstico (**Calidad de la evidencia: Baja**).

Efectos deseados: El GEG-local consideró que los efectos deseados anticipados eran grandes.

Efectos no deseados: El GEG-local consideró que los efectos no deseados anticipados, en este caso los falsos negativos, eran moderados. Se consideró como trivial un valor menor del 5%, bajo menor del 10% y moderado menor del 25%.

Certeza de la evidencia: de la precisión de la prueba El GEG-local consideró que la certeza global fue baja.

Certeza de la evidencia sobre los efectos de la prueba: El GEG-local consideró que la certeza global fue baja.

Certeza de la evidencia sobre los efectos de manejo: El GEG-local consideró que la certeza global fue baja.

Certeza de la evidencia sobre los resultados/manejo de la prueba: El GEG-local consideró que la certeza global fue baja.

Certeza de efectos: El GEG-local consideró que la certeza global fue moderada.

Valores: El GEG-local consideró que no existe variabilidad importante en como distintas personas valoran los desenlaces primarios.

Balance de efectos: El GEG-Local consideró que el balance de efectos deseables y no deseables favorece la intervención.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- El costo de MLPA local es de aproximadamente 700 soles. Otras pruebas confirmatorias son de mayor costo, como las de secuenciamiento exónico.
- **Conclusión:** Los costos y ahorros para el empleo de la prueba MLPA son aceptables para pacientes con sospecha clínica y laboratorial (CK) de DMD.

Certeza de la evidencia sobre recursos requeridos: No se incluyeron estudios

Costo-efectividad: El GEG-Local consideró que:

- Se estimó indirectamente el ICER de MLPA en 1559.75 USD (Ver Tabla). Para Perú, con un PBI de aprox. 7000 USD, el MLPA sería altamente costoefectivo. Se determinó como altamente costoefectivo un valor menor igual a 7000 USD por punto porcentual de pacientes detectados; costoefectivo entre 7000 y 21 000 USD; y no costoefectivo un valor mayor igual a 21000 USD según las recomendaciones establecidas por la OPS para países de bajos y medianos recursos que no tengan un umbral de costoefectividad calculado.

Método	Costo (USD)	Costo incremental (USD)	Sensibilidad	Sensibilidad incremental	ICER (USD)
Multiplex PCR*	183.46	-	32%	-	-
MLPA	927.46	744	80%	0.477	1559.75

*Data abstraída de Atehortúa S. et al, Value in Health, 2018

- **Conclusión:** La costoefectividad favorece la intervención.

Equidad: El GEG-Local consideró que:

- El tener acceso público a esta prueba favorecería su acceso a pacientes de bajos recursos.
- **Conclusión:** Incrementaría la equidad sanitaria

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que:

- La totalidad de decisores estarían a favor de su uso.
- **Conclusión:** La intervención es aceptable por los principales responsables.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- El panel de expertos considera que los equipos necesarios para la realización de esta prueba conllevaría costos importantes pero financiables y con alta rentabilidad. Los insumos también son elevados.
- También se considera que sería necesaria de personal altamente capacitado para usar estos equipos y sus interpretaciones.
- La mejor estrategia sería la de enviar las muestras tomadas a los centros referenciales.

- **Conclusión:** La intervención probablemente sería factible.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la prueba MLPA puede ser útil para el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de DMD. Por ello, el GEG-Local decidió dar una **recomendación a favor** del uso de la prueba MLPA.
- **Fuerza de la recomendación:** Si bien la prueba presenta una buena certeza diagnóstica, existe un mayor gasto de recursos y la calidad de la evidencia fue baja, por lo que se decidió asignarle una **fuerza condicional** a esta recomendación.

Consideraciones adicionales:

El panel de expertos considera que los equipos necesarios para la realización de esta prueba conllevaría costos importantes pero financiables y con alta rentabilidad. Los insumos también son de costos elevados. También se considera que es necesario personal altamente capacitado para usar estos equipos y realizar las interpretaciones. La mejor estrategia actual sería la de enviar las muestras tomadas a los centros referenciales. En perspectiva se debería contar con estas tecnologías en macroregiones o regiones.

Recomendación y Puntos de buena práctica clínica

Recomendación:
• En pacientes con sospecha clínica y de laboratorio (CK) se sugiere realizar MLPA como primera prueba para confirmar el diagnóstico. (Certeza: Baja (⊕⊕○○), Fuerza y dirección: Condicional a favor)
Punto de buena práctica clínica:
• Considerar los resultados de esta prueba para el asesoramiento genético de los familiares.

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

Conceptos Previos

Las pruebas de secuenciación genética, como el NGS, corresponde a un conjunto de técnicas que difieren del secuenciamiento Sanger en su capacidad de evaluar millones de cadenas modelo en paralelo, gracias a su distribución espacial (51). 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 las enfermedades neuromusculares como la DMD (52). En esta patología, las pruebas de secuenciación, como el NGS, es capaz de detectar tanto mutaciones grandes como pequeñas. Sin embargo, debido a su costo, su uso se ha limitado principalmente a la detección de mutaciones puntuales (47).

Justificación de la pregunta

Debido a la presencia de polimorfismos en DMD, es necesario añadir una técnica que pueda superar la baja tasa de detección de estos por parte del MLPA, como la técnica de NGS.

Determinar su exactitud en el diagnóstico de DMD es importante para tomar decisiones sanitarias basadas en la evidencia.

Búsqueda de revisiones sistemáticas y/o estudios primarios

La estrategia de búsqueda utilizada para RS en la **Pregunta 2** abarcaba los componentes de la **Pregunta 3**, por lo que los resultados son los mismos. Se identificó un estudio a texto completo que no fue incluido por responder a una pregunta diferente (**Anexo N°6**).

Se decidió buscar estudios primarios con la población e intervención propuestas para esta PICO. La estrategia de búsqueda se detalla en el **Anexo N°6**. Se identificaron 107 estudios para su evaluación a texto completo, de los cuales 10 fueron incluidos. A continuación, se resumen las características de los estudios seleccionados. Su calidad se evaluó usando la herramienta QUADAS-II (**Anexo N°7**).

Tabla N° 11: Estudios incluidos sobre el uso de NGS en pacientes con sospecha clínica de DMD/DMB

Estudio	Metodología/ Número de pacientes	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados	Observaciones
Alcantara- Ortigoza MA, 2019	• Transversal • Total: 72 • NGS: 40	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se uso como prueba de oro a la Biopsia • No se aplicó a todos los pacientes • Solo incluyó a pacientes negativos a PCR Multiplex en la población de estudio • No se brinda data suficiente para evaluar el uso conjunto de MLPA y NGS
De Almeida PAD, 2017	• Transversal • Total: 177 • NGS: 52	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se consideró a la prueba índice como estándar de oro
Kong X, 2019	• Cohorte • Total: 1051 • NGS: 223	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se uso como prueba de oro al secuenciamiento Sanger • Se incluyo a portadores en la población de estudio
Kumar SH, 2020	• Transversal • Total: 961 • NGS: 246	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se consideró a la prueba índice como estándar de oro • Solo incluyó a pacientes negativos a PCR Multiplex en la población de estudio
Okubo M, 2016	• Transversal, • Total: 67 • NGS: 30	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA

			• Se uso como prueba de oro al secuenciamiento Sanger • No se brinda data suficiente para evaluar el uso conjunto de MLPA y NGS
Polavarapu K, 2019	• Transversal • Total: 603 • NGS: 78	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se consideró a la prueba índice como estándar de oro
Singh B, 2017	• Transversal • Total: 18 • NGS: 18	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se consideró a la prueba índice como estándar de oro • No se brinda data suficiente para evaluar el uso conjunto de MLPA y NGS
Tallapaka K, 2019	• Transversal, • Total: 510 • NGS: 14	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se consideró a la prueba índice como estándar de oro
Wang D, 2019	• Transversal • Total: 70 • NGS: 19	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se uso como prueba de oro al secuenciamiento Sanger
Wei X, 2014	• Transversal • Total: 87 • NGS: 34	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se uso como prueba de oro al secuenciamiento Sanger • No se brinda data suficiente para evaluar el uso conjunto de MLPA y NGS
Yamputchong P, 2020	• Cohorte • Total: 70 • NGS: 32	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se uso como prueba de oro al secuenciamiento Sanger
Yang Y, 2019	• Cohorte • Total: 100 • NGS: 22	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se uso como prueba de oro al secuenciamiento Sanger
Zamani G, 2020	• Transversal • Total: 314 • NGS: 46	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se consideró a la prueba índice como estándar de oro
Zhong J, 2016	• Transversal • Total: 92 • NGS: 27	Tasa de detección para diagnóstico de DMD	• La prueba índice se aplicó a pacientes negativos a MLPA • Se uso como prueba de oro al secuenciamiento Sanger

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
3.1	Pacientes con sospecha clínica y laboratorial de DMD/DMB	I: Secuenciamiento de Nueva Generación (NGS) C: Secuenciamiento por Sanger	Tasa de detección, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR- para diagnóstico de DMD/DMB
3.2	Pacientes con sospecha clínica y laboratorial de DMD/DMB	I: Algoritmo MLPA - NGS C: Secuenciamiento por Sanger	Tasa de detección, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR- para diagnóstico de DMD/DMB

*Uso de NGS en pacientes negativos a MLPA

Resumen de la evidencia

PICO 3.1: NGS

- Tasa de detección
 - Desenlace definido como numero de casos donde se obtuvo el diagnóstico de DMD/DMB sobre el número de casos evaluados.
 - Se encontraron 14 estudios observacionales, de diseño transversal y de cohorte.
 - Se decidió realizar un MA de estos 14 estudios.
 - Resumen de la evidencia:
 - Se realizó un MA de 14 estudios observacionales (n=881) que encontró una tasa de detección de 73.17 (IC95%: 60.46 – 85.88) con heterogeneidad (I cuadrado) del 95.96%.

La Tabla SOF Se coloca en el **Anexo N° 8**.

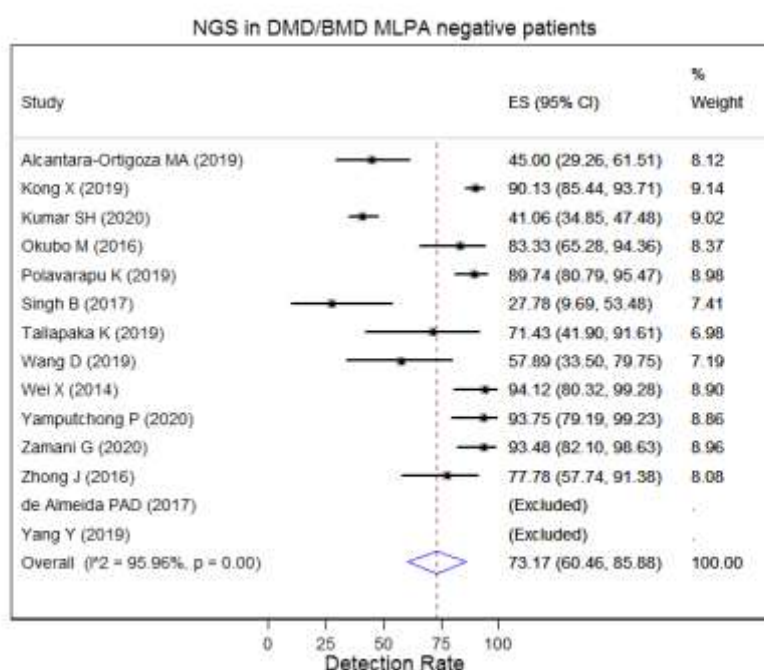


Figura 8. Meta-análisis de la tasa de detección de la prueba NGS para pacientes con sospecha clínica de DMD negativos para la prueba MLPA. Elaboración propia.

PICO 3.2: Algoritmo NGS-MLPA

- Tasa de detección:
 - Desenlace definido como numero de casos donde se obtuvo el diagnóstico de DMD/DMB sobre el número de casos evaluados.
 - Se encontraron 10 estudios observacionales, de diseño transversal y de cohorte.
 - Se decidió realizar un MA de estos 10 estudios.
 - Resumen de la evidencia:
 - Se realizó un MA de 10 estudios observacionales (n= 3958) que encontró la tasa de detección en 94.73 (IC95%: 92.34 – 97.11) con heterogeneidad (I cuadrado) del 95.41% .

La Tabla SOF Se coloca en el **Anexo N° 8**.

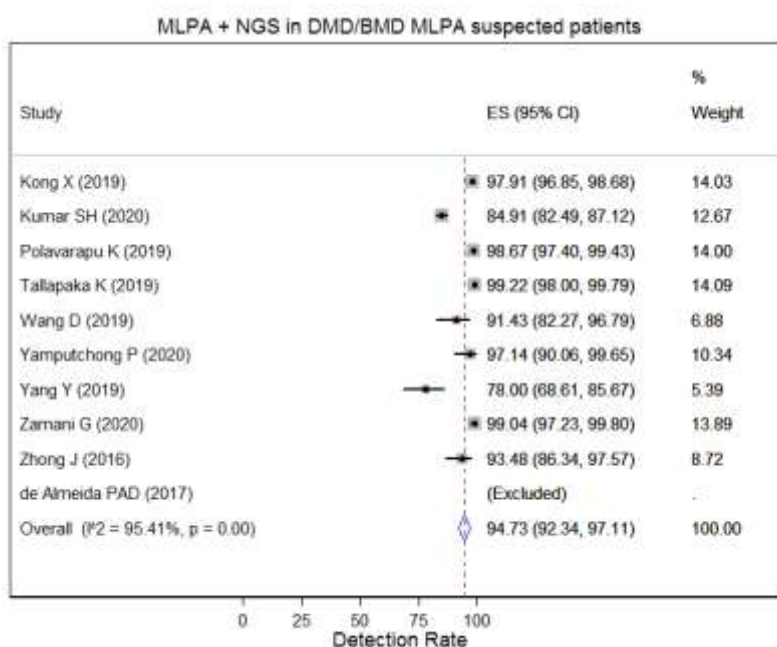


Figura 9. Meta-análisis de la tasa de detección del algoritmo MLPA+NGS para pacientes con sospecha clínica de DMD negativos para la prueba MLPA. Elaboración propia.

De la evidencia a la decisión

La matriz ETD se coloca en el **Anexo N° 9**

Prioridad del problema: El GEG-local consideró que el problema es una prioridad.

Efectos deseados: El GEG-Local consideró que:

- En los pacientes que tienen resultado de MLPA negativo (18 a 20%), la aplicación de NGS agrega un 73% de tasa de detección, con lo cual se alcanzaria un 95% de casos detectados.
- **Conclusión:** en los pacientes con sospecha clínica de DMD, la prueba NGS tiene una tasa de detección que significa un efecto deseado grande (**Calidad de la evidencia: Baja**).

Efectos no deseados: El GEG-local consideró que:

- Persisten un 5% de casos no detectados luego de que en los pacientes con MLPA negativo, la prueba NGS también resulte negativa.
- **Conclusión:** Los efectos no deseados son pequeños

Certeza de la evidencia: El GEG-local consideró que la certeza global fue baja.

Valores: El GEG-local consideró que

- No hay incertidumbre en la importancia de este desenlace. Tanto pacientes como médicos reconocen la importancia de esta prueba y su resultado.
- **Conclusiones:** No existe variabilidad importante en como distintas personas valoran los desenlaces primarios.

Balance de efectos: El GEG-Local consideró que el balance de efectos deseables y no deseables favorece la intervención.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- El costo de NGS local es de aproximadamente 2300 soles (subsidiado) y 4800 soles (no subsidiado) aproximadamente.
- El costo para que se realice el NGS en el extranjero (USA) es de 250 USD aproximadamente.
- **Conclusión:** Los costos para el empleo de la prueba NGS son moderados.

Certeza de la evidencia sobre recursos requeridos: No se incluyeron estudios

Costo-efectividad: El GEG-Local consideró que:

- Con datos indirectos, estimando el ICER de NGS en 3135.88 USD (Ver Tabla). Este no superaría las 3 UITs en Perú, por tanto podría ser considerado costoefectivo.

Método	Costo (USD)	Costo incremental (USD)	Sensibilidad	Sensibilidad incremental	ICER (USD)
Multiplex PCR*	183.46	-	32%	-	-
MLPA	927.46	744	80%	0.477	1559.75
Estrategia: MLPA+NGS	2109.83	1926.37	94%	61%	3135.88

*Data abstraída de Atehortúa S. et al, Value in Health, 2018

- **Conclusión:** La costoefectividad probablemente favorece la intervención.

Equidad: El GEG-Local consideró que:

- Disponer esta prueba en el sistema de salud peruano favorecería el diagnóstico de los pacientes al margen de su condición social. No siendo necesario que esta prueba se realice en todas las regiones, sino que se generen estrategias de envío de las muestras para favorecer el acceso. Además el envío de las muestras no requieren logísticas complejas.
- **Conclusión:** Probablemente incrementaría la equidad sanitaria

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que:

- Tanto los pacientes como los médicos aceptarían la realización de esta prueba
- **Conclusión:** La intervención es aceptable por los principales responsables.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- Aun no se encuentra completamente implementada en el sistema de salud peruano. Sin embargo es factible de implementar dado que se tienen los equipos y los recursos humanos entrenados.
- **Conclusión:** La intervención probablemente sería factible.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la prueba de secuenciamiento del gen de distrofina puede ser útil para el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de DMD. Por ello, el GEG-Local decidió dar una **recomendación a favor** del uso de la prueba MLPA.
- **Fuerza de la recomendación:** Si bien la certeza fue baja, a prueba presenta una buena certeza diagnóstica, por lo que se decidió asignarle una **recomendación fuerte** a esta recomendación.

Justificación:

De acuerdo a los datos de las evidencias internacional y locales, en pacientes con sospecha de DMD, la tasa de detección del MLPA alcanza hasta un 80 %. La necesidad de aplicar la prueba secuenciamiento del gen de distrofina es para mejorar la detección en el 20% de casos no detectados por MLPA.

Consideraciones de implementación:

Dado que ya se cuenta con los equipos y los recursos humanos entrenados para realizar esta prueba, las autoridades deberían implementar su realización en centros de referencia nacional.

Recomendación y Puntos de buena práctica clínica

Recomendación:
3.1 En pacientes con sospecha clínica y laboratorial (CK) pero con resultado de MLPA negativo se recomienda realizar secuenciación del gen de distrofina (DMD). (Certeza: Baja (⊕⊕○○),. Fuerza y dirección: Fuerte a favor)
3.2 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 se realicen una a continuación de la otra, cuando el resultado de MLPA sea negativo se debe realizar Secuenciamiento. (Certeza: Baja (⊕⊕○○). Fuerza y dirección: Fuerte a favor)
Punto de buena práctica clínica:
Entre los métodos de secuenciación del gen de distrofina (DMD) considerar NGS o Sanger.
Consideraciones de implementación:
Las autoridades sanitarias deberían implementar la realización de esta prueba en centros de referencia nacional.
Punto de buena práctica clínica sobre diagnóstico de pacientes con Distrofia Muscular de Becker
Considerar los resultados de esta prueba para el asesoramiento genético de los familiares.

c. Tratamiento Específico

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

Conceptos Previos

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 este medicamento ralentiza la progresión de la escoliosis y la pérdida de la deambulación (53). Respecto a la función motora, se ha sugerido que los corticoides mejoran la fuerza muscular y los resultados en las pruebas de función cronometradas estandarizadas (54, 55). Algunos estudios, sugieren que su uso mejoraría la supervivencia y retrasaría la aparición de la miocardiopatía (53).

No está claro el mecanismo fisiológico de los glucocorticoides en la DMD/DMB. Se han establecido diversas teorías para explicarlo. Spuler S. y col postularon que esteroides actúan directamente en el núcleo de las células musculares reduciendo la degeneración, necrosis e inflamación muscular (56). Por otro lado, los esteroides podrían mejorar la proliferación de células madre precursoras o mioblastos y aumentar la expresión de distrofina en fibras dañadas a nivel in-vitro (57).

Algunos estudios han reportado que la eficacia y ocurrencia de eventos adversos del deflazacort y la prednisona fueron similares (58). Otros estudios han reportado que el deflazacort posee un mejor perfil de efectos secundarios con la misma dosis y régimen que la prednisona sobre todo del aumento de peso. Actualmente, las recomendaciones sobre el tipo de glucocorticoide con mayor eficacia se basan en consenso de expertos (59).

Respecto a la posología de la prednisona, la dosis más usada es de 0,75 mg / kg por día con un máximo de 40 mg por día a fin de evitar efectos secundarios (53). Otros estudios han reportado que la dosis de 10 mg / kg por semana tuvo similares resultados en la fuerza muscular que la dosis diaria (60). Mientras que otro estudio halló que la dosis de 1,25 y 2,5 mg / kg en días alternos no obtuvo resultados funcionales beneficiosos (61). La posología del deflazacort usual es de 0,9 mg / kg por día. Otras dosis y regímenes han sido menos estudiados (62).

Justificación de la pregunta

- Debido a que el uso de glucocorticoides podrían ofrecer beneficios en la funcionalidad y supervivencia de los pacientes con DMD/DMB el uso de esta terapia es una necesidad en estos pacientes. Sin embargo, debido a los efectos adversos al uso prolongado es importante cumplir los criterios de inclusión para recibir el mayor beneficio posible. Ante ello es necesario evaluar la eficacia y seguridad del uso de los glucocorticoides más usados según la dosis y régimen.

Búsqueda de revisiones sistemáticas y/o estudios primarios

Se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS, y de RS publicadas como artículos científicos. Los términos de la búsqueda sistemática realizada en tres bases de datos se explican en el **Anexo N° 6**. Se encontraron 02 RS que respondieron a la PICO4. El comité decidió incluir las RSs, de

Matthews y col. (2016), en a que su BS tuvo antigüedad de aprox 5 años, considerando que se tratan de una medicación que ya es estándar de tratamiento según diferentes consensos y un estudio que realizó solo un metanálisis de 2 ECA sin BS debido a ser una única evidencia disponible hasta el momento de la revisión. El flujograma PRISMA se detalla en el. Las características de los estudios excluidos e incluidos se detallan en el **Anexo N° 6**.

Estudio	Puntaje AMSTAR-II	Diseño/ Metodología	Fecha de la búsqueda	N estudios / pacientes incluidos	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados
Matthews, 2016	16/16	RS	Febrero del 2016	7 / Total de pacientes varió según cada desenlace (Ver Anexo)	Distancia de caminata de 6-minutos (6minWD), Tiempo de caminata de 10 metros (10mWT), Tiempo de subida de 4 escalones, Tiempo de bajada de 5 escalones, Fuerza muscular, eventos adversos
Agboola, 2020	15/16	RS	Julio 2019	3/-	Fuerza muscular, funcion pulmonar, efectos adversos
McDonald, 2016	05/16	MA	2020	2/231	Distancia de caminata de 6-minutos (6minWD), Tiempo de caminata de 10 metros (10mWT), Tiempo de subida de 4 escalones, NSAA score
Gloss, 2016	12/16	RS con BS	Julio 2014	34/ Total de pacientes varió según cada desenlace (Ver Anexo)	Distancia de caminata de 6-minutos (6minWD), Tiempo de caminata de 10 metros (10mWT), Tiempo de subida de 4 escalones, Tiempo de bajada de 5 escalones, Fuerza muscular, función cardiovascular eventos adversos.

La evaluación de riesgo de sesgos de estudios incluidos en el análisis cuantitativo fue realizado mediante el instrumento AMSTAR-2. Esta se detalla en el **Anexo 7**.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
4.1	Pacientes con diagnóstico de DMD	Prednisona/placebo	Medidas de funcionalidad, fuerza muscular, rendimiento cronometrado, efectos secundarios
4.2	Pacientes con diagnóstico de DMD	Deflazacort/placebo	Medidas de funcionalidad, fuerza muscular, rendimiento cronometrado, efectos secundarios
4.3	Pacientes con diagnóstico de DMD	Prednisona/deflazacort	Medidas de funcionalidad, fuerza muscular, rendimiento cronometrado, efectos secundarios
4.4	Pacientes con diagnóstico de DMD	Prednisona diaria/prednisona cada fin de semana	Medidas de funcionalidad, fuerza muscular, rendimiento cronometrado, efectos secundarios

Resumen de la evidencia

Sobre los estudios, el GEG-local consideró que:

- Sobre la RS de Matthews2016 (63)
 - Tomarla como referencia debido a que es de buena calidad, incluyó la mayor cantidad de ECAs y realizó síntesis cuantitativa de los resultados.
 - Por lo tanto, no actualizar dicha RS debido a que es un tema que no ha sido actualizado recientemente debido a la consistencia de sus ensayos iniciales, y a la adecuada calidad metodológica de la RS encontrada.
- Sobre la RS de Agboola2020 (64)
 - Fue más actualizada pero con menor calidad, menos estudios incluidos y no realizó meta-análisis
 - Por lo tanto, se decidió revisar manualmente si los estudios incluidos en esta RS ya habían sido incluidos por Matthews2016 (63).
 - Se halló que Agboola2020 analizó 3 ECAs, de los cuales el ECA de Griggs2016 (65) no fue incluido en la RS previa pues se publicó meses después. Se decidió, incluir este ECA para complementar los hallazgos de Matthews2016:
 - ECA fase III, doble ciego, multicéntrico desarrollado en Estados Unidos y Canadá
 - Evaluó prednisona oral a dosis de 0.75 mg/kg/día (n=46), el deflazacort a dosis de 0.9 mg/kg/ diario (n=51) y a 1.2 mg/kg/día (n=49).
 - El desenlace principal fue la fuerza muscular evaluado a las 12 semanas.
- Sobre el estudio de McDonald2017 (66)
 - No es una RS pues no realizó una búsqueda sistemática solo meta-analizó los resultados de 2 ECA fase 3 diseñados para evaluar la eficacia del tadalafil (Tadalafil DMD trial) y del ataluren (ACT DMD).
 - En ambos ECAs, los pacientes incluidos tuvieron un régimen de uso de deflazacort o prednisona/prednisolona durante al menos 6 meses antes y continuar dicho régimen durante el desarrollo del ensayo.
 - Se incluyeron en el meta-análisis de eficacia a los pacientes asignados al brazo placebo de ambos ensayos: Tadalafil DMD trial = 116 y ACT DMD=115.
 - Pese al elevado riesgo de sesgo de este estudio, el comité decidió incluirlo en el análisis debido a ser la única evidencia disponible para responder a esta PICO. (30, 31)

Sobre el régimen y dosis de intervención, el GEG-local consideró que:

- A partir de los estudios seleccionados se sintetizaron las siguientes dosis y regímenes:

N	Subpico	Régimen y dosis de la intervención	
1	En paciente con DMD, ¿es eficaz y seguro la prednisona vs placebo?	Continua	Prednisona 0.75 mg/kg/día Prednisona 1.15 mg/kg/día
		Intermitente	Prednisona 0.75 mg/kg/d/ primeros 10 días de cada mes
2	En paciente con DMD, ¿es eficaz y seguro el deflazacort vs placebo?	Intermitente	Deflazacort 2 mg/kg/días alternados
3	En paciente con DMD, ¿es eficaz y seguro el deflazacort vs prednisona?	Continua	Prednisona 0.75 mg/kg/día vs deflazacort 0.9 mg/kg/día

4	En paciente con DMD, ¿es eficaz y seguro la prednisona administrada cada fin de semana vs diaria?	Continua vs intermitente	Prednisona 0.75mg/kg/día vs prednisona 10 mg/kg/cada fin de semana
---	---	--------------------------	--

- Para la elaboración de la guía, se priorizaron las siguientes dosis y regímenes por ser las más usadas en la práctica clínica.:
 - Prednisona a dosis de 0.75mg/kg/día
 - Prednisona 10mg/kg/semana
 - Deflazacort a dosis de 0.9mg/kg/día

PICO 4.1 Eficacia y seguridad de la prednisona versus placebo

La tabla SOF se describe en el **Anexo N° 8**. Para la PICO4.1 se decidió tomar como referencia la RS Matthews2016(60):

- **Fuerza muscular:**
 - Incluyen: Fuerza muscular
 - Para estos desenlaces, se contó con una RS de Matthews 2016
 - Resumen de la evidencia
 - La RS de Matthews2016 para este desenlace (n=147 pacientes, 3 estudios) (54, 55, 67) evaluó la media del cambio en el promedio de la puntuación del score muscular (MRC-scale) con prednisona a un régimen de dosis diaria de 0,75 mg/kg/día a los 6 meses de seguimiento. Se halló que la diferencia de medias (DM) de la puntuación de la escala fue 0.52 más (IC95% 0.33-0.71 más) a favor de la prednisona. (**calidad de la evidencia moderada**).
- **Descenlaces de rendimiento cronometrado:**
 - Incluyen: Distancia de caminata de 6-minutos (6minWD), Tiempo de caminata de 10 metros (10mWT), Tiempo de subida de 4 escalones, Tiempo de bajada de 5 escalones
 - Para estos desenlaces, se contó con una RS de Matthews 2016 reportando:
 - Resumen de la evidencia
 - **Tiempo de caminata / carrera de 9 metros:** La RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=115 pacientes, 3 estudios) (54, 55, 67) evaluó la media del tiempo para caminar o correr 9 metros en segundos con prednisona a un régimen de dosis diaria de 0,75 mg/kg/día a los 6 meses de seguimiento. Se halló que DM fue de 2.73 segundos menos (IC95% 3.97 menos a 1.5 menos) a favor de la prednisona (**calidad de la evidencia moderada**).
 - **Tiempo de marcha de 10 metros:** La RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=58 pacientes, 1 estudios) (68) evaluó la media del tiempo para caminar 10 metros en segundos con prednisona a un régimen de dosis diaria de 0,75 mg/kg/día a los 12 meses de seguimiento. Se halló que DM fue de 1.71 segundos menos (IC95% 2.74 menos a 0.68 menos) a favor de la prednisona (**calidad de la evidencia baja**).

- **Tiempo para subir cuatro escaleras:** La RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=52 pacientes, 1 estudios) (68) evaluó la media del tiempo para subir 4 escaleras en segundos con prednisona a un régimen de dosis diaria de 0,75 mg/kg/día a los 12 meses de seguimiento. Se halló que DM fue de 1.63 menos (IC95% 3.07 menos a 0.19 menos) a favor de la prednisona (*calidad de la evidencia muy baja*).
- **Desenlaces de funcionalidad:**
 - Incluyen: Función pulmonar (Capacidad Vital Forzada) y calidad de vida
 - Para estos desenlaces, se contó con una RS Matthews 2016 reportando:
 - Resumen de la evidencia
 - **Capacidad vital forzada:** La RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=127 pacientes, 2 estudios)(54, 55) evaluó la media de la capacidad vital forzada medida con espirometría con prednisona a un régimen de dosis diaria de 0,75 mg/kg/día a los 6 meses de seguimiento. Se halló una DM de 0.17 (IC95% 0.1 a 0.24) a favor de la prednisona. (*calidad de la evidencia moderada*).
 - **Calidad de vida:** La RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=38 pacientes, 1 estudios) (68) evaluó la media de puntuación de la herramienta PedsQL 3.0 Neuromuscular Module de que evalúa la calidad de vida reportada por el paciente con prednisona a un régimen de dosis diaria de 0,75 mg/kg/día a los 12 meses de seguimiento. Se halló una DM de 16.05 (IC95% 6.46 a 25.64) a favor de la prednisona. (*calidad de la evidencia baja*).
- **Desenlaces de seguridad**
 - Incluyen: Cambio del peso corporal y cambios del comportamiento
 - Para estos desenlaces, se contó con una RS Matthews 2016
 - Resumen de la evidencia
 - **Cambio del peso corporal:** La RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=58 pacientes, 1 estudio) (68) evaluó la media del cambio de peso corporal en kilogramos con prednisona a un régimen de dosis diaria de 0,75 mg/kg/día a los 12 meses de seguimiento. Se halló una DM de 1.74 (IC95% -0.33 a 3.81) a favor de la prednisona. (*calidad de la evidencia muy baja*).
 - **Cambios del comportamiento:** La RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=135 pacientes, 2 estudios) (54, 55) evaluó el riesgo de desarrollar cambios del comportamiento con prednisona a un régimen de dosis diaria de 0,75 mg/kg/día a los 6 meses de seguimiento. Se halló un RR de 1.39 (IC95% 0.94 a 2.06) a favor de la prednisona. (*calidad de la evidencia muy baja*).

PICO 4.2 Eficacia y seguridad de la deflazacort versus placebo

La tabla SOF se describe en el **Anexo N° 8**

Para la PICO 4.2 se decidió tomar como referencia la RS Matthews2016 (63). Esta RS solo incluyó un ECA de Angelini1994 (62) que evalúa la seguridad y eficacia del deflazacort a dosis de 2

mg/kg/día a un régimen de días alternos (n = 17) versus placebo (n = 11). La evidencia encontrada para esta subpregunta fue usada para reforzar el balance beneficio/riesgo a favor del uso de corticoides y las recomendaciones sobre uso de corticoides hechas en la pregunta PICO 4.1.

PICO 4.3 Eficacia y seguridad de la deflazacort versus prednisona

La tabla SOF se describe en el **Anexo N° 8**.

Para la PICO 4.3 se decidió tomar como referencia la RS Matthews2016 (63), el ECA Griggs2016 (65) y el meta-análisis de McDonald2020 (66):

- **Fuerza muscular:**
 - Incluyen: Fuerza muscular
 - Para estos desenlaces, se contó con el ECA de Griggs2016, obtenido de la RS Agboola2020
 - Resumen de la evidencia:
 - **Fuerza muscular :** El ECA de Griggs2016 (54) evaluó la fuerza muscular con el score MRC-extendido. Halló una media de mínimos cuadrados de 0.29 (p=0.044, 95% CI 0.08–0.49) a favor del deflazacort a dosis de 0.9 mg/kg/día comparado con la prednisona a dosis de 0.75 mg/kg/día entre la semana 12 y 52 de seguimiento. Los resultados a las 12 semanas no reportaron la medida de comparación ni la significancia estadística (**calidad de la evidencia baja**).
- **Descenlaces de rendimiento cronometrado:**
 - Incluyen: Distancia de caminata de 6-minutos (6minWD), Tiempo de subida de 4 escalones, Tiempo para subir 4 escalones
 - Para estos desenlaces, se contó con el meta-análisis de McDonald2020
 - Resumen de la evidencia:
 - El meta-análisis de McDonald2020 halló que la media de la prueba de caminata a los 6 minutos fue de DM 28,3 (IC95%: 5.7 a -50,9), la media del tiempo (segundo) para levantarse desde la posición supina fue de DM -2.9 (IC95%: -4.9 a -0.9), la media del tiempo (segundo) para subir 4 escalones fue de DM -2.3 (IC95% -0.5 a -4.1) y la media del puntaje en la Evaluación Ambulatoria North Star fue de 2.9 (IC95% 0.1 a 5.8) a favor del deflazacort.
- **Descenlaces de seguridad**
 - Incluyen: Cambio del peso corporal y cambios del comportamiento
 - Para estos desenlaces, se contó con una RS Matthews 2016 reportando:
 - Resumen de la evidencia
 - **Aumento del peso corporal (%):** Se tomó la RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=43 pacientes, 2 estudios) (58, 69). Se evaluó la media del cambio de peso corporal en porcentaje de la prednisona a dosis de 0.75mg/kg/día versus deflazacort 0.9mg/kg/día a los 12 meses de seguimiento. Se halló una DM de 9.52 menos (IC96% -14.91 a - 4.12

menos). Sin diferencias entre las intervenciones (**calidad de la evidencia muy baja**).

- **Cambios del comportamiento:** Se tomó la RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=17 pacientes, 1 estudio) (58). Se evaluó el riesgo de cambios de comportamiento de la prednisona a dosis de 0.75mg/kg/día versus deflazacort 0.9mg/kg/día a los 6 meses de seguimiento. Se halló un RR de 0.89 (IC95% 0.32 a 2.34). Sin diferencias entre las intervenciones (**calidad de la evidencia muy baja**).
- **Cambios del comportamiento:** Se tomó la RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=17 pacientes, 1 estudio) (58). Se evaluó el riesgo de cambios de comportamiento de la prednisona a dosis de 0.75mg/kg/día versus deflazacort 0.9mg/kg/día a los 12 meses de seguimiento. Se halló un RR 1.07 (IC95% 0.53 a 2.17). Sin diferencias entre las intervenciones (**calidad de la evidencia muy baja**).

PICO 4.4 Eficacia y seguridad de la prednisona diaria vs. prednisona cada fin de semana

La tabla SOF se describe en el **Anexo N° 8**.

Para la PICO 4.4 se decidió tomar como referencia la RS Matthews2016 (63):

- **Fuerza muscular:**
 - Incluyen: Fuerza muscular
 - Para estos desenlaces, se contó con una RS de Matthews 2016
 - Resumen de la evidencia
 - La RS de Matthews2016 para este desenlace (n=54 pacientes, 1 estudio) (60) evaluó la media del cambio en puntuación puntuación del score muscular (MMT-scale) con prednisona a dosis de 0.75 mg/kg/día versus 10 mg/kg/fin de semana a los 12 meses de seguimiento. Se halló que la DM de la puntuación de la escala fue 4.6 más (IC95% -8.07 a 17.27) a favor de la prednisona de cada semana. (**calidad de la evidencia muy bajo**).
- **Descenlaces de rendimiento cronometrado:**
 - Incluyen: Tiempo de caminata de 10 metros (10mWT), tiempo de subida de 4 escalones
 - Para estos desenlaces, se contó con una RS de Matthews 2016 reportando:
 - Resumen de la evidencia
 - **Tiempo de marcha de 10 metros:**
La RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=56 pacientes, 1 estudio) (60) evaluó la media del cambio en el promedio del tiempo en segundos con prednisona a dosis de 0.75 mg/kg/día versus 10 mg/kg/fin de semana a los 12 meses de seguimiento. Se halló que la DM del tiempo fue de 0 (IC95% -0.21 a 0.21). Sin diferencias entre las intervenciones (**calidad de la evidencia muy baja**).
 - **Tiempo para subir cuatro escaleras:**

La RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=55 pacientes, 1 estudio) (60) evaluó la media del cambio en el promedio del tiempo en segundos con prednisona a dosis de 0.75 mg/kg/día versus 10 mg/kg/fin de semana a los 12 meses de seguimiento. Se halló que la DM del tiempo fue de 0 (IC95% -0.22 a 0.22). Sin diferencias entre las intervenciones (**calidad de la evidencia muy baja**).

- **Descenlaces de funcionalidad:**

- Incluyen: calidad de vida
- Para estos desenlaces, se contó con una RS Matthews 2016 reportando:
- Resumen de la evidencia:

- **Capacidad vital forzada:**

La RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=31 pacientes, 1 estudio) (60) evaluó la media de la capacidad vital forzada prevista medida con espirometría con prednisona a dosis de 0.75 mg/kg/día versus 10 mg/kg/fin de semana a los 12 meses de seguimiento. Se halló una DM de 4.4 (IC95% -9.79 a 18.59). Sin diferencias significativas entre las intervenciones (**calidad de la evidencia moderada**).

- **Descenlaces de seguridad**

- Incluyen: Cambio del peso corporal y cambios del comportamiento
- Para estos desenlaces, se contó con una RS Matthews 2016
- Resumen de la evidencia

- **Cambio del peso corporal:**

La RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=58 pacientes, 1 estudio) (60) evaluó la media del cambio de peso corporal en kilogramos con prednisona a dosis de 0.75 mg/kg/día versus 10 mg/kg/fin de semana a los 12 meses de seguimiento. Se halló una DM de -2.5 (IC95% -7.54 a 2.54). Sin diferencias significativas entre las intervenciones (**calidad de la evidencia muy baja**).

- **Cambio del comportamiento:**

La RS de Matthews 2016 para este desenlace (n=54 pacientes, 1 estudio) (60) evaluó la media del cambio de la lista de chequeo para evaluar los cambios de comportamiento en el niño con prednisona a dosis de 0.75 mg/kg/día versus 10 mg/kg/fin de semana a los 12 meses de seguimiento. Se halló una DM de 1 (IC95% -4.34 a 6.34). Sin diferencias significativas entre las intervenciones (**calidad de la evidencia muy baja**).

De la evidencia a la decisión

PICO 4.1

La matriz EtD para las recomendaciones cuantitativas se colocan en el **Anexo N° 9**.

Prioridad:

-
- El GEG-Local consideró que de recibir glucocorticoides oportunamente, se puede lograr preservar la función motora y funcionalidad en los pacientes dado que para estas enfermedades las opciones terapéuticas siguen siendo escasas.
 - **Conclusión:** El GEG-local consideró que el problema es una prioridad.

Efectos deseables:

- El GEG-Local consideró que a pesar de las mejoras en algunos desenlaces, la funcionalidad de los pacientes siguen deteriorándose. Por lo que, no es tratamiento curativo pero enlentece la progresión de la enfermedad.
- **Conclusión:** El GEG-local consideró que los efectos deseados anticipados fueron moderados

Efectos no deseables: El GEG-local consideró los efectos no deseados anticipados fueron pequeños

Certeza de la evidencia: El GEG-local consideró que la certeza fue baja.

Valores:

El GEG-local consideró que no existió incertidumbre importante o variabilidad en cuanto a cuánto valora la gente los resultados principales.

Balance de efectos

El GEG-Local consideró que el balance de efectos deseables y no deseables favorece la intervención.

Recursos requeridos:

- El GEG-Local consideró que son medicamentos de bajo costo. Además están cubiertos por los diferentes seguros públicos y son de fácil acceso a nivel nacional.
- **Conclusión:** El GEG-local consideró que los requisitos de recursos (costos) implican ahorros moderados.

Certeza de la evidencia de los recursos necesarios:

No se incluyeron estudios

Análisis costo-efectividad

- El GEG-Local consideró que se trataría de una intervención dominante: barata y con buenos beneficios), por lo cual se consideraría costobeneficiosa sin necesidad de buscar resultados en estudios de costoefectividad.
- **Conclusión:** El GEG-Local consideró que el análisis de costo-efectividad estaría a favor de la intervención

Equidad: El GEG-Local consideró esta intervención incrementaría la equidad sanitaria

Aceptabilidad de los profesionales de la salud:

-
- El GEG-Local consideró que no todos los profesionales de la salud estarían de acuerdo con prescribir el tratamiento pues hay preocupación por los efectos adversos de esta medicación.
 - **Conclusión:** La intervención probablemente sea aceptable por los principales responsables

Factibilidad:

- El GEG-Local consideró que esta prueba esta disponible en la mayoría de laborarotorios públicos y privados.
- **Conclusión:** La intervención es factible.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que el uso de los corticoides (como prednisona) mejora los desenlaces de fuerza muscular, rendimiento cronometrado, funcionalidad en comparación al placebo, pero a la largo plazo se observa deterioro del pacientes y efectos secundarios no deseables. El GEG-Local decidió formular una **recomendación a favor** del uso de corticoides para pacientes con DMD.
- **Fuerza de la recomendación (certeza):**
- El riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la RS fue serio. Además la imprecisión por bajo tamaño muestral o IC amplios en algunos estudios, disminuyó la certeza de la evidencia. Sin embargo, el comité consideró que para este tipo de enfermedad por ser de muy baja prevalencia se justificarían las limitaciones de esto estudios (30, 31). Por ello, el GEG-Local decidió formular una **recomendación fuerte** sobre el uso corticoides para pacientes con DMD.

PICO 4.2

No se establecieron recomendaciones específicas para la PICO 4.2 dado que ya estarían incorporadas como parte de la PICO 4.1.

PICO 4.3

La matriz EtD para las recomendaciones cuantitativas se colocan en el **Anexo N° 9**.

Prioridad:

- El GEG-Local consideró que de recibir glucocorticoides oportunamente, se puede lograr preservar la función motora y funcionalidad en los pacientes.
- **Conclusión:** El GEG-local consideró que el problema es una prioridad.

Efectos deseables:

- El GEG-Local consideró que a pesar de las mejoras en algunos desenlaces, la funcionalidad de los pacientes siguen deteriorándose. Por lo que, no es tratamiento curativo pero enlentece la progresión de la enfermedad.
- **Conclusión:** El GEG-local consideró que los efectos deseados anticipados fueron moderados

Efectos no deseables: El GEG-local consideró los efectos no deseados anticipados fueron pequeños

Certeza de la evidencia: El GEG-local consideró que la certeza fue muy baja.

Valores:

El GEG-local consideró que no existió incertidumbre importante o variabilidad en cuanto a cuánto valora la gente los resultados principales.

Balance de efectos

El GEG-Local consideró que el balance de efectos deseables y no deseables probablemente favorece la intervención.

Recursos requeridos:

- El GEG-Local consideró que el deflazacort tienen mayor costo que la prednisona (150 soles versus 6 soles al mes). Está aprobado para su uso por la DIGEMID. Esta en el PNUME y por lo tanto podría ser cubierto y prescrito en los establecimientos públicos de salud.
- **Conclusión:** El GEG-local consideró que los requisitos de recursos (costos) implican costos moderados.

Certeza de la evidencia de los recursos necesarios:

No se incluyeron estudios

Análisis costo-efectividad

No se incluyeron estudios

Equidad: El GEG-Local consideró esta intervención incrementaría la equidad sanitaria

Aceptabilidad de los profesionales de la salud:

- El GEG-Local consideró que no todos los profesionales de la salud estarían de acuerdo con prescribir el tratamiento pues hay preocupación por los efectos adversos de esta medicación.
- **Conclusión:** La intervención probablemente sea aceptable por los principales responsables

Factibilidad:

- El GEG-Local consideró que se pueden realizar todos los trámites necesarios para disponer de este medicamento en los EESS donde se atienden a pacientes con DMD.
- **Conclusión:** La intervención es factible.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que el deflazacort mejora la función muscular, los desenlaces de rendimiento cronometrado y presenta menores efectos secundarios que la prednisona; por lo que, el GEG-Local decidió formular una **recomendación a favor** sobre el uso deflazacort para pacientes con DMD.

- **Fuerza de la recomendación (certeza):**

El riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la RS y del ECA considerado fueron serios. Además la imprecisión por bajo tamaño muestral o IC amplios en algunos estudios, disminuyó la certeza de la evidencia. Sin embargo, el comité consideró que para este tipo de enfermedad por ser de muy baja prevalencia se justificaría las limitaciones de los estudios (30, 31). Por ello, el GEG-Local decidió formular una **recomendación fuerte** sobre el uso deflazacort.

PICO 4.4

La matriz EtD para las recomendaciones cuantitativas se colocan en el **Anexo N° 9**.

Prioridad:

- El GEG-Local consideró que de recibir corticoides oportunamente, se puede lograr preservar la función motora y funcionalidad en los pacientes.
- **Conclusión:** El GEG-local consideró que el problema es una prioridad.

Efectos deseables: El GEG-local consideró que los efectos deseados anticipados fueron variables

Efectos no deseables: El GEG-local consideró los efectos no deseados anticipados fueron variables

Certeza de la evidencia: El GEG-local consideró que la certeza fue muy baja.

Valores: El GEG-local consideró que no existió incertidumbre importante o variabilidad en cuanto a cuánto valora la gente los resultados principales.

Balance de efectos: El GEG-Local consideró que el balance de efectos deseables y no deseables no favorece ni la intervención ni la comparación.

Recursos requeridos: El GEG-local consideró que los requisitos de recursos no implican ni ahorros ni costos

Certeza de la evidencia de los recursos necesarios:

No se incluyeron estudios

Análisis costo-efectividad

No se incluyeron estudios

Equidad: El GEG-Local consideró esta intervención probablemente no impactaría en la equidad

Aceptabilidad de los profesionales de la salud:

- El GEG-Local consideró que la dosis diarias son más ampliamente usadas y aceptadas en comparación con la dosis de fin de semana.
- **Conclusión:** La intervención de dosis de fin de semana probablemente sean menos aceptables por los principales responsables.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que la intervención es factible.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que los resultados mostraron beneficios y riesgos variables, pudiendo tener las dosis de fin de semana menos aceptabilidad por parte de los profesionales. Por ello, el GEG-Local decidió formular una **recomendación a favor** del uso de prednisona a dosis de 0.75mg/kg/día para el tratamiento de la DMD.
- **Fuerza de la recomendación (certeza):** El riesgo de sesgo del estudio incluido en la RS fue serio. La imprecisión por bajo tamaño muestral y/o IC amplios disminuyeron la certeza de la evidencia. Por ello, el GEG-Local decidió formular una **recomendación condicional** sobre el uso de prednisona a dosis de 0.75mg/kg/día para el tratamiento de la DMD.

Recomendación y Puntos de buena práctica clínica

Recomendación:
• En pacientes con diagnóstico de DMD se recomienda el uso de corticoides. (Certeza: Baja. Fuerza y dirección: Fuerte a favor). • 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. (Certeza: Baja. Fuerza y dirección: Fuerte a favor). • En pacientes con diagnóstico de DMD se recomienda como segunda elección de tratamiento entre los corticoides a la prednisona (0.75 mg/Kg/día). (Certeza: Baja. Fuerza y dirección: Fuerte a favor). • En pacientes con diagnóstico de DMD se sugiere seguir el esquema de dosis diaria de corticoides, prednisona o deflazacort. (Certeza: Muy baja. Condicional a favor) • Para pacientes con diagnóstico de DMD podrían ser utilizados otros esquemas de tratamiento como los de días alternos o de fines de semana. (Certeza: Muy baja. Condicional a favor)
Punto de buena práctica clínica:
• Antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides se deben considerar las contraindicaciones y efectos adversos para población pediátrica. (Ver anexo 11 secciones A y C) • Durante el tratamiento con glucocorticoides se debe considerar realizar los controles necesarios y la suplementación en pacientes con corticoterapia crónica. (Ver anexo 11 secciones B y C)

- v. **Pregunta 5: 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?**

Conceptos Previos

Ataluren es un medicamento aprobado para el tratamiento de mutaciones sin sentido en pacientes con DMD (DMDss). Es administrada por vía oral. Su mecanismo de acción se basa en la promoción de la lectura ribosomal, evitando un codon STOP prematuro, permitiendo la producción de la proteína de distrofina (70, 71).

Justificación de la pregunta

Ataluren ha sido aprobado para su uso en países como Brazil, Chile, Corea del Sur, Islandia, Israel, Kazakhstan, Liechtenstein, Noruega, Ucrania, y la Unión Europea. Determinar su utilidad en terminos de eficacia y seguridad en nuestro contexto es de importancia para que posteriormente se puedan establecer mecanismos de financiamiento para los pacientes que la requieran.

Búsqueda de revisiones sistemáticas y/o estudios primarios

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS y de RS publicadas como artículos científicos, como se detalla en la sección de métodos (**Anexo N° 6**). Se identificaron 5 estudios a texto completo, de los que se decidió incluir 1. Adicionalmente, se identificó un estudio primario que no se incluyó en la RS, que se adicionó al análisis. A continuación, se resumen las características de los estudios seleccionados y su calidad usando la herramienta AMSTAR-II (**Anexo N° 7**).

Estudio	Puntaje AMSTAR-II	Diseño/ Metodología	Fecha de la búsqueda	N estudios / pacientes incluidos	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados
Campbell C, 2020	11/16	RS con MA	Febrero, 2019	2 ECAs / Ataluren: 171 Placebo: 171 Total: 342	Distancia de caminata de 6-minutos (6minWD), Tiempo de caminata de 10 metros (10mWT), Tiempo de subida de 4 escalones, Tiempo de bajada de 5 escalones, Empeoramiento de 10% en caminata de 6 minutos
Mercuri E, 2020	7/9*	Casos y controles (análisis secundario)	-	2 Cohortes (STRIDE, CONSORT) / Ataluren: 181 Placebo: 181 Total: 362	Edad de pérdida de deambulación

*New-Castle Ottawa

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
5.1	Pacientes paciente con diagnóstico de DMD con mutaciones sin sentido (DMDss)	• Ataluren / Corticoides	Distancia de caminata de 6-minutos (6minWD), Tiempo de caminata de 10 metros (10mWT), Tiempo de subida de 4 escalones, Tiempo de bajada de 4 escalones, Empeoramiento de 10% en caminata de 6 minutos, Edad de pérdida de deambulación Eventos adversos, eventos adversos asociados a ataluren, eventos adversos que llevan a la

			discontinuación de ataluren, eventos adversos severos
--	--	--	---

Resumen de la evidencia

PICO 5.1

- Desenlaces funcionales
 - Incluyen: Distancia de caminata de 6-minutos (6minWD), Tiempo de caminata de 10 metros (10mWT), Tiempo de subida de 4 escalones, Tiempo de bajada de 4 escalones
 - Para estos desenlaces, se contó con una RS (Campbell et al, 2020), reportando los hallazgos de los dos ECAs realizados a la fecha.
 - El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (Febrero, 2019)
 - Resumen de la evidencia
 - La RS realizó un MA de 2 ECA (n=342) encontrando una diferencia media de 17.2 metros mas (IC95%: 0.2-34.1) en la distancia recorrida en 6 minutos entre el grupo de Intervención y el grupo de tratamiento estándar. Resultados a favor de ataluren.
 - Asimismo, se encontró una diferencia de 1.1 segundos menos (CI95%: 2.2-0.1) en el tiempo de caminata de 10 metros, 1.6 segundos menos (IC95%: 2.9-0.4) para subir 4 escalones y 1.9 segundos menos (CI95%: 3.2-0.6) para bajar 4 escalones. Resultados a favor de ataluren.
- Desenlace de pronóstico
 - Incluyen: Empeoramiento de 10% en caminata de 6 minutos, Edad de pérdida de deambulación
 - Para el primer desenlace, se contó con la RS mencionada anteriormente, mientras que para el segundo, se contó con un estudio observacional de análisis secundario de comparación de cohorte histórica.
 - El GEG-Local consideró que no era factible realizar una MA de actualización dada que se cuenta con evidencia actualizada.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Campbell et al realizó un MA de 2 ECA (n=342) encontrando un un HR de 0.68 (CI95%: 0.48 a 0.94) para el riesgo de empeoramiento del 10% en la caminata 6 minutos. Resultados a favor de ataluren.
 - El estudio de Mercuri et al utilizó dos cohortes prospectivas (n=362) con un seguimiento medio de 4 años, encontrando un HR de 0.28 (CI95%: 0.19-0.42) para el riesgo de pérdida de capacidad de deambulación. Resultados a favor de ataluren.
- Ocurrencia de efectos secundarios

- Incluyen: Eventos adversos, eventos adversos asociados a ataluren, eventos adversos que llevan a la discontinuación de ataluren, eventos adversos severos
- Se contó con los resultados expuestos de forma narrativa por la RS y el estudio observacional.
- El GEG-local no consideró factible realizar una MA de novo a partir de estos resultados dada que se cuenta con evidencia actualizada.
- Resumen de la evidencia
 - Respecto a los ensayos clínicos, se reportaron eventos adversos leves a moderados en 82.5% y 83.5% para ataluren comparados 82.5% y 79.1% para placebo. Por otro lado, la cohorte STRIDE, incluida en el estudio de Mercuri et al, reporta eventos adversos en 20.2%.
 - De estos, se consideraron asociados a ataluren en 45.6% y 33.9% en cada ensayo clínico, mientras que fue 2.3% para la cohorte prospectiva. Los eventos adversos que llevan a la discontinuación del tratamiento no se presentaron durante el primer ensayo. En el segundo, solo se presentaron 2, 1 de los cuales se encontraba en el grupo placebo. El paciente que discontinuo ataluren lo hizo por constipación. En contraste, la cohorte reporta 3 pacientes que discontinuaron el tratamiento (1.4%).
 - En tanto a eventos adversos severos, ningún evento adverso fue mortal en ninguno de los estudios.
 - Los eventos adversos mas frecuentes fueron traumatismos, infecciones, del área de administración, y desordenes gastrointestinales.

De la evidencia a la decisión

La matriz se coloca en el **Anexo N° 9**

Prioridad del problema: El GEG-local consideró que

- El tratamiento podria iniciarse oportunamente y lograr preservar la función motora y funcionalidad de los pacientes dado que para estas enfermedades las opciones terapéuticas siguen siendo escasas.
- Los pacientes que podrían recibir ataluren son una proporción que no supera el 10-15% (DMD con mutaciones sin sentido). Para pacientes con DMD sin esta mutación no esta referida la presente pregunta ni intervención. el problema es una prioridad.
- **Conclusión:** Es un problema prioritario

Efectos deseados: El GEG-Local consideró que:

- Las variables referidas a empeoramiento y perdida de deambulaci3n son criticas para el paciente y segun los resultados reportados impactarian considerablemente a favor del paciente.
- **Conclusi3n:** Los efectos deseados anticipados son moderados (**Calidad de la evidencia: Moderado**).

Efectos no deseados: El GEG-local consideró que:

- La mayor proporción de efectos adversos no severos son de tipo GI e infecciones respiratorias. Las infecciones respiratorias si son de consideraci3n para los pacientes con

DMD, sin embargo son de tipo IR de vías aéreas superiores. Las infecciones y diarreas se reportaron sobretodo en el grupo de ataluren más corticoides .

- Los eventos adversos severos no se reportan como relacionadas al ataluren.
- **Conclusión:** Los efectos no deseados son pequeños

Certeza de la evidencia: El GEG-local consideró que la certeza global fue baja.

Valores: El GEG-local consideró que

- El test de los 6 minutos se está siendo cuestionado en relación a que podría ser un tiempo prolongado de valoración.
- **Conclusiones:** Probablemente no existe variabilidad importante en como distintas personas valoran los desenlaces primarios.

Balance de efectos: El GEG-Local consideró que

- La mayoría de beneficios reportados son de evaluaciones funcionales.
- La mayor proporción de efectos adversos no severos son de tipo GI e infecciones respiratorias. Las infecciones respiratorias si son de consideración para los pacientes con DMD, sin embargo son de tipo IR de vías aéreas superiores. Las infecciones y diarreas se reportaron sobretodo en el grupo de Ataluren más corticoides .
- Los eventos adversos severos no se reportan como relacionadas al Ataluren.
- **Conclusiones:** El balance de efectos deseables y no deseables probablemente favorece la intervención con Ataluren.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- Un reporte del IETSI-Essalud reporta que a pesar de que no se dispone del precio comercial de ataluren en Perú, su costo en el mercado internacional asciende a 1,050,575.4 soles por paciente, para un niño de 18.5 kg.
- **Conclusión:** Los costos requeridos son grandes.

Certeza de la evidencia sobre recursos requeridos: No se incluyeron estudios

Costo-efectividad: El GEG-Local consideró que:

- El Instituto Nacional de Farmaco Economía de Irlanda realizó un análisis de costo-efectividad encontrando un ICER de 8,615,442 soles por Años de vida ajustado por calidad (QALYs). Este valor se contrasta con el reportado bajo las suposiciones del fabricante, quienes obtienen un ICER de 3,712,208 soles/QALY.
- Un estudio independiente desarrolló un modelo tomando en cuenta la herramienta DMDSAT (Functional Ability Self-Assessment Tool). Con esto, obtienen un ICER basado en la perspectiva de salud en 7,440,505 soles/QALY, y desde la perspectiva social de 6,531,787 soles/QALY.
- **Conclusión:** No se incluyeron estudios locales.

Equidad: El GEG-Local consideró que:

- El reto en cuanto al costo podría generar brechas de tratamiento. Sin embargo la decisión se debería valorar caso por caso. Además sería elegible para un subgrupo muy reducido para pacientes DMD (< 15%).
- **Conclusión:** La equidad en salud podría ser variable.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que:

- El reto en cuanto al costo podría generar brechas de tratamiento. Sin embargo la decisión se debería valorar caso por caso. Además sería elegible para un subgrupo muy reducido para pacientes DMD (< 15%).
- **Conclusión:** La intervención es de aceptabilidad variable

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- Por el criterio del costo y de la costoefectividad se limitaría su posibilidad de factibilidad.
- Sin embargo la decisión se debería valorar caso por caso. Además sería elegible para un subgrupo muy reducido para pacientes DMD (< 15%).
- **Conclusión:** La factibilidad varía.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la intervención ataluren puede ser útil para el tratamiento de pacientes con DMDss. Por ello, el GEG-Local decidió dar una **recomendación a favor** del uso de Ataluren.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido al costo y la certeza, se se decidió asignarle una **recomendación condicional** a esta recomendación.

Recomendación y Puntos de buena práctica clínica

Recomendación:
Para pacientes con diagnóstico de DMD con mutaciones sin sentido, se sugiere utilizar ataluren. (Certeza: Baja (⊕⊕○○)). Fuerza y dirección: Condicional a favor)
Punto de buena práctica clínica:
• La decisión del inicio de tratamiento oportuno debe estar a cargo de un comité de expertos.

- vi. **Pregunta 6: En pacientes con Distrofia Muscular De Duchenne candidatos a salto de exon 51 , ¿es eficaz y seguro el tratamiento con eteplirsén mas corticoesteroides comparado con corticoesteroides?**

Conceptos Previos

Eteplirsén es un medicamento aprobado usado para el tratamiento de DMD. 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 transcripto final y restaura el marco de lectura, aumentando así la producción de distrofina, trunca pero funcional. (72).

Justificación de la pregunta

El eteplirsén ha sido aprobado en la Unión Europea y Estados Unidos. Determinar su utilidad en nuestro contexto es de importancia para establecer mecanismos de financiamiento para los pacientes que la requieran.

Búsqueda de revisiones sistemáticas y/o estudios primarios

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS y de RS publicadas como artículos científicos. También se realizó la búsqueda de estudios primarios, como se detalla en la sección de métodos (**Anexo N° 6**). Se identificaron 5 estudios a texto completo, 3 revisiones sistemáticas y 2 estudios primarios. A continuación se presenta un resumen de las características de los estudios seleccionados y su calidad usando la herramienta AMSTAR II y Cochrane Risk of bias Tool for randomized controlled trials (**Anexo N° 7**).

Estudio	Puntaje AMSTAR-II	Diseño/ Metodología	Fecha de la búsqueda	N estudios / pacientes incluidos	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados
Shimizu-Motohashi, 2018	9/16	Revisión sistemática	Noviembre 2017	1 [23]/ 12	Diferencia en 6MWT a las 24 semanas entre eteplirsén y placebo, efectos adversos
Pascual-morena, 2020	9/16	Revisión sistemática	Diciembre 2019	4 Mendell et al. (2013), Mendell et al. (2016), Kinane et al.28, Charleston et al.29 // 181	Diferencia en 6MWT entre eteplirsén y placebo
Randeree, 2017	7/16	Análisis combinado	Noviembre 2017	4 Kinali et al 2009, Cirak et al 2011, Mendell et. al 2013 and Mendell et. al 2016 //38	Porcentaje de cambio de fibras de distrofina positivas antes y después del tratamiento, efectos adversos
Khana, 2019	2/7*	Análisis combinado de ECAs	No aplica	3 Study 201/202, Study 204 and Study 301//74	Cambio anual en el porcentaje de la Capacidad vital forzada
Alfano, 2019	9/16	Análisis combinado de ECAs	No aplica	2 Study 201 and 202//12	Diferencia en 6MWT entre eteplirsén y placebo, cambio anual en el porcentaje de la capacidad vital forzada, porcentaje de cambio de fibras de distrofina positivas antes y después del tratamiento, efectos adversos

* Cochrane Risk of bias Tool for randomized controlled trials

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
6.1	Pacientes paciente con diagnóstico de DMD con mutaciones sin sentido (DMDss)	• Eteplirsén / Corticoides-Placebo	• Distancia de caminata de 6-minutos (6minWD), cantidad de fibras de distrofina, función pulmonar (cambio en el % de la capacidad vital forzada). • Eventos adversos, eventos adversos asociados a eteplirsén, eventos adversos que llevan a la discontinuación de eteplirsén, eventos adversos severos

Resumen de la evidencia

PICO 6.1

- Desenlaces funcionales
 - Incluyen: Distancia de caminata de 6-minutos (6minWD), porcentaje de fibras de distrofina después del tratamiento
 - Para estos desenlaces tuvimos tres revisiones sistemáticas y 1 estudio primario (Shimizu-Motohashi et. al. 2018, Pascual-Morena et. al. 2020, Randeree et. al. 2017, Khana et. al. 2019 y Alfano et. al. 2019)
 - El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (Mayo, 2020)
 - Resumen de la evidencia
 - La RS de Shimizu-Motohashi y col. tuvo un solo ECA (n=12) reportó una diferencia de 38.45 m [-35.65 – 112.55] en la distancia de caminata de 6-minutos (6minWD) a favor del tratamiento con eteplirsén en comparación de los tratados con placebo.
 - La RS de Pascual-Morena y col. reportó una diferencia media de 67.3 m [27.32 – 107.28] en la distancia de caminata de 6-minutos (6minWD) a favor del tratamiento con eteplirsén en comparación de los tratados con placebo.
 - La RS de Randeree y col. encontró un cambio del porcentaje de distrofina antes y después del tratamiento de 2.24% con eteplirsén.
 - El estudio de Khana et. al. encontró un cambio anual en el porcentaje de la capacidad vital forzada de 3.37 [1.93 – 4.8] (Study 201/202), de 1.90 [0.52 – 3.28] (Study 204) y 1.77 [0.12 – 3.43] (Study 301) en el grupo de pacientes tratados con eteplirsén.
 - El estudio de Alfano et. al. encontró un promedio de 381.8 m en la prueba de 6minWD, una función pulmonar promedio a las 24 semanas de 92% y una diferencia significativa de la expresión de distrofina en el grupo de pacientes tratados con eteplirsén.
- Ocurrencia de efectos secundarios

- Incluyen: Eventos adversos, eventos adversos asociados a la administración de eteplirsén.
- Se contó con los resultados expuestos por dos RSs.
- El GEG-local no consideró factible realizar una MA de novo a partir de estos resultados.
- Resumen de la evidencia
 - Shimizu-Motohashi et. al. reportó un RR de 0.67 [0.27 – 1.64] para reacciones del sitio de inyección, un RR 0.5 [0.04 – 6.08] para toxicidad renal sin diferencias entre eteplirsén y placebo.
 - Randeree et. al. reportó el porcentaje de efectos adversos (n=38), los cuales fueron: Respiratorios (25%), Procedimentales (20%), Gastro-intestinales (20%), Neurológicos (13%), Renales (12%), inmunológicos (9%), Hematológicos (5%), Cardiovasculares (4%), Genitourinarios (1%).

De la evidencia a la decisión

La matriz se coloca en el **Anexo N° 9**

Prioridad del problema: El GEG-local consideró que:

- El tratamiento podría iniciarse oportunamente y lograr preservar la función motora y funcionalidad de los pacientes dado que para estas enfermedades las opciones terapéuticas siguen siendo escasas.
- **Conclusión:** es un problema prioritario.

Efectos deseados: El GEG-local consideró que:

- Las variables funcionales son las que permiten valorar la importancia de los efectos deseados. Entre ellas el test funcional de caminata es el que reporta mejores resultados a favor del tratamiento.
- El tamaño de muestra de los pacientes en seguimiento sometidos al uso de esta molécula es aún muy pequeño como para reconocer la ocurrencia de resultados de eficacia.
- **Conclusión:** No se conoce

Efectos no deseados: El GEG-local consideró que:

- La presencia de EAS como trombos en zona de infusión y fracturas podría resultar en desenlaces muy desfavorables para el paciente. El tamaño de muestra de los pacientes en seguimiento sometidos al uso de esta molécula es aún muy pequeño como para reconocer la ocurrencia de EA y EAS.
- **Conclusión:** No se conoce

Certeza de la evidencia: El GEG-local consideró que la certeza global fue muy baja.

Valores: El GEG-local consideró que:

- **Conclusión:** Probablemente haya una importante incertidumbre o variabilidad

Balance de efectos: El GEG-Local consideró que

- **Conclusión:** Probablemente favorezca la intervención

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- Se trataría de medicamentos de muy alto costo
- **Conclusión:** No se conoce

Certeza de la evidencia sobre recursos requeridos: No se incluyeron estudios

Costo-efectividad: El GEG-Local consideró que:

- Incluso bajo el supuesto de que eteplirsén restaura a todos los pacientes con DMD a una salud perfecta por 40 años adicionales de vida, al costo anual actual de \$ 1,002,000, generaría un costo por AVAC de \$ 1,110,000 y el costo por año de vida ganado sería de \$ 1,450,000, excediendo con creces umbrales comúnmente aceptados de costoefectividad (64).
- **Conclusión:** No se incluyeron estudios de costoefectividad.

Equidad: El GEG-Local consideró que:

- El reto en cuanto al costo podría generar brechas de tratamiento. Sin embargo una decisión sobre el tratamiento se podría valorar caso por caso.
- **Conclusión:** La equidad varía.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** No se conoce

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- Por el criterio del costo y de la costoefectividad se limitaría su posibilidad de factibilidad.
- Sin embargo la decisión se debería valorar caso por caso.
- **Conclusión:** La factibilidad varía.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la evidencia aún es insuficiente para establecer la dirección de una recomendación a favor del uso del Eteplirsén. Por lo tanto, el GEG-Local no formuló una **recomendación ni a favor ni en contra** para eteplirsén, siendo un comité de expertos el encargado de evaluar de manera individualizada el inicio del tratamiento con esta molécula.
- **Fuerza de la recomendación (certeza):** El estudio incluido presenta un serio riesgo de sesgo, imprecisión por el tamaño muestral y evidencia indirecta por los desenlaces subrogados. Por ello, el GEG-Local decidió formular una **recomendación de tipo buena práctica clínica**.

Recomendación y Puntos de buena práctica clínica

Punto de buena práctica clínica:
• 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.

vii. Pregunta 7: 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?

Conceptos Previos

El tratamiento base de la DMD con glucocorticoides ayuda a mejorar la función motora, la función pulmonar, reducir el riesgo de escoliosis, etc. pero no representa una terapia curativa. Actualmente, las terapias genéticas que ocasionan el salto de exón, o “exon skipping” en inglés, están recibiendo mayor atención como terapias modificadoras de la enfermedad (73). El objetivo de estos medicamentos es corregir el gen defectuoso mediante el uso de oligonucleótidos antisentido para ‘saltar’ u omitir los exones objetivo a nivel del pre-ARN mensajero, produciendo una secuencia de codones muy similar a la distrofina original y total o parcialmente funcional (74).

Estas terapias génicas de salto de exón, o “exon skipping” están dirigidos a mutaciones específicas ocasionadas por la delección de uno o varios exones (14). El golodirsén (Exon 53 PMO, SRP 4053 o también conocido como 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 (75-77). 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 clínicos (78).

Basados en dicho estudio el golodirsén recibió su primera aprobación el 12 de diciembre de 2019 en Estados Unidos como una terapia prometedora. Esta disponible como una dosis única que contienen 100 mg / 2 ml de golodirsén. La dosis aprobada de golodirsén es de 30 mg/kg administrados por infusión intravenosa durante 35 a 60 min una vez a la semana (79). Su permanencia está supeditada a los nuevos resultados de ensayos clínicos confirmatorios.

Justificación de la pregunta

La omisión de exones como terapias génicas parece ser una opción beneficiosa en pacientes con DMD susceptibles a la omisión del exón 53 aunque con desenlaces primarios biológicos (80). Su aplicabilidad puede ser un desafío, sobre todo, en países de bajos ingresos. Por ello, el GEG decidió incorporar la pregunta con el objetivo de contar con la mejor evidencia disponible para recomendar o no el uso de este medicamento en nuestro país considerando su disponibilidad, el riesgo/beneficio y el costo que implica.

Búsqueda de revisiones sistemáticas y/o estudios primarios

Se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS, y de RS publicadas como artículos científicos. Los términos de la búsqueda sistemática realizada en tres bases de datos se explican en el **Anexo N° 6**. No se encontraron guías clínicas basadas en evidencia que respondan a la pregunta clínica planteada ni RS. La lista de estudios excluidos se describe en el **Anexo N° 6**.

Se realizó una búsqueda de estudios primarios. La estrategia de la búsqueda sistemática, el flujograma y la lista de estudios excluidos a texto completo en tres bases de datos se detalla en

el **Anexo N° 6**. Luego de la evaluación a texto completo, se seleccionó 1 estudio clínico exploratorio fase I/II (78). Las características de dicho estudio se detallan a continuación.

Estudio	Metodología/ Número de pacientes	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados	Observaciones
Frank DE, 2020	- Estudio Clínico Exploratorio Fase I/II - Total: 25 pacientes con DMD susceptibles a la omisión del exón 53 con un régimen estable de corticoides previo.	Eventos adversos, porcentaje de la omisión del exon 53, porcentaje de fibras musculares positivas, porcentaje de distrofina normal.	Resultados publicados hasta la semana 48 de seguimiento

Adicionalmente, se revisó la página *Clinicaltrials.gov* con los términos “golodirsén”, “SRP-4053”, “Exon 53 PMO”, “Vyondys 53” con fecha de búsqueda 01/02/2021. Se hallaron 5 protocolos, de los cuales 2 protocolos en curso fueron de ensayos clínicos de fase III (NCT03532542, NCT02500381); 2 protocolos no reclutando aún uno de fase II (NCT04179409) y otro de fase IV (NCT04708314). Por último, se halló el protocolo NCT02310906 correspondiente al estudio clínico exploratorio incluido en la búsqueda de estudios primarios.

Se realizó la evaluación de riesgo de sesgos mediante el instrumento de Cochrane (**Anexo N° 7**).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
7.1	Pacientes con DMD susceptibles a la omisión del exón 53	Golodirsén/placebo o corticoide	Mortalidad, mejora de la función motora, respiratoria, calidad de vida, eventos adversos, etc

Resumen de la evidencia

La tabla SOF se describe en el **Anexo N° 8**.

El ensayo clínico exploratorio fase I/II de Frank 2020 fue el único estudio incluido en el análisis. La fase 1 del estudio fue randomizado, doble ciego, controlado con placebo con una titulación de dosis progresiva (infusión intravenosa de 4,10,20 y 30 mg/kg/una vez a la semana) y con un seguimiento de 12 semanas. Al final de las cuales, se evaluó la farmacocinética y seguridad del golodirsén en 8 en el grupo intervención y 5 en el grupo placebo. La fase 2 fue de etiqueta abierta y consistió de 4 brazos: los pacientes enrolados en el brazo 1 y 2 de la fase 1 que continuaron el seguimiento a dosis de 30 mg/kg/semana hasta culminar la semana 168; un tercer brazo de 13 pacientes nuevos que recibieron la misma dosis; y un cuarto brazo de 14 pacientes no susceptibles a la omisión del exón 53 que continuaron con el manejo estándar.

El objetivo de la fase 2 fue evaluar la eficacia del tratamiento con desenlaces de funcionalidad muscular y respiratoria a las 144 semanas, y con desenlaces biológicos de nivel de proteínas, intensidad de distrofina, porcentaje de distrofina positiva y omisión del exón 53 a las 48 semanas. Los resultados de estos últimos análisis fueron reportados por Frank2020 (78). Se

encontraron resultados preliminares publicados en la página clinicaltrial.gov. Sin embargo, hasta la fecha de la realización de la búsqueda sistemática, no se habían publicado los resultados finales en formato artículo en una revista científica sometida a la revisión por pares, por lo que se decidió no incluirlos en el análisis.

A continuación, se detallan los desenlaces primarios biológicos a las 48 semanas de seguimiento reportados por Frank2020:

- **Nivel de la expresión de distrofina medido por western blot (% de distrofina normal)**

En el estudio de Frank2020 (n=25 pacientes), la media del porcentaje de distrofina normal al inicio del estudio fue de 0.095% (DE= 0.068%; rango de 0.02% a 0.31%). A las 48 semanas de seguimiento, fue de 1.019% (DE=1.033%, rango de 0.09% a 4.30%) (p<0.001). Se halló una media de aumento de 16 veces pero no se detalló la DE ni el rango. **(calidad de la evidencia muy baja).**

- **Porcentaje de fibras musculares positivas para distrofina**

En el estudio de Frank2020 (n=25 pacientes), la media del porcentaje de fibras musculares positivas el inicio del estudio fue de 1.430% (DE=2.042, rango de 0.06% a 9.75%). A las 48 semanas de seguimiento, fue de 10.471% (DE=10.102%, rango de 0.87% a 32.59%). Se halló una media de aumento de 13.461 veces (DE=11.9171, rango de 1.88% a 49.67) (p < 0.001). **(calidad de la evidencia muy baja).**

- **Porcentaje de la omisión del exon 53 medido por RCP-TI**

En el estudio de Frank2020 (n=25 pacientes), la media del porcentaje de omisión de exón 53 al inicio del estudio fue de 2.590% (DE=4.0864%, rango de 0.00% a 14.69%). A las 48 semanas de seguimiento fue de 18.953% (DE= 13.2245%, rango de 2.62% a 48.03%). Lo cual representa un aumento de 28.897 veces (DE=39.6763, rango de 2.59% a 150.36%). **(calidad de la evidencia muy baja).**

- **Eventos adversos**

Todos los pacientes presentaron al menos un EA. Ninguno de ellos fue grave y no ocasionaron la discontinuidad del tratamiento. Dos pacientes presentaron EA moderados: infección por *Staphylococcus aureus* asociado al uso de acceso venoso central y pirexia. **(calidad de la evidencia baja).**

De la evidencia a la decisión

La matriz EtD para las recomendaciones se colocan en el **Anexo N° 9**.

Prioridad:

- El GEG-Local consideró que es importante estar a la expectativa de una nueva terapia curativa para el DMD que pueda iniciarse oportunamente para lograr preservar la función motora y funcionalidad de los pacientes.
- **Conclusión:** El GEG-local consideró que el problema es una prioridad.

Efectos deseables:

- El comité consideró que las variables funcionales son las que permiten valorar la importancia de los efectos deseables (i.e test funcional de caminata). Además, el tamaño de muestra fue muy pequeño como para reconocer la ocurrencia de resultados de eficacia.
- **Conclusión:** El El GEG-local consideró que los efectos deseados aún no son bien conocidos para desenlaces críticos.

Efectos no deseables: El comité consideró que el tamaño de muestra fue muy pequeño como para reconocer la ocurrencia de EA y EAS.

Conclusión: El El GEG-local consideró que los efectos no deseados aún no son totalmente conocidos.

Certeza de la evidencia:

- Debido al resgo de sesgo de los estudios, a los desenlaces subrogados estudiados y al pequeño tamaño muestral.
- El GEG-local consideró la certeza de la evidencia como **muy baja** debido

Valores:

El GEG-local consideró que posiblemente exista una incertidumbre o variabilidad importante de cuánto valoran los pacientes los resultados del estudio incluido.

Balance de efectos

El GEG-Local consideró que el balance de efectos deseables y no deseables aún no es totalmente conocido.

Recursos requeridos: El GEG-local consideró que los requisitos de recursos (costos) aún no son conocidos.

Certeza de la evidencia de los recursos necesarios:

No se incluyeron estudios

Análisis costo-efectividad

- Con evidencias indirectas y asumiendo los mismos costos que el eteplirsén: Incluso bajo el supuesto de que golodirsén restaura a todos los pacientes con DMD a una salud perfecta por 40 años adicionales de vida, al costo anual actual de \$ 1,002,000, generaría un costo por AVAC de \$ 1,110,000 y el costo por año de vida ganado sería de \$ 1,450,000, excediendo con creces umbrales comúnmente aceptados de costoefectividad (64).
- **Conclusión:** : No se incluyeron estudios de costoefectividad.

Equidad:

El GEG-Local consideró el elevado costo del medicamento podría generar brechas de tratamiento. Sin embargo una decisión sobre el tratamiento se podría valorar caso por caso.

Conclusión: El GEG-Local consideró que la equidad sanitaria podría ser variable

Aceptabilidad de los profesionales de la salud:

El GEG-Local consideró que la aceptabilidad aún no es conocida

Factibilidad:

El GEG-Local consideró que la aceptabilidad aún no es conocida

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la evidencia aún es insuficiente para establecer la dirección de una recomendación a favor del uso del golodirsén. Por lo tanto, el GEG-Local no formuló una **recomendación ni a favor ni en contra** para golodirsén, siendo un comité de expertos el encargado de evaluar de manera individualizada el inicio del tratamiento con esta molécula.
- **Fuerza de la recomendación (certeza):** El estudio incluido presenta un serio riesgo de sesgo, imprecisión por el tamaño muestral y evidencia indirecta por los desenlaces subrogados. Por ello, el GEG-Local decidió formular una **recomendación de tipo buena práctica clínica**.

Consideraciones de implementación:

No establecidas

Recomendación y Puntos de buena práctica clínica

Puntos de buena práctica clínica
• 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.

- viii. **Pregunta 8: 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?**

Conceptos Previos

El tratamiento base de la DMD/DMB con glucocorticoides ayuda a mejorar la función motora, la función pulmonar, reducir el riesgo de escoliosis, etc. pero no representa una terapia curativa. Actualmente, las terapias genéticas que ocasionan la omisión de exón, o exon skipping en inglés, están recibiendo mayor atención como terapias modificadoras de la enfermedad (73). El objetivo de estos medicamentos es corregir el gen defectuoso mediante el uso de oligonucleótidos antisentido actuando a nivel del ARN mensajero precursor (ARNm), produciendo una secuencia de codones muy similar a la distrofina original y total o parcialmente funcional (74).

Estas terapias génicas están dirigidas a eliminar mutaciones específicas ocasionadas por la delección de uno o varios exones (14). El vitolarsén (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 viltolarsén es un oligonucleótido de 21 nucleótidos, mientras que golodirsén posee 25 (81).

Aunque empezó a estudiarse desde el 2013 por la empresa farmacéutica Nippon Shinyaku y recibió su aprobación aún el 20 de marzo del 2020 en Japón a dosis de 20, 40 y 80 mg/kg por semana mediante infusión intravenosa (82). En Estados Unidos se aprobó su uso el 12 de agosto del 2020 a la empresa NS Pharma Inc a dosis de 40 y 80 mg/kg por semana mediante infusión intravenosa siendo el segundo fármaco aprobado en dicho país, después del golodirsén (79). Sin embargo, su permanencia está supeditada a los nuevos resultados de ensayos clínicos confirmatorios pues los estudios completados hasta el momento corresponden a estudios clínicos exploratorios fase I y II.

Justificación de la pregunta

La omisión de exones como terapias génicas parece ser una opción beneficiosa en pacientes con DMD susceptibles a la omisión del exón 53 aunque con desenlaces primarios biológicos (80). El viltolarsén ya se ha aprobado en dos países. Sin embargo, su aplicabilidad puede ser un desafío, sobre todo, en países de bajos ingresos. Por ello, el GEG decidió incorporar la pregunta con el objetivo de contar con la mejor evidencia disponible para recomendar o no el uso de este medicamento en nuestro país considerando su disponibilidad, el riesgo/beneficio y el costo que implica.

Búsqueda de revisiones sistemáticas y/o estudios primarios

Se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS, y de RS publicadas como artículos científicos. Los términos de la búsqueda sistemática realizada en tres bases de datos se explican en el **Anexo N° 6**. No se encontraron guías clínicas basadas en evidencia que respondan a la pregunta clínica planteada ni RS. La lista de estudios excluidos se describe en el **anexo N° 6**.

Se realizó una búsqueda de estudios primarios. La estrategia de la búsqueda sistemática en tres bases de datos, el flujograma y la lista de estudios excluidos a texto completo se detallan en el **Anexo N° 6**. Luego de la evaluación a texto completo, se seleccionaron 3 estudios clínicos exploratorios fase I/II. Las características de dicho estudio se detallan a continuación.

Estudio	Metodología/ Número de pacientes	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados	Observaciones
Clemens, 2020 (83)	- Estudio clínico exploratorio fase II - Total: 16 2 brazos de pacientes que recibieron viltolarsén IV a dosis de 40mg/kg/semana y 80mg/kg/semana.	Eventos adversos, porcentaje de la omisión del exón 53, porcentaje de fibras musculares positivas, porcentaje de distrofina normal, <i>desenlaces de funcionalidad</i> .	Resultados publicados hasta la semana 25 de seguimiento.
Komaki, 2018 (84)	- Estudio clínico exploratorio fase I. - Total: 10 3 brazos de pacientes que recibieron viltolarsén IV a dosis de 1.25mg/kg/semana,	Eventos adversos, porcentaje de la omisión del exón 53, porcentaje de fibras musculares positivas, porcentaje de distrofina normal.	Resultados publicados hasta la semana 12 de seguimiento.

	5mg/kg/semana y 20mg/kg/semana .		
Komaki, 2020 (85)	- Estudio clínico exploratorio fase I y II - Total: 16 2 brazos de pacientes que recibieron viltolarsen IV a dosis de 40mg/kg/semana y 80mg/kg/semana.	Eventos adversos, porcentaje de la omisión del exon 53, porcentaje de fibras musculares positivas, porcentaje de distrofina normal, <i>desenlaces de funcionalidad</i> .	Resultados publicados hasta la semana 12 y 24 de seguimrnto.

Adicionalmente, se revisó la página *Clinicaltrials.gov* con los términos “viltolarsen”, “NS-065/NCNP-01”, “NS 065”, “NCNP-01” y “VILTEPSO” con fecha de búsqueda 08/02/2021. Se hallaron 7 protocolos, de los cuales 4 protocolos en curso fueron de ensayos clínicos de fase II/III (NCT04060199, NCT03167255, NCT04687020, NCT04337112) y 3 protocolos correspondieron a los estudio clínico exploratorio fase I/II incluidos en la búsqueda de estudios primarios (NCT02740972, JapicCTI-163291, NCT02081625).

Se realizó la evaluación de riesgo de sesgos mediante el instrumento de Cochrane (**Anexo N° 7**).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
8.1	Pacientes con DMD susceptibles a la omisión del exón 53	Viltolarsen/placebo o corticoide	Mortalidad, mejora de la función motora, respiratoria, calidad de vida, eventos adversos, etc

Resumen de la evidencia

La tabla SOF se describe en el **Anexo N° 8**.

PICO 8: Viltolarsen más corticoide versus corticoide solo

Para responder a la PICO 8 se incluyeron 3 estudios clínicos exploratorios fase I/II. Sin embargo, tuvieron diferente dosis de intervención y/o tiempo de seguimiento, por lo que, no se pudieron meta-analizar sus resultados.

Desenlaces primarios biológicos:

- Nivel de la expresión de distrofina medido por western blot (% de distrofina normal)***

A partir de 3 estudios (n=42 pacientes), se concluyó que hubo un incremento significativo en la razón de distrofina/espectrina en el sarcolema después del tratamiento en 7/10 pacientes (p<0.05) (Komaki2018) y 11/16 pacientes (p<0.05) (Komaki2020). Un tercer estudio halló un incremento de 5,7% (DE:2.4%) en la cohorte de 40mg/kg y del 5,9% (DE 4.5%) en la cohorte de 80mg/kg pero no se declaró la significancia estadística. (Clemens2020) (**calidad de la evidencia muy baja**).

- Porcentaje de fibras musculares positivas para distrofina***

A partir de 3 estudios (n=42 pacientes), se concluyó hubo un aumento en el porcentaje de miofibras de 14.3% (DE 7.8%) en el grupo de 40mg/kg y 34.8% (DE 20.4%) en el grupo de 80mg/kg (Clemens2020). Dos pacientes mostraron un incremento en el número de fibras positivas de distrofina con la dosis de 20mg/kg sin detallar significancia estadística. (Komaki2018). En Komaki2020 no se evidencia significancia estadística. **(calidad de la evidencia muy baja)**.

- **Porcentaje de la omisión del exon 53 medido por RCP-TI**

A partir de 3 estudios (n=42 pacientes), se concluyó que hubo un aumento en el nivel de omisión del exón 53 en dos estudios para la dosis de 40 mg/kg (de 17.4% a 28%) y para 80mg/kg (de 43.9% a 49.7%) (Komaki2020 y Clemens2020). 6/10 pacientes mostraron incremento a dosis de 5 y 20mg/kg ($p<0.05$) (Komaki2018). **(calidad de la evidencia muy baja)**.

- **Eventos adversos**

A partir de 3 estudios (n=42 pacientes), se concluyó que entre el 80-100% de participantes presentaron EA ninguno de los cuales fue serio ni implicó que los participantes abandonaran el estudio. Los EA más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior y se resolvieron con sintomáticos. **(calidad de la evidencia muy baja)**.

Desenlaces secundarios de funcionalidad:

- **Prueba de caminata de 6 minutos:**

A partir de 2 estudios (n=32 pacientes), se concluyó que la prueba de caminata de 6 minutos fue de 28.9 metros (viltolarsen) y -65.3 metros (control), $p=0.047$ (Clemens2020) a las 25 semanas. En otro estudio se reportó una disminución en la prueba de caminata de 6 minutos a las 24 semanas, pero no se hizo explícito valor exacto del cambio ni significancia estadística. (Komaki2020) **(calidad de la evidencia muy baja)**.

- **Tiempo para caminata/correr 10 metros:**

A partir de 2 estudios (n=32 pacientes), se concluyó que la velocidad en el tiempo para correr/caminar 10 m fue de 0.23 m/s (viltolarsen) y -0.04 m/s (control) a las 25 semanas, $p=0.003$ a las 25 semanas. (Clemens2020) En otro estudio se reportó una disminución del tiempo a las 24 semanas, pero no se hizo explícito valor exacto del cambio ni significancia estadística. (Komaki2020) **(calidad de la evidencia muy baja)**.

- **Tiempo para caminata/correr 10 metros:**

A partir de 2 estudios (n=32 pacientes), se concluyó que el tiempo para estar de pie desde supino fue de -0,19 s para viltolarsen y 0,66s para control ($p=0.04$) a las 25 semanas (Clemens2020). En otro estudio se encontró una disminución en el tiempo para estar de pie desde supino a las 24 semanas pero no se reportó valor exacto del cambio ni significancia estadística. (Komaki2020) **(calidad de la evidencia muy baja)**.

De la evidencia a la decisión

La matriz EtD para las recomendaciones se colocan en el **Anexo N° 9**.

Prioridad:

-
- El GEG-Local consideró que es importante estar a la expectativa de una nueva terapia curativa para el DMD que pueda iniciarse oportunamente para lograr preservar la función motora y funcionalidad de los pacientes.
 - **Conclusión:** El GEG-local consideró que el problema es una prioridad.

Efectos deseables:

- El comité las variables funcionales son las que permiten valorar la importancia de los efectos deseables. Entre ellas el test funcional de caminata es el que reporta mejores resultados a favor del tratamiento. El tamaño de muestra de los pacientes en seguimiento sometidos al uso de esta molécula es aún muy pequeño como para reconocer la ocurrencia de resultados de eficacia.
- **Conclusión:** El El GEG-local consideró que los efectos deseados fueron pequeños.

Efectos no deseables:

- El comité consideró que el tamaño de muestra fue muy pequeño como para reconocer la ocurrencia de EA.
- **Conclusión:** El El GEG-local consideró que los efectos no deseados aún no son totalmente conocidos.

Certeza de la evidencia:

- Debido al riesgo de sesgo de los estudios, a los desenlaces subrogados estudiados y al pequeño tamaño muestral.
- **Conclusión:** El GEG-local consideró la certeza de la evidencia como **muy baja**

Valores:

El GEG-local consideró que posiblemente exista una incertidumbre o variabilidad importante de cuánto valoran los pacientes los resultados del estudio incluido.

Balance de efectos

- El GEG-Local consideró las variables funcionales son las que permiten valorar la importancia de los efectos deseables. Entre ellas el test funcional de caminata es el que reporta mejores resultados a favor del tratamiento. El tamaño de muestra de los pacientes en seguimiento sometidos al uso de esta molécula es aún muy pequeño como para reconocer la ocurrencia de resultados de eficacia.
- **Conclusión:** GEG-Local consideró que el balance de efectos deseables y no deseables probablemente sea a favor de la intervención

Recursos requeridos: El GEG-local consideró que los requisitos de recursos (costos) aún no son conocidos

Certeza de la evidencia de los recursos necesarios: No se incluyeron estudios

Análisis costo-efectividad: No se incluyeron estudios

Equidad: El GEG-Local consideró que:

- El elevado costo del medicamento podría generar brechas de tratamiento. Sin embargo una decisión sobre el tratamiento se podría valorar caso por caso.

Conclusión: El GEG-Local consideró que la equidad sanitaria podría ser variable

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que la aceptabilidad aún no es conocida

Factibilidad: El GEG-Local consideró que la aceptabilidad sería variada

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la evidencia aún es insuficiente para establecer la dirección de una recomendación a favor del uso del eteplirsén. Por lo tanto, el GEG-Local no formuló una **recomendación ni a favor ni en contra** para Vitrolarsén, siendo un comité de expertos el encargado de evaluar de manera individualizada el inicio del tratamiento con esta molécula.
- **Fuerza de la recomendación (certeza):** El estudio incluido presenta un serio riesgo de sesgo, imprecisión por el tamaño muestral y evidencia indirecta por los desenlaces subrogados. Por ello, el GEG-Local decidió formular una **recomendación de tipo buena práctica clínica**.

Consideraciones de implementación:

No establecidas

Recomendación y Puntos de buena práctica clínica

Puntos de buena práctica clínica:

- 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 vitrolarsén más corticoesteroides requiere una decisión oportuna a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada.

i. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una validez de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión 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, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

j. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica

Los indicadores de evaluación y monitoreo de la GPC serán los siguientes:

Tabla N°12 : Indicadores de evaluación y monitoreo de la GPC-Local

Tema	Indicador	Numerador	Denominador	Valor esperado
Diagnóstico	Proporción de personas con sospecha clínica de DMD/DMB donde se use la prueba de creatinina quinasa (CK)	Personas con sospecha clínica de DMD/DMB en los que se haya usado la prueba de creatinina quinasa (CK)	Total de personas con diagnóstico de DMD/DMB	≥ 80%

Diagnóstico	Proporción de personas diagnosticadas de DMD/DMB usando MLPA.	Personas diagnosticadas de DMD/DMB en los que se hayan usando MLPA	Total de personas con sospecha clínica y laboratorial (CK) de DMD/DMB	≥ 50%
Diagnóstico	Proporción de personas diagnosticadas de DMD/DMB usando Secuenciamiento del gen de distrofina (DMD).	Personas diagnosticadas de DMD/DMB en los que se hayan usando Secuenciamiento del gen de distrofina (DMD).	Total de personas con sospecha clínica y laboratorial (CK) de DMD/DMB negativos a MLPA.	≥ 50%
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas de DMD/DMB que recibieron corticoides.	Personas diagnosticadas de DMD/DMB que hayan recibido corticoides	Total de personas con diagnóstico de DMD/DMB	≥ 80%
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas de DMD con mutación sin sentido que recibieron Ataluren	Personas diagnosticadas de DMD con mutación sin sentido que hayan recibido Ataluren	Total de personas diagnosticadas de DMD con mutación sin sentido	≥ 50%

k. Referencias Bibliográficas

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*. 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*. 2018;142(Supplement 2):S5.
3. 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*. 2017;12(1):79.
4. Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, et al. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*. 2013;8(1):e52512.
5. 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*. 2012;71(3):304-13.
6. 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*. 2013;21(10):1049-53.
7. 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*. 2009;132(Pt 11):3175-86.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
9. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
10. Wells G, Shea B, o Connell DL, Peterson J, Welch, Losos M, et al., editors. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses 2014. 2014.
11. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
12. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2018;23(2):60–3.
13. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
14. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JCT, Fokkema IF, Van Ommen G-JB, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: An overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle & Nerve*. 2006;34(2):135-44.
15. Gao QQ, McNally EM. The Dystrophin Complex: Structure, Function, and Implications for Therapy. *Comprehensive Physiology* 2015. p. 1223-39.
16. Ervasti JM, Ohlendieck K, Kahl SD, Gaver MG, Campbell KP. Deficiency of a glycoprotein component of the dystrophin complex in dystrophic muscle. *Nature*. 1990;345(6273):315-9.
17. Spencer MJ, Croall DE, Tidball JG. Calpains Are Activated in Necrotic Fibers from mdx Dystrophic Mice *. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(18):10909-14.

-
18. 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*. 2009;15(3):325-30.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Houang EM, Sham YY, Bates FS, Metzger JM. Muscle membrane integrity in Duchenne muscular dystrophy: recent advances in copolymer-based muscle membrane stabilizers. *Skeletal Muscle*. 2018;8(1):31.
 22. Ozawa E, Hagiwara Y, Yoshida M. Creatine kinase, cell membrane and Duchenne muscular dystrophy. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1999;190(1):143-51.
 23. Strandberg K, Ayoglu B, Roos A, Reza M, Niks E, Signorelli M, et al. Blood-derived biomarkers correlate with clinical progression in Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2020;7(3):231-46.
 24. Govoni A, Magri F, Brajkovic S, Zanetta C, Faravelli I, Corti S, et al. Ongoing therapeutic trials and outcome measures for Duchenne muscular dystrophy. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013;70(23):4585-602.
 25. Saito T, Kawai M, Kimura E, Ogata K, Takahashi T, Kobayashi M, et al. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27(2):107-14.
 26. Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(7):1043-51.
 27. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988;240(4857):1285–93.
 28. Rao M, Sindhav G, Mehta J. Duchenne/Becker muscular dystrophy: A report on clinical, biochemical, and genetic study in Gujarat population, India. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014;17:303 - 7.
 29. Burch PM, Pogoryelova O, Goldstein R, Bennett D, Guglieri M, Straub V, et al. Muscle-Derived Proteins as Serum Biomarkers for Monitoring Disease Progression in Three Forms of Muscular Dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2015;2(3):241-55.
 30. Pai M, Yeung CHT, Akl EA, Darzi A, Hillis C, Legault K, et al. Strategies for eliciting and synthesizing evidence for guidelines in rare diseases. *BMC Medical Research Methodology*. 2019;19(1):67.
 31. Pai M, Iorio A, Meerpohl J, Taruscio D, Laricchiuta P, Mincarone P, et al. Developing methodology for the creation of clinical practice guidelines for rare diseases: A report from RARE-Bestpractices. *Rare Dis*. 2015;3(1):e1058463.
 32. Dey S, Senapati AK, Pandit A, Biswas A, Guin DS, Joardar A, et al. Genetic and clinical profile of patients of Duchenne muscular dystrophy: Experience from a tertiary care center in Eastern India. *Indian Pediatrics*. 2015;52(6):481-4.
 33. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *Journal of Neurology*. 2011;258(9):1610-23.
 34. Hamida MB, Miladi N, Turki I, Zaiem H. Duchenne muscular dystrophy in Tunisia: A clinical and morphological study of 77 cases. *Journal of the Neurological Sciences*. 1992;107(1):60-4.
 35. Shukla G, Bhatia M, Sarkar C, Padma MV, Tripathi M, Jain S. Muscular dystrophies and related skeletal muscle disorders in an Indian population – a prospective correlative study. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2004;11(7):723-7.

-
36. Kim Eun Young LJWSMRCWAKSWOHJ. Correlation of Serum Creatine Kinase Level With Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(2):306-12.
 37. Al-Ghamdi F, Darras BT, Ghosh PS. Spectrum of Neuromuscular Disorders With HyperCKemia From a Tertiary Care Pediatric Neuromuscular Center. *Journal of Child Neurology*. 2018;33(6):389-96.
 38. Zhang Y, Huang J-J, Wang Z-Q, Wang N, Wu Z-Y. Value of muscle enzyme measurement in evaluating different neuromuscular diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(3):520-4.
 39. Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, Passos-Bueno MR, Bortolini ER, Pavanello RdCM, et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *Journal of the Neurological Sciences*. 1991;102(2):190-6.
 40. Zatz M, Shapiro LJ, Campion DS, Oda E, Kaback MM. Serum pyruvate-kinase (PK) and creatine-phosphokinase (CPK) in progressive muscular dystrophies. *Journal of the Neurological Sciences*. 1978;36(3):349-62.
 41. McMillan HJ, Gregas M, Darras BT, Kang PB. Serum Transaminase Levels in Boys With Duchenne and Becker Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 2011;127(1):e132–e6.
 42. Shaw RF, Pearson CM, Chowdhury SR, Dreifuss FE. Serum Enzymes in Sex-Linked (Duchenne) Muscular Dystrophy. *Archives of Neurology*. 1967;16(2):115-22.
 43. Zellweger H, Durnin R, Simpson J. THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SERUM ENZYMES AND ELECTROCARDIOGRAM IN VARIOUS MUSCULAR DYSTROPHIES. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1972;48(1):87-101.
 44. Mercedes Álvarez Leal PMHSJAP-Z. Diagnóstico diferencial entre distrofia muscular de Becker y Duchenne. (454-458).
 45. Rodríguez-Cruz M, Almeida-Becerril T, Atilano-Miguel S, Cárdenas-Conejo A, Bernabe-García M. Natural History of Serum Enzyme Levels in Duchenne Muscular Dystrophy and Implications for Clinical Practice. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2020;99(12).
 46. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
 47. 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. *Clinica Chimica Acta*. 2019;491(January):66-73.
 48. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne muscular dystrophy: From diagnosis to therapy. *Molecules*. 2015.
 49. Sellner LN, Taylor GR. MLPA and MAPH: new techniques for detection of gene deletions. (1098-1004 (Electronic)).
 50. 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;18(5):561-4.
 51. Muzzey D, Evans EA, Lieber C. Understanding the Basics of NGS: From Mechanism to Variant Calling. *Current Genetic Medicine Reports*. 2015;3(4):158-65.
 52. Fernandez-Marmiesse A, Gouveia S, Couce ML. NGS Technologies as a Turning Point in Rare Disease Research , Diagnosis and Treatment. *Current Medicinal Chemistry*. 2017;25(3):404-32.
 53. 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. *JBJS*. 2013;95(12).
 54. Griggs RC, Moxley RT, III, 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. *Archives of Neurology*. 1991;48(4):383-8.

-
55. 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. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(24):1592-7.
 56. S Spuler AGE. Unexpected sarcolemmal complement membrane attack complex deposits on nonnecrotic muscle fibers in muscular dystrophies. 1998;50(1):41-6.
 57. Sklar RM, Brown RH. Methylprednisolone increases dystrophin levels by inhibiting myotube death during myogenesis of normal human muscle in vitro. *Journal of the Neurological Sciences*. 1991;101(1):73-81.
 58. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, Berardinelli A, Gorni K, Orcesi S, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*. 2000;23(9):1344-7.
 59. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2016;86(5):465–72.
 60. Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, Cnaan A, McDonald CM, Viswanathan V, et al. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2011;77(5):444–52.
 61. Fenichel GM, Mendell JR, Moxley RT, III, Griggs RC, Brooke MH, Miller JP, et al. A Comparison of Daily and Alternate-Day Prednisone Therapy in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *Archives of Neurology*. 1991;48(6):575-9.
 62. 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(4):386-91.
 63. Matthews EBRKTJF, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(5).
 64. Agboola F, Lin GA, Fluetsch N, Walton SM, Rind DM, Pearson SD. The effectiveness and value of deflazacort and exon-skipping therapies for the management of duchenne muscular dystrophy. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. 2020;26(4):361-6.
 65. 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(20):2123-31.
 66. McDonald CM, Sajeev G, Yao Z, McDonnell E, Elfring G, Souza M, et al. Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression rates in recent multicenter clinical trials. *Muscle & Nerve*. 2020;61(1):26-35.
 67. Rahman Mm HMMMBABNBHA. Prednisolone in Duchenne muscular dystrophy. 2000;27(1):35-42.
 68. 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(6):1001-7.
 69. Karimzadeh P, Ghazavi A. Comparison of Deflazacort and Prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy. *Iran J Child Neurol*. 2012;6(1):5-12.
 70. Campbell CA-O, Barohn RJ, Bertini E, Chabrol B, Comi GP, Darras BT, et al. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. (2042-6313 (Electronic)).
 71. Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tulinius M, Buccella F, Morgenroth LP, et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. (2042-6313 (Electronic)).
 72. Lim KR, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. (1177-8881 (Electronic)).
 73. Verhaart IEC, Aartsma-Rus A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(7):373-86.
 74. Robinson-Hamm JN, Gersbach CA. Gene therapies that restore dystrophin expression for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Human Genetics*. 2016;135(9):1029-40.
 75. Heo YA. Golodirsen: First Approval. *Drugs*. 2020;80(3):329-33.

-
76. Sarepta T. Sarepta Therapeutics announces FDA approval of Vyondys 53™ (golodirsen) injection for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD) in patients amenable to skipping exon 53. 2019.
 77. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat.* 2015;36(4):395-402.
 78. Frank DE, Schnell FJ, Akana C, El-Husayni SH, Desjardins CA, Morgan J, et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2020;94(21):e2270–e82.
 79. Food US, Drug A. FDA Approves Targeted Treatment for Rare Duchenne Muscular Dystrophy Mutation. 2020 2020/08/12.
 80. Anwar S, Yokota T. Golodirsen for Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today (Barc).* 2020;56(8):491-504.
 81. Sun C, Shen L, Zhang Z, Xie X. Therapeutic strategies for duchenne muscular dystrophy: An update. *Genes.* 2020;11(8):1-25.
 82. Dhillon S. Viltolarsen: First Approval. *Drugs.* 2020;80(10):1027-31.
 83. Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, Harper AD, Mah JK, Smith EC, et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):982-91.
 84. Komaki H, Nagata T, Saito T, Masuda S, Takeshita E, Sasaki M, et al. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med.* 2018;10(437).
 85. Komaki H, Takeshima Y, Matsumura T, Ozasa S, Funato M, Takeshita E, et al. Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients: A phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(12):2393-408.